

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting: <https://reachmd.com/programs/cme/current-standards-and-future-opportunities-for-adcs-in-advancedmetastatic-triple-negative-breast-cancer/14551/>

Released: 12/22/2022

Valid until: 12/22/2023

Time needed to complete: 30 minutes

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Current Standards and Future Opportunities for ADCs in Advanced/Metastatic Triple-Negative Breast Cancer

Presentador:

Bienvenidos a CME en ReachMD. Prova Education coordina esta actividad llamada «Estándares vigentes y oportunidades futuros para los ADC en cáncer de mama triple negativo avanzado/metastático».

Antes de comenzar, asegúrese de revisar las declaraciones de profesionales y la información sobre apoyo comercial, además de los objetivos de aprendizaje.

[CAPÍTULO 1]

Dr. Gradishar:

Los fármacos inmunoconjugados [ADC] han transformado el tratamiento del cáncer de mama triple negativo con un ADC homologado para este fin y otros en desarrollo. ¿Están preparados para cambiar el enfoque del tratamiento?

Estamos en CME en ReachMD y yo soy el Dr. Bill Gradishar. Hoy aquí conmigo se encuentran la Dra. Hope Rugo y el Dr. Javier Cortés.

Dra. Rugo:

Muchas gracias por invitarme.

Comencemos. Bill, para dar inicio a este curso que se dicta en capítulos, ¿puedes contarnos qué dicen las guías de la NCCN sobre el cáncer de mama metastático triple negativo y la secuenciación de ADC o fármacos inmunoconjugados? Como director del Comité de Mama de la NCCN, sé que están muy involucrados tanto en respetar las guías como en mantenerlas lo más actualizadas posible para todo el mundo.

Dr. Gradishar:

Gracias, Hope. Como saben, ambos estamos muy involucrados en esta iniciativa de desarrollar guías fundamentadas en evidencia. Las guías de la NCCN, si uno las examina en el área de cáncer de mama triple negativo, todavía vemos que se emplea un poco de quimioterapia. Pero ahora advertimos la llegada de otros agentes, incluso sacituzumab govitecán, como una opción, especialmente en pacientes que han progresado tras haber recibido un tratamiento previo con quimioterapia. También está la posibilidad de usar otros agentes en ciertas situaciones, como inhibidores de PARP, en caso de que una paciente presente una mutación del gen BRCA. Obviamente, si las pacientes tienen cáncer de mama metastático PD-L1-positivo, consideramos la inmunoterapia como opción, un área en la que han trabajado mucho. Luego, por supuesto, en ciertas pacientes, que trataremos más adelante, puede haber evidencias de que incluso trastuzumab deruxtecan podría jugar un rol en ciertas pacientes con enfermedad HER2-bajo.

Nuevamente, pienso que estamos ante el desarrollo de muchos agentes diferentes que han aparecido en los últimos dos años. Si bien la quimioterapia sigue siendo fundamental, tenemos nuevos agentes que pueden dar esperanza a las pacientes.

Dra. Rugo:

Sí, qué interesante. Me refiero a que pensamos durante un tiempo que, de alguna manera, habíamos llegado al techo con la

quimioterapia tras la homologación de eribulina, y luego la aparición de datos que sugerían que eribulina era mejor que capecitabina para el cáncer de mama triple negativo en tratamientos de segunda línea y más altos. Ahora, contamos con estos nuevos fármacos inmunoconjugados y la inmunoterapia, junto con los inhibidores de PARP. Todo esto sucedió desde la publicación inicial del estudio EMBRACE, y los datos posteriores que analizan eribulina comparado con capecitabina. Por lo tanto, de alguna manera, hemos superado ese techo y creo que continuamos avanzando a medida que comprendemos dónde usar los ADC, aplicándolos antes, formulando nuevos ADC y también usando inhibidores de PARP en estadios más tempranos para probarlos y comprender mejor su uso.

Por otra parte, el campo de la inmunoterapia es inmenso; si bien el porcentaje de pacientes que se benefician ahora con positividad PD-L1 es relativamente reducido, se está trabajando mucho para ampliar ese número mediante combinaciones e incluso con miras a ir más allá de la enfermedad triple negativa.

En el capítulo 2, analizaremos el empleo de los ADC para tratar el cáncer de mama triple negativo en más profundidad. Así que sigan atentos.

[CAPÍTULO 2]

Dr. Gradishar:

Bienvenidos nuevamente. Recién hablábamos de las guías de la NCCN para el empleo de ADC en cáncer de mama metastásico triple negativo. Ahora vamos a analizar su utilización en el tratamiento.

Hope, ¿puedes comenzar analizando el empleo de sacituzumab govitecán en el cáncer de mama metastásico triple negativo?

Dra. Rugo:

Absolutamente. Se trata de un área tan interesante porque de alguna manera fue nuestra primera quimioterapia no estándar homologada, pero sigue siendo quimioterapia para tratar el cáncer de mama triple negativo. Además, nos han motivado tanto estos nuevos fármacos y su capacidad no solo de mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la respuesta; sino también la supervivencia general.

Sacituzumab govitecán es un fármaco inmunoconjugado dirigido a Trop-2; lo que significa que el anticuerpo está dirigido a Trop-2. Hay un conector con estabilidad plasmática, que no se diluye en la circulación y una toxina, que es el metabolito activo de irinotecán, un inhibidor de topoisomerasa 1. Esta nueva generación de ADC es muy interesante. Algunos, los dos agentes homologados actualmente, tienen una alta proporción fármaco-anticuerpo, o DAR, de 7,5 en el caso de sacituzumab govitecán a 1, lo que significa que hay un montón de toxinas en cada anticuerpo. Sin embargo, hay ADC más nuevos que son bastante activos y tienen proporciones fármaco-anticuerpo más bajas; por lo tanto, no está todo dicho sobre la actividad de estos fármacos.

Sacituzumab govitecán primero se investigó en un estudio marco, esencialmente, donde se trató un número de diferentes cánceres y subconjuntos de cáncer de mama con sacituzumab govitecán en el tratamiento de línea tardía. En 108 pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo refractario, que habían recibido efectivamente muchas terapias anteriores, una mediana de 3 líneas de terapia previa para enfermedad con metástasis, un margen de 2 a 10, algunas de ellas debieron tener enfermedad con receptor hormonal positivo, la tasa de respuesta fue de alrededor de un tercio, 33 %. Además, la tasa de beneficio clínico fue muy alta, y la supervivencia libre de progresión fue bastante notable en esta población de pacientes. La toxicidad más común observada fue neutropenia y, en cierta medida, diarrea. Por lo tanto, lo tuvimos en cuenta cuando se diseñó el estudio confirmatorio de fase 3. Puesto que se trata de una necesidad insatisfecha, desde este estudio inicial de fase 1/2, sacituzumab [govitecán] tuvo una homologación acelerada para cáncer de mama metastásico triple negativo tratado previamente.

Y ASCENT condujo a la homologación final. Este ensayo utilizó pacientes al azar con cáncer de mama metastásico triple negativo, que habían recibido como mínimo una quimioterapia anterior para enfermedad avanzada; siempre que hubieran recibido tratamiento en la etapa temprana. Aquellas que no habían recibido tratamiento previo tenían que haber recibido al menos dos terapias anteriores. Se eligieron las pacientes al azar para recibir sacituzumab, que se prescribe en el día 1 y día 8 cada tres semanas, en comparación con la quimioterapia, a elección del médico. Se tomó un total de 529 pacientes al azar. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de progresión en pacientes que no presentaban metástasis cerebral. Hubo un número reducido de pacientes que presentaba metástasis cerebral estable que se incluyó en la población, pero sabemos que eso no garantiza un buen pronóstico. Por lo tanto, el criterio de valoración principal excluyó a esas pacientes, aunque se incluyeron en los criterios secundarios.

Alrededor de la mitad de las pacientes en este ensayo recibieron eribulina, que considero que es un buen punto de comparación, puesto que los datos derivados de EMBRACE y otros estudios de eribulina, lo dan como el tratamiento preferido por los médicos. El número promedio de regímenes anteriores, incluso enfermedad en etapa temprana, fue de 4, con 88 % de pacientes con enfermedad visceral. Como ahora todos sabemos, la supervivencia libre de progresión y general mejoró sustancialmente en pacientes que

recibieron sacituzumab en comparación con aquellas que recibieron el tratamiento elegido por el médico. Fue muy notable. La supervivencia libre de progresión media fue de solo 1,7 meses con quimioterapia estándar y de 5,6 meses con sacituzumab, un cociente de riesgo de [0,41]. Lo que representa más de un 60 % de mejora relativa. Y la supervivencia global también mejoró. Estos datos se actualizaron recientemente en la ASCO de este año, 2022, con casi el doble de supervivencia general, de 6,7 a 12,1 meses, con un cociente de riesgo de 0,48, un 52 % de mejora en la supervivencia. Muy alentador.

Siento que hay varias cosas que queremos analizar cuando observamos estos resultados notables y sabemos que vamos a emplear agentes en pacientes con tratamiento de segunda línea, y algunos incluso tratamos pacientes en la primera línea, que han tenido recurrencias muy rápidas, lo cual es seguro y eficaz en función de diferentes características que podrían acrecentar el riesgo.

Vemos en los datos que presentó prolijamente Kevin Kalinsky, que el impacto de sacituzumab fue similar ya sea que se tuviera menos de 65 años, 65 o más. Observamos una toxicidad similar al ensayo original de fase 1/2 con presencia de neutropenia y diarrea como los efectos más comunes. La neutropenia parece relacionarse con la cantidad de tratamientos recibidos antes y, por supuesto, con el metabolismo, y se puede manejar, según mi experiencia, con factores de crecimiento. Solo se debe prestar atención al caso y estar atento a los riesgos. La diarrea de grado 3 se produce en un 9 % a un 10 % de las pacientes. En estas pacientes, una reducción de la dosis o una terapia antidiarreica, según el caso, funciona bien para manejar la toxicidad. Las demás toxicidades que encontré se manejan muy bien; varias pacientes también tuvieron alopecia. Hay estudios que consideran el enfriamiento del cuero cabelludo para ver si se puede prevenir la alopecia que produce sacituzumab, que, según mi experiencia, funciona bastante bien.

Dr. Cortés:

Como sabemos y lo dijo anteriormente Hope, creo que los datos sobre sacituzumab govitecán en cáncer de mama triple negativo fueron tan alentadores que todos estamos esperando la próxima generación de ADC para abordar esta enfermedad. En San Antonio 2021 conocimos las grandes noticias de datopotamab-DXd, el nuevo fármaco inmunoconjugado, también contra Trop-2. Estos datos provienen de un estudio de fase 1 en diferentes tipos de tumores, incluso cáncer de pulmón de células no pequeñas, muchos tipos de tumores, cáncer de mama triple negativo, y cáncer de mama HER2 negativo con receptor hormonal positivo. En cáncer de mama triple negativo, trataron cerca de 44 pacientes, con varios tratamientos previos. La mediana de terapias en el tratamiento metastásico fue de 3. Es interesante resaltar que una cantidad significativa de pacientes recibieron 3 o más. Con respecto a los efectos adversos, es importante destacar que no se informó ningún caso de EPI (enfermedad pulmonar intersticial)/neumonitis relacionada con el fármaco, y la tasa de respuesta general fue simplemente sorprendente: 34 %, es decir 15 de 44 pacientes manifestaron respuesta. En el caso de aquellas pacientes que no recibieron tratamiento previo con inhibidor de TOPO 1, obviamente basado en ADC, la tasa de respuesta general fue del 52 %. Muy alta actividad, también con datopotamab deruxtecan, en el cáncer de mama triple negativo, con énfasis en el rol de anti-Trop2, inmunoconjugado en TNBC (cáncer de mama triple negativo).

Dr. Gradishar:

Pienso que los comentarios de Hope y de Javier destacan el hecho de que vamos a tener, en el corto plazo, probablemente varios ADC disponibles para tratar pacientes con cáncer de mama triple negativo. Uno de los desafíos es comprender cuál es la mejor forma de secuenciar estos fármacos y si tendrán o no una eficacia similar según la secuencia en la que se empleen. Esto es todo con respecto a las investigaciones en curso.

En el próximo análisis en el capítulo 3, vamos a tratar los efectos adversos porque afectan la decisión de cómo elegimos los diferentes agentes disponibles, y puede hacer que uno resulte más atractivo que el otro según el paciente.

En el capítulo 3, hablaremos del control de los efectos adversos con ADC. Así que sigan atentos.

[CAPÍTULO 3]

Dr. Gradishar:

Para aquellos que se incorporen ahora, están escuchando CME en ReachMD. Soy el Dr. Bill Gradishar y aquí conmigo está la Dra. Hope Rugo y el Dr. Javier Cortés. Vamos a tratar sobre la utilización de ADC en cáncer de mama metastásico triple negativo.

Bienvenidos nuevamente. Tras conocer los ADC en desarrollo para el cáncer de mama metastásico triple negativo, ahora pasemos a la gestión de los efectos adversos relacionados con estos fármacos.

Hope, ¿cuáles son los efectos adversos comunes vistos con los ADC en cáncer de mama metastásico triple negativo?

Dra. Rugo:

Es una pregunta interesante porque, por supuesto, depende del ADC. Uno de los puntos interesantes que surge es que la toxicidad que se ve en los nuevos fármacos inmunoconjugados, llamados de segunda generación o ADC, parece que no solo se relaciona con la toxina, la proporción fármaco-anticuerpo o el anticuerpo. Parece que existe alguna combinación de la liberación de la toxina misma con

el anticuerpo, y la cantidad de moléculas, las toxinas por anticuerpo. Esto por el momento no se comprende bien.

En el caso de sacituzumab govitecán, hemos advertido neutropenia como la toxicidad más común. Esto se puede controlar bastante bien con factores de crecimiento. Hablo con mucha gente sobre el control de la neutropenia regularmente. El fármaco, como saben, se administra el día 1 y el día 8 cada 3 semanas. En el estudio de fase 3, para evitar problemas importantes con neutropenia, se requiere un recuento de glóbulos blancos de 1500 para comenzar cada ciclo. Pero ahora que lo estamos utilizando como una práctica clínica estándar, yo tomo un recuento de glóbulos blancos de 1000, porque es el valor que usamos para todos los demás fármacos. Pero somos bastante estrictos en cuanto a los factores de crecimiento. Utilizamos filgrastim en el día 3 después del día 1, y luego en el día 11 o día 10, después del día 8, según el paciente. Algunas personas han utilizado pegfilgrastim o filgrastim de larga duración después del día 8 para prevención de alguna neutropenia retardada, y no prescriben ningún factor de crecimiento después del día 1. Esto les permite utilizar el dispositivo incorporado en el cuerpo si lo desean. En mi experiencia, ambos enfoques funcionan muy bien. En ocasiones terminamos dando 2 dosis de filgrastim después de cada infusión y, por supuesto, también se puede reducir la dosis.

En el caso de la diarrea, que es la siguiente toxicidad más común, el problema principal es utilizar tratamientos antidiarreicos e informar a los pacientes de inmediato lo antes posible. Esto es realmente fundamental. Cuando observamos el metabolismo del metabolito activo, el SN-38, encontramos que no importa que metabolice lento en términos de diarrea, solo neutropenia, que no se esperaba. En el caso de diarrea, lo que generalmente he hecho es informar a las pacientes, pedirles que me llamen si tienen más que una diarrea mínima de grado 2 para que utilicen medicación antidiarreica. Y si tienen mucha diarrea, reducimos la dosis. La diarrea de grado 3 en general, para mí, es un disparador para reducir la dosis porque significa que esas pacientes están recibiendo mucha medicación y son inusualmente sensibles en un modo que no podemos medir bien.

De lo contrario, también informamos a las pacientes acerca del riesgo de alopecia, y muchas usan enfriamiento del cuero cabelludo. Hay un estudio en curso en Dana-Farber, que investiga la eficacia del enfriamiento del cuero cabelludo con ADC. Este punto también es interesante.

Por último, pienso que las náuseas también representan un problema con muchos de los fármacos que prescribimos. Mi experiencia con sacituzumab es que es muy sencillo de controlar. Es de mínimo a moderadamente emetogénico. Prescribimos medicamentos para las náuseas, algunos medicamentos de rescate. El medicamento de rescate que prefiero en este momento es olanzapina, el antipsicótico. Lo prescribimos en dosis muy bajas, 2,5 mg antes de ir a dormir, pero se puede incrementar hasta 5 o 10 mg. Está listado en las guías de las NCCN. Es un buen método para los primeros 2 o 3 días como prevención de las náuseas.

Pero esas no son las únicas toxicidades que vemos con los fármacos inmunoconjugados. Otros fármacos inmunoconjugados, que utilizan un inhibidor de topoisomerasa, deruxtecan, se han asociado con toxicidades muy diferentes. Para más náuseas, por ejemplo, náuseas retardadas, nuevamente, olanzapina funciona bien, sin neutropenia o mínima o citopenias.

Uno de los ADC, el ADC Trop-2 experimental que acabamos de conocer en el último capítulo, que causa estomatitis, que se puede controlar con un enjuague bucal con esteroides que utilizamos con everolimus.

Se trata de fármacos muy diferentes y algunos de estos ADC que usan deruxtecan como toxina se asocian con enfermedades pulmonares intersticiales. Esto también es interesante. No sabemos a qué se debe. No sucede con sacituzumab.

Por último, hay incluso otro ADC experimental contra HER3 que causa trombocitopenia; misma toxina, deruxtecan. Claramente se trata de un área muy interesante con los ADC experimentales y que esperamos conocer mejor y comprender más a medida que exploramos los ADC aún más para tratar enfermedades metastásicas.

Dr. Gradishar:

Gracias, Hope, y pienso que lo que esa discusión ilustra realmente es que los oncólogos, cuando encuentran un fármaco nuevo, a menudo se guían con lo que dice el prospecto (paquete) y cómo se realizó el ensayo. La realidad es que una vez que los médicos comienzan a usar el fármaco, comprenden mejor cómo superar los efectos colaterales que sufren los pacientes. Ya sea que se trate de una reducción de la dosis o del empleo de factores de crecimiento, o antieméticos o, en el caso de estomatitis, enjuagues bucales. Son todos asuntos con los que lidian los médicos oncólogos a diario, como con la quimioterapia estándar y otras terapias dirigidas. Pienso que vamos aprendiendo a medida que avanzamos. Desarrollamos un conjunto de habilidades que nos permiten mantener a las pacientes con un fármaco y al mismo tiempo, minimizar, los efectos colaterales que padecen.

Otro efecto colateral que experimentan a menudo las pacientes con enfermedad metastásica y con frecuencia magnificada por ciertas terapias es la fatiga. Debemos reconocer que eso es parte de la experiencia del paciente. Y debemos hacer todo lo posible para minimizar estos tipos de efectos colaterales para mantener la calidad de vida.

En el capítulo 4, abordaremos consideraciones regionales en el tratamiento del cáncer de mama metastásico triple negativo. Así que

sigan atentos.

[CAPÍTULO 4]

Dr. Gradishar:

Bienvenidos nuevamente. Tras analizar la gestión de los efectos adversos relacionados con los ADC en cáncer de mama metastásico triple negativo, vamos a cerrar con la mirada puesta en las consideraciones regionales.

Javier, ¿puedes hablarnos un poco sobre los retos que suponen los análisis fuera de los EE. UU.?

Dr. Cortés:

Pienso que es difícil hablar sobre retos fuera de los Estados Unidos debido a la gran heterogeneidad entre los diferentes países. No solo las diferencias entre los biomarcadores que podemos pedir, sino también las diferentes técnicas, incluso la disponibilidad de distintos fármacos. Por ejemplo, en muchos países, el nuevo fármaco inmunoconjugado sacituzumab govitecán no está homologado. En otros, sí. Pienso que es todo una pesadilla. Es una situación muy heterogénea. Pero me gustaría resaltar tres aspectos clave. El primero se relaciona con los biomarcadores, y es importante destacar que, en muchos países, las mutaciones del gen PIK3CA, la línea germinal BRCA1 y las mutaciones del gen BRCA2, y la expresión PD-L1 están disponibles ampliamente, y esto podría ser importante para la práctica clínica. Básicamente, en el campo del cáncer de mama triple negativo, destacaría la expresión PD-L1 para el empleo de la inmunoterapia y las mutaciones de la línea germinal BRCA1 o BRCA2 para el empleo de inhibidores de PARP.

El segundo tiene que ver con todos los biomarcadores con interés clínico potencial, por ejemplo, PALB2, nuevamente, una situación muy heterogénea, en cuanto a este aspecto. Por último, me gustaría mencionar no solo los retos de las pruebas, el acceso a biomarcadores y las evaluaciones, sino también, como dije al comienzo, las homologaciones de los fármacos. Es muy importante puntualizar además del fármaco inmunoconjugado, muchos otros agentes, los inhibidores de PARP, también los enfoques inmunoterapéuticos, y los nuevos datos que hemos visto, por ejemplo, con trastuzumab deruxtecan, en un número reducido de pacientes con cáncer de mama triple negativo y expresión HER2 baja. Esto será algo para considerar si deseamos homogeneizar un poco más la oportunidad de tratamiento para pacientes fuera de los Estados Unidos. No solo estoy hablando de Europa. Estoy hablando, desgraciadamente, de muchos otros países también.

Dr. Gradishar:

Sin duda ha sido una conversación fascinante. Para resumir tantos datos y lo debatido, creo que estamos todos ansiosos acerca de lo prometedores que los ADC pueden ser hasta la fecha, así como los fármacos que están por llegar a los que podremos tener acceso. Creo que uno de los puntos interesantes que debemos reconocer es que cuando pensamos en inmunoterapia, tenemos que hacer pruebas para determinar si una paciente es PD-L1 positiva o no a fin de decidir si reúne los requisitos para la terapia. En contraste con los ADC hasta la fecha, no necesitamos saber el nivel presente puesto que en el ejemplo de Trop-2, sabemos que sacituzumab govitecán funciona bien, ya sea que se tenga una expresión alta o una expresión baja; por lo tanto, eso no parece ser el caso. A medida que avanzamos, debemos ver si esto se da en todos los demás ADC en desarrollo.

Como lo mencionaban Hope y Javier, hay efectos colaterales predecibles que se producen con estos agentes. Sabemos cómo controlarlos por nuestra experiencia con otros fármacos para quimioterapia que usamos con frecuencia. Temas como la neutropenia o la diarrea, la estomatitis, etc. son todos controlables con las estrategias actuales que usamos para otras cuestiones. Obviamente, la fatiga es algo muy importante para las pacientes, y tenemos que reconocerlo como un efecto colateral potencial para todos estos fármacos.

A medida que avanzamos, tenemos la esperanza de que aparezcan otros fármacos que estén disponibles no solo en los EE. UU., sino en todo el mundo.

Lamentablemente, no tenemos más tiempo por hoy. Así que quiero dar las gracias a la audiencia por escuchar, y agradecer tanto a la Dra. Hope como al Dr. Javier Cortés por acompañarme y compartir su valioso conocimiento. Un placer haber conversado hoy con ustedes.

Dra. Rugo:

Bill, ha sido un debate magnífico. Muchas gracias por invitarme a participar.

Dr. Cortés:

Muchas gracias por haberme invitado. Fue increíble, un debate realmente genial y enriquecedor. Gracias. Gracias a todos.

Presentador:

Esto fue CME en ReachMD. Esta actividad está coordinada por Prova Education.

Para recibir sus créditos CME gratuitos o descargar esta actividad, visiten ReachMD.com/Prova. Gracias por escuchar.