

Nelle pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2-negativo stadio IIA-IIIC è raccomandabile l'aggiunta di CDK4/6 (ribociclib/abemaciclib) all'endocrinoterapia adiuvante?

Dott.ssa Giulia Borghesani



15ª Edizione

Progetto CANOA

CARCINOMA MAMMARIO: QUALI NOVITA' PER IL 2025?

"Saper leggere" uno studio clinico per migliorare la pratica clinica



Coordinatori Scientifici:
Stefania Gori
Giovanni L. Pappagallo

Verona, 28 - 29 Marzo 2025
Hotel Crowne Plaza

Momenti della discussione



SINTESI DELLE EVIDENZE



PROBLEMATICHE EMERSE
DAL GRUPPO DI LAVORO



Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes

J Clin Oncol. 2024 Mar
20;42(9):987-993. doi:
10.1200/JCO.23.01994. Epub 2024
Jan 9

Priya Rastogi, MD¹ ; Joyce O'Shaughnessy, MD²; Miguel Martin, MD³ ; Frances Boyle, MD⁴ ; Javier Cortes, MD⁵ ; Hope S. Rugo, MD⁶ ; Matthew P. Goetz, MD⁷ ; Erika P. Hamilton, MD⁸ ; Chiun-Sheng Huang, MD⁹ ; Elzbieta Senkus, MD¹⁰; Alexey Tryakin, MD¹¹ ; Irfan Cicin, MD¹² ; Laura Testa, MD¹³ ; Patrick Neven, MD¹⁴ ; Jens Huober, MD¹⁵ ; Zhimin Shao, MD¹⁶ ; Ran Wei, PhD¹⁷; Valérie André, PhD¹⁷; María Muñoz, PhD¹⁷; Belen San Antonio, PhD¹⁷; Ashwin Shahir, MD¹⁷; Nadia Harbeck, MD¹⁸ ; and Stephen Johnston, MD¹⁹ 

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01994>



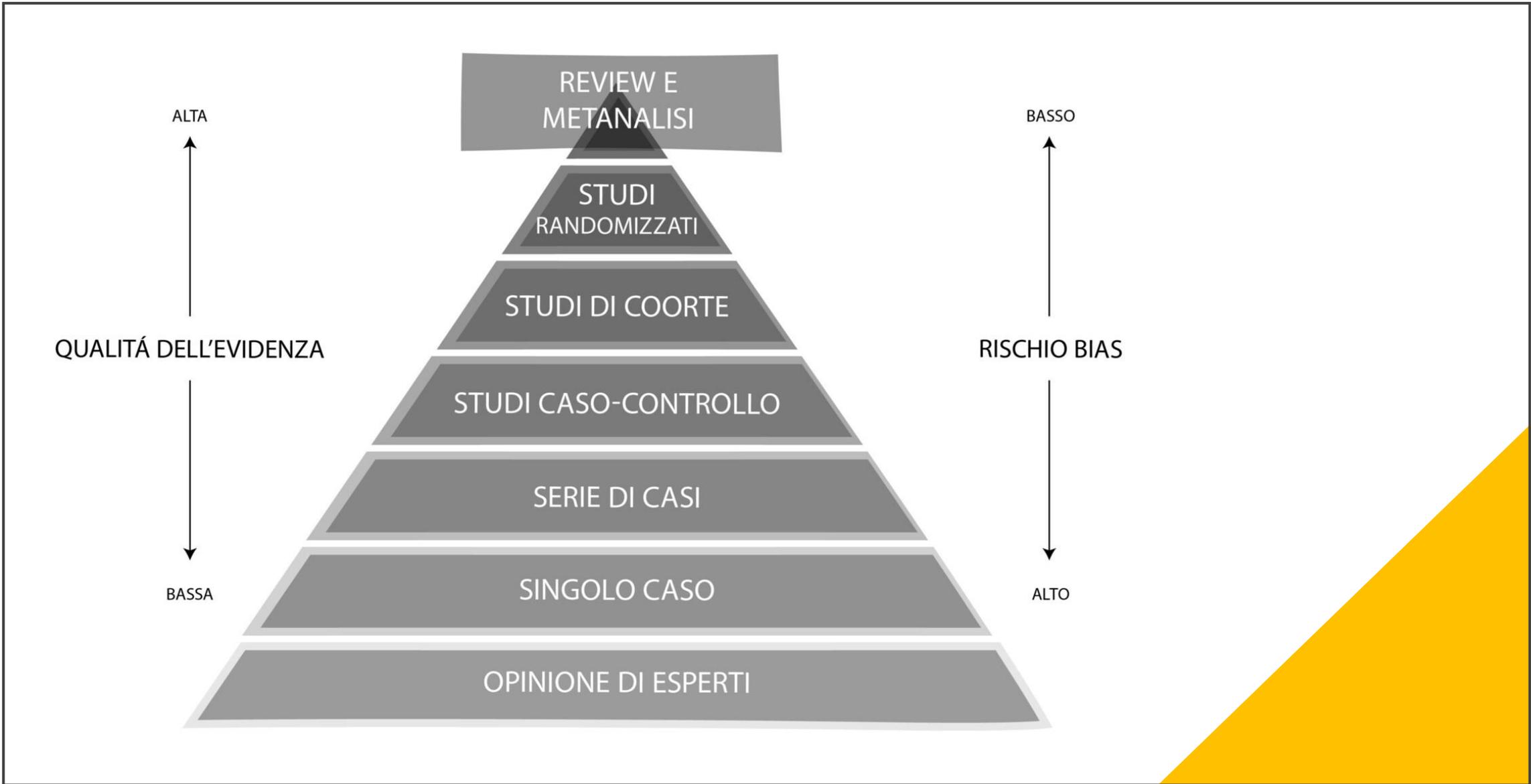
ANNALS OF
ONCOLOGY DRIVING INNOVATION
IN ONCOLOGY

Ann Oncol. 2025 Feb;36(2):149-157. doi:
10.1016/j.annonc.2024.10.015. Epub
2024 Oct 21

ORIGINAL ARTICLE

A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial

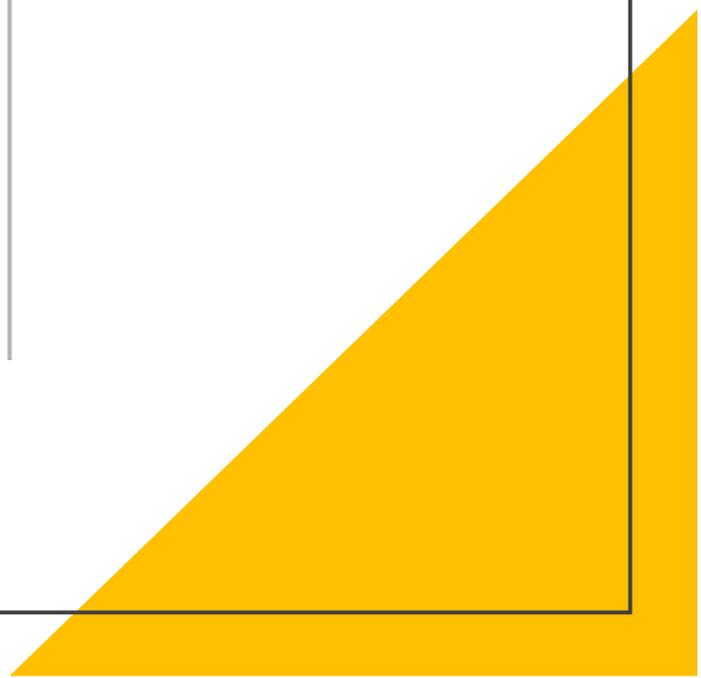
G. N. Hortobagyi^{1*}, A. Lacko², J. Sohn³, F. Cruz⁴, M. Ruiz Borrego⁵, A. Manikhas⁶, Y. Hee Park⁷, D. Stroyakovskiy⁸, D. A. Yardley⁹, C.-S. Huang¹⁰, P. A. Fasching¹¹, J. Crown¹², A. Bardia¹³, S. Chia¹⁴, S.-A. Im¹⁵, M. Martin¹⁶, S. Loi¹⁷, B. Xu¹⁸, S. Hurvitz¹⁹, C. Barrios²⁰, M. Untch²¹, R. Moroos²², F. Visco²³, F. Parnizari²⁴, J. P. Zarate²⁵, Z. Li²⁵, S. Waters²⁶, A. Chakravarty²⁵ & D. Slamon¹³

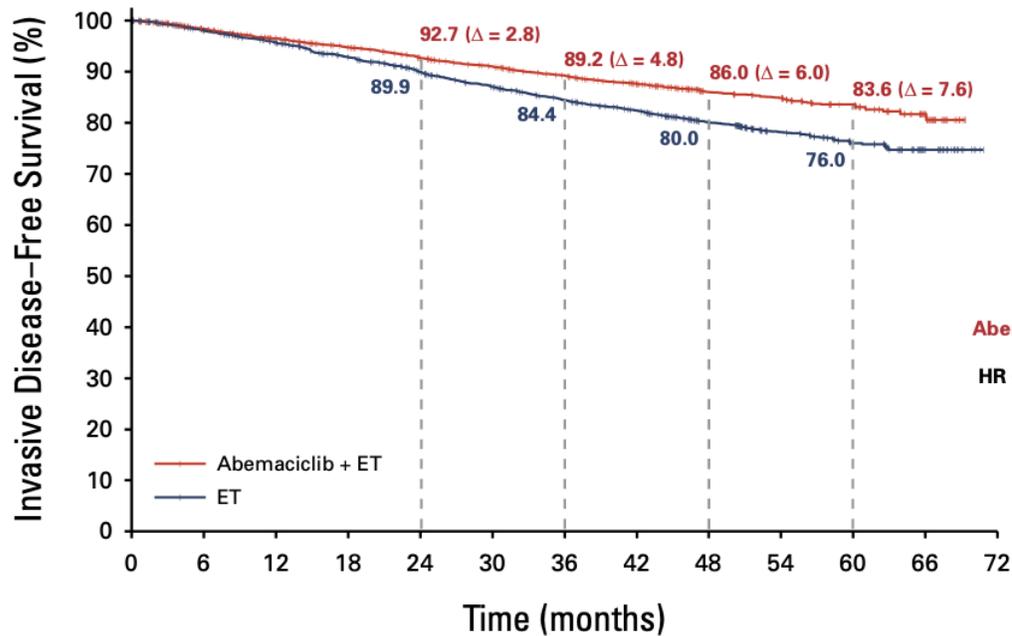


Criterion	Synthetic Judgment
I benefici attesi sono sostanziali?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Probabilmente No <input type="checkbox"/> Incertezza <input checked="" type="checkbox"/> Probabilmente Sì <input type="checkbox"/> Sì
Gli effetti indesiderati attesi sono sostanziali?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Probabilmente No <input type="checkbox"/> Incertezza <input checked="" type="checkbox"/> Probabilmente Sì <input type="checkbox"/> Sì
I benefici superano gli effetti indesiderati?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Probabilmente No <input type="checkbox"/> Incertezza <input checked="" type="checkbox"/> Probabilmente Sì <input type="checkbox"/> Sì
Esistono incertezze / variabilità sul valore attribuito dai pazienti agli outcome considerati?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Probabilmente No <input checked="" type="checkbox"/> Probabilmente Sì <input type="checkbox"/> Sì

Criterion	Synthetic Judgment
Qual è l'impatto dell'intervento in termini di risorse aggiuntive?	<input checked="" type="checkbox"/> Importante incremento <input type="checkbox"/> Moderato incremento <input type="checkbox"/> Trascurabile <input type="checkbox"/> Moderato risparmio <input type="checkbox"/> Importante risparmio <input type="checkbox"/> n.d.
Impatto dell'intervento sulla equità in sanità?	<input type="checkbox"/> Riduzione disparità <input type="checkbox"/> Probabile riduzione disparità <input checked="" type="checkbox"/> Non impatto <input type="checkbox"/> Probabile aumento disparità <input type="checkbox"/> Aumento disparità
Accettabilità dell'intervento da parte degli stakeholders?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Probabilmente No <input checked="" type="checkbox"/> Incertezza <input type="checkbox"/> Probabilmente Sì <input type="checkbox"/> Sì
Fattibilità della implementazione dell'intervento?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Probabilmente No <input type="checkbox"/> Incertezza <input type="checkbox"/> Probabilmente Sì <input checked="" type="checkbox"/> Sì

Criterio	Giudizio Sintetico
I benefici attesi sono sostanziali?	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> No<input type="checkbox"/> Probabilmente No<input type="checkbox"/> Incertezza<input checked="" type="checkbox"/> Probabilmente Si<input type="checkbox"/> Si



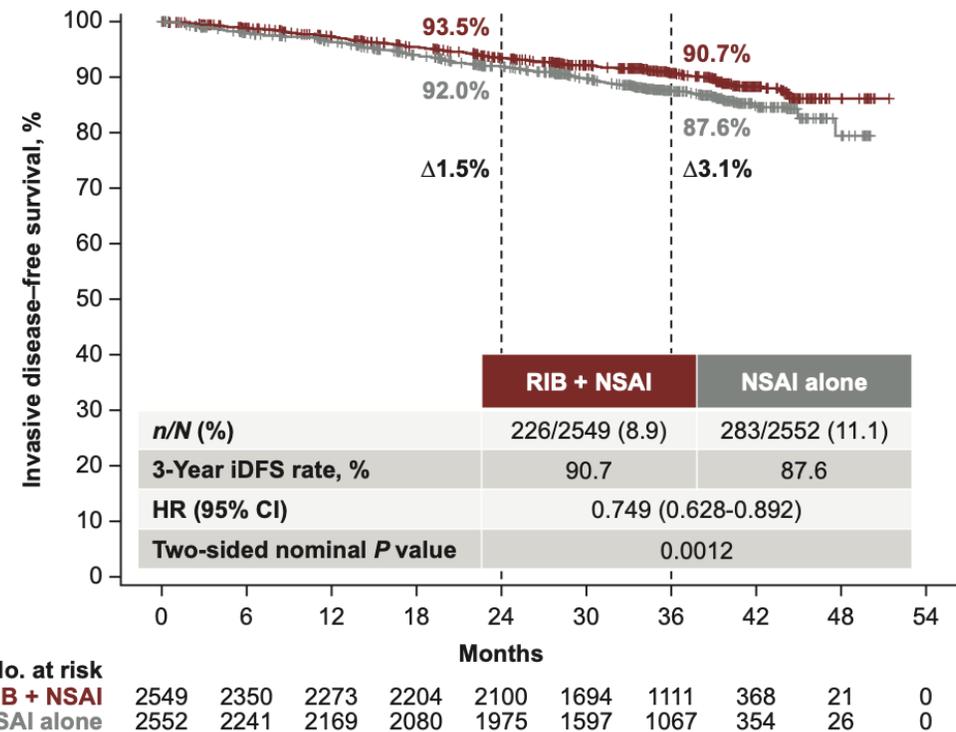


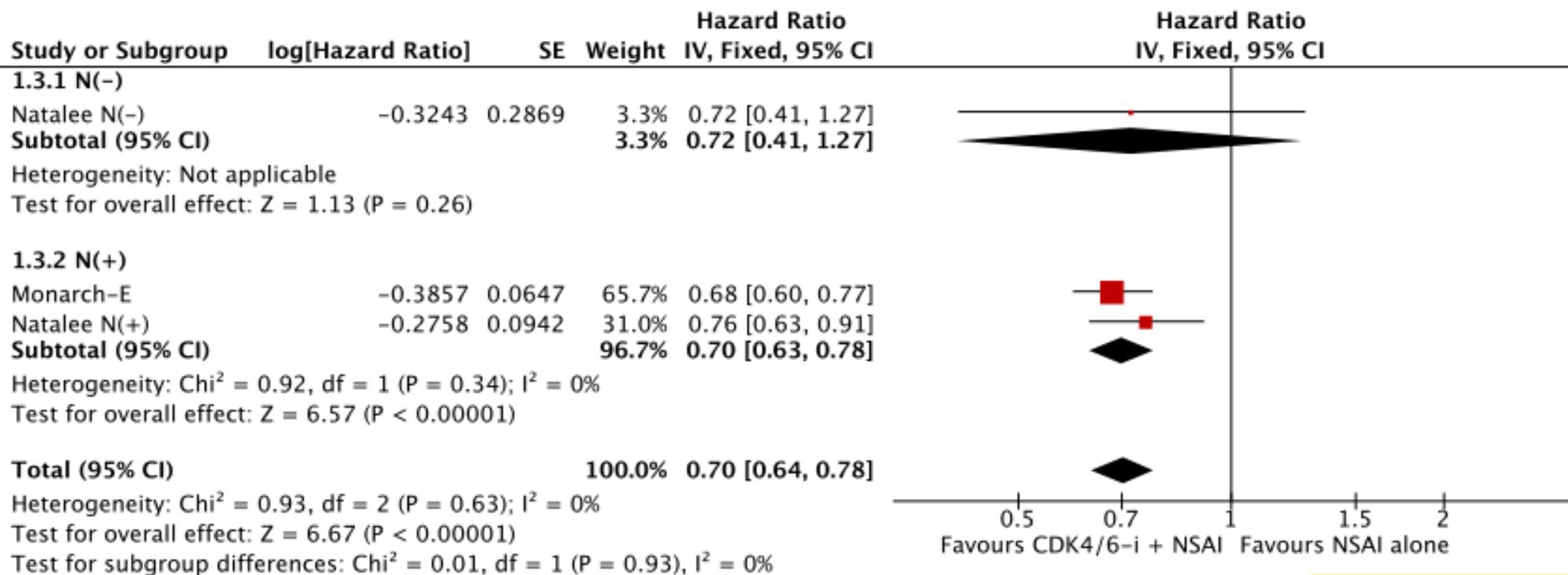
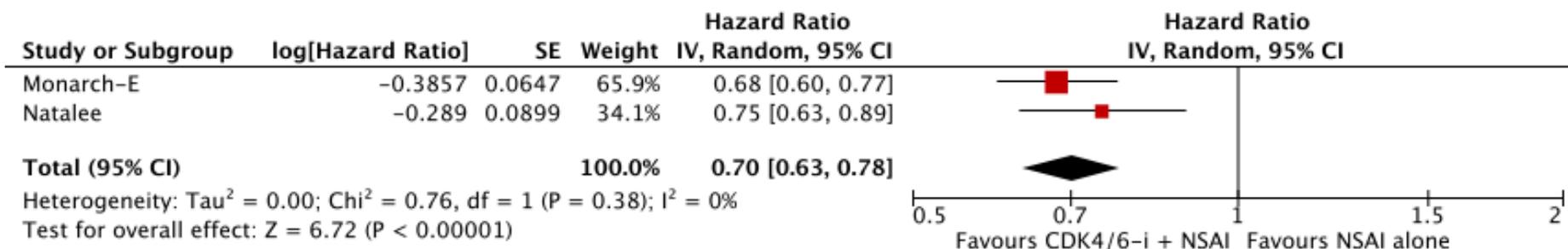
No. at risk:

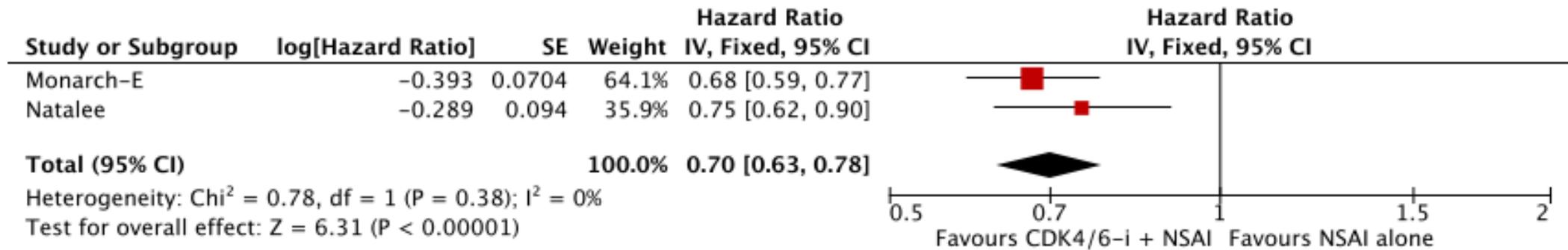
—	2808	2621	2549	2479	2408	2347	2284	2220	2095	1175	490	74	0
—	2829	2653	2573	2474	2374	2281	2195	2125	1974	1124	473	67	0

Rastogi P et al., Clin Oncol. 2024 Mar

Hortobagyi GN et al., Ann Oncol. 2025 Feb



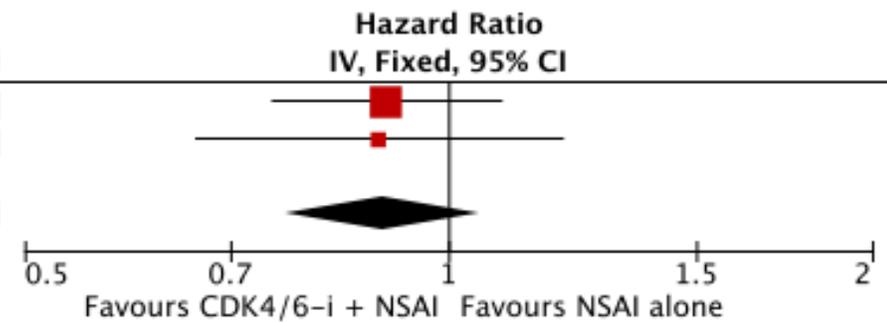




DRFS

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI
Monarch-E	-0.102	0.0954	72.0%	0.90 [0.75, 1.09]
Natalee	-0.1143	0.1529	28.0%	0.89 [0.66, 1.20]
Total (95% CI)			100.0%	0.90 [0.77, 1.05]

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.00$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.95$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.30$ ($P = 0.19$)



OS

Author(s): Giovanni L. Pappagallo (27-Mar-2025)

Question: CDK4/6-inhibitor + NSAI compared to NSAI alone for patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer

Bibliography: Monarch-E: Johnston SRD, et al. J Clin Oncol 2020; 38:3987-3998 & Rastogi P, et al. J Clin Oncol 2024; 42:987-993
 Natalee: Slamon D, et al. N Engl J Med 2024;390:1080-91 & Hortobagyi GN, et al. Ann Oncol. 2025 Feb;36(2):149-157.

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CDK4/6-inhibitor + NSAI	NSAI alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

iDFS (assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)

2 ^a	RND	serious ^b	not serious ^c	not serious ^d	not serious ^e	none	5357	5381	HR 0.70 (0.63 to 0.78)	5 fewer per 100 (from 6 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
							-	baseline risk 16.0%				

DRFS (assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)

2 ^a	RND	serious ^b	not serious ^f	not serious ^d	not serious ^e	none	5357	5381	HR 0.70 (0.63 to 0.78)	4 fewer per 100 (from 5 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT
							-	baseline risk 14.0%				

OS (assessed with Kaplan-Meier product limit estimate)

2 ^a	RND	not serious ^g	not serious ^h	not serious ^d	not serious ^e	none	5357	5381	HR 0.90 (0.77 to 1.05)	1 fewer per 100 (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
							-	baseline risk 6.0%				

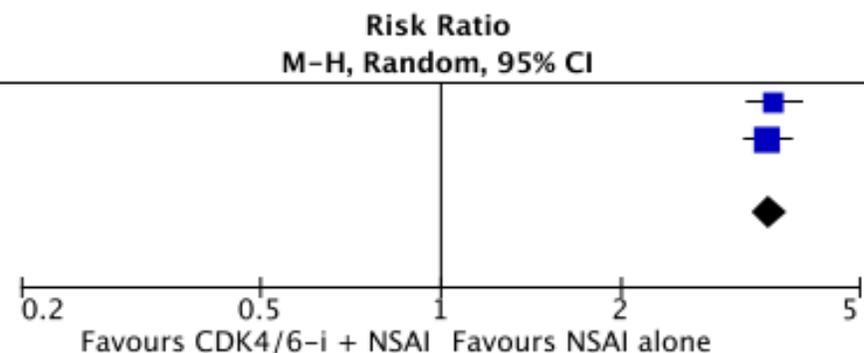
- a. pooled analysis of Monarch-E and Natalee studies
- b. serious risk of detection bias (investigator's assessment)
- c. Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.76, df = 1 (P = 0.38); I² = 0%
- d. NSAI alone as adequate comparator

- e. 95%CI of absolute effect consistent with a unique clinical interpretation
- f. Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.78, df = 1 (P = 0.38); I² = 0%
- g. not a serious risk of detection bias for OS endpoint
- h. Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.00, df = 1 (P = 0.95); I² = 0

Gli effetti indesiderati
attesi sono sostanziali?

- No
- Probabilmente No
- Incertezza
- Probabilmente Si
- Si

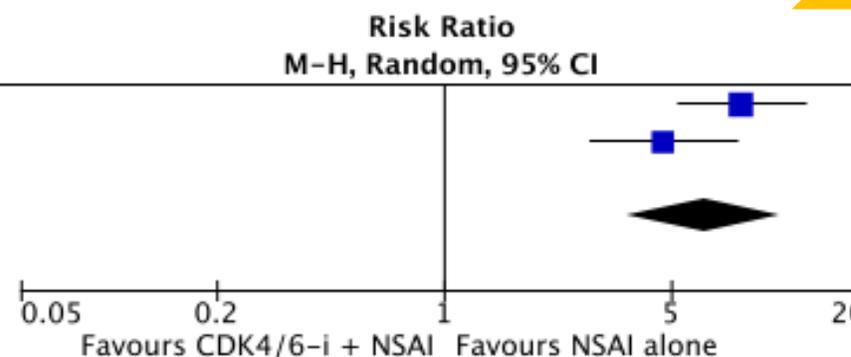
Study or Subgroup	CDK4/6-i + NSAI		NSAI alone		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Monarch-E	1270	2791	354	2800	42.6%	3.60 [3.24, 4.00]
Natalee	1567	2524	432	2444	57.4%	3.51 [3.21, 3.85]
Total (95% CI)		5315		5244	100.0%	3.55 [3.31, 3.80]
Total events	2837		786			
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.12, df = 1 (P = 0.73); I ² = 0%						
Test for overall effect: Z = 36.07 (P < 0.00001)						



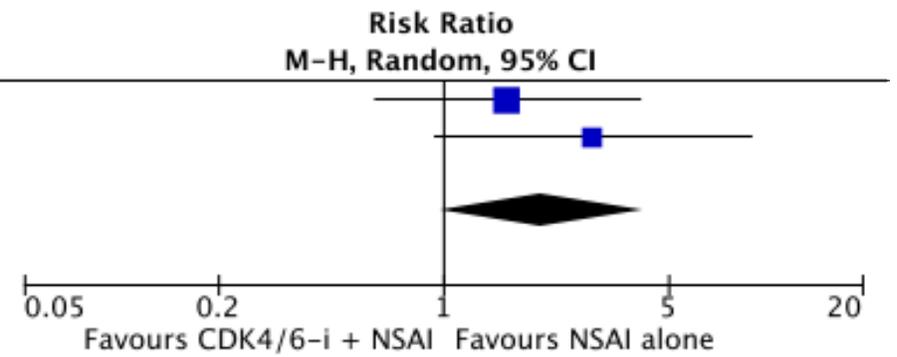
TEAE grado G3-4 sec CTCAE

TRAE che hanno determinato la discontinuazione del trattamento

Study or Subgroup	CDK4/6-i + NSAI		NSAI alone		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Monarch-E	172	2791	21	2800	52.8%	8.22 [5.24, 12.89]
Natalee	83	2524	17	2444	47.2%	4.73 [2.81, 7.94]
Total (95% CI)		5315		5244	100.0%	6.33 [3.68, 10.90]
Total events	255		38			
Heterogeneity: Tau ² = 0.09; Chi ² = 2.51, df = 1 (P = 0.11); I ² = 60%						
Test for overall effect: Z = 6.66 (P < 0.00001)						



Study or Subgroup	CDK4/6-i + NSAI		NSAI alone		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Monarch-E	11	2791	7	2800	58.8%	1.58	[0.61, 4.06]
Natalee	12	2524	4	2444	41.2%	2.90	[0.94, 8.99]
Total (95% CI)		5315		5244	100.0%	2.03	[0.98, 4.19]
Total events	23		11				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.66, df = 1 (P = 0.42); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.91 (P = 0.06)							



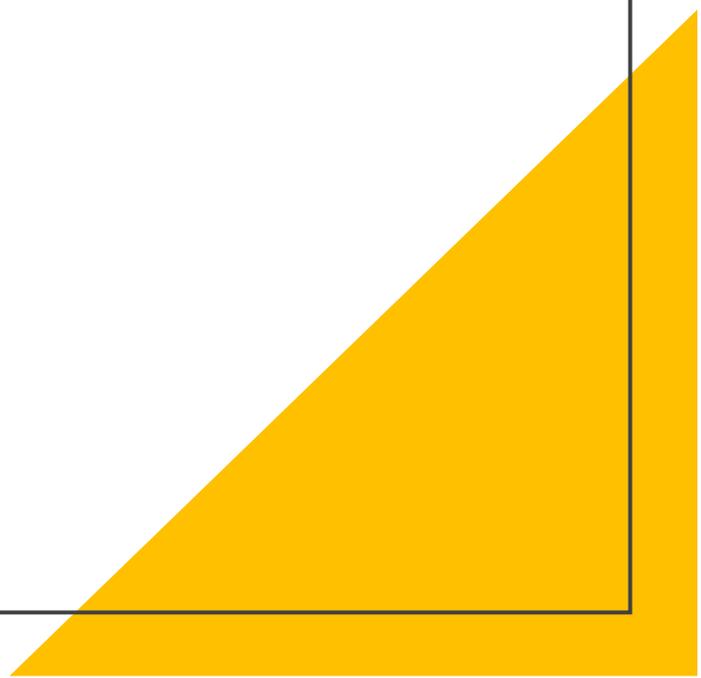
TRAE che hanno determinato la morte

I benefici superano gli
effetti indesiderati?

- No
- Probabilmente No
- Incertezza
- Probabilmente Si
- Si

Esistono incertezze /
variabilità sul valore
attribuito dai pazienti agli
outcome considerati?
~~~~~

- No
- Probabilmente No
- Probabilmente Si
- Si

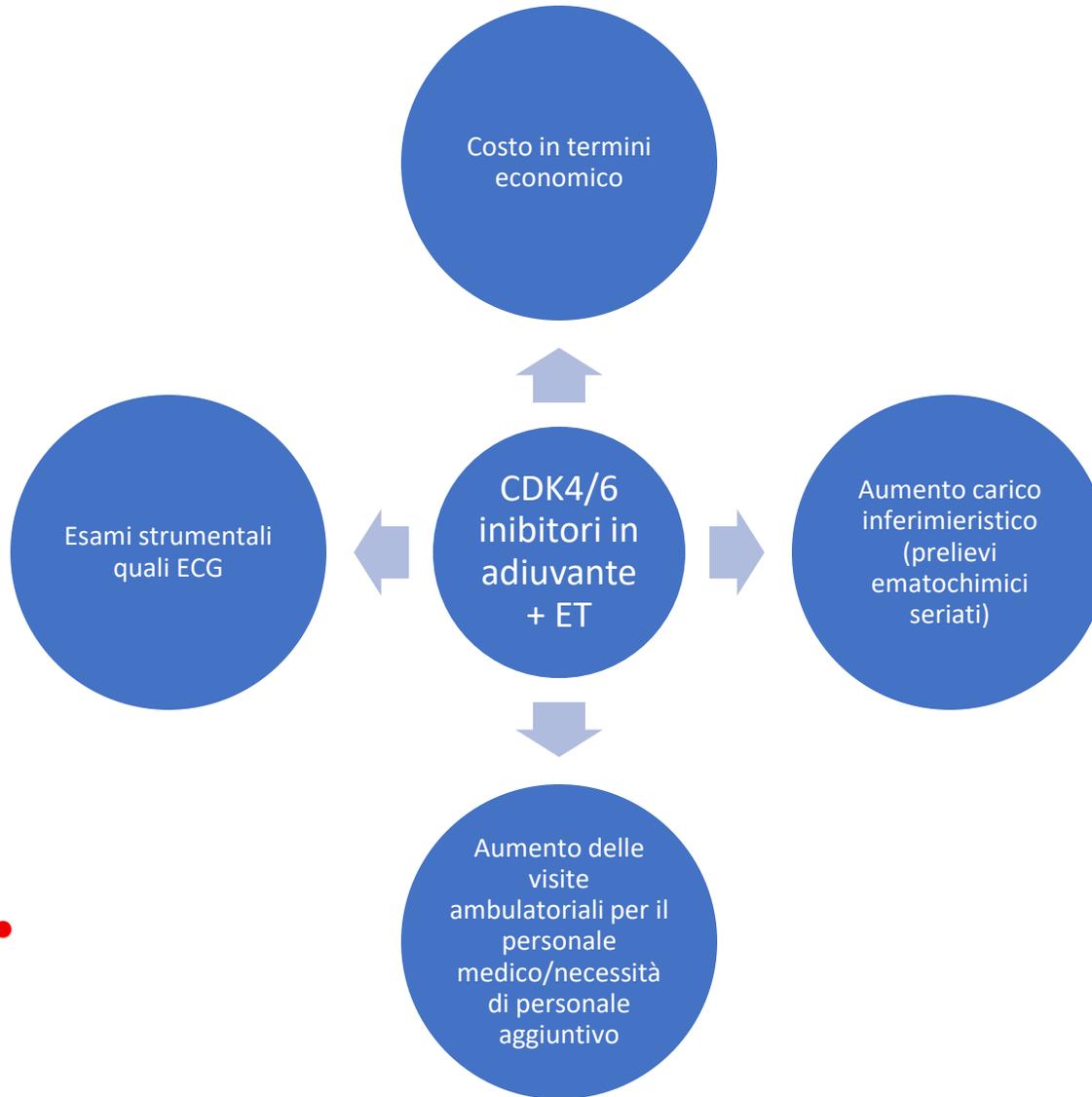


## Criterio

## Giudizio Sintetico

Qual è l'impatto dell'intervento in termini di risorse aggiuntive?

- Importante incremento
- Moderato incremento
- Trascurabile
- Moderato risparmio
- Importante risparmio
- n.d.



Impatto dell'intervento sulla equità in sanità?

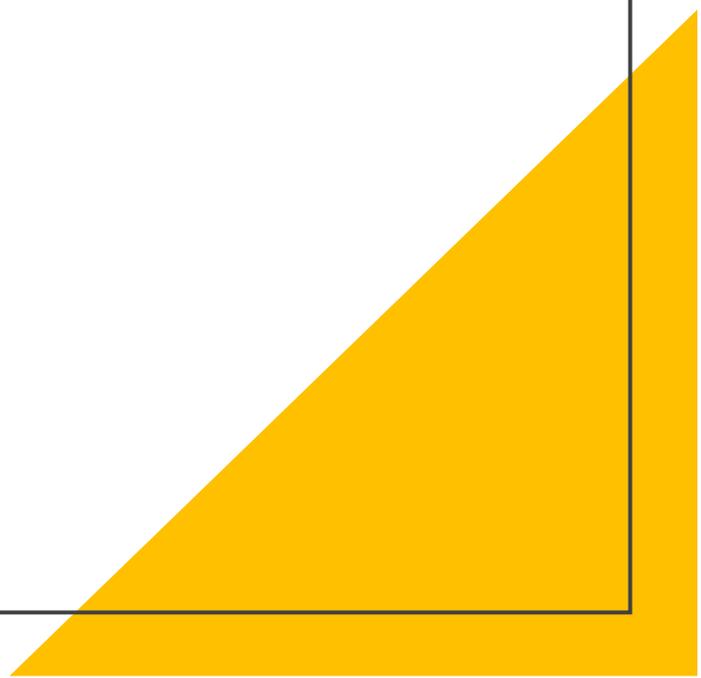
- Riduzione disparità
- Probabile riduzione disparità
- Non impatto
- Probabile aumento disparità
- Aumento disparità

Accettabilità dell'intervento da parte degli stakeholders?

- No
- Probabilmente No
- Incertezza
- Probabilmente Si
- Si

Fattibilità della implementazione dell'intervento?

- No
- Probabilmente No
- Incertezza
- Probabilmente Si
- Si



GRAZIE

15<sup>a</sup> Edizione

Progetto CANOA

# CARCINOMA MAMMARIO: QUALI NOVITA' PER IL 2025?

"Saper leggere" uno studio clinico per migliorare la pratica clinica



Coordinatori Scientifici:  
Stefania Gori  
Giovanni L. Pappagallo

Verona, 28 - 29 Marzo 2025  
Hotel Crowne Plaza