

**Análisis del panorama cambiante de tratamiento del CMTNm: ¿Cuáles son las consideraciones clave para la práctica clínica de hoy en día?**

# Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *Ni USF Health ni touchIME avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health o touchIME*
- *USF Health y touchIME no aceptan responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

# Una conversación entre:



**Prof. Peter Schmid**  
Centro del cáncer de mama  
St. Bartholomew's Hospital  
Londres, Reino Unido



**Dra. Marleen Kok**  
Instituto del cáncer de los  
Países Bajos  
Ámsterdam, Países Bajos

*¿Cómo están cambiando los inhibidores de punto de control el paradigma del tratamiento en el CMTNm?*

Dra. Marleen Kok

Instituto del cáncer  
de los Países Bajos  
Ámsterdam, Países Bajos



# Los inhibidores de punto de control bloquean la inactivación de los linfocitos T<sup>1</sup>

## Inhibidores de CTLA-4

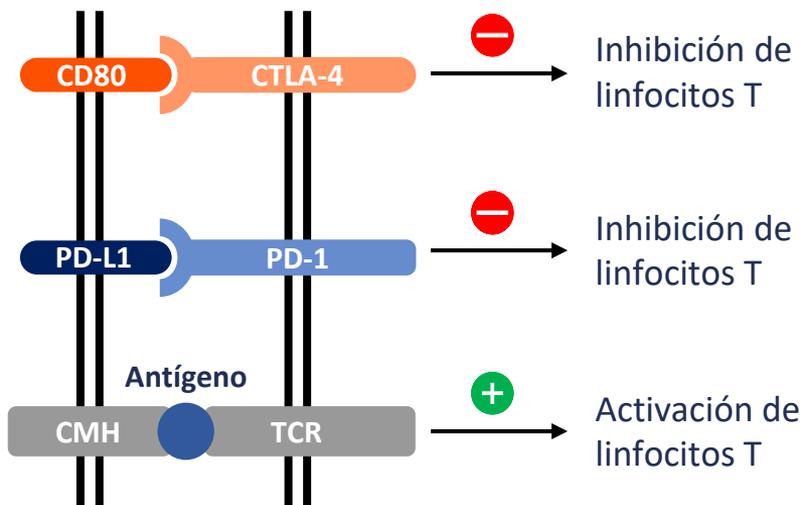
- Ipilimumab
- Tremelimumab

## Inhibidores de PD-1

- Pembrolizumab
- Nivolumab

## Inhibidores de PD-L1

- Atezolizumab
- Durvalumab



**Pembrolizumab y atezolizumab** han demostrado eficacia en ensayos de fase III y están autorizados para su uso en CMTNm<sup>2,3</sup>

Adaptación de de Mello, et al. 2017.

CMH, complejo mayor de histocompatibilidad; CMTNm, cáncer de mama triple negativo metastásico; CTLA-4, antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; PD-1, proteína de muerte celular programada; PD-L1, ligando 1 de muerte programada; TCR, receptor de linfocitos T.

1. De Mello R, et al. *OncoTargets and Therapy*. 2017;10:21–30; 2. Schmid P, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:2108–21; 3. Cortes J, et al. *Lancet*. 2020;396:1817–28.

# Datos de eficacia del ICI en CMTNm

Ensayo	Población de pacientes	Intervención	Resultados
IMpassion130 <sup>1</sup>	CMTNm sin tratar	<b>Atezolizumab</b> + nab-paclitaxel o placebo + nab-paclitaxel	<b>SLP significativamente prolongada</b> en la población con ITT (7,2 frente a 5,5 meses [HR 0,80; 95 % IC 0,69–0,92; p=0,002]) y subgrupo con PD-L1 positivo (7,5 frente a 5,0 meses [HR 0,62; 95 % IC 0,49–0,78; p<0,001]) con atezolizumab + nab-paclitaxel frente a placebo + nab-paclitaxel, respectivamente; sin beneficio significativo de la SG
IMpassion131 <sup>2</sup>	Localmente avanzado o CMTNm Sin terapia sistémica previa ni QT neo(adyuvante) en los 12 meses previos a la aleatorización	<b>Atezolizumab</b> + paclitaxel o placebo + paclitaxel	<b>Sin beneficio significativo en SLP o SG</b> con atezolizumab + paclitaxel frente a placebo + paclitaxel
KEYNOTE-355 <sup>3,4</sup>	No tratado localmente, inoperable o CMTNm	<b>Pembrolizumab</b> + QT o placebo + QT	<b>SLP significativamente prolongada</b> (9,7 meses frente a 5,6 meses [HR 0,65; 95 % IC 0,49–0,86; p=0,0012]), y <b>SG</b> (23,0 meses frente a 16,1 meses [HR 0,73; 95 % IC 0,55–0,95; p=0,0093]) con pembrolizumab + QT frente a placebo + QT, respectivamente, en pacientes con PD-L1 CPS ≥10 (NS para CPS ≥1 para ambos parámetros)

CMTNm, cáncer de mama triple negativo metastásico; CPS, puntuación de positividad combinada; HR, cociente de riesgos instantáneos; IC, intervalo de confianza; ICI, inhibidor de punto de control inmunitario; ITT, intención de tratar; PD-L1, ligando de muerte programada; QT, quimioterapia; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión.

1. Schmid P, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:2108–21; 2. Miles D, et al. *Ann Oncol.* 2021;32:994–1004; 3. Cortés J, et al. *Lancet.* 2020;396:1817–28;

4. Cortés J, et al. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl. 5):S1289–S90.

## *¿Cuándo y dónde deberíamos considerar los ADC en el proceso de tratamiento del CMTNm?*

Dra. Marleen Kok

Instituto del cáncer  
de los Países Bajos  
Ámsterdam, Países Bajos



# Los ADC permiten la liberación de carga activa dirigida



# Datos de eficacia de los ADC en el CMTNm

Ensayo	Población de pacientes	Intervención	Resultados
ASCENT <sup>1</sup>	CMTNm, recidivante o resistente a $\geq 2$ pautas de QT estándar anteriores; la terapia previa tenía que incluir un taxano (para cualquier indicación)	<b>Sacituzumab govitecan</b> o QT	Sacituzumab govitecan <b>SLP prolongada</b> (5,6 meses frente a 1,7 meses [HR 0,41; 95 % IC 0,32–0,52; $p < 0,001$ ]) y <b>SG</b> (12,1 meses frente a 6,7 meses [HR 0,48; 95 % IC 0,38–0,59; $p < 0,001$ ]) en comparación con QT
<b>Sacituzumab govitecan</b> <sup>2</sup> (ensayo fase I/II)	CMTNm muy pretratados recidivantes o resistentes tras $\geq 1$ terapia estándar	Un solo grupo: <b>sacituzumab govitecan</b>	TRO 30 %; mediana de DOR 8,9 meses; CBR 46 %; mediana SLP 6,0 meses (95 % IC 5,0–7,3); mediana SG 16,6 meses (95 % IC 11,1–20,6)
<b>SGNLVA-002</b> <sup>3</sup> (Fase Ib/II)	No tratado previamente, irreseccable, localmente avanzado o CMTNm	Un solo grupo: <b>ladiratuzumab vedotin</b> + pembrolizumab	[ensayo en curso]
<b>BEGONIA</b> <sup>4</sup> (Fase Ib/II)	Sin tratar, localmente avanzado o CMTNm	Durvalumab + <b>trastuzumab deruxtecan</b> o durvalumab + paclitaxel	Durvalumab + trastuzumab deruxtecan: TRO 100 %; durvalumab + paclitaxel: TRO 57 %, Mediana SLP 7,3 meses (95 % IC 5,4–13,8)
<b>DESTINY-Breast04</b> <sup>5</sup>	CM irreseccable metastásico con HER2-bajo, incluidos 58 pacientes con CMTN	<b>Trastuzumab deruxtecan</b> o PCT	En el subgrupo TNBC, trastuzumab deruxtecan <b>SLP prolongada</b> (8,5 meses frente a 2,9 meses [HR 0,46; 95 % IC 0,24–0,89]) y <b>SG</b> (18,2 meses frente a 8,3 meses [HR 0,48; 95 % IC 0,24–0,95]) frente a PCT

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CBR, tasa de beneficio clínico; CI, intervalo de confianza; CM, cáncer de mama; CMTN, cáncer de mama triple negativo; CMTNm, CMTN metastásico; DOR, duración de la respuesta; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; HR, cociente de riesgos instantáneos; IC, intervalo de confianza; PCT, terapia de elección del médico; QT; quimioterapia; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; TRO, tasa de respuesta global.

1. Bardia A, et al. *N Engl J Med.* 2021;384:1529–41; 2. Bardia A, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2141–48; 3. Meisel J, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40 (Suppl. 16):TPS1127;

4. Schmid P, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39 (Suppl. 15):1023; 5. Modi S, et al. *N Engl J Med.* 2022;387:9–20.

*¿Cuál es el papel de los inhibidores de PARP en el CMTNm?*

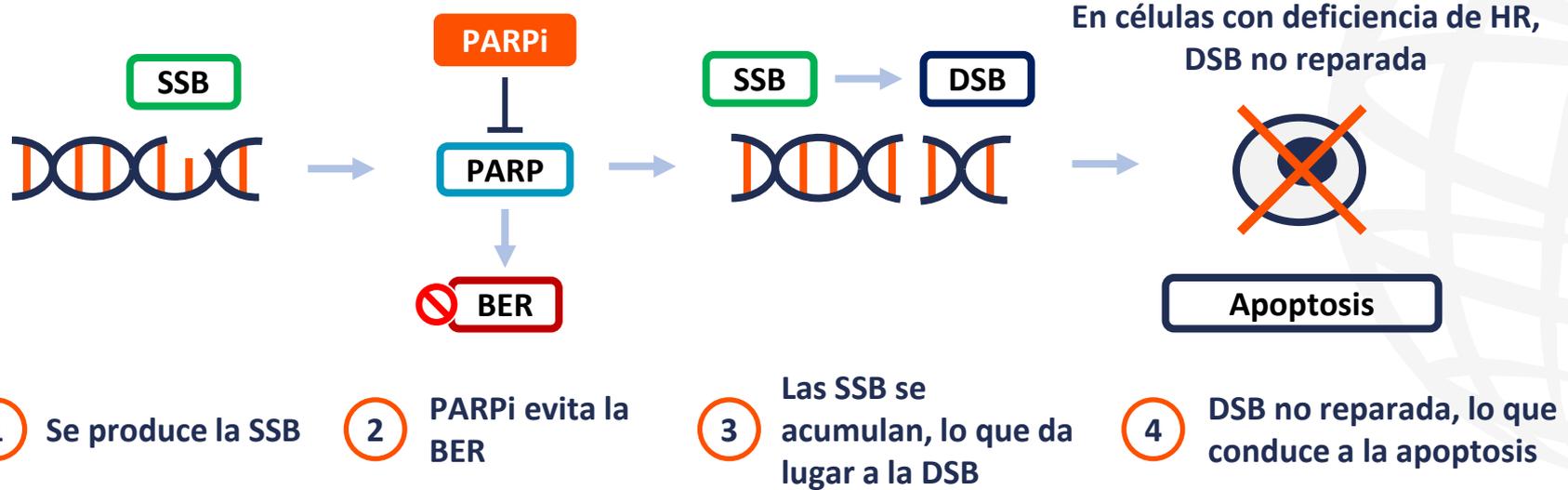
Dra. Marleen Kok

Instituto del cáncer  
de los Países Bajos  
Ámsterdam, Países Bajos



# Los inhibidores de PARP evitan la reparación del ADN para activar la apoptosis

Tras la inhibición de PARP, las DSB que se producen debido a la acumulación de SSB no se pueden reparar en células con deficiencia de RH, lo que provoca la muerte celular



BER, reparación por escisión de bases; DSB, rotura de doble cadena; RH, recombinación homóloga; PARP, poli (ADP ribosa) polimerasa; PARPi, inhibidor de PARP; SSB, rotura de una sola cadena.  
Barchiesi G, et al. *Front Oncol.* 2021;11:769280.

# Datos de eficacia de la terapia con PARPi en pacientes con CMTN

Ensayo	Población de pacientes	Intervención	Resultados
<b>OlympiAD<sup>1,2</sup></b>	CM HER2 negativo con <i>gBRCAm</i> ; ≤2 pautas de QT anteriores; el 49,8 % y el 49,5 % de los pacientes en olaparib frente a los grupos de comparación, respectivamente, tenían CMTN	<b>Olaparib</b> o PCT	<p><b>Mediana de SLP prolongada</b> con olaparib frente a PCT (7,0 frente a 4,2 meses [HR 0,58; 95 % IC 0,43–0,80; <math>p &lt; 0,001</math>])</p> <p><b>No hubo una diferencia significativa en la SG</b> entre los grupos de olaparib y PCT en el subgrupo de CMTN (17,4 frente a 14,9 meses, respectivamente [HR 0,93; 95 % IC 0,62–1,43; <math>p = \text{NS}</math>]); el SG general no fue estadísticamente diferente entre los grupos de tratamiento</p> <p><b>CdV mantenida</b> con olaparib sobre PCT: tiempo prolongado hasta una disminución clínicamente significativa en QLQ-C30 (tiempo medio no alcanzado frente a 15,3 meses [HR 0,44; 95 % IC 0,25–0,77; <math>p = 0,004</math>]) con olaparib frente a PCT, respectivamente</p>
<b>EMBRACA<sup>3</sup></b>	CM localmente avanzado o metastásico con <i>gBRCAm</i> ; ≤3 tratamientos citotóxicos; El 45,3 % y el 41,7 % de los pacientes en talazoparib frente a los grupos de comparación, respectivamente, tenían CMTN	<b>Talazoparib</b> o PCT	<p><b>Mediana prolongada de SLP</b> con talazoparib sobre PCT en la población total (8,6 frente a 5,6 meses [HR 0,54; 95 % IC 0,41–0,71; <math>p &lt; 0,001</math>]) y en la población CMTN (HR 0,60; 95 % IC 0,41–0,87)</p>

CdV, calidad de vida; CM, cáncer de mama; CMTN, cáncer de mama triple negativo; *gBRCAm*, mutación *BRCA* germinal; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; HR, cociente de riesgos instantáneos; IC, intervalo de confianza; NS, no significativo; PARPi, inhibidor de la PARP, poli (ADP ribosa) polimerasa; PCT, terapia de elección del médico; QT, quimioterapia; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión.

1. Robson M, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:523–33; 2. Robson M, et al. *Ann Oncol.* 2019;30:558–66; 3. Litton J, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:753–63.