

### 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/aplicacion-de-evidencias-del-mundo-real-para-mejorar-la-toma-de-decisiones-clinicas-para-pacientes/11622/>

Released: 06/16/2020

Valid until: 06/15/2021

Time needed to complete: 15 Minutes

### ReachMD

[www.reachmd.com](http://www.reachmd.com)

[info@reachmd.com](mailto:info@reachmd.com)

(866) 423-7849

---

Aplicación de evidencias del mundo real para mejorar la toma de decisiones clínicas para pacientes con cáncer de mama metastásico HR-positivo/HER2-negativo

Los oncólogos siguen siendo escépticos en cuanto al uso de las evidencias del mundo real, pero la realidad es que los estudios del mundo real pueden proporcionar evidencias que pueden ayudar a los médicos europeos que están tratando a pacientes con cáncer de mama metastásico ER-positivo/HER2-negativo, especialmente en relación con el uso de inhibidores de CDK4/6.

Por ese motivo hoy vamos a hablar sobre el valor fundamental que las evidencias del mundo real pueden ofrecer como apoyo de los ensayos clínicos aleatorizados y cómo se pueden incorporar mejor esos datos en la práctica clínica actual.

Esto es CME en ReachMD.

Soy el Dr. Javier Cortés. En el debate de hoy me acompañan el Dr. Peter Schmid del Reino Unido y el Dr. Giuseppe Curigliano de Italia.

Dr. Schmid, Dr. Curigliano, les doy la bienvenida.

Gracias, Javier.

Gracias, Javier.

Para empezar, me gustaría centrarme en los inhibidores de CDK4/6 que han cambiado claramente el panorama de la atención a mujeres con cáncer de mama metastásico ER-positivo/HER2-negativo.

Así que vamos a empezar por usted, Peter.

¿Puede hablarnos sobre los inhibidores de CDK4/6 que han sido aprobados por la FDA o por la EMA y cómo han cambiado el panorama de la atención médica en Europa?

Gracias, Javier.

Los inhibidores de CDK4/6 han transformado claramente la manera en que estamos tratando a pacientes con cáncer de mama metastásico con receptor hormonal positivo.

Se han realizado numerosos ensayos aleatorizados.

En la actualidad hay tres fármacos con licencia tanto en Europa como en EE. UU. llamados ribociclib, palbociclib y abemaciclib.

Y creo que para mí, la parte más fascinante es lo coherentes que son los resultados y los beneficios de esos tratamientos en los distintos ensayos y para las diferentes indicaciones.

En esencia, hay dos indicaciones principales para las que hemos visto datos hasta ahora en pacientes, que solemos denominar de manera incorrecta tratamiento de primera línea, pero que es básicamente un tratamiento sensible al inhibidor de la aromatasa, en el que los inhibidores de CDK4/6 se combinan con distintos inhibidores de la aromatasa. Tenemos un segundo grupo de estudios en pacientes que han fracasado o han experimentado resistencia a un tratamiento previo con inhibidor de la aromatasa, siendo el compuesto fulvestrant la base en esos ensayos de combinación.

En todos esos estudios hemos visto beneficios sustanciales y significativos con la combinación de inhibidores de CDK4/6 y terapia hormonal, tanto en el tratamiento de primera línea con inhibidores de la aromatasa como en el pretratamiento con fulvestrant.

Si se examina el escenario del tratamiento de primera línea, hemos superado el umbral mágico de supervivencia libre de progresión de dos años.

En otras palabras, podemos decir a las pacientes que comienzan un tratamiento de primera línea para el cáncer de mama metastásico: "Si comienza con una combinación de un inhibidor de CDK4/6, es probable que de media obtenga un beneficio como mínimo de dos años", que es un avance enorme en comparación con la situación anterior con el inhibidor de la aromatasa únicamente o con la terapia hormonal en solitario, cuando conseguíamos aproximadamente entre 12 y 14 meses.

Muchas gracias Peter por este breve y exhaustivo resumen de esos tres inhibidores de CDK4/6 en la práctica clínica, basado en los ensayos clínicos aleatorizados que se han hecho.

Ahora vamos a centrar nuestra atención en las evidencias del mundo real, que provienen de estudios del mundo real.

Por eso, Giuseppe, ¿puede comentarnos qué representan y de qué manera se diferencian de los datos que provienen de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados?

Sí, por supuesto.

Entonces, ¿cuáles son las características de los estudios de la vida real?

Los estudios de la vida real o del mundo real son ensayos comparativos de la eficacia en los que se puede comparar a la población del mundo real que recibe el tratamiento en investigación con lo que era el tratamiento estándar con unos criterios de inclusión diferentes, completamente diferentes.

Solo para poner un ejemplo de un ensayo comparativo de eficacia tenemos los datos del ensayo de Flatiron: se trata de un análisis observacional de registros de salud electrónicos de la base de datos analítica Flatiron

Health en el que mujeres con cáncer de mama metastásico HR-positivo/HER2-negativo que recibieron palbociclib+letrozol se compararon con pacientes que solo recibieron letrozol.

Incluimos en este estudio a pacientes ancianas, de modo que hay que tener en cuenta que en este conjunto de datos del mundo real tenemos más del 40 % de pacientes que tienen 70 años o más.

Muchas de ellas son pacientes con múltiples enfermedades concomitantes, como cardiovasculares o diabetes.

Bastantes de ellas también pueden haber tenido acceso o no al ensayo, de modo que además de los estudios del mundo real se puede obtener información sobre el estatus social.

Y si examinamos también las características de la enfermedad, observamos que muchas de las pacientes tienen enfermedades adicionales, algunas pacientes más ancianas con enfermedad ósea únicamente, pero también tenemos pacientes con metástasis

cerebral que fueron excluidas del ensayo aleatorizado prospectivo.

Y otro dato importante es tener algunas pacientes con enfermedad metastásica de novo que en esos estudios del mundo real son cerca del 40 %.

Entonces, ¿cuál es finalmente el resultado de esos estudios del mundo real?

Es bastante similar a los datos que tenemos de los estudios aleatorizados prospectivos.

En el análisis del conjunto de datos de Flatiron, la mediana de la supervivencia libre de progresión en el brazo de palbo+letrozol fue de 24 meses, en comparación con los 17 meses del brazo de letrozol únicamente.

Y si examinamos la supervivencia general en el mundo real, incluso en pacientes con múltiples enfermedades concomitantes, observamos un beneficio por la combinación de letrozol+palbo en comparación con el letrozol en solitario.

Como conclusión, en el tipo de estudio se incluyen pacientes que son de la vida real, con múltiples enfermedades concomitantes, y se dispone de una instantánea de la población de edad avanzada.

Es algo estupendo, Giuseppe.

Muchas gracias.

Ya hemos comprendido las características de los datos que provienen de los ensayos clínicos aleatorizados en comparación con los estudios del mundo real y también los potenciales beneficios de los inhibidores de CDK4/6 que son para el tratamiento del cáncer de mama metastásico ER-positivo/HER2-negativo.

Una pregunta más, Peter.

¿Puede contarnos brevemente qué evidencias del mundo real o qué estudios de evidencias del mundo real existen y el valor que han demostrado de los inhibidores de CDK4/6?

Gracias, Javier.

Hay numerosos estudios y Giuseppe ya se ha referido a ellos en cierta medida, y algunos de ellos, por ejemplo, se centran en cohortes de pacientes que son de edad avanzada o que no cumplen necesariamente los ligeramente estrictos criterios de aptitud para los ensayos.

Creo que hay algunas consideraciones importantes sobre esos ensayos en el nivel de evidencia que proporcionan.

Uno de los grandes inconvenientes es, obviamente, que no hay un proceso de aleatorización formal.

Así, por ejemplo, si se compara un grupo de pacientes que recibieron letrozol con otro que recibió letrozol+palbociclib o inhibidor de CDK4/6, no podemos estar seguros de que no haya habido un elemento de preselección de modo que, por ejemplo, las pacientes que estén ligeramente más débiles obtengan una terapia con fármaco único o que haya pacientes que posiblemente tengan una previsible respuesta muy buena a la terapia.

Por ejemplo, sabemos que las pacientes que solo tienen enfermedad ósea tienden a conseguir mejores resultados en los ensayos aleatorizados.

Pero si tenemos una comparación no aleatorizada de dos brazos, pueden producirse sesgos de una forma u otra.

Los resultados de los ensayos son útiles.

Son útiles en cuanto a que cubren algunos de los espacios, ya que las grandes cantidades de datos de ensayos aleatorizados de muy alta calidad son fantásticas para nosotros, pero al mismo tiempo...

Creo que eso es coherente con los mensajes que vimos antes, pero al mismo tiempo aportan algunas complicaciones desde un punto de vista general: ¿qué criterios de valoración son válidos?

¿La supervivencia libre de progresión es un criterio de valoración fiable para un ensayo no controlado en el que no hay definidos puntos temporales en los que se hacen exploraciones y no hay monitorización?

Por el contrario, la supervivencia general es un criterio de valoración potente que es muy difícil de sesgar.

Además, de algunos de los datos de respuesta se desprende que tenemos que ser muy cuidadosos porque algunos de esos ensayos no usan criterios RECIST estrictos.

Lo que estoy intentando decir es que los detalles lo son todo y que si examinamos algunos de los resultados de esos ensayos, parecen respaldar enormemente lo que vemos de los inhibidores de CDK4/6 en los ensayos aleatorizados, pero eso no es sorprendente porque nunca hemos tenido una situación en oncología en la que tres fármacos diferentes en dos tratamientos distintos tengan resultados tan extraordinariamente coherentes, de modo que sería muy inusual que los datos del mundo real fuesen muy diferentes.

Por eso, Giuseppe, en mi opinión el comentario fundamental, la cuestión básica, es: ¿Cómo podemos incorporar mejor las evidencias de los datos del mundo real en nuestra práctica clínica para complementar la información que proviene de nuestros estudios clínicos?

Esa es una muy buena pregunta, Javier, sin duda.

Sabemos muy bien, como Peter ha explicado a la perfección, que tenemos muchas limitaciones en cuanto a los estudios del mundo real.

Pero, ¿cómo los integramos en la vida real?

No creo que los estudios de evidencias del mundo real basten para presentar un fármaco en el entorno clínico sin un ensayo aleatorizado prospectivo.

En mi opinión, necesitamos para cualquier fármaco un ensayo aleatorizado prospectivo que debe estar controlado, pero los ensayos de evidencias del mundo real son importantes porque se obtiene mucha información sobre poblaciones especiales.

Cuando se trata al paciente en un ensayo clínico y luego se pasa a la vida real, se tiene una población completamente diferente, porque en la vida real hay muchos pacientes que tienen múltiples enfermedades concomitantes y no se pueden hacer extrapolaciones del ensayo clínico a la vida real para tratar al paciente con múltiples enfermedades concomitantes.

Los ensayos de evidencias del mundo real serán mucho más importantes en el futuro porque muchas agencias reguladoras están en la actualidad aprobando fármacos basándose en un estudio de fase I o fase II ampliada, para luego tener directamente el fármaco en la vida real, y mucha información no se puede obtener en una fase I o fase II.

Como conclusión, en primer lugar, los datos del mundo real no son suficientes para producir un fármaco clínico, pero pueden ser muy importantes para probar el fármaco en la vida real y en una población de pacientes en la que haya múltiples enfermedades concomitantes.

Y por último, si la FDA, la EMA, el NICE o cualquier otra agencia reguladora quiere tener datos comparativos de eficacia, la única manera de obtenerlos es mediante estudios del mundo real.

Giuseppe, creo que es un buen resumen de todo lo que hemos hablado hoy.

Se nos está acabando el tiempo, pero para terminar, Peter, uno o dos mensajes clave para el público.

Creo que el mensaje clave para mí es, en el contexto de los inhibidores de CDK4/6, que tenemos datos con un nivel impresionante y asombroso de coherencia de varios ensayos controlados y aleatorizados en el tratamiento de primera y segunda línea.

Ahora tenemos información de apoyo adicional de lo que llamamos estudios del mundo real que básicamente nos ofrecen información sobre cómo se están aplicando esos fármacos y lo eficaces que son fuera de los ensayos clínicos en poblaciones que pueden estar ligeramente peor seleccionadas y controladas y por consiguiente quizá tengamos más enfermedades concomitantes pero también indicaciones de tratamiento ligeramente distintas.

Y una vez más, esas evidencias son coherentes con lo que hemos visto en los ensayos aleatorizados de fase III y por consiguiente proporcionan una base de evidencias importante para el uso de inhibidores de CDK4/6 en pacientes con cáncer de mama metastásico ER-positivo.

Teniendo bien presente estos mensajes clave, quiero agradecer a mis invitados, el Dr. Peter Schmid y el Dr. Giuseppe Curigliano, que nos hayan ayudado a comprender mejor la importancia de los estudios del mundo real en el tratamiento del cáncer de mama metastásico ER-positivo/HER2-negativo.

Muchas gracias.

Gracias.