

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-225/V1/29012024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama con baja expresión para HER-2 no resecable o metastásico que han recibido quimioterapia previa en el contexto metastásico o recurrencia durante o en los 6 meses siguientes a la finalización de la quimioterapia adyuvante

Fecha de publicación: 29 de enero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia (10, 11, 12).....	3
Resultados comunicados por los pacientes.....	10
Análisis de subgrupos.....	10
Seguridad (10).....	13
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	15
Valoración del beneficio clínico.....	16
Discusión.....	17
Conclusión.....	25
Grupo de expertos.....	27
Anexo.....	28
Referencias.....	41

Introducción

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más diagnosticado a nivel mundial, con una estimación de 2.261.419 casos en 2020, y es el quinto en mortalidad, con 684.996 muertes en 2020 (6,9%). En mujeres supuso un 24,5% del total de cánceres diagnosticados (1).

En España el CM es el cáncer más frecuente en mujeres, para 2023 se estiman 35.001 nuevos casos y fue el tumor responsable de una mayor mortalidad, seguido por los de pulmón, colon y páncreas en 2021, con 6.614 fallecimientos (6.528 en mujeres y 86 en hombres) (2). Según los últimos datos aportados por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), en el periodo 2008-2013, el CM tuvo una supervivencia neta del 86% (2). La supervivencia media relativa del CM tras cinco años es del 89,2% de forma global (3). El estadio en el que se ha diagnosticado el cáncer influye en gran

medida en la supervivencia, de manera que la supervivencia en el estadio I es de más del 98%, mientras que en los estadios IV desciende al 24% (3).

En los países desarrollados la mayoría de los casos de CM se diagnostican en estadios localizados y, en esta fase, la enfermedad es potencialmente curable. Aproximadamente un 30% de la enfermedad metastásica corresponde a diagnósticos de novo, mientras que un 70% corresponde a recaídas (4).

El CM presenta elevada heterogeneidad biológica y genética. El análisis mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHC) permite establecer varios subtipos básicos, considerando los receptores de estrógenos (RE) y los receptores de progestágenos (RPg), así como la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2, por sus siglas en inglés). La mayor parte de los cánceres de mama presentan receptores hormonales positivos (RH+), incluyendo RE+ y/o RPg+ (expresión de RE y/o RPg > 1%). A nivel molecular, el CM puede ser clasificado en: 1) tumores con receptores hormonales positivos para estrógenos +/- progesterona (hormono-dependiente) y sobreexpresión de HER 2 negativo (HER2 0), 2) tumores HER2 positivo (sobreexpresan la proteína HER2), y 3) tumores triple negativo (con receptores hormonales y HER2 negativo). El 55% de los CM HER2 negativo no tienen amplificación del gen HER2 por hibridación in situ (ISH) y el 70% expresan niveles bajos de la proteína HER2. En pacientes con CM con baja expresión de HER2, es más frecuente el subtipo con RH+ (rango: 43,5-67,6%) que el cáncer de mama triple negativo (CMTN) (rango: 15,7-53,6%) (5).

Junto con la estadificación, la determinación del estado de los marcadores biológicos (RE, RPg y HER2) en el momento del diagnóstico permite decidir cuál es el mejor tratamiento, ayuda en la evaluación del riesgo de recurrencia y predice la respuesta al tratamiento (6, 7).

La enfermedad metastásica o localmente avanzada irreseccable se considera incurable actualmente. El objetivo del tratamiento en estos casos es prolongar la supervivencia y el intervalo libre de progresión tumoral, paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida (8, 9). La elección del tratamiento está condicionada por los medicamentos utilizados en la adyuvancia, el intervalo libre de enfermedad, la sintomatología de la enfermedad, y/o la localización de las metástasis, entre otros factores. Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, el tratamiento de soporte y el enfoque psicosocial constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (10).

El concepto "negatividad" de expresión del HER2, incluye tanto expresión baja de HER2 (puntuación IHC de 1+ ó 2+, confirmado como negativo por hibridación in situ [ISH]), como expresión de HER2 IHC-0, según las pautas actuales de American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) (3, 11, 12).

Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) es el primer fármaco autorizado de forma específica en pacientes con CM con baja expresión de HER2 no reseccable o metastásico que han recibido quimioterapia previa en el contexto metastásico o han desarrollado recurrencia de la enfermedad durante o en los 6 meses siguientes a la finalización de la quimioterapia adyuvante (13).

Las opciones de tratamiento con sus características principales, pueden encontrarse en el anexo 1.

Trastuzumab Deruxtecán (Enhertu®)

Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CM con baja expresión de HER2 irreseccable o metastásico, que han recibido quimioterapia previa en el contexto metastásico o han desarrollado recurrencia de la enfermedad durante o en los 6 meses siguientes a la finalización de la quimioterapia adyuvante. También está autorizado en CM HER2-positivo no reseccable o metastásico que han recibido una o más pautas previas dirigidas a HER2, en cáncer gástrico HER2 positivo avanzado que ha recibido una terapia previa con trastuzumab y en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado cuyos tumores tienen una mutación activadora de HER2 y requieren tratamiento sistémico tras la quimioterapia basada en platino con o sin inmunoterapia (13). El CM con baja expresión de HER2 es la indicación objeto del presente informe.

Enhertu® se presenta en viales de 100 mg de trastuzumab deruxtecán, en forma de polvo para concentrado para solución para perfusión.

La dosis recomendada de T-DXd en CM es de 5,4 mg/kg administrado como una perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Farmacología

Trastuzumab deruxtecán es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2. Es un anticuerpo IgG1 humanizado dirigido a HER2 unido a deruxtecán (DXd), un inhibidor de la topoisomerasa I que se une mediante un enlazador escindible formado por tetrapéptidos. El conjugado anticuerpo-fármaco es estable en plasma. La función de la porción anticuerpo es unirse a HER2, expresada en la superficie de ciertas células tumorales. Después de unirse, el complejo T-DXd se somete a internalización y escisión del enlazador intracelular por medio de enzimas lisosomales que se regulan al alza en las células cancerosas. Al liberarse, DXd que atraviesa la membrana, daña el ADN y origina la muerte celular por apoptosis. DXd es un derivado del exatecán, aproximadamente 10 veces más potente que el SN-38, el metabolito activo del irinotecán.

Además, la estructura química de DXd permite poder atravesar la membrana celular, lo que facilita su diseminación en el microambiente tumoral y el alcance de células tumorales vecinas, independientemente del nivel de expresión de HER2, a diferencia de otros citotóxicos, efecto conocido como *bystander effect* (13).

Los estudios *in vitro* indican que la porción de anticuerpo de T-DXd también se une a FcγRIIIa y C1q del complemento. El anticuerpo es un mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos en las células de CM humanas que sobreexpresan HER2. Además, el anticuerpo inhibe la señalización a través de la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3-K) en las células de CM mama humanas que sobreexpresan HER2.

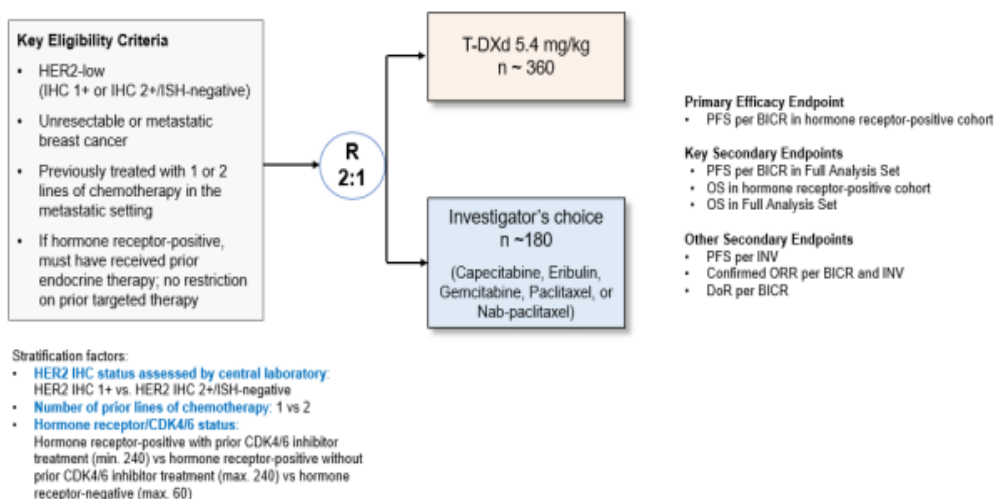
En base a las evidencias disponibles, se considera que T-DXd puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Eficacia (13, 14, 15)

El estudio de fase III DESTINY-Breast04 (U303), aleatorizado, multicéntrico y abierto compara la eficacia y seguridad de T-DXd con quimioterapia a elección del investigador (TPC, por sus siglas en inglés, *treatment per physician's choice*), en pacientes con CM no resecable o metastásico con baja expresión de HER-2. La baja expresión de HER2 se definió como IHC 1+ (definida como una tinción leve y parcial de la membrana en más del 10% de las células cancerosas) o IHC 2+/ISH-, determinada mediante la prueba PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) evaluada en un laboratorio central utilizando la muestra de tejido tumoral más reciente disponible. Los pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo en el entorno metastásico (una o dos líneas previas de quimioterapia además de tratamiento hormonal) o bien presentaban recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses siguientes a la finalización de la quimioterapia adyuvante. De acuerdo con los criterios de inclusión, los pacientes con RH+ debían haber recibido al menos una terapia endocrina (TE) y no ser candidatos para recibir más TE en el momento de la aleatorización.

En la figura 1 se muestra el diseño del estudio DESTINY-Breast04.

Figura 1. Diseño del estudio U303 (DESTINY-Breast04) (¡Error! Marcador no definido.14).



BICR = blinded independent central review; CDK = cyclin-dependent kinase; DoR = duration of response; FAS = Full Analysis Set; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; HR = hormone receptor; IHC = immunohistochemistry; INV = investigator; ISH = in situ hybridization; max = maximum; min = minimum; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; R = randomization; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; vs = versus

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años, con un estado funcional (PS) del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) 0 o 1, con CM irreseccable o metastásico confirmado con al menos una lesión medible según Criterios de Evaluación de Respuesta modificados en Tumores Sólidos versión 1.1 (RECIST v1.1) y progresión radiológica documentada (durante o después del tratamiento), con baja expresión de HER2 (IHC 2+/ISH-negativa o no analizada o IHC 1+). Los pacientes podían tener RH+ o RH-, aquellos con RH+ eran ER+ o RPg+. Además, debían presentar fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 50\%$ en los 28 días previos a la aleatorización, adecuada función renal (aclaramiento de creatinina [CLCr] ≥ 30 ml/min), adecuada función hepática (aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 5 \times$ límite superior de la normalidad (LSN), bilirrubina total (TBL) $\leq 1,5 \times$ LSN si no hay metástasis hepáticas o $< 3 \times$ LSN en presencia de síndrome de Gilbert documentado (hiperbilirrubinemia no conjugada) o metástasis hepáticas al inicio del estudio) y adecuada función de la médula ósea (recuento de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$, hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl, recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$). Los pacientes con CM RH+ eran refractarios a la terapia hormonal si habían progresado a al menos una TE y el investigador consideraba que el paciente no obtendría beneficio con un tratamiento adicional con TE. Los pacientes con RH+ podían haber recibido un inhibidor de quinasas dependientes de ciclina (iCDK4/6) y al menos una y no más de dos líneas previas de quimioterapia en el entorno recurrente o metastásico. Si la recurrencia se producía dentro de los 6 meses posteriores a la quimioterapia (neo)adyuvante, la terapia (neo)adyuvante se contabilizaba como una línea de quimioterapia.

Se excluyeron del ensayo pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o no controlada (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (Clase II a IV de la New York Heart Association), prolongación del intervalo QT corregido (QTc) > 470 ms en mujeres o > 450 ms en hombres, pacientes con enfermedad pulmonar intercurrente, pacientes con antecedentes o con enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis que requerían tratamiento con corticoesteroides o en el momento de la selección y pacientes con cualquier trastorno autoinmune, del tejido conjuntivo o inflamatorio con afectación pulmonar (artritis reumatoide, enfermedad de Sjögren, sarcoidosis, etc.) o neumonectomía previa. También se excluyeron pacientes con compresión medular o metástasis cerebrales activas, no tratadas o sintomáticas, pacientes no candidatos a recibir TPC por haberlo recibido previamente o estar contraindicado, pacientes que hubieran recibido tratamiento previo con anti-HER2, con un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) derivado de exatecán, inmunoterapia, retinoides, anticuerpos monoclonales, nitrosoureas o mitomicina C y pacientes que hubieran recibido terapia hormonal en las 3 semanas previas, así como los pacientes que hubieran

recibido radioterapia o a los que se le hubiera sometidos a una cirugía mayor en las 2 a 4 semanas previas, así como pacientes con toxicidades no resueltas del tratamiento anterior. Los pacientes con neoplasias malignas primarias en los 3 años previos también fueron excluidos del estudio, excepto aquellos con cáncer de piel no melanoma resecado adecuadamente, enfermedad in situ tratada curativamente o CM contralateral, así como pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves o con infecciones no controladas o que requiriesen tratamiento por vía intravenosa. Las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia no podían participar en el estudio.

El estudio incluyó 2 cohortes: 494 pacientes con receptores hormonales positivos (RH+) y 63 pacientes con receptores hormonales negativos (RH-). Así mismo, se los sub-estratificó en si recibieron o no TE, si esta fue o no refractaria, y si esta fue o no con iCDK4/6.

Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 2:1 para recibir T-DXd 5,4 mg/kg (N = 373) mediante perfusión intravenosa (IV) cada tres semanas (21 días) o una quimioterapia a elección del médico (N = 184, eribulina 51,1%, capecitabina 20,1%, gemcitabina 10,3%, nab-paclitaxel 10,3% o paclitaxel 8,2%). Se administró el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, la muerte, la retirada del consentimiento o una toxicidad inaceptable. El tratamiento a elección del médico (TPC) se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Tratamiento por elección del médico en el brazo de control. Estudio U303 (DESTINY-Breast04).

Comparator	Dosing Regimen
Capecitabine	1000-1250 mg/m ² PO twice daily on Days 1-14; cycled every 21 days
Eribulin	1.4 mg ^a /m ² IV on Days 1 and 8; cycled every 21 days
Gemcitabine	Option 1: 800-1200 mg/m ² IV on Days 1 and 8; cycled every 21 days Option 2: 800-1200 mg/m ² IV on Days 1, 8, and 15; cycled every 28 days
Paclitaxel	Option 1: 175 mg/m ² IV on Day 1; cycled every 21 days Option 2: 80 mg/m ² IV on Day 1 weekly
Nab-paclitaxel	Option 1: 260 mg/m ² IV; cycled every 21 days Option 2: 100 mg/m ² or 125 mg/m ² IV on Days 1, 8, and 15; cycled every 28 days

NCCN = National Comprehensive Cancer Network; IV = intravenously; PO = orally

^a Refers to eribulin mesylate (1.23 mg eribulin base = 1.4 mg eribulin mesylate)

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con cáncer de mama RH+ evaluada por revisión central independiente (RCI) conforme a RECIST v1.1. Las variables secundarias de eficacia clave fueron la SLP por RCI conforme a RECIST v1.1 en la población global (todos los pacientes aleatorizados independientemente del estado del receptor de hormonal), la supervivencia global (SG) en pacientes con RH+ y la SG en la población global. Otras variables secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada, la duración de la respuesta (DR) por RCI y como variables exploratorias la tasa de beneficio clínico (TBC), la tasa de control de la enfermedad (TCE) evaluadas por RCI y la SLP a la terapia de la siguiente línea (SLP2) evaluada por el investigador en las población global de pacientes y en pacientes con RH+, la SLP, SG, TRO confirmada y la DR por RCI en la cohorte de sujetos con RH-, así como calidad de vida evaluados con los cuestionarios QLQ-C30, QLQ-BR45 (BR23) y EQ-5D-5.

La aleatorización se estratificó según el estado de HER2 mediante IHC en las muestras tumorales (IHC 1+ o IHC 2+/ISH-), el número de líneas previas de quimioterapia en el contexto metastásico (1 o 2), y el estado de RH/tratamiento previo con iCDK4/6 (RH+ con tratamiento previo con iCDK4/6, RH+ sin tratamiento previo con iCDK4/6, o RH-).

La muestra para la determinación de la expresión de HER2 por el laboratorio central, podía ser una muestra reciente de tejido tumoral obtenida antes o después del último régimen de tratamiento. Si no se disponía de muestra se realizó

biopsia de tejido tumoral previo a la aleatorización. En la mayoría de los pacientes, el estado de HER2 se determinó en base al tejido de archivo (alrededor del 86%) y en el 14% se determinó de una nueva biopsia.

La baja expresión de HER2 se definió como IHC 1+ o IHC 2+/ISH- y HER2 negativo se definió como IHC 0, IHC 1+ o IHC 2+/ISH-.

Los datos demográficos y las características basales del tumor fueron similares entre los grupos de tratamiento. De los 557 pacientes aleatorizados (373 en el grupo de T-DXd y 184 en el grupo de TPC), la mediana de edad era de 57 años (intervalo: 28 a 81), el 23,5% tenía 65 años o más; el 99,6% eran mujeres y el 0,4% eran hombres (2 en total); el 47,9% eran de raza blanca, el 40,0% asiáticos y el 1,8% de raza negra o afroamericanos. Los pacientes tenían un estado funcional del ECOG basal de 0 (54,8%) o 1 (45,2%); el 47% con función renal leve ($CLcr \geq 60$ y < 90 ml/min) o moderada ($CLcr \geq 30$ y < 60 ml/min), 49,4% con función hepática leve ($TBL \leq 1,5 \times LSN$, independientemente del valor de AST sin síndrome de Gilbert o $TBL \leq 3 \times LSN$ y $AST > LSN$ en presencia de síndrome de Gilbert o $TBL \leq LSN$ y $AST > LSN$ independientemente del síndrome de Gilbert) o moderada ($TBL > 1,5 \times LSN$, $< 3,0 \times LSN$ cualquier AST sin síndrome de Gilbert), el 87,2% presentaba enfermedad visceral basal, el 57,6% con IHC 1+, el 42,4% IHC 2+/ISH-; el 88,7% presentaban RH+ y el 11,3% RH-; el 69,8% tenía metástasis hepáticas, el 32,9% metástasis pulmonares y el 5,7% metástasis cerebrales. El estado de BRCA sólo estaba disponible en el 40% de los pacientes.

El porcentaje de pacientes con uso previo de antraciclinas en el contexto (neo)adyuvante fue del 46,3% y del 19,4% en el contexto localmente avanzado y/o metastásico. En el contexto metastásico, los pacientes habían recibido una mediana de 3 líneas de tratamiento sistémico previas (intervalo: 1 a 9), de los cuales un 57,6% había recibido un régimen de quimioterapia previo y un 40,9% había recibido 2 regímenes de quimioterapia previos; el 3,9% presentó progresión temprana (progresión en el contexto neo/adyuvante). En los pacientes RH+, el 91,4% había recibido TE, la mediana del número de líneas previas de TE fue 2 (intervalo: 0 a 9), y el 70% había recibido tratamiento previo con iCDK4/6 y el 5,9% inmunoterapia. El 62,8% había recibido quimioterapia previa con antraciclinas, el 45,6% adyuvante/neoadyuvante y el 19,6% para la enfermedad localmente avanzada o metastásica.

La mediana de duración del seguimiento (duración del estudio) a fecha de corte de datos de 11-enero-2022 fue de 16,1 meses en el brazo T-DXd y 13,5 meses en el brazo TPC. Los resultados de eficacia de la población global del estudio y de los pacientes con RH+ se resumen en la tabla 2. Las curvas de Kaplan-Meier de SLP de la población global del estudio se muestran en la figura 2.

Tabla 2. Resultados de eficacia del Estudio U303 (DESTINY-Breast04). Fecha corte datos 11-enero 2022.

Parámetro de eficacia	Cohorte RH+		Población global Cohortes RH+ y RH-	
	T-DXd (N = 331)	TPC (N = 163)	T-DXd (N = 373)	TPC (N = 184)
Supervivencia libre de progresión (SLP) por RCI				
Número de acontecimientos (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Mediana SLP, meses (IC 95%)	10,1 (9,5; 11,5)	5,4 (4,4; 7,1)	9,9 (9,0; 11,3)	5,1 (4,2; 6,8)
Razón de riesgo (IC 95%) ^a	0,51 (0,40; 0,64)		0,50 (0,40; 0,63)	
Valor de p Stratified log-rank test P-value (2-sided) ^a	< 0,0001		< 0,0001	
Supervivencia global (SG)				
Número de acontecimientos (muertes) (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Mediana SG, meses (IC del 95%)	23,9 (20,8-24,8)	17,5 (15,2, 22,4)	23,4 (20,0-24,8)	16,8 (14,5-20,0)
Razón de riesgo (IC del 95%)	0,64 (0,48-0,86)		0,64 (0,49-0,84)	
Valor de p Stratified log-rank P-value ^b	0,0028		0,0010	
Tasa de SG a 12 meses, (%) (IC del 95%)	80,7 (76,0, 84,6)	69,6 (61,3, 76,4)	78,8 (74,3, 82,7)	66,5 (58,8, 73,2)
Tasa de SG a 24 meses, (%) (IC del 95%)	48,9 (40,9, 56,5)	37,4 (26,8, 48,0)	48,1 (40,8, 54,9)	32,0 (21,9, 42,4)
Mejor respuesta global, n (%)				
Respuesta completa (RC), n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Respuesta parcial (RP), n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
Enfermedad estable (EE), n (%)	115 (34,7)	81 (49,7)	129 (34,6)	91 (49,5)
Progresión de la enfermedad (PE), n (%)	26 (7,9)	34 (20,9)	31 (8,3)	41 (22,3)
Tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada por RCI*				
n (%)	175 (52,9) ^{&}	27 (16,6)	195 (52,3)	30 (16,3)
(IC del 95%)	47,3; 58,4	11,2; 23,2	47,1; 57,4	11,3; 22,5
P-value (stratified analysis)	< 0,0001		< 0,0001	
Tasa de beneficio clínico (TBC)^c				
n (%)	238 (71,9)	57 (35,0)	262 (70,2)	62 (33,7)
(IC del 95%)	(66,7-76,7)	(27,7-42,8)	65,3-74,8	26,9-41,0
P-value (stratified analysis) ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Duración de la respuesta (DR) por RCI*				

Parámetro de eficacia	Cohorte RH+		Población global Cohortes RH+ y RH-	
	T-DXd (N = 331)	TPC (N = 163)	T-DXd (N = 373)	TPC (N = 184)
Sujetos con respuesta (RC o RP), n	176	27	196	30
Mediana DR, meses (IC 95%)	10,7 (8,5; 13,7)	6,8 (6,5; 9,9)	10,7 (8,5; 13,2)	6,8 (6,0; 9,9)
Supervivencia libre de progresión en la siguiente línea de tratamiento (SLP2)				
Número de acontecimientos (%)	172 (52,0)	96 (58,9)	199 (53,4)	112 (60,9)
Mediana SLP2, meses (IC 95%)	15,5 (13,8-17,5)	10,5 (8,4-11,9)	15,4 (13,6-17,3)	10,5 (8,3-11,4)
Razón de riesgo (IC del 95 %)	0,54 (0,42-0,70)		0,55 (0,43-0,70)	

Abreviaturas: DR = duración de la respuesta; EE = enfermedad estable; IC = intervalo de confianza; HER2 = receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; HR = hazard ratio, razón de riesgos; IXRS = interactive web/voice response system; PE = progresión de la enfermedad; RCI = revisión central independiente; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; RH = receptor hormonal; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; SLP2 = supervivencia libre de progresión tras tratamiento con la siguiente; TBC = tasa de beneficio clínico; T-DXd = trastuzumab deruxtecán; TPC (treatment of physician's choice) = tratamiento a elección del médico; TRO = tasa de respuesta objetiva;

*En función de los datos del cuaderno de recogida de datos electrónico de la cohorte RH+: N = 333 para el grupo de T-DXd y N = 166 para el grupo de quimioterapia

& A un sujeto en el brazo de T-DXd que tuvo la mejor respuesta general confirmada de respuesta completa o parcial se le realizó una exploración inicial después de la aleatorización, pero antes de la primera dosis y, por lo tanto, se consideró que no responde en el cálculo de TRO = RC + RP confirmado; todas las respuestas son respuestas confirmadas.

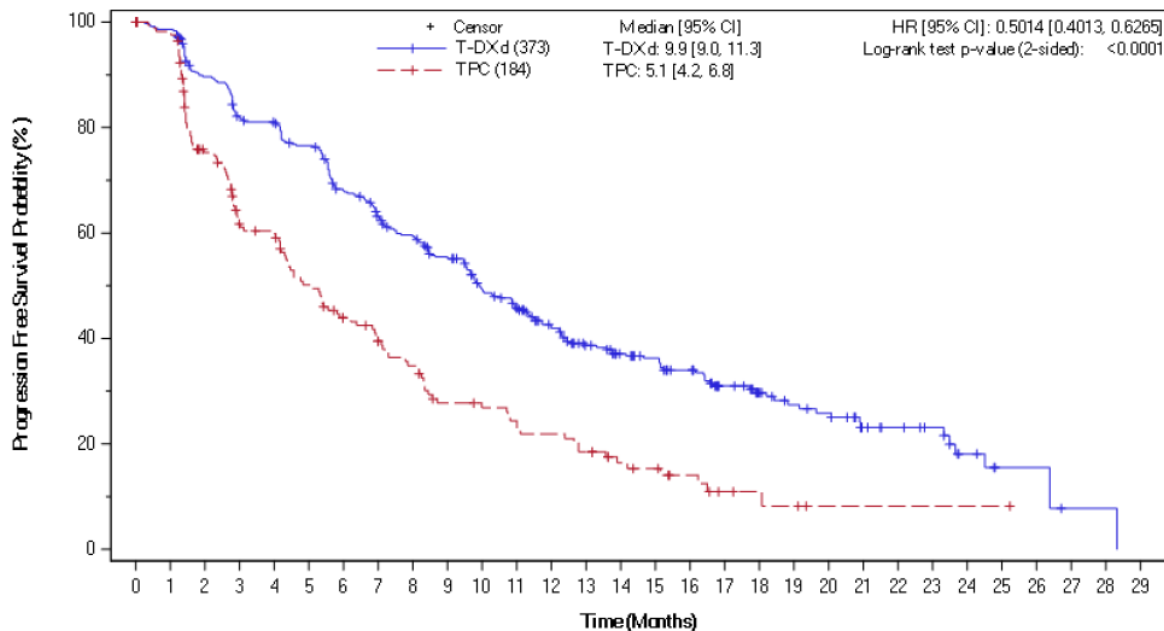
^a Valor de p bilateral de la prueba de rango logarítmico estratificado y el modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado con factores de estratificación: estado de HER2, número de líneas previas de quimioterapia y estado del receptor hormonal/CDK según lo definido por el IXRS.

^b Valor de p bilateral basado en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel ajustada por factores de estratificación (estado del receptor hormonal, tratamiento previo con pertuzumab, antecedentes de enfermedad visceral) según lo definido por el IXRS

^c Definida como RC+RP+EE > 6 meses.

Fecha corte datos: 11-enero-2022

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión por revisión central independiente en la población global del Estudio U303 (DESTINY-Breast04). Fecha corte datos: 11-enero-2022 (14).

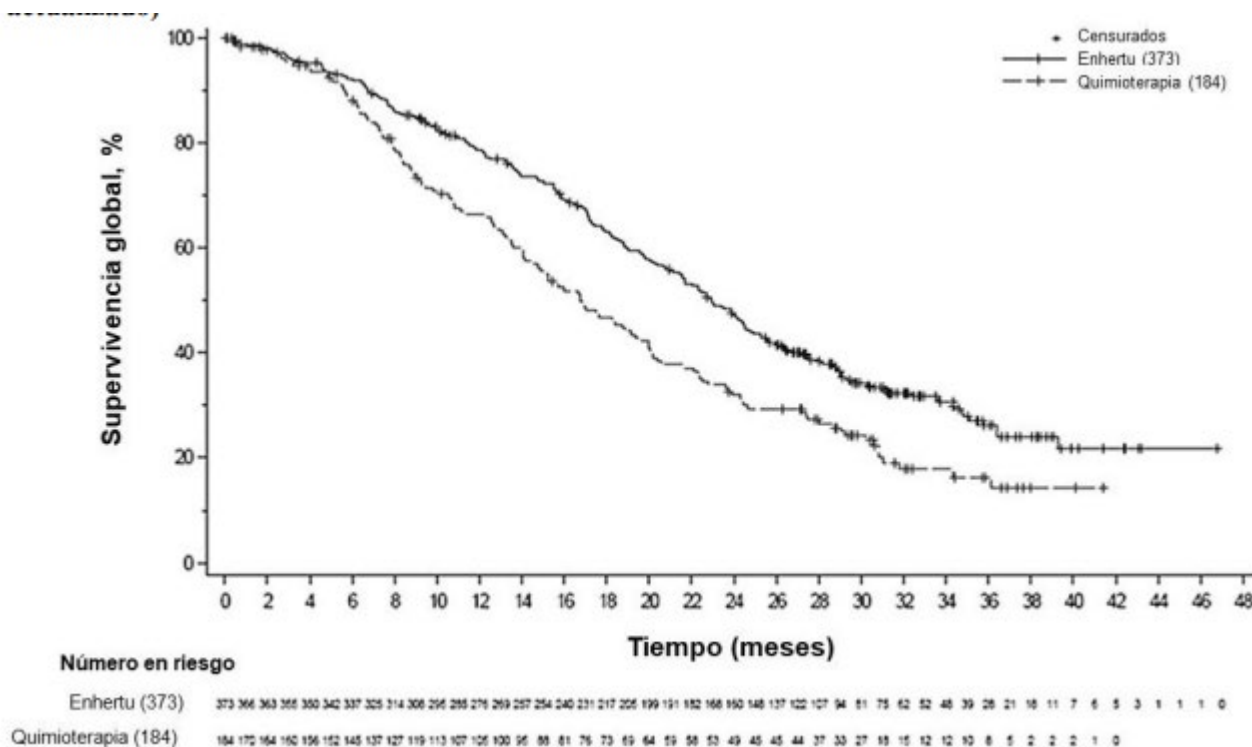


Patients still at Risk:

T-DXd (373)	373	365	325	295	290	272	238	217	201	183	156	142	118	100	88	81	71	53	42	35	32	21	18	15	8	4	4	1	1	0
TPC (184)	184	166	119	93	90	73	60	51	45	34	32	29	26	22	15	13	9	5	4	3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	

En un análisis descriptivo actualizado con una mediana de seguimiento de 32 meses, los resultados de SG fueron coherentes con los del análisis principal. La HR en la población global del estudio fue de 0,69 (IC del 95%: 0,55; 0,86) con una mediana de SG de 22,9 meses (IC del 95%: 21,2; 24,5) en el grupo de T-Dxd frente a 16,8 meses (IC del 95%: 14,1; 19,5) en el grupo de quimioterapia. Las curvas de Kaplan-Meier del análisis de SG actualizado de la población global del estudio se muestran en la figura 3.

Figura 3. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la población global del Estudio U303 (DESTINY-Breast04).



La concordancia entre la evaluación del investigador y la evaluación del grupo central independiente en la población global del estudio U303 (DESTINY-Breast04) para el análisis final de la SLP fue del 79,4% para el brazo de T-DXd y del 80,4% para el brazo TPC.

Resultados comunicados por los pacientes (PRO, por sus siglas en inglés, patient-related outcomes)

En ambos brazos, el cumplimiento de los cuestionarios fue > 92% al inicio y >80% del ciclo 2 hasta el ciclo 27. Los datos del cuestionario QLQ-C30 mostraron que todas las escalas se mantuvieron estables o mejoraron hasta el ciclo 33, después de lo cual el número tan reducido de pacientes no permite su interpretación. El estado de salud global/puntuación de calidad de vida global del QLQ-C30 (principal variable PRO de interés) se mantuvo estable a lo largo del tiempo en ambos brazos de tratamiento hasta el ciclo 21 inclusive, manteniéndose la calidad de vida de los pacientes.

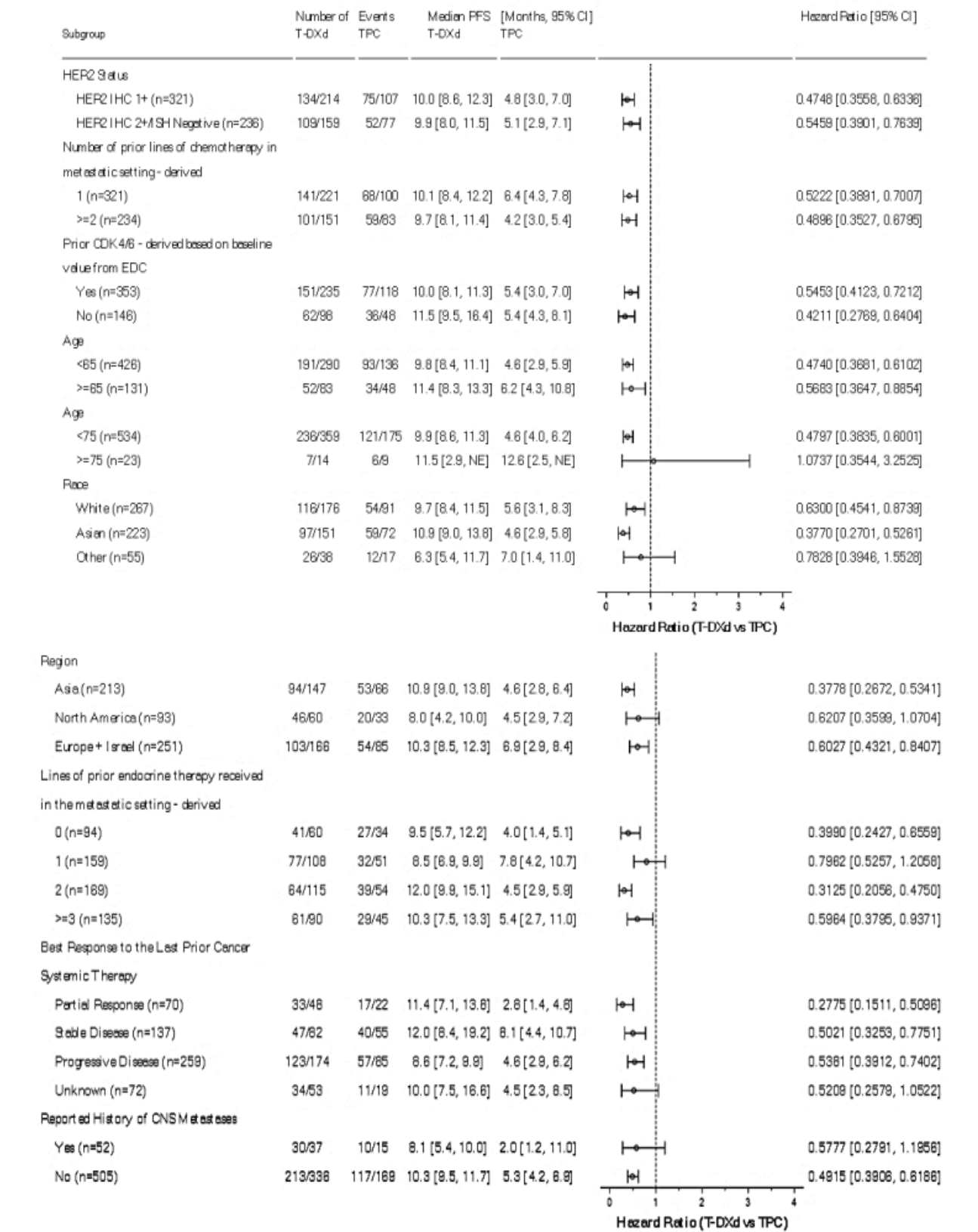
Hubo un retraso en el tiempo hasta el deterioro (TTDD, por sus siglas en inglés, *time to definitive deterioration*) de al menos 10 puntos en el brazo T-DXd en comparación con el brazo TPC del cuestionario QLQ-C30 en los dominios de las escalas de calidad de vida global (HR 0,71), síntomas de dolor (HR 0,51), actividad física (HR 0,54), estado emocional (HR 0,64), rol social (HR 0,67). Para el cuestionario QLQ-BR45 (BR23) fueron favorables a T-DXd vs. TPC en los dominios relacionados con los síntomas del CM (HR 0,71) y otra sintomatología asociada (HR 0,67). En la escala EVA del EQ-5D-5L, la mediana de TTDD fue de 8,8 meses en el brazo T-DXd frente a 4,7 meses en el brazo TPC (HR 0,70).

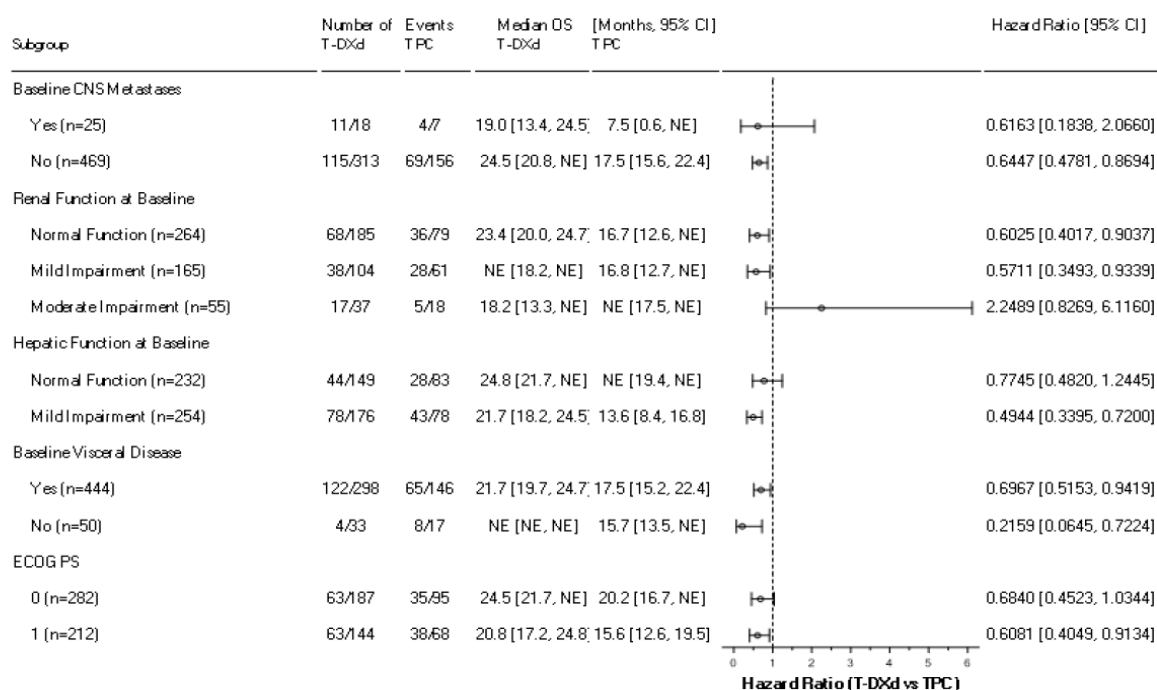
Análisis de subgrupos

Se observó un beneficio coherente para la SG y la SLP en todos los subgrupos preespecificados, incluidos el estado de RH, el tratamiento previo con iCDK4/6, el número de quimioterapias previas y el estado de IHC 1+ e IHC 2+/ISH-. En el subgrupo de pacientes con RH-, la mediana de SG fue de 18,2 meses (IC 95%: 13,6; no estimable) en los pacientes aleatorizados a T-DXd, en comparación con 8,3 meses (IC 95%: 5,6; 20,6) en los pacientes aleatorizados a quimioterapia (TPC), con una HR de 0,48 (IC 95%: 0,24; 0,95). La mediana de SLP fue de 8,5 meses (IC 95%: 4,3; 11,7) en los pacientes

aleatorizados a T-DXd y de 2,9 meses (IC 95%: 1,4; 5,1) en los pacientes aleatorizados a quimioterapia (TPC), con una HR de 0,46 (IC 95%: 0,24; 0,89).

Figura 4. Forest-Plot del análisis de subgrupos de supervivencia libre de progresión por revisión central independiente en la población global del Estudio U303 (DESTINY-Breast04). Fecha corte datos: 11-enero-2022 (14).





CDK = cyclin-dependent kinase; CI = confidence interval; CNS = central nervous system; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EDC = electronic data capture; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; IXRS = interactive web/voice response system; IHC = immunohistochemistry; ISH = in situ hybridization; NE = not estimable; OS = overall survival; T-DXd = trastuzumab deruxtecan; TPC = treatment of physician's choice
Hazard ratio is from unstratified Cox proportional hazards model with treatment as the only covariate.

En los pacientes que habían recibido previamente antraciclinas, la mediana de la SLP evaluada por RCI fue de 9,8 (IC 95%: 8,5-11,7) meses en el grupo de T-DXd (N=239) con el 64,9% de eventos y de 5,3 (IC 95%: 3,0-7,9) meses en el grupo de TPC (N=113) con el 71,7% de eventos, HR = 0,53 (IC 95%: 0,40-0,70). La mediana SG fue de 24,5 meses (IC 95%: 18,5-no alcanzada) en el grupo de T-DXd con el 40,6% de eventos y de 17,0 meses (IC 95%: 14,1-20,2) en el grupo de TPC con el 47,8% de eventos, HR = 0,66 (IC 95%: 0,47-0,92). Similares resultados en SLP y SG en cada grupo de tratamiento se obtuvieron en el grupo de pacientes que no había recibido antraciclinas previamente.

Seguridad (14)

Los datos de seguridad de T-DXd en la indicación evaluada en este informe proceden 543 pacientes del estudio pivotal (U303), también se aporta información de una población agrupada de seguridad con cáncer de mama HER2 positivo de diferentes ensayos clínicos, que había recibido al menos una dosis de T-DXd 5,4 mg/kg (n=883) y que apoyan el perfil de seguridad observado en el ensayo pivotal.

En el momento del corte de datos, el 84,4% de los pacientes del grupo T-DXd y 98,3% del grupo TPC, habían suspendido el tratamiento del estudio U 303. De estos, 59,3% vs. 75,6% en el grupo T-DXd y TPC, respectivamente lo habían suspendido por progresión de la enfermedad, el 16,2% vs. 8,1% por efectos adversos (EA), respectivamente.

La mediana de duración del tratamiento en la población de pacientes evaluados para la seguridad en el estudio pivotal fue de 8,2 meses en el grupo de T-DXd (N=371), de 3,5 meses en el grupo TPC (N=172) y de 9,9 meses en la población agrupada de seguridad (N=883). El 70% de los pacientes de la población agrupada con CM tratados con T-DXd estuvo expuesto a T-DXd durante más de 6 meses y el 43% más de 12 meses.

En la tabla 4 se resumen los datos de seguridad del estudio pivotal y de la población agrupada de seguridad con CM. Prácticamente todos los pacientes presentaron al menos un efecto adverso (EA): 99,5% vs. 98,3% en el brazo de T-DXd y TPC, respectivamente, y EA relacionados con el tratamiento (EART): 96,2% vs. 94,2%, respectivamente.

Tabla 4. Descripción general de los eventos adversos emergentes del tratamiento (Conjunto de análisis de seguridad).

Parámetro	Número de sujetos (%)		
	Estudio U303 (DESTINY-Breast04)		Pool CM
	T-DXd (N = 371)	TPC (N = 172)	T-DXd 5,4 mg/kg (N = 883)
% pacientes con EA	99,5	98,3	99,4
% EART	96,2	94,2	97,6
%EA grado ≥ 3	52,6	67,4	54,2
%EART grado ≥ 3	41,5	57,6	45,0
% EAG	27,8	25,0	25,1
% EART graves	12,9	11,0	12,7
% muertes por EA	3,8 (14 pacientes)	2,9 (5 pacientes)	3,6 (32 pacientes)
% muertes por EART	1,9 (7 pacientes)	0	1,2 (11 pacientes)
% EA que llevaron a discontinuación del tratamiento	16,2	8,1	16,2
% EART que llevaron a discontinuación del tratamiento	15,1	7,0	15,1
% pacientes con reducción de dosis por EA	22,6	38,4	22,1
% pacientes con reducción de dosis por EART	20,8	37,2	20,5
% pacientes que suspendieron alguna dosis por EA	38,5	41,9	41,8
%EART interrupción dosis	28,6	36,0	32,4

Abreviaturas: CM = cáncer de mama; EA = efectos adversos (TEAE = treatment-emergent adverse evento); EAG = efectos adversos graves; EART = efectos adversos relacionados con el tratamiento; T-DXd = trastuzumab deruxtecán; TPC = treatment of physician's choice

Los EART más frecuentes en el Estudio U303 (DESTINY-Breast04) (>20% de pacientes) en el brazo de T-DXd vs. TPC fueron, respectivamente: náuseas (73,0% vs. 23,8%), fatiga (47,7% vs. 42,4%), alopecia (37,7% vs. 32,6%), vómitos (34,0% vs. 9,9%), anemia (33,2% vs. 51,2%), neutropenia (33,2% vs. 51,2%), pérdida de apetito (28,6% vs. 16,3%), trombocitopenia (23,7% vs. 9,3%), aumento de las transaminasas (23,5% vs. 22,7%), leucopenia (23,2% vs. 31,4%), diarrea (22,4% vs. 18,0%) y estreñimiento (21,3% vs. 12,8%). Los EART de grado ≥ 3 más frecuentes (>2% de pacientes) en el brazo de T-DXd vs. TPC fueron, respectivamente: neutropenia (13,7% vs. 40,7%), anemia (8,1% vs. 4,7%), fatiga (7,5% vs. 4,7%), leucopenia (6,5% vs. 19,2%), trombocitopenia (5,1% vs. 0,6%), náuseas (4,6% vs. 0%), linfopenia (4,3% vs. 3,5%), elevación de las transaminasas (3,2% vs. 8,1%), pérdida de apetito (2,4% vs. 1,2%), EPI (2,2% vs. 0%), neutropenia febril (0,3% vs. 0%), síndrome de eritrodiseptesia palmoplantar (0% vs. 4,1%) y neuropatía periférica (0% vs. 2,3%). Los EAG informados en $\geq 1\%$ de los pacientes en el brazo de T-DXd vs. TPC fueron: EPI (4,3% vs. 0,6%), neumonía (1,9% vs. 0,6%), disnea (1,3% vs. 1,2%), dolor musculo esquelético (1,3% vs. 0%), sepsis (1,3% vs. 0%), neutropenia febril (1,1% vs. 2,3%), anemia (1,1% vs. 0,6%), hipercalcemia, náuseas, pirexia, vómitos (1,1% vs. 0% cada uno). Se comunicaron errores de medicación y sobredosificación en el brazo de T-DXd y TPC en el 1,7% y 2,9%, respectivamente.

Se informaron 14 muertes (3,8%) vs. 5 (2,9%) en el brazo de T-DXd vs. TPC, respectivamente, por EA, de las cuales 7 (1,9%) fueron relacionadas con T-DXd (EART). Las muertes relacionadas con T-DXd fueron: 2 (0,5%) por EPI/neumonitis y las otras se comunicaron en un (0,3%) paciente cada una: colitis isquémica, coagulación intravascular diseminada, disnea, neutropenia febril y sepsis. No se informaron muertes por EART en el brazo de TPC. Estos datos están en línea con los de la población agrupada de seguridad con CM (2,3% de fallecimientos por EA). La neutropenia febril se ha identificado como una nueva reacción adversa relacionada con el tratamiento con T-DXd, para la que se han informado casos mortales en el estudio pivotal.

Los efectos adversos de especial interés (EAEI) con T-DXd son la EPI/neumonitis y reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Los casos de EPI relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en el grupo de T-DXd vs. TPC (12,1% vs. 0,6%), los EART de EPI de grado ≥ 3 se informaron en 8 (2,2%) vs. ningún paciente en el grupo de T-DXd y TPC, respectivamente. En 2 (0,5%) pacientes del grupo de T-DXd, la EPI/neumonitis, fue el motivo del fallecimiento, en 31 (8,4%) se asoció con interrupción del tratamiento. En el 12,7% de la población agrupada de seguridad se consideró que la EPI/neumonitis estaba relacionada con el tratamiento y en el 8,8% con interrupciones del tratamiento. Con respecto a la reducción de la FEVI, EA ya conocido de T-DXd, fue de grado 2 en el 14,9% vs. 7,7% de los pacientes del grupo de T-DXd y TPC, respectivamente y de grado 3 en 5 (1,5%) vs. 0 pacientes, respectivamente y no se informaron eventos de grado 4 o 5.

Las suspensiones del tratamiento por EA se notificaron en el 16,2% vs. 8,1% de los pacientes del grupo de T-DXd y TPC, respectivamente, con mediana de duración del tratamiento de 8,2 vs. 3,5 meses, respectivamente. En el brazo de T-DXd las suspensiones del tratamiento fueron por EPI (8,4%), disminución de la FEVI (0,5%), elevación de la bilirrubina (0,5%), disnea, y derrame pleural (un paciente cada uno). En 4 (2,3%) pacientes del grupo TPC se suspendió/interrumpió el tratamiento por neuropatía sensorial periférica.

Se observó un aumento de la toxicidad de T-DXd con la edad (EA de grado ≥ 3 y EAG). También los pacientes asiáticos vs. no asiáticos presentaron mayor toxicidad por EA grado ≥ 3 con T-DXd (51,7% vs. 34,9%) y con TPC (71,0% vs. 47,1%), respectivamente. Esto puede explicarse por las diferencias étnicas conocidas en la toxicidad del fármaco, que está documentada en la literatura científica donde se ha descrito una mayor toxicidad hematológica para pacientes con cáncer asiáticos frente a no asiáticos.

El perfil de seguridad y EA de T-DXd son similares a otros grupos (HER2+) ya autorizados. El EA más grave es la EPI/neumonitis, si bien, es reversible en la mayoría de los casos con el suficiente control y atención temprana y tratable con medicación.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Una de las principales limitaciones del estudio DESTINY-Breast04 está relacionada con la indicación propuesta que incluye a pacientes con RH+ y RH-. En el ensayo pivotal participaron 557 pacientes (88,7% con RH+ y un 11,3% con RH-). Aunque los resultados de eficacia en el subgrupo de pacientes con RH- se muestran favorables al grupo de T-DXd vs. TPC (mediana de SLP de 8,5 vs. 2,9 meses, respectivamente, HR 0,46; IC 95%: 0,24-0,89, estadísticamente significativa), son consistentes a los obtenidos por el subgrupo con RH+ (mediana de SLP de 10,1 vs. 5,4 meses en el brazo de T-DXd y TPC, respectivamente, HR 0,51; IC 95%: 0,40-0,64, $p < 0,0001$), aunque el número limitado de pacientes ($n=42$ en el brazo T-DXd y $n=21$ en el brazo TPC), genera cierta incertidumbre sobre el tamaño del efecto en el subgrupo con RH-. Si bien, dado el mal pronóstico de los pacientes con RH-, el mecanismo de acción de T-DXd y la magnitud de la eficacia observada, es razonable asumir que los pacientes con RH- se beneficiarán del tratamiento y están incluidos en la indicación autorizada.

Aunque la SG es el criterio principal para evaluar los efectos del tratamiento antitumoral, la SLP se ha utilizado como variable subrogada de la supervivencia por las agencias reguladoras (16, 17). Los resultados de SG no eran todavía

maduros en el momento de la autorización, si bien, una diferencia de más de 6 meses entre los brazos de tratamiento se considera clínicamente significativa. Los resultados del análisis final de SG (pendientes de publicar) con fecha de corte de datos de 1 de marzo 2023 y mediana de seguimiento de 32,0 meses (IC 95%: 31,0-32,8), son consistentes con los del análisis previo (mediana de SG en población RH+ de 29,9 meses y 17,6 meses en el brazo de T-DXd y TPC, respectivamente, HR 0,69; IC 95%: 0,55-0,87 y mediana de SG en toda la población de 22,9 (IC 95%, 21,2-24,5) y 16,8 (IC 95%, 14,1-19,5) meses en el brazo de T-DXd y TPC, respectivamente, HR 0,69; IC 95%: 0,55-0,86). A los 24 meses, la tasa de SG en el grupo de T-DXd fue del 47,3% (IC 95%: 41,9-52,4) frente al 32,0% (IC 95%: 24,5-39,3) en el grupo de elección del médico. A los 36 meses, la tasa de SG entre ambos brazos fue del 26,2% (IC 95%: 20,6-31,9) y del 16,3% (IC 95%: 10,3-23,6), respectivamente (18). Otra limitación del estudio es no haber realizado un análisis diferenciado comparativo de T-DXd con cada una de las opciones seleccionadas en la rama control; los resultados podrían ser distintos según el comparador, y esto podría haber sido importante para el posicionamiento. Una limitación añadida del estudio, es que se trata de un estudio abierto, sujeto a sesgos, si bien, los diferentes intervalos de dosificación de los fármacos del estudio, así como el diferente perfil de toxicidad no permitió el cegamiento.

Aunque sólo hubo dos pacientes varones en el ensayo pivotal (en línea con la incidencia de CM en varones), los resultados se consideran extrapolables a hombres, en línea con decisiones anteriores de la EMA. Las recomendaciones actuales para el tratamiento de los hombres se basan en gran medida en las recomendaciones para el tratamiento de las mujeres. Los datos en pacientes mayores de 75 años, pacientes con insuficiencia renal grave y pacientes con insuficiencia hepática moderada/grave siguen siendo limitados.

En pacientes con RH+, bastaba una línea previa de TE para entrar en el estudio. Sin embargo, un 16,1% vs. 18,5% en el grupo de T-DXd vs. TPC, respectivamente, no recibieron tratamiento hormonal previo para la enfermedad metastásica. Estos pacientes serían candidatos a TE con la posible adición de iCDK4/6 o everolimus y no a T-DXd. No se dispone de información de este subgrupo de pacientes.

La baja expresión de HER2 se definió como ICH1+ o IHC2+/ISH- (ISH- o no probado) utilizando la muestra de tejido tumoral más reciente disponible. En los tumores primarios y en los que presentaron recidiva, la baja expresión de HER2 se observó en el 34% y el 38% de los tumores, respectivamente. El 29% de las biopsias de pacientes con CM recidivante mostraron una conversión de HER2. Un 15% de los tumores HER2-negativos se convirtieron en tumores con baja expresión de HER2, y un 14% de los tumores con baja expresión de HER2 se convirtieron en HER2-negativos. El estudio también confirmó que la baja expresión de HER2 era más frecuente en los tumores RH+ en comparación con los tumores triple negativos (47% frente a 36% en las muestras de tumores primarios, 54% frente a 36% en las muestras tras la recaída). Dado que es posible un cambio en la sobreexpresión de HER2 durante el tratamiento previo, si es posible, resulta conveniente determinar de nuevo la sobreexpresión de HER2 tras la progresión, antes de decidir el tratamiento con T-DXd. Por otra parte, del 35-68% del CM metastásico podría ser clasificado con baja expresión de HER2 en base a la literatura previa, sin embargo, uno de los principales problemas es la alta tasa de discordancia a nivel intra-observador debido a la subjetividad que implica su cuantificación (19,20,21).

Hay estudios que muestran cierta eficacia de T-DXd en CM HER2 negativo (HER2 0) tanto en población RH+/RH-, lo que posiblemente genera la hipótesis de la necesidad de encontrar un biomarcador más preciso que identifique qué pacientes se benefician más del fármaco, o si por el contrario, no es necesario dicho biomarcador debido a la marcada actividad del fármaco en la gran mayoría de tumores (21,22).

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (23) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada. Aplicando la escala a los resultados del ensayo pivotal DESTINY-Breast04, con el formulario 2a, se obtendría una valoración de "4" de una escala de 1 a 5 (24), asumiendo beneficio en calidad de vida y sin registrar aumento de toxicidad relevante.

Los resultados del estudio DESTINY-Breast04 en pacientes con CM con baja expresión de HER2 irreseccable o metastásico que recibieron quimioterapia previa en el entorno metastásico o desarrollaron recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la quimioterapia adyuvante muestran un beneficio clínico significativo frente a sus comparadores y relevante para la práctica clínica, dada la magnitud y duración de las respuestas observadas con T-DXd (14). El perfil de seguridad de T-DXd estuvo en línea con el previo conocido, siendo más frecuentes los EA hematológicos y gastrointestinales, con excepción de neutropenia febril, que se ha identificado como una nueva reacción adversa relacionada con el tratamiento con T-DXd. El principal problema de seguridad con T-DXd sigue siendo el riesgo de EPI/neumonitis, que con frecuencia lleva a la suspensión del fármaco, la EPI/neumonitis fue mortal en 2 casos, y si bien, es reversible en la mayoría de los casos con un control estrecho para su detección temprana y tratable con medicación, sigue siendo un problema de seguridad importante y la comunicación de casos mortales relacionados con T-DXd, subraya la importancia de un seguimiento continuo. Además, se observó mayor frecuencia de EA relacionados con la disminución de la FEVI en el brazo T-DXd en comparación con el brazo TPC.

Discusión

Hasta la fecha, los pacientes con CM con baja expresión de HER2 reciben las mismas opciones terapéuticas que los pacientes con CM HER2-negativo. T-DXd es el primer fármaco autorizado específicamente para el tratamiento de pacientes adultos con CM con baja expresión de HER2, no reseccable o metastásico que han recibido quimioterapia previa en base a los resultados del ensayo pivotal de fase III DESTINY-Breast04, en el que 557 pacientes fueron aleatorizados (2:1) (población ITT) a recibir T-DXd o TPC (¡Error! Marcador no definido.). De acuerdo con los criterios de inclusión, el estado de HER2 de los pacientes correspondía a una expresión baja de HER2: IHC 2+/ISH- (42,4%) o IHC1+/ISH- o no probado (57,6%). El 88,7% de los pacientes tenía RH+. Las características iniciales en la cohorte con RH+ fueron en general comparables con las de la población global del estudio, aunque la proporción de pacientes que recibieron una línea previa fue menor y hubo más pacientes con ECOG de 1 en la población con RH+. Los criterios de exclusión están en línea con los de los ensayos previos con T-DXd. El 57,6% había recibido una línea de quimioterapia previa y el 40,9% dos o más en el estadio metastásico o habían progresado dentro de los 6 meses posteriores a la quimioterapia adyuvante y habían recibido o no eran elegibles para la terapia hormonal en caso de CM con RH+. Hubo 2 pacientes (0,3%) que no recibieron quimioterapia previa para la enfermedad metastásica, 6 pacientes (1,0%) habían recibido más de 3 líneas previas y en la población de pacientes con CM con RH+, 4 pacientes (0,8%) no habían recibido ninguna línea de terapia hormonal con anterioridad (no cumplían con los criterios de inclusión). La mayoría de los pacientes aleatorizados al brazo de TPC recibieron eribulina (51%) o capecitabina (20%) previamente. El brazo control representa de forma adecuada la práctica clínica habitual (21). Los criterios de estratificación se consideran adecuados: estado IHC de HER2 (1+ o 2+), número de quimioterapias previas (1 o 2) y estado del RH/tratamiento previo con iCDK4/6. El estado HER2 se determinó en base al tejido de archivo, si bien, hasta un 30% de los tumores pueden transformarse desde del estado original, lo que podría influir en la respuesta y evaluación del tratamiento.

La variable principal y secundarias se consideran aceptables, si bien, en el asesoramiento científico proporcionado por el CHMP en 2018 se recomendaba la SG como variable principal. Se incluyeron 60 pacientes con CM y RH-, en línea con las recomendaciones del CHMP, sin embargo, con un tamaño de muestra mayor la estimación del tamaño del efecto en este subgrupo hubiera sido más precisa. Con el análisis final de la SLP, se realizó el primer análisis intermedio preespecificado de la SG, el segundo análisis intermedio de SG se planificó para un 70% de eventos.

Respecto a los resultados de eficacia del ensayo DESTINY-Breast04, la mediana de la SLP en la población con RH+ (n=494) por RCI (variable principal), con un 63,7% de eventos en el brazo T-DXd y 67,5% en el brazo de control fue de 10,1 meses (IC 95%: 9,5; 11,5) con T-DXd y de 5,4 meses (IC 95%: 4,4; 7,1) con TPC, diferencia estadísticamente significativa (HR 0,51; IC 95%: 0,40; 0,64, p<0,0001), con separación temprana de las curvas de Kaplan-Meier y permanecieron separadas en el tiempo. Respecto a los resultados en la población global del estudio, a fecha de corte de datos de 11 de enero de 2022, tras una mediana de seguimiento de 16,1 meses en el brazo de T-DXd y de 13,5 meses en el brazo TPC, la mediana

de la SLP en la población total (variable secundaria) fue de 9,9 meses en el grupo T-DXd vs. 5,1 meses en el grupo TPC (HR= 0,50, IC 95%: 0,40; 0,63; $p < 0,0001$) (14). Las curvas de Kaplan-Meier también se separaron temprano y permanecieron separadas. Los resultados en SLP del brazo de control, están en línea con lo esperado para el entorno de segunda línea y posteriores (2L+). La mediana de SLP basada en el investigador fue de 9,6 meses (IC 95%: 8,4, 10,0) en el brazo de T-DXd vs. 4,2 meses (IC 95%: 3,4, 4,9) en el brazo TPC (HR 0,37; IC 95%: 0,30, 0,47) (14). En general, las tasas de concordancia de SLP entre el investigador y la evaluación RCI fueron del 80% en ambos brazos. Estos resultados fueron similares a los de la población con RH+, como era de esperar ya que el subgrupo con RH+ era el 88,7% de la población total del estudio.

Los resultados en SG (variable secundaria) del ensayo DESTINY-Breast04 también fueron favorables y estadísticamente significativos a T-DXd vs. TPC, en la población con RH+ y en la población total, en el primer análisis intermedio (AI1), aunque son resultados inmaduros, con solo el 38,1% de eventos en el brazo de T-DXd y el 44,8% en el brazo de TPC después de 18,4 meses de seguimiento. La mediana de SG para la población con RH+ fue de 23,9 meses (IC 95%: 20,8; 24,8) en el brazo de T-DXd vs. 17,5 meses (IC 95%: 15,2; 22,4) en el brazo de TPC (HR 0,64; IC 95%: 0,48; 0,86). La mediana de SG en la población global con un 39,9% de eventos en el grupo de T-DXd y 48,9% en el grupo de TPC fue de 23,4 meses (IC 95%: 20,0; 24,8) en el brazo de T-DXd vs. 16,8 meses (IC 95%: 14,5; 20,0) en el brazo de TPC (HR 0,64; IC 95%: 0,49; 0,84; $p < 0,001$), consistente con los resultados en la población con RH+ (14,15). Los resultados del análisis final de SG (pendientes de publicar) con fecha de corte de datos de 1 de marzo 2023 y mediana de seguimiento de 32,0 meses, son consistentes con los análisis previos (mediana de SG en población RH+ de 29,9 meses y 17,6 meses en el brazo de T-DXd y TPC, respectivamente, HR 0,69; IC 95%: 0,55-0,87 y mediana de SG en toda la población de 22,9 (IC 95%: 21,2-24,5) y 16,8 (IC 95%: 14,1-19,5) meses en el brazo de T-DXd y TPC, respectivamente, HR 0,69; IC 95%: 0,55-0,86) (18).

La TRO confirmada (RC+RP) evaluada por RCI en la población global (ITT) fue del 52,3% (5,3% RC y 49,1% RP) en el grupo T-DXd vs. 16,3% (1,1% RC y 15,2% RP) en el grupo de TPC, resultados similares a los de la población con RH+. La mediana de la DR evaluada por RCI en la población global (ITT) fue de 10,7 vs. 6,8 meses, con el 67% vs. 57% de eventos respectivamente (14).

En la población con RH- (n=63, 11,3%), la mediana de la SLP fue de 8,5 meses (IC 95%: 4,3, 11,7) en el brazo T-DXd frente a 2,9 meses (IC 95%: 1,4, 5,1) en el brazo TPC (HR 0,46; IC 95%: 0,24, 0,89) estadísticamente significativa (13). La SLP fue más corta en ambos brazos, y podría ser debido al peor pronóstico de la población con RH-. La diferencia en la SLP entre los dos brazos se considera clínicamente relevante y estos resultados se consideran comparables con el criterio principal de valoración. La mediana de SG fue de 18,2 meses (IC 95%: 13,6, NA) en el brazo de T-DXd frente a 8,3 meses (IC 95%: 5,6, 20,6) en el brazo de TPC, con una HR de 0,48 (IC 95%: 0,24; 0,95) (13). La TRO confirmada por RCI fue del 47,6% vs. 14,3% en el brazo de T-DXd y TPC, respectivamente, y la mediana de DR de 8,6 meses vs. 4,9 meses, respectivamente. Existe incertidumbre en la magnitud del efecto en el subgrupo con RH- debido al pequeño tamaño de la muestra, aunque la cohorte de RH- fue pequeña en el ensayo DESTINY-Breast04, el 11,3% del total de la muestra, esta proporción de pacientes es representativa de la prevalencia en la población con baja expresión de HER2 (21). Dada la magnitud del efecto observado, el mal pronóstico de los pacientes con RH- y el mecanismo de acción de T-DXd, es razonable suponer que los pacientes RH- se beneficiarán del tratamiento con T-DXd y la inclusión en la indicación está justificada.

Aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con T-DXd en el estudio pivotal tuvieron una segunda progresión de la enfermedad tras la terapia de siguiente línea y un 20% de los pacientes habían fallecido. La SLP2 fue de 15,4 meses en los pacientes que recibieron T-DXd en comparación con 10,5 meses en el brazo de control.

En relación a las opciones de tratamiento en el grupo TPC, los regímenes de quimioterapia más utilizados incluyen antimetabolitos (capecitabina y gemcitabina), inhibidores de microtúbulos (vinorelbina y eribulina) y taxanos (paclitaxel), siendo por tanto el comparador del estudio pivotal adecuado. Las terapias combinadas, aunque rara vez se usan, pueden ser útiles en pacientes con rápida progresión clínica o que necesitan un control rápido de los síntomas y/o la enfermedad. El porcentaje de pacientes que tenían uso previo de antraciclina en el tratamiento (neo)adyuvante

fue del 46,3% y del 19,4% en el entorno localmente avanzado y/o metastásico. Las antraciclinas no se incluyeron entre las opciones de tratamiento del grupo TPC, ya que se administran comúnmente en el entorno neoadyuvante/adyuvante. Además, el riesgo de cardiotoxicidad por acumulación de dosis, limita el tratamiento a largo plazo con antraciclinas. Un análisis de sensibilidad post-hoc mostró que el beneficio con T-DXd se observó independientemente del uso previo de antraciclinas.

En el entorno metastásico, los pacientes tenían una mediana de 3 líneas previas de terapia sistémica (rango: 1 a 9), el 40,9% dos esquemas de quimioterapia previos y el 57,6% una línea previa. El 3,9% había tenido una progresión temprana. En pacientes con RH+, la mediana de líneas previas de TE fue de 2 (rango: 0 a 9) y el 70% había recibido tratamiento previo con iCDK4/6. Un tercio de los pacientes había recibido 2 líneas previas de TE en el estadio metastásico. Además, el 22,4% de los pacientes recibió TE posterior, ya fuera como agente único o en combinación, después de completar el tratamiento con T-DXd (datos no mostrados).

Para la mayoría de los pacientes había muestra de tejido archivada para la determinación de HER2, y no fue necesario solicitar muestras de tejido fresco (en el 14% se determinó de una nueva biopsia).

En general, se observó un beneficio coherente para la SG y la SLP en todos los subgrupos preespecificados, incluidos el estado de RH, el tratamiento previo con CDK4/6i, el número de quimioterapias previas y el estado de IHC 1+ e IHC 2+/ISH- (13).

Los datos de calidad de vida que se recopilaron a través de cuestionarios QLQ-C30/CLC-BR23 y EQ-5D-5L, no mostraron deterioro en la calidad de vida de los pacientes tratados con T-DXd en comparación con TPC, si bien, su fiabilidad está mermada al tratarse de un estudio abierto.

En cuanto al perfil de seguridad de T-DXd en el estudio DESTINY-Breast04, en general, no hubo nuevos problemas de seguridad, con excepción de la neutropenia febril, nueva reacción adversa relacionada con el tratamiento con T-DXd. Se notificaron EA asociados con un resultado de muerte en el 3,8 % de los pacientes del grupo de T-DXd y en el 2,9 % de los pacientes del grupo de TPC. El investigador consideró que 7 de estas muertes (1,9%) estaban relacionadas con el tratamiento con T-DXd (2 casos de EPI/neumonitis, y un caso de colitis isquémica, coagulación intravascular diseminada, disnea, neutropenia febril y sepsis). No se informaron muertes por EART en el brazo con TPC. Los EA que dieron lugar a la interrupción del tratamiento se informaron en el 16,2% de los pacientes del grupo T-DXd frente al 8,1% de los pacientes del grupo TPC, principalmente EPI/neumonías difusas en el grupo T-DXd y neuropatía sensorial periférica en el grupo TPC. Las reducciones de dosis como consecuencia de EA se informaron en el 22,6% y 38,4%, respectivamente. Se observó aumento de toxicidad con T-DXd con la edad en EA de grado ≥ 3 y los EAG.

La elección del tratamiento en CM metastásico debe tener en cuenta la expresión de RH y HER2, estado de BRCA de línea germinal, PIK3CA en RH+ y PD-L1 en CMTN, la toxicidad de los fármacos, el intervalo libre de enfermedad, la carga tumoral (número y sitio de metástasis), la edad biológica, el estado funcional, las comorbilidades, el estado menopáusico (para TE), la necesidad de un control rápido de la enfermedad/síntomas, factores socioeconómicos y psicológicos y preferencias del paciente (7).

El tratamiento inicial en pacientes con CM metastásico y RH+ se basa en la TE con inhibidores de la aromatasa (IA), tamoxifeno o fulvestrant. La quimioterapia es una opción terapéutica en primera línea cuando sea necesario una reducción rápida de la sintomatología o en caso de compromiso vital (9). El tratamiento hormonal en combinación con iCDK4/6 (palbociclib, ribociclib y abemaciclib) es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad avanzada, RH+/HER2- y sin criterios de crisis visceral en primera como en segunda y tercera línea (9). Recientemente, ha sido autorizado en la UE, elacestrant en monoterapia para el tratamiento de hombres y mujeres posmenopáusicas con CM localmente avanzado o metastásico, con RE+, HER2-, con una mutación activadora ESR1 que hayan presentado progresión de la enfermedad después de al menos una línea de TE incluyendo un iCDK 4/6 (25). En pacientes que presentan resistencia al tratamiento estrogénico, se ha observado activación de la vía de señalización PI3K/Akt/mTOR

(9). La autorización de elacestrant en esta indicación se basa en los resultados del estudio RAD1901-308, aleatorizado, abierto, con control activo y multicéntrico, que comparó elacestrant con tratamiento estándar (fulvestrant para pacientes que recibieron inhibidores de la aromatasas previos en el contexto metastásico o inhibidores de la aromatasas para pacientes que recibieron fulvestrant en el contexto metastásico). Los resultados de SLP (variable principal) en pacientes con la mutación ESRI fueron estadísticamente significativos (mediana de SLP de 3,8 vs. 1,9 meses en el grupo experimental y control, respectivamente; HR 0,55; IC 95%: 0,39; 0,77; $p = 0,0005$), y no hubo diferencias en SG (variable secundaria), mediana de SG de 24,2 vs. 23,5 meses en el grupo experimental y control, respectivamente (HR 0,90; IC 95%: 0,63; 1,3) (25). La adición de everolimus (inhibidor de mTOR) al tratamiento hormonal ha conseguido revertir la resistencia y alargar la SLP. Nuevas opciones de tratamiento sistémico en CM estrógeno dependiente con baja expresión de HER2, son los conjugados anticuerpo-fármaco, que han abierto otras posibilidades para pacientes con resistencia endocrina.

Hay en marcha un estudio de fase III, multicéntrico, controlado, aleatorizado, abierto (DESTINY-Breast06, NCT04494425), con T-DXd en primera línea en pacientes con CM metastásico con RH+ y baja expresión de HER2 que han progresado tras terapia hormonal. Este estudio compara T-DXd frente a TPC (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel).

Las guías clínicas han posicionado T-DXd como el tratamiento de elección en pacientes con CM con baja expresión de HER2 tratados con al menos una línea de quimioterapia previa (21). Los pacientes con CM metastásico con RH+ y HER2 de baja expresión (IHC 1+ o IHC 2+/ISH negativo) que hayan recibido tratamiento previo con un iCDK4/6 y al menos una línea previa de quimioterapia (o con progresión dentro de los 6 meses de tratamiento neo/adyuvante con quimioterapia) y con enfermedad refractaria endocrina son candidatos para T-DXd si no hay contraindicación.

El CM RH+/HER2- representa alrededor del 70% de los nuevos casos de CM (26). La mayoría de los casos de CM HR+/HER2- se diagnostican en estadios tempranos de la enfermedad, y solo un pequeño porcentaje son diagnosticados de novo en el estadio metastásico (27). En los pacientes con CM metastásico HR+/HER2- las terapias con base endocrina, en concreto la combinación de tratamiento endocrino con fármacos inhibidores de ciclinas se ha consolidado como la elección en primera línea. Tras la progresión a esta primera línea no hay un estándar de tratamiento siendo clave la caracterización de cada paciente como de sensible o resistente a tratamiento endocrino (28). En pacientes sin mutaciones germinales de BRCA1/2 se recomienda la quimioterapia de agente único (antraciclinas, taxanos, capecitabina, eribulina, vinorelbina, platinos) (6). En segunda línea, T-DXd podría ser una opción en pacientes con baja expresión de HER2, así mismo, se encuentra como opciones terapéuticas sacituzumab govitecán (en adelante SaGov), (conjugado fármaco-anticuerpo), recientemente autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con CM con RH+ y HER2-, no reseccable o metastásico que han recibido TE y al menos dos terapias sistémicas adicionales en el entorno avanzado (29). SaGov ya había sido autorizado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CMTN irreseccable o metastásico que han recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada (30). Otra opción de tratamiento, es la quimioterapia en monoterapia que conlleva una importante toxicidad y unos resultados peores, demostrado de una manera robusta (28).

La autorización de SaGov en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con CM con RH+ y HER2-, no reseccable o metastásico que han recibido TE y al menos dos terapias sistémicas adicionales en el entorno avanzado, se basa en los resultados del ensayo TROPiCS-02, de fase III, aleatorizado, abierto, que comparó SaGov con la quimioterapia elegida por el médico (eribulina, vinorelbina, capecitabina o gemcitabina) en pacientes con CM irreseccable localmente avanzado o metastásico RH+, HER2- (IHC 0, IHC 1+ o IHC 2+/ISH-) con progresión de la enfermedad tras los tratamientos siguientes en cualquier contexto: un inhibidor de CDK 4/6, terapia endocrina y un taxano; los pacientes habían recibido al menos dos quimioterapias previas en el contexto metastásico (una de las cuales podía haberse administrado en el contexto neoadyuvante o adyuvante si hubo progresión o recidiva en los 12 meses después de haber completado la quimioterapia) (29, 30, 31). En el estudio se incluyeron 543 pacientes (272 a recibir SaGov y 271 quimioterapia a elección del investigador (TPC: eribulina, vinorelbina, capecitabina o gemcitabina). Los pacientes fueron tratados hasta la

progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de edad fue de 56 años, el 95% tenía metástasis viscerales y el 99% había recibido un iCDK4/6 previo, y una mediana de 3 líneas de quimioterapia previas para la enfermedad avanzada. SaGov mostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP según RCI (variable principal) y en la SG (variable secundaria) en comparación con el TPC. La mediana de SLP según RCI fue de 5,5 meses (IC 95%: 4,2 a 7,0) con SaGov y de 4,0 meses (IC 95%: 3,1 a 4,4) con TPC (HR 0,66; IC 95%: 0,53 a 0,83; $p = 0,0003$), la tasa de la SLP a los 6 y 12 meses fue del 46% (IC 95%: 39 a 53) frente al 30% (IC 95%: 24 a 37) y del 21% (IC 95%: 15 a 28) frente al 7% (IC 95%: 3 a 14), respectivamente. La mediana de la SG en el segundo análisis intermedio fue de 14,4 meses (IC 95%: 13,0-15,7) con SaGov y de 11,2 meses (IC 95%: 10,1-12,7) con TPC (HR 0,79; IC 95%: 0,65-0,96; $p = 0,020$) (¡Error! Marcador no definido.). En un análisis de eficacia actualizado con una mediana de seguimiento de 12,8 meses (fecha de corte de los datos: 1 de diciembre de 2022), los resultados fueron coherentes con el análisis final preespecificado. La mediana de la SLP según RCI fue de 5,5 meses vs. 4,0 meses en pacientes tratados con SaGov y TPC, respectivamente (HR 0,65; IC 95%: 0,53; 0,81). La mediana de la SG fue de 14,5 meses vs. 11,2 meses, respectivamente (HR 0,79; IC 95%: 0,65; 0,95, $p = 0,013$) (¡Error! Marcador no definido., 32). La TRO fue del 21% con SaGov y del 14% con quimioterapia. Las TBC (definido como pacientes con respuesta confirmada o enfermedad estable durante más de 6 meses) fueron mayores con SaGov que con quimioterapia (34% vs. 22%). La mediana de tiempo a la respuesta fue de 2,9 meses (rango 1,2-11,3) con SaGov y de 2,7 meses (rango 1,2-10,5) con quimioterapia control. La mediana de duración de respuesta fue de 7,4 meses (IC 95%: 6,5-8,6) y 5,6 meses (IC 95%: 3,8-7,9), respectivamente (31). En general, la mejora en la SLP según RCI y en la SG fue coherente entre los subgrupos pre-especificados (29). En un análisis de subgrupos *post hoc* por la expresión de HER2 IHC mostró eficacia tanto en el subgrupo con baja expresión de HER2 (HR 0,58) como en pacientes con HER2 0 (HR 0,51) (33).

En la población incluida en el análisis de seguridad del estudio TROPiCS-02, se comunicó toxicidad grave relacionada con el tratamiento en el 14% vs. 10% de los pacientes del grupo con SaGov y TPC, respectivamente. Los más comunes para SaGov fueron diarrea, neutropenia febril, neutropenia y colitis neutropénica [31]. Los EA grado ≥ 3 clave relacionados con el tratamiento (SaGov vs. quimioterapia) fueron neutropenia (51% vs. 38%) y diarrea (9% vs. 1%). El perfil de seguridad de SaGov fue consistente con los de estudios anteriores (incluido el análisis primario del ensayo TROPiCS-02 y el ensayo ASCENT). Se determinó que un EA fatal (shock séptico causado por colitis neutropénica) estaba relacionado con el tratamiento con SaGov (32).

SaGov en la escala de beneficio clínico de la ESMO-MCBS con los resultados actualizados del ensayo TROPiCS-02 obtiene una puntuación de "4" en pacientes con enfermedad HR+ HER2- (34).

No se dispone de comparaciones directas ni datos respecto a la estrategia de selección óptima en relación al uso de T-DXd y SaGov en pacientes con CM metastásico con RH+/HER- pretratados, ni se ha establecido la secuencia óptima de tratamiento.

SaGov es por el momento, el único conjugado fármaco-anticuerpo autorizado para pacientes RH+ HER2-independientemente de su grado de expresión de HER2 (HER2 IHC 0, IHC 1+ o IHC 2+/ISH-) (estudio TROPiCS-02) que han recibido al menos dos líneas de quimioterapia en la enfermedad metastásica (¡Error! Marcador no definido.). Para recibir tratamiento con SaGov las pacientes deben haber sido tratadas previamente con TE, con un taxano y con inhibidores de ciclinas en cualquier situación previa o si estos están contraindicados, haber recibido entre dos y cuatro regímenes previos de quimioterapia en situación de enfermedad avanzada (computándose como uno de ellos el tratamiento con quimioterapia en adyuvancia en caso de que la recaída sea durante el tratamiento o en los primeros 12 meses tras el fin del mismo) y sin contraindicación para la quimioterapia por mala función orgánica y otras condiciones. En cuanto a la presencia de metástasis cerebrales, la recomendación inicial incluye la precaución de que las mismas no sean rápidamente progresivas (progresión durante las 4 semanas previas) o requieran, a criterio del clínico, un tratamiento local, si bien, este criterio podría modificarse en base a la nueva evidencia que se vaya generando.

El estudio Destiny Breast 04, incluyó pacientes con CM metastásico con RH+/baja expresión de HER2 (IHC1+ o IHC2+/ISH-) que habían recibido una o dos líneas previas de quimioterapia. Esta población molecular se solapa sólo en parte con

la del estudio TROPICS-02 ya que excluye a los tumores con RH+ y HER2 0 e incluye a pacientes con RH- y HER2 bajo (28). Dadas las importantes diferencias entre estudios (Destiny Breast 04 y TROPiCS-02), que se llevaron a cabo en poblaciones diferentes (HER2 baja expresión y HR+/HR- vs HR+ HER2-) y diferentes líneas de tratamiento, que no se dispone de comparaciones directas o indirectas, no se puede priorizar un fármaco sobre otro en la práctica en la población que, molecularmente, se solapa entre ambos estudios (RH+ / HER2 de baja expresión). T-DXd ha mostrado eficacia en pacientes que han sido tratadas con una línea previa de quimioterapia en población RH+ HER2 de baja expresión (excluyendo las pacientes HER2 0). Las guías ESMO (35) y SEOM (37) incluyen SaGov en la indicación aludida, aunque prioriza, para población con HER2 bajo, el uso de T-DXd (28). Los pacientes RH+ HER2 0, y aquellos que no sean candidatos a recibir tratamiento con T-DXd, deberían poder recibir SaGov, así como a la progresión con T-DXd, como recogen las guías de práctica clínica (6,15,32,35,36,37).

Aunque no se dispone de datos de eficacia y seguridad de SaGov en pacientes con CM metastásico que ya han recibido un conjugado fármaco-anticuerpo previamente, no hay base biológica que sugiera que la administración de SaGov después de un tratamiento previo con T-DXd sería ineficiente o inseguro. Por lo tanto, el tratamiento previo con T-DXd no debería ser considerado una contraindicación para el tratamiento con SaGov.

Con los resultados del ensayo MONARCH 1 (NCT02102490), la FDA aprobó el uso de abemaciclib en monoterapia para el CM RH+/HER2- que progresa durante la TE y la quimioterapia o después de recibirla (38). Se trata de un estudio de un solo grupo de fase II de monoterapia con abemaciclib, en 132 mujeres con CM avanzado RH+/HER2- que había progresado durante el tratamiento a al menos una línea de TE previa y al menos dos líneas de quimioterapia previa. La población incluida en este ensayo estaba altamente pretratada y en este contexto hay muy pocas opciones de tratamiento disponibles. La mayoría de las participantes tenía enfermedad visceral. En este estudio se excluyó a las pacientes que habían recibido inhibidores de CDK. La TRO evaluada por el investigador, el criterio principal de valoración, fue de 19,7% a los 12 meses (IC 95%: 13,3–27,5%). La TBC fue de 42,4%. La mediana de SLP de 6,0 meses (IC 95%: 4,2–7,5 meses). El EA más frecuente fue la diarrea, que se presentó en el 90,2% de las participantes. No obstante, la mayoría fue de grado 1 a 2 y solo un 19,7% experimentaron diarrea de grado 3. No se notificaron casos de diarrea de grado 4. Se presentó neutropenia en el 97,7% de las participantes; sin embargo, la mayoría fue de grado 1 a 2 y solo en el 26,9% la neutropenia fue de grado 3 a 4. Abemaciclib en este escenario no está autorizado en la Unión Europea. En nuestro medio, la indicación de abemaciclib en monoterapia no estaría clínicamente justificada, al no poder concluir un balance beneficio-riesgo positivo.

Entre un 20-60% de los CMTN expresan PD-L1, constituyendo una diana terapéutica importante en este tipo de cáncer (39). En estos pacientes, los tratamientos hormonales y las terapias dirigidas frente a HER2 son ineficaces, al no existir receptores para estos fármacos, constituyendo la quimioterapia la base del tratamiento. En primera línea se prefiere la administración en monoterapia de antraciclinas o especialmente taxanos (también válido para pacientes con progresión tardía que hayan recibido estos fármacos en (neo)adyuvancia hace más de un año). Actualmente, en pacientes con una cuantificación de PD-L1 $\geq 1\%$, la recomendación es administrar atezolizumab en combinación con un taxano (nab-paclitaxel) y en pacientes con expresión de PD-L1 CPS ≥ 10 , se recomienda pembrolizumab en combinación con nabpaclitaxel, paclitaxel, o gemcitabina/carboplatino en primera línea (7). Tras la autorización de SaGov para el tratamiento de pacientes adultos con CMTN irreseccable o metastásico que hayan recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada (¡Error! Marcador no definido.) en base a los resultados del estudio de fase III ASCENT, donde se observó una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante tanto en SLP como en SG en pacientes con CMTNm, SaGov se ha posicionado como tratamiento segunda línea en estos pacientes independientemente del estatus de la expresión de PD-L1, y por lo tanto su tratamiento en primera línea (quimioterapia o inmunoterapia) (6,35,36,37). En tercera línea y posteriores, en pacientes pretratadas con taxanos o antraciclinas y que no precisen terapia de combinación, podrían recibir vinorelbina, capecitabina o eribulina en monoterapia (6,35,36,37). Eribulina tiene indicación aprobada en pacientes que hayan recibido tanto antraciclinas como taxanos (40). En una línea anterior (al menos segunda línea de enfermedad avanzada),

los resultados del estudio 301 permiten posicionar a eribulina y capecitabina como alternativas terapéuticas, si bien, considerando los resultados del estudio EMBRACE, se recomendaría el uso de eribulina en pacientes que hayan fracasado al menos a dos líneas previas de tratamiento para la enfermedad avanzada (41).

La indicación autorizada de SaGov en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CMTN irreseccable o metastásico se basa en los resultados del estudio ASCENT (IMMU 132-05) (42, 43) de fase III, aleatorizado (1:1) para recibir SaGov o el tratamiento a elección del médico (TPC, eribulina, capecitabina, gemcitabina o vinorelbina (excepto si el paciente presentaba una neuropatía de grado ≥ 2). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se incluyeron 529 pacientes (267 recibieron SaGov y 262 quimioterapia). La terapia temprana adyuvante o neoadyuvante para la enfermedad más limitada fue considerada como una de las pautas posológicas previas requeridas si el desarrollo de enfermedad irreseccable, localmente avanzada o metastásica ocurrió en un período de 12 meses después de terminar la quimioterapia. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con taxanos en la etapa adyuvante, neoadyuvante o avanzada, a menos que presentaran una contraindicación o fueran intolerantes a los taxanos. Se permitieron los inhibidores de poli-ADP ribosa polimerasa (PARP) como una de las dos quimioterapias previas en los pacientes con una mutación documentada de la línea germinal BRCA1 o BRCA2. La variable primaria de eficacia fue la SLP en pacientes sin metástasis cerebrales al inicio del estudio según lo evaluado por RCI. SaGov mostró frente a la quimioterapia de agente único una mejora de la SLP de 1,7 a 5,6 meses (HR 0,40; IC 95%: 0,32-0,52; $p < 0,001$) y de la SG de 6,7 a 12,1 meses (HR 0,47; IC 95%: 0,38-0,59) en pacientes que habían recibido previamente una mediana de 3 líneas de tratamiento para la enfermedad avanzada (¡Error! Marcador no definido.). En un análisis de eficacia actualizado (cierre final de la base de datos a fecha de 25 de febrero de 2021), los resultados fueron coherentes con el análisis final pre-especificado. La mediana de la SLP según RCI en población por intención de tratar (ITT) fue de 4,8 meses vs. 1,7 meses en pacientes tratados con SaGov y TPC, respectivamente (HR 0,41; IC 95%: 0,33; 0,52). La mediana de la SG en población por intención de tratar (ITT) fue de 11,8 meses vs 6,9 meses, respectivamente (HR 0,51; IC 95%: 0,42; 0,63) (¡Error! Marcador no definido., 44). En los análisis de subgrupos, la mejora en SLP y SG en pacientes tratados con SaGov en comparación con TPC fueron coherentes en todos los subgrupos de pacientes independientemente de la edad, la raza, el estado de BRCA, el número total de tratamientos sistémicos previos (2 y >2 , 2-3 y >3) y en el contexto metastásico (1 y >1), tratamiento previo con antraciclina o PD-L1 y metástasis en el hígado. La mediana del número de tratamientos sistémicos previos fue 4; el 69% había recibido de 2 a 3 quimioterapias previas; el 31% había recibido >3 quimioterapias previas; el 42% tenía metástasis en el hígado; el 12% presentaba o tenía antecedentes de metástasis cerebrales. El 13% de los pacientes del grupo de SaGov en la población general recibieron solo una línea previa de tratamiento sistémico en el contexto metastásico. Las quimioterapias previas más frecuentes fueron ciclofosfamida (83%), antraciclina (83%) incluyendo doxorubicina (53%), paclitaxel (78%), carboplatino (65%), capecitabina (67%), gemcitabina (36%), docetaxel (35%) y eribulina (33%). El 29% de los pacientes había recibido terapia previa con PD-1/PD-L1 (¡Error! Marcador no definido.). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con SaGov fueron: diarrea (64,5%), náuseas (64,2%), neutropenia (64,2%), fatiga (52,5%), alopecia (44,3%), anemia (43,2%), vómitos (38,0%), estreñimiento (36,3%), apetito disminuido (28,1%), tos (22,7%) y dolor abdominal (20,8%), destacan toxicidades de grado ≥ 3 : neutropenia (51%), diarrea (10%), neutropenia febril (6%). Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia en pacientes tratados con SaGov fueron neutropenia febril (4,5%) y diarrea (3,6%).

El ensayo DESTINY-Breast04 incluyó una cohorte de 63 pacientes (11,3%) con CM metastásico HER2 negativo y RH también negativo (es decir, CMTN), que, aunque es un número pequeño, es representativa de la prevalencia en la población con baja expresión de HER2. En el subgrupo de pacientes con RH-, la mediana de SG fue de 18,2 meses (IC 95%: 13,6; no estimable) en los pacientes aleatorizados a T-DXd, en comparación con 8,3 meses (IC 95%: 5,6; 20,6) en los pacientes aleatorizados a quimioterapia (TPC), con una HR de 0,48 (IC 95%: 0,24; 0,95). La mediana de SLP fue de 8,5 meses (IC 95%: 4,3; 11,7) en los pacientes aleatorizados a T-DXd y de 2,9 meses (IC 95%: 1,4; 5,1) en los pacientes aleatorizados a quimioterapia (TPC), con una HR de 0,46 (IC 95%: 0,24; 0,89) (13). Los pacientes con CMTN metastásico con baja expresión de HER2 también se incluyeron en el ensayo fase II DAISY (45) y el ensayo fase Ib BEGONIA (46), que

muestran actividad de T-DXd en CM con baja expresión de HER2, independientemente de la presencia o no de receptores hormonales.

Los datos de eficacia en la población con CMTN de los estudios DESTINY-Breast04 y con ASCENT no son comparables, debido, entre otros motivos, a que los pacientes incluidos en el estudio ASCENT fueron más pretratados. Tampoco conocemos si existen mecanismos de resistencia cruzados y la secuencia adecuada en el algoritmo terapéutico. No se dispone de comparaciones directas de T-DXd vs. SaGov en CMTN metastásico, si bien, hay mayor nivel de evidencia para SaGov (en comparación con T-DXd), ya que la evaluación en esta enfermedad fue el objetivo principal del ensayo ASCENT. No se dispone de datos prospectivos que respalden la secuenciación de conjugados fármaco-anticuerpo. SaGov se considera una opción terapéutica preferente en pacientes con CMTN irreseccable o metastásico con buena situación funcional (ECOG 0-1) que han recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada (13). La contabilización del tratamiento adyuvante o neoadyuvante como una línea de tratamiento solo debe hacerse en aquellas pacientes en las que la recaída se haya producido antes del año de finalizado dicho tratamiento. La evidencia en pacientes con metástasis cerebrales estables es muy reducida. En este grupo existe incertidumbre sobre el beneficio de SaGov en términos de SLP y/o SG (47). En la población con baja expresión de HER2 (IHC1+ o IHC2+/ISH-) que hayan progresado a SaGov o no sean candidatos a recibirlo, T-DXd podría ser una opción de tratamiento (6,35,36,37).

Otras opciones en recurrencias tardías (>1 año), sería otra formulación de taxano o antraciclinas (si no se ha alcanzado el límite de toxicidad cardíaca acumulativa o hay factores de riesgo que propicien dicha cardiotoxicidad). En pacientes sin mutaciones germinales de BRCA1/2 con baja expresión de HER2 (IHC1+ o IHC 2+/ISH negativa) que hayan recibido SaGov en segunda línea para el CMTNm, T-DXd podría ser una opción terapéutica a considerar.

Los inhibidores del PARP (iPARP) olaparib y talazoparib fueron superiores a la quimioterapia en monoterapia tanto en pacientes con mutación de BRCA1 como en los que presentan mutación BRCA2 y en pacientes con CMTN y con RH+/HER2-. En el ensayo clínico OlympiAD olaparib mostró superioridad en SLP (variable principal) frente a la quimioterapia, estadísticamente significativa (mediana de SLP de 7,3 vs. 4,17 meses; HR 0,58; IC 95% 0,43; 0,80; p<0,0001). El diseño del ensayo no permitió obtener conclusiones en términos de eficacia comparada de olaparib en pacientes con RH+ frente a CMTN. En la población global no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en SG con un 64% de eventos reportados (mediana de SG de 19,3 meses en el grupo de olaparib frente a 17,1 meses en el grupo de control; HR 0,90; IC 95% 0,66; 1,23; p=0,51) (48, 49). Talazoparib está aprobado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones BRCA1/2 germinales con CM localmente avanzado o metastásico HER2 negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano, en (neo)adyuvancia para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos a estos tratamientos. Los pacientes con CM con RH+ deben haber recibido tratamiento hormonal previo y haber agotado las posibilidades de TE, a no ser que no fueran candidatos a tratamiento hormonal. En el ensayo de fase III EMBRACA, aleatorizado, abierto, talazoparib no ha mostrado beneficio en SG (variable secundaria), frente al tratamiento seleccionado por el médico (capecitabina, eribulina, vinorelbina o gemcitabina) con HR de 0,85 (IC 95%: 0,67-1,07; p = 0,1693). Frente a estos agentes, ha mostrado una mejora significativa de la SLP, con HR 0,54 y una diferencia de medianas de 3 meses (8,6 vs. 5,6 meses) y TRO del 62,6% vs. 27,2%, respectivamente (50). La toxicidad de talazoparib se puede considerar importante, con un porcentaje de EA a nivel global y EA graves similar en ambos brazos de tratamiento. El perfil de seguridad de talazoparib es diferente al de la quimioterapia, con mayores casos de anemia grado 3-4, que, si bien es manejable, requiere frecuentemente transfusiones de hemáties (una mediana de 2 transfusiones en el 38% de pacientes vs. una mediana de una transfusión en el 4,9% con los agentes citotóxicos).

En un metaanálisis se han informado medianas de SG de 17,5 y 8,1 meses y de SLP de 5,4 meses y 2,9 meses en pacientes con CMTN metastásico después de la quimioterapia de primera línea y líneas posteriores de tratamiento, respectivamente (51). Aunque los CM con RH+ y HER2 negativo tienen en general, un pronóstico relativamente

favorable, la enfermedad avanzada/metastásica sigue siendo incurable con una mediana de SG en torno a 24,8 meses (52). Hasta el 40% de los CM avanzado/metastásico HR+/HER2-negativo responden al tratamiento de primera línea, pero eventualmente desarrollan resistencia a la TE y las opciones son limitadas para la línea de terapia posterior (52). La actividad limitada y los perfiles de toxicidad desfavorables asociados de la quimioterapia en el tratamiento de CM HER2 negativo de alto riesgo o avanzado resaltan una necesidad de nuevas opciones terapéuticas.

Un análisis del estudio RegistEM muestra que la evolución del CM metastásico es similar en subgrupos tumorales con baja o nula expresión de HER2, no pudiendo considerar que sean entidades separadas biológicamente, por lo que la determinación de la expresión de HER2 en ambos subtipos se deberá sistematizar mejor en las futuras guías clínicas (53). El análisis de los datos muestra que el comportamiento de la enfermedad metastásica no está condicionado por la existencia de los subgrupos HER2 de baja expresión o HER2-0, sino por la presencia o no de receptores hormonales y la expresión HER2 puede cambiar en función de la biopsia, tanto simultáneas en el tiempo como a lo largo de la evolución (53).

Conclusión

Los resultados del estudio pivotal de fase III (DS8201-A-U303/DESTINY-Breast04), muestran una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante de la monoterapia con T-DXd frente a la quimioterapia elegida por el investigador (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel) en la variable principal de eficacia, mediana de SLP evaluada por RCI de 9,9 vs. 5,1 meses, respectivamente; HR 0,50; IC 95%: 0,40; 0,63, $p < 0,0001$) y en la variable secundaria clave, mediana de SG de 23,4 vs. 16,8 meses, respectivamente; HR 0,64; IC 95%: 0,49; 0,84, $p = 0,0010$, en pacientes adultos con CM con baja expresión de HER2 (IHC 1+ o IHC 2+/ISH-), irreseccable o metastásico que han recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica o con recidiva de la enfermedad durante el tratamiento con quimioterapia adyuvante o dentro de los seis meses de haber finalizado la quimioterapia adyuvante, independientemente de la expresión del receptor hormonal (positivo o negativo). Las pacientes con CM con RH+ deben haber recibido al menos una terapia hormonal y no ser candidatas a una nueva línea de terapia hormonal.

En pacientes con CM RH+ y HER2 de baja expresión, T-DXd mostró frente a TPC superioridad en términos de SLP (mediana de 10,1 vs. 5,4 meses, respectivamente; HR 0,51; IC 95%: 0,40; 0,64, $p < 0,0001$), así como en la SG (mediana de 23,9 vs. 17,5 meses, respectivamente; HR 0,64; IC 95%: 0,48; 0,86, $p = 0,0028$).

En el subgrupo con CM RH- y HER2 de baja expresión, los resultados, aunque favorables a T-DXd frente a TPC, son menos robustos dado el bajo tamaño de la muestra (mediana de SLP de 8,5 vs. 2,9 meses, respectivamente; HR 0,46 (IC 95%: 0,24; 0,89); mediana de SG de 18,2 vs. 8,3 meses, respectivamente, HR 0,48 (IC 95%: 0,24; 0,95)).

En cuanto al perfil de seguridad, T-DXd tiene una toxicidad diferente a la observada con la quimioterapia, con más interrupciones del tratamiento por EA (16,2% en el grupo T-DXd y 8,1% en el grupo TPC), en particular, con más EA gastrointestinales (estreñimiento, vómitos) y hematológicos (anemia), así como enfermedad pulmonar intersticial difusa/neumonitis. Los EA más frecuentes con T-DXd fueron las náuseas, fatiga, vómitos, alopecia, anemia, estreñimiento, neutropenia, aumento de las transaminasas y pérdida de apetito. No se detectaron cambios clínicamente significativos del perfil de seguridad ni nuevos hallazgos de seguridad, con excepción de una reacción adversa mortal por neutropenia febril en el ensayo pivotal. La EPI/neumonitis sigue siendo el mayor riesgo identificado con T-DXd y la ocurrencia de casos fatales relacionados con el tratamiento enfatiza la importancia de su seguimiento.

En pacientes con CM metastásico o irreseccable sin mutación germinal BRCA1/2 con RH+ y baja expresión de HER2 (HER2 IHC 1+ o 2+/ISH negativo), que han recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo en el caso de metástasis (preferentemente un taxano, siempre que los mismos no estén contraindicados), o que han desarrollado recurrencia en los primeros 6 meses de haber completado la adyuvancia y son refractarios a la terapia hormonal o no candidatos a

recibirla, T-DXd es una opción terapéutica a considerar, al haber mostrado superioridad frente al tratamiento estándar actual (quimioterapia).

En pacientes con CMTNm, SaGov es una opción terapéutica preferente en segunda línea. En aquellas pacientes que no puedan recibir SaGov, o progresan a su tratamiento, T-DXd podría ser una opción de tratamiento, si presentan baja expresión de HER2.

No se ha estudiado el tratamiento secuencial con conjugados anticuerpo-fármaco. Tampoco conocemos si existen mecanismos de resistencia cruzados ni la secuencia adecuada en el algoritmo terapéutico.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Senología y patología Mamaria (SESPM), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación Española de Cáncer de Mama Metastásico (AECMM), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación de pacientes de cáncer de mama, ginecológico y hereditario (AMOH), la Federación Española de Cáncer de Mama (FECMA), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas. Opciones de tratamiento en cáncer de mama metastásico HR+/HER2-.

Nombre	Enhertu® (trastuzumab deruxtecán)	Trodelvy® (sacituzumab govitecán)	Antraciclínas	Taxanos	Terapia endocrina +/- iCDK 4,6 o everolimus (HR+)
Presentación	Enhertu® 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	Trodelvy® 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	Varias presentaciones de epirubicina, doxorubicina y doxorubicina liposomal. Se combina con ciclofosmida y fluorouracilo	Varias presentaciones de epirubicina, doxorubicina y doxorubicina liposomal. Se combina con ciclofosmida y fluorouracilo	Varias presentaciones de letrozol, fulvestrant, exemestano, etc. Posible combinación con iCDK 4,6 o everolimus
Posología	La dosis recomendada en CM es de 5,4 mg/kg administrada como una perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta presentar progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.	La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez a la semana el día 1 y el día 8 de ciclos de tratamiento de 21 días. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.	Varias opciones, pueden secuenciarse con taxanos	Varias opciones, pueden secuenciarse con antraciclínas	Varias opciones
Indicación aprobada en FT	<p>-En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CM HER2-positivo no resecable o metastásico que han recibido una o más pautas previas dirigidas a HER2.</p> <p>-En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CM con baja expresión de HER2 no resecable o metastásico que han recibido quimioterapia previa en el contexto metastásico o han desarrollado recurrencia de la enfermedad durante o en los 6 meses siguientes a la finalización de la quimioterapia adyuvante.</p> <p>-En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión</p>	<p>En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CMTN irresecable o metastásico que hayan recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada</p> <p>En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama irresecable o metastásico con receptores hormonales (HR) positivos, HER2 negativo, que hayan recibido tratamiento basado en TE y al menos dos terapias sistémicas adicionales en el contexto avanzado</p>	SI	SI	SI

Nombre	Enhertu® (trastuzumab deruxtecán)	Trodely® (sacituzumab govitecán)	Antraciclinas	Taxanos	Terapia endocrina +/- iCDK 4,6 o everolimus (HR+)
	<p>gastroesofágica HER2-positivo avanzado que han recibido una pauta previa con trastuzumab.</p> <p>-En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado cuyos tumores tienen una mutación activadora de HER2 (ERBB2) y requieren tratamiento sistémico tras la quimioterapia basada en platino con o sin inmunoterapia</p>				
Efectos adversos	<p>Náuseas, fatiga, vómitos, alopecia, anemia, neutropenia, estreñimiento, apetito disminuido, diarrea, transaminasas elevadas, dolor musculoesquelético, leucopenia y trombocitopenia</p>	<p>Diarrea, náuseas, neutropenia, fatiga, alopecia, anemia, vómitos, estreñimiento, apetito disminuido, tos y dolor abdominal.</p>	<p>Cardíacos y otros efectos de quimioterapia. Limitado a dosis máxima acumulada</p>	<p>Náuseas, vómitos, Alopecia y otros efectos de quimioterapia.</p>	<p>Perfil específico del bloqueo hormonal, +/- efectos de iCDK 4,6 o everolimus</p>
Utilización de recursos	<p>Administrado en hospital de día</p>	<p>Administrado en hospital de día</p>	<p>Administrado en hospital de día</p>	<p>Administrado en hospital de día</p>	<p>Administración intramuscular / iCDK 4,6 y everolimus, oral</p>
Conveniencia	<p>Administración intravenosa</p>	<p>Administración intravenosa</p>	<p>Administrado en hospital de día</p>	<p>Administrado en hospital de día</p>	<p>Administración en centro sanitario</p>
Otras características diferenciales	<p>Los pacientes tratados con T-DXd deben tener tumores con baja expresión de HER2 documentados, que se definen como una puntuación IHC 1+ o IHC2+/ISH-, determinado por medio de un dispositivo médico IVD con el marcado CE. Si no se dispone de un IVD con el marcado CE, se debe evaluar la expresión de HER2 mediante una prueba validada alternativa</p>	<p>Antes de cada administración de SaGov, se recomienda tratamiento para prevenir las reacciones relacionadas con la perfusión y las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ)</p>	<p>En pacientes que no las hayan usado o que, tras usarlas en entorno neo/ayuvante, se mantuvieran un año sin progresión</p>	<p>En pacientes que no los hayan usado o que, tras usarlos en entorno neo/ayuvante, se mantuvieran un año sin progresión</p>	<p>En pacientes HR+ sin resistencia endocrina ni afección visceral que requiera quimioterapia</p>
<p>Abreviaturas: CM = cáncer de mama; CMTN = cáncer de mama triple negativo; FT = ficha técnica; HER2 = receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; iCDK-4,6 = inhibidor de quinasas dependientes de ciclina; ICH = inmunohistoquímica; ISH = hibridación in situ; IVD = dispositivo médico para diagnóstico in vitro; RH = receptores hormonales; T-DXd = trastuzumab deruxtecán; TE = terapia endocrina</p>					



Tabla 2. Características diferenciales comparadas con otras alternativas. Opciones de tratamiento en cáncer de mama metastásico HR-/HER2- (triple negativo)

Nombre	Enhertu® (trastuzumab deruxtecán)	Trodelvy® (sacituzumab govitecán)	Capecitabina	Vinorelbina	Halaven® (eribulina)	Gemcitabina ± Paclitaxel	Carboplatino AUC5	Cisplatino en combinación
Presentación	Enhertu® 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	Trodelvy® 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	Capecitabina 150 mg comprimidos Capecitabina 500 mg comprimidos	Vial 10 mg/ml, 5 ml. Cápsulas orales de 20 o 30 mg	Vial 0,88mg/2ml	Gemcitabina: Vial 200 mg, 1 g o 2 g polvo para solución para perfusión. Vial 200 mg/2 ml, 1 g/10 ml, 1,5 g/15 ml y 2 g/20 ml concentrado para solución para perfusión. Paclitaxel: Vial 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión (5 – 16,7 - 25 y 50 ml)	Carboplatino 450 mg	Varias presentaciones de cisplatino. Se combina con otros agentes
Posología	La dosis recomendada en CM es de 5,4 mg/kg administrada como una perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta presentar progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.	La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez a la semana el día 1 y el día 8 de ciclos de tratamiento de 21 días. El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.	1.250 mg/m ² /12h Los días 1- 14, en ciclos de 21 días.	IV: 25-30mg/m ² /sem Oral: 60mg/m ² /sem	1,23 mg/m ² días 1 y 8 cada 21 días	Gemcitabina 1.250 mg/m ² días 1 y 8 + paclitaxel 175 mg/m ² día 1 cada 21 días	425 mg/ 21 días	Varias opciones

Nombre	Enhertu® (trastuzumab deruxtecán)	Trodelvy® (sacituzumab govitecán)	Capecitabina	Vinorelbina	Halaven® (eribulina)	Gemcitabina ± Paclitaxel	Carboplatino AUC5	Cisplatino en combinación
Indicación aprobada en FT	<p>-En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CM HER2-positivo no reseccable o metastásico que han recibido una o más pautas previas dirigidas a HER2.</p> <p>-Enhertu como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CM con baja expresión de HER2 no reseccable o metastásico que han recibido quimioterapia previa en el contexto metastásico o han desarrollado recurrencia de la enfermedad durante o en los 6 meses siguientes a la finalización de la quimioterapia adyuvante.</p> <p>-En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2-positivo avanzado que han recibido una pauta previa con trastuzumab.</p> <p>-En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado cuyos tumores tienen una mutación activadora de HER2 (ERBB2) y requieren tratamiento sistémico</p>	<p>En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CMTN irreseccable o metastásico que hayan recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada</p> <p>En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama irreseccable o metastásico con receptores hormonales (HR) positivos, HER2 negativo, que hayan recibido tratamiento basado en TE y al menos dos terapias sistémicas adicionales en el contexto avanzado</p>	<p>En monoterapia para el tratamiento de pacientes con CM localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas.</p>	<p>En monoterapia, en pacientes con cáncer de mama metastásico (estadio 4), en las que la quimioterapia con antraciclinas y taxano ha fracasado o no es adecuada.</p>	<p>En CM localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al menos, un régimen de quimioterapia para la enfermedad avanzada. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina y un taxano en el ámbito adyuvante o metastásico, a menos que estos tratamientos no fueran adecuados para los pacientes.</p>	<p>En combinación con paclitaxel, está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente recidivante, no reseccable, que hayan recidivado tras una quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. La quimioterapia previa deberá haber contenido una antraciclina a no ser que ésta estuviera clínicamente contraindicada.</p>	<p>Carcinoma ovárico avanzado, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello avanzado</p>	<p>NO</p>



Nombre	Enhertu® (trastuzumab deruxtecán)	Trodelvy® (sacituzumab govitecán)	Capecitabina	Vinorelbina	Halaven® (eribulina)	Gemcitabina ± Paclitaxel	Carboplatino AUC5	Cisplatino en combinación
	tras la quimioterapia basada en platino con o sin inmunoterapia.							
Efectos adversos	Náuseas, fatiga, vómitos, alopecia, anemia, neutropenia, estreñimiento, apetito disminuido, diarrea, transaminasas elevadas, dolor musculoesquelético, leucopenia y trombocitopenia	Diarrea, náuseas, neutropenia, fatiga, alopecia, anemia, vómitos, estreñimiento, apetito disminuido, tos y dolor abdominal.	Toxicidad principalmente gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos y estomatitis) y síndrome mano-pie.	Los más frecuentes son la neutropenia que limita la dosis, anemia, generalmente leve y, a nivel gastrointestinal, náuseas y vómitos.	Astenia, fatiga, neutropenia, alopecia, neuropatía periférica, náuseas, leucopenia, artralgia/mialgia, y fiebre.	Leucopenia, trombocitopenia y anemia, insomnio, somnolencia; disnea, tos, rinitis; vómitos, náuseas y diarrea.	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia, alteraciones gastrointestinales, neuropatía periférica, alteraciones respiratorias, disminución del aclaramiento de creatinina.	Émesis y otros efectos de quimioterapia
Utilización de recursos	Administrado en hospital de día	Administrado en hospital de día	Dispensación hospitalaria a través de la unidad de pacientes externos	Oral: Dispensación hospitalaria a través de la unidad de pacientes externos IV: Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administrado en hospital de día
Conveniencia	Administración intravenosa	Administración intravenosa	Administración oral	Administración oral o intravenosa	Administración intravenosa	Administración intravenosa	Administración intravenosa	Administrado en hospital de día. Requiere

Nombre	Enhertu® (trastuzumab deruxtecán)	Trodelvy® (sacituzumab govitecán)	Capecitabina	Vinorelbina	Halaven® (eribulina)	Gemcitabina ± Paclitaxel	Carboplatino AUC5	Cisplatino en combinación
								antiemesis
Otras características diferenciales	Los pacientes tratados con T-DXd deben tener tumores con baja expresión de HER2 documentados, que se definen como una puntuación IHC 1+ o IHC2+/ISH-, determinado por medio de un dispositivo médico IVD con el marcado CE. Si no se dispone de un IVD con el marcado CE, se debe evaluar la expresión de HER2 mediante una prueba validada alternativa	Antes de cada administración de SaGov, se recomienda tratamiento para prevenir las reacciones relacionadas con la perfusión y las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ)						En pacientes con CMTN gBRCAm que no lo hayan recibido antes

Abreviaturas: CM = cáncer de mama; CMTN = cáncer de mama triple negativo; FT = ficha técnica; HER2 = receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; iCDK-4,6 = inhibidor de quinasas dependientes de ciclina; ICH = inmunohistoquímica; ISH = hibridación in situ; IVD = dispositivo médico para diagnóstico in vitro; RH = receptores hormonales; SaGov = sacituzumab govitecán; T-DXd = trastuzumab deruxtecán; TE = terapia endocrina



Tabla 3. Opciones: talazoparib y olaparib, junto a las opciones disponibles en pacientes con cáncer de mama HER 2- que no precisan terapia endocrina (en cáncer luminal), platinos (en CMTN BRCAM), antraciclinas ni taxanos.

Nombre	Talzenna® (Talazoparib)	Lynparza® (Olaparib)	Capecitabina	Eribulina	Vinorelbina	Gemcitabina
Presentación	Cápsulas 0,25 mg y 1 mg	Comprimidos 100 y 150 mg	Comprimidos 150 y 500 mg	Vial 0,44 mg/ml, 2 ml y 3 ml	Vial 10 mg/ml, 5 ml. Cápsulas orales de 20 o 30 mg	Vial 200 mg, 1 g y 2 g
Posología	1 mg una vez al día	300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg	1.250 mg/m ² administrado dos veces al día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m ²) durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días Los días 1- 14, en ciclos de 21 días.	1,23 mg/m ² días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.	IV: 25-30mg/m2 administrada una vez a la semana Oral: Primeras tres administraciones: 60 mg/m ² de superficie corporal, administradas una vez por semana. Sigüientes administraciones Después de la tercera administración, se recomienda incrementar la dosis de vinorelbina a 80 mg/m ² una vez por semana, excepto en aquellos pacientes cuyo recuento de neutrófilos haya descendido una vez por debajo de 500/mm ³ o se sitúe más de una vez entre 500 y 1000/mm ³ durante las tres primeras administraciones de 60 mg/m ² .	En monoterapia no hay indicación posológica en ficha técnica para el cáncer de mama
Indicación aprobada en FT o no	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Efectos adversos	Alteraciones hematológicas y otros (ver apartado de	Alteraciones hematológicas y otros (ver apartado de	Toxicidad principalmente gastrointestinal (diarrea, náuseas,	Supresión de la médula ósea (neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia) con	Los más frecuentes son la neutropenia que limita la dosis, anemia, generalmente leve y, a nivel gastrointestinal, náuseas y	Hematológicas, prurito y otros efectos de quimioterapia

Nombre	Talzenna® (Talazoparib)	Lynparza® (Olaparib)	Capecitabina	Eribulina	Vinorelbina	Gemcitabina
	seguridad)	seguridad)	vómitos y estomatitis) y síndrome mano-pie.	infecciones asociadas, neuropatía, toxicidad gastrointestinal (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y estomatitis), fatiga, alopecia, aumento de las enzimas hepáticas, septicemia y síndrome de dolor musculoesquelético.	vómitos.	
Utilización de recursos	Test BRCA Oral, atención farmacéutica	Test BRCA Oral, atención farmacéutica	Dispensación hospitalaria a través de la unidad de pacientes externos	Administrado en hospital de día	Oral: Dispensación hospitalaria a través de la unidad de pacientes externos IV: Administración en Hospital de día	Administrado en hospital de día
Conveniencia	Tratamiento oral	Tratamiento oral	Tratamiento oral	Tratamiento IV	Tratamiento IV u oral (este posicionado en situaciones específicas)	Tratamiento IV
Otras características diferenciales	iPARP Solo en gBRCAm	iPARP Solo en gBRCAm	Antimetabolito. Indicada en segunda línea tras antraciclina	Inhibidor de microtúbulos. Indicada tras antraciclina y taxanos. IPT→ tras capecitabina	Inhibidor de microtúbulos. Indicada en no candidatos a antraciclina ni taxanos	Antimetabolito. Indicada en segunda línea tras antraciclina
Abreviaturas: CM = cáncer de mama; CMTN = cáncer de mama triple negativo;						

Tabla 4. Resultados de eficacia en DESTINY-Breast04 en la población global del estudio (Cohorte RH+ y RH-).

Resultados de eficacia en DESTINY-Breast04 en la población global del estudio (Cohorte RH+ y RH-)					
Resultados de eficacia	T-DXd (N =373)	TPC (N = 184)	HR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
Supervivencia global (SG)					
Número de acontecimientos (%)	149 (39,9)	90 (48,9)			
Mediana SG, meses (IC 95%)	23,4 (20,0 – 24,8)	16,8 (14,5 – 20,0)	0,64 (0,49 - 0,84)	0,001	7 (5-17)
Tasa de SG a 12 meses, (%) (IC 95%)	78,8 (74,3 – 82,7)	66,5 (58,8 – 73,2)	12,3	-	-
Tasa de SG a 24 meses, (%) (IC 95%)	48,1 (40,8 – 54,9)	32,0 (21,9 – 42,4)	16,1	-	-
Supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por RCI					
Número de acontecimientos (%)	243 (65,1)	127 (69,0)			
Mediana SLP, meses (IC 95%)	9,9 (9,0-11,3)	5,1 (4,2 – 6,8)	0,50 (0,40 - 0,63)	<0,0001	4 (3-6)
Tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada evaluada por RCI (RC+RP)			RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
TRO, n (%) (IC 95%)	195 (52,3) (47,1-57,4)	30 (16,3) (11,3-22,5)	36 (29-43)	<0,0001	3 (2-4)
Respuesta completa, n(%)	13 (3,5)	2 (1,1)	2,4	-	-
Respuesta parcial, n(%)	183 (49,1)	28 (15,2)	33,9	-	-
Duración de la respuesta (DR) evaluada por RCI	Pacientes con respuesta (N = 196)	Pacientes con respuesta (N = 30)			
Mediana DR, meses (IC 95%)	10,7 (8,5 – 13,2)	6,8 (6,0 – 9,9)		-	-
Supervivencia libre de progresión en la siguiente línea de tratamiento (SLP2)					
Número de acontecimientos (%)	199 (53,4)	112 (60,9)		-	-

Mediana SLP2, meses (IC 95%)	15,4 (13,6-17,3)	10,5 (8,3-11,4)		-	-
---------------------------------	---------------------	--------------------	--	---	---

Fecha de corte de datos: 11-enero-2022

Abreviaturas: DR: duración respuesta; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RCI: revisión central independiente; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; SLP2 = supervivencia libre de progresión en la siguiente línea de tratamiento; RAR = reducción absoluta del riesgo; T-DXd = trastuzumab deruxtecán; TPC = quimioterapia a elección del investigador (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel, nab-paclitaxel); TRO: tasa respuesta objetiva.

(*) Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %. Calculadoras CASPe, SIGN, etcétera

(**) NNT solo se expone en la tabla solo si $p < 0,05$



Figura 1. Curvas de Kaplan–Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en la cohorte con receptores hormonales positivos (RH+) y en la población global del estudio DESTINY-Breast04 (14)

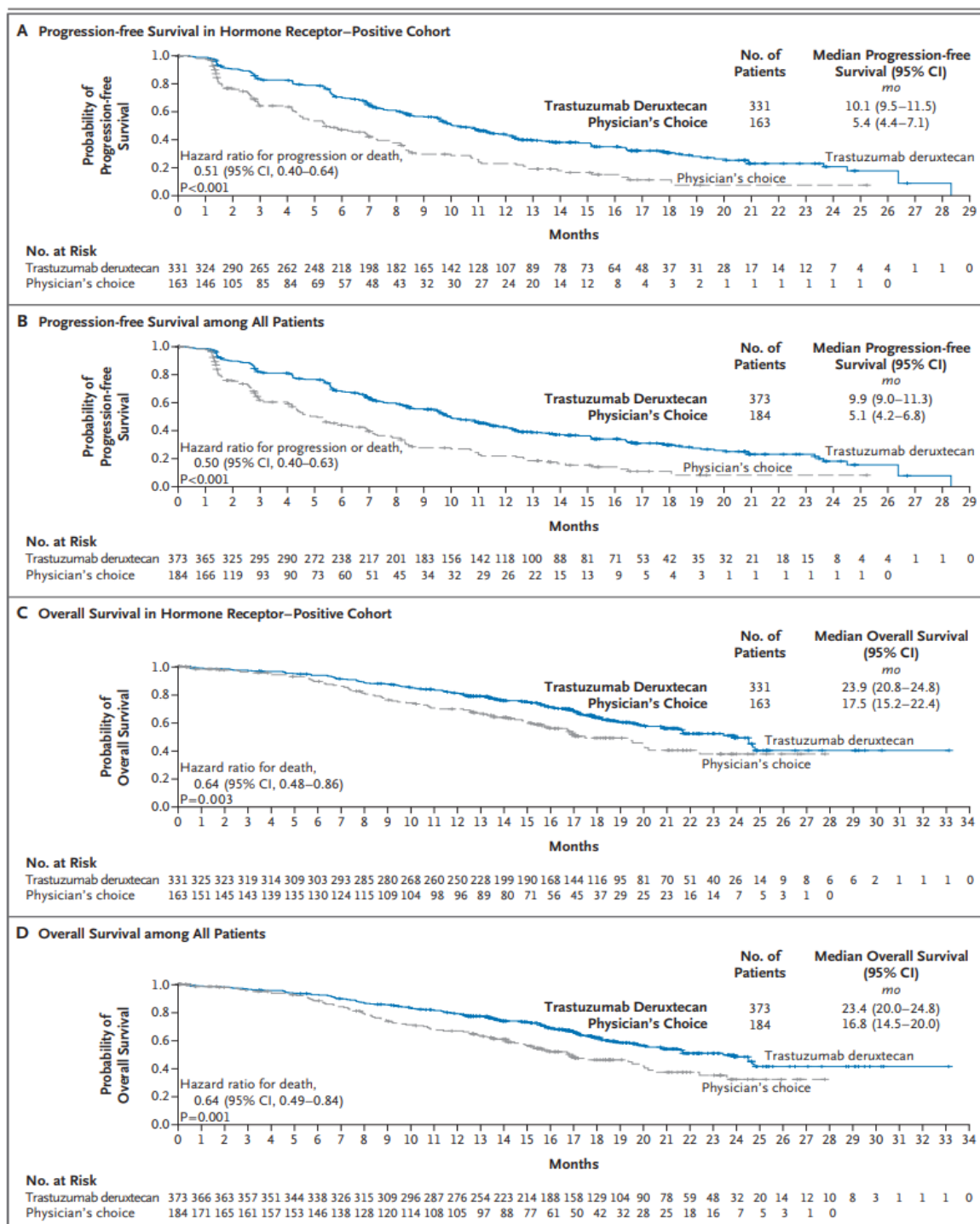


Table 5. Overall Efficacy in All Cohorts (14).

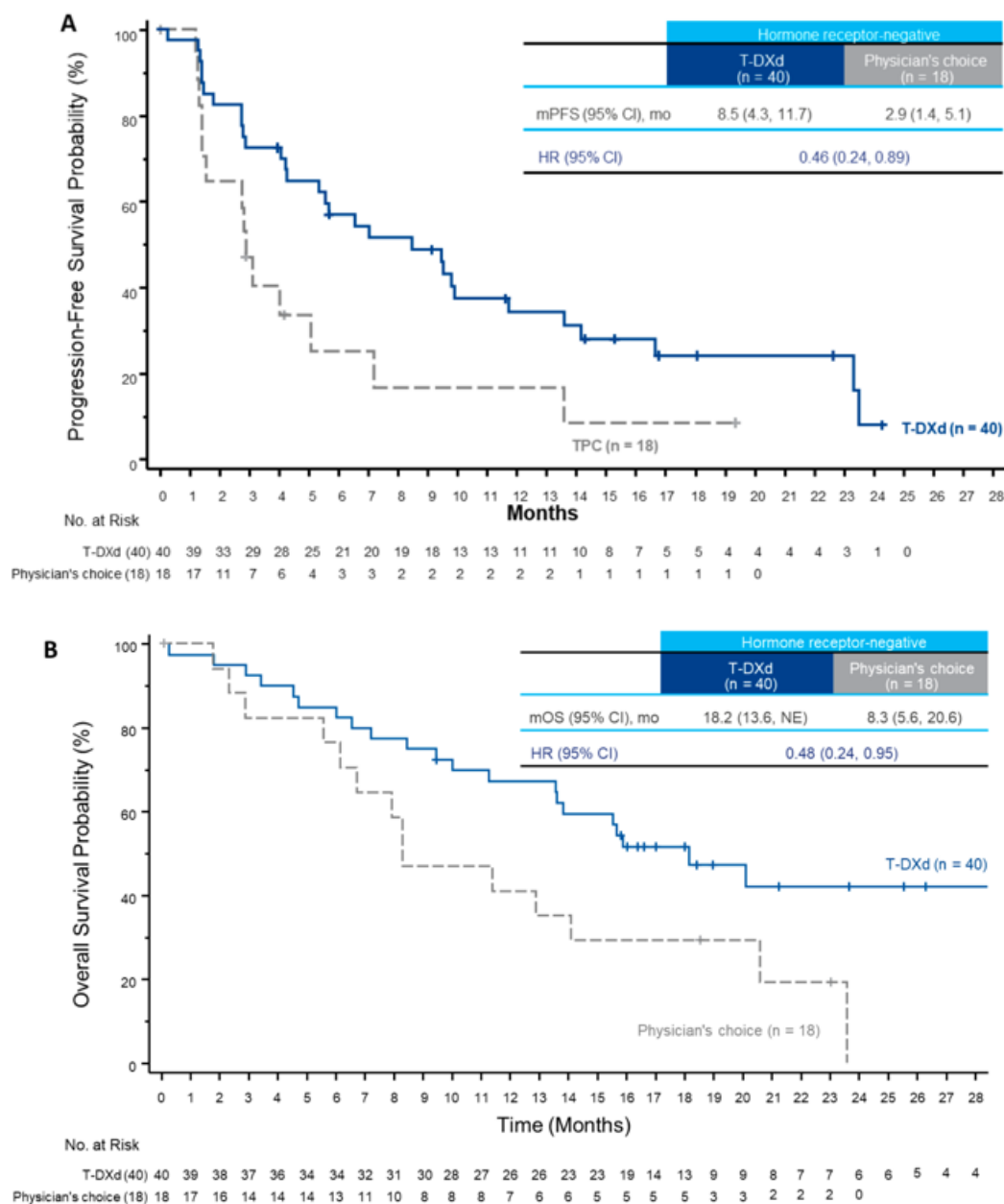
Variable	Hormone Receptor–Positive Cohort		All Patients		Hormone Receptor–Negative Cohort	
	Trastuzumab Deruxtecan	Physician's Choice of Chemotherapy	Trastuzumab Deruxtecan	Physician's Choice of Chemotherapy	Trastuzumab Deruxtecan	Physician's Choice of Chemotherapy
Progression-free and overall survival						
No. of patients evaluated	331	163	373	184	40	18
Median progression-free survival (95% CI) — mo	10.1 (9.5–11.5)	5.4 (4.4–7.1)	9.9 (9.0–11.3)	5.1 (4.2–6.8)	8.5 (4.3–11.7)	2.9 (1.4–5.1)
Hazard ratio for disease progression or death (95% CI)	0.51 (0.40–0.64)		0.50 (0.40–0.63)		0.46 (0.24–0.89)	
P value	<0.001		<0.001		—	
Median overall survival (95% CI) — mo	23.9 (20.8–24.8)	17.5 (15.2–22.4)	23.4 (20.0–24.8)	16.8 (14.5–20.0)	18.2 (13.6–NE)	8.3 (5.6–20.6)
Hazard ratio for death (95% CI)	0.64 (0.48–0.86)		0.64 (0.49–0.84)		0.48 (0.24–0.95)	
P value	0.003		0.001		—	
Response to treatment						
No. of patients evaluated	333	166	373	184	40	18
Confirmed overall response						
No. with response	175	27	195	30	20	3
Percent (95% CI)	52.6 (47.0–58.0)	16.3 (11.0–22.8)	52.3 (47.1–57.4)	16.3 (11.3–22.5)	50.0 (33.8–66.2)	16.7 (3.6–41.4)
Best overall response — no. (%)						
Complete response	12 (3.6)	1 (0.6)	13 (3.5)	2 (1.1)	1 (2.5)	1 (5.6)
Partial response	164 (49.2)	26 (15.7)	183 (49.1)	28 (15.2)	19 (47.5)	2 (11.1)
Stable disease	117 (35.1)	83 (50.0)	129 (34.6)	91 (49.5)	12 (30.0)	8 (44.4)
Progressive disease	26 (7.8)	35 (21.1)	31 (8.3)	41 (22.3)	5 (12.5)	6 (33.3)
Not evaluable	14 (4.2)	21 (12.7)	17 (4.6)	22 (12.0)	3 (7.5)	1 (5.6)
Disease control — no. (%)†	293 (88.0)	110 (66.3)	325 (87.1)	121 (65.8)	32 (80.0)	11 (61.1)
Clinical benefit — no. (%)‡	237 (71.2)	57 (34.3)	262 (70.2)	62 (33.7)	25 (62.5)	5 (27.8)
Median duration of response — mo	10.7	6.8	10.7	6.8	8.6	4.9
Median time to response — mo	2.76	2.73	2.73	2.22	1.51	1.41

* For the primary end point (progression-free survival in the hormone receptor–positive cohort) and key secondary end points (progression-free survival among all patients and overall survival in the hormone receptor–positive cohort and among all patients), the hormone-receptor status is based on data collected with the use of the interactive Web-response and voice-response system at the time of randomization, which includes patients who were mis-stratified. For the other end points, hormone-receptor status is based on data from the electronic data capture that was corrected for mis-stratification. NE denotes not evaluable.

† Disease control was a composite of complete response, partial response, and stable disease.

‡ Clinical benefit was a composite of complete response, partial response, and more than 6 months of stable disease, according to blinded independent central review.

Figura 2. Curvas de supervivencia por análisis Kaplan-Meier del subgrupo HR-



Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory: Cancer Today (GLOBOCAN) 2020: New Global Cancer Data. ARCI: OMS. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>.
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las Cifras del Cáncer en España 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe de evaluación de Sacituzumab Govitecan en su indicación de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado no resecable, con receptores hormonales positivos y Her-2-neu no amplificado, tras tratamiento hormonal y dos o más regímenes de quimioterapia para la enfermedad metastásica o no resecable. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV%20_SACITUZUMAB_GOVITECAN-RRHH.pdf
4. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008–2016. *Eur J Cancer*. 2020 Apr;129:60–70.
5. Prat A, Bardia A, Curigliano G, Hammond MEH, Loibl S, Tolaney SM, Viale G. Descripción general del desarrollo clínico de agentes para el cáncer de mama metastásico o avanzado sin amplificación de ERBB2 (HER2-Low) *JAMA Oncol*. 2022; 8 :1676–1687. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.4175.
6. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 Jun;21(6):594–608. doi: 10.6004/jnccn.2023.0031
7. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020 Dec; 31(12):1623–49. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.010
8. Chacón López-Muñiz, J.I., de la Cruz Merino, L., Gavilá Gregori, J. et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 21, 31–45 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12094-018-02010-w>
9. ICO-ICS PRAXIS. ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de mama. Actualización marzo 2022. Disponible en: <https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICOPraxi-Mama-Cast.pdf>.
10. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitez S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J GynecolCancer*2021;31(1):12-39.Disponible en: [https://www.annalsof Oncology.org/article/S0923-7534\(20\)43129-1/fulltext](https://www.annalsof Oncology.org/article/S0923-7534(20)43129-1/fulltext)
11. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 20;38(12):1346-1366. doi: 10.1200/JCO.19.02309.
12. Mutai R, Barkan T, Moore A, Sarfaty M, Shochat Y, Yerushalmi R, et al. Prognostic impact of HER2-low expression in hormone receptor positive early breast cancer. *Breast*. 2021 Dec;60:62-69. doi: 10.1016/j.breast.2021.08.016.
13. Ficha técnica Enhertu® (trastuzumab deruxtecán). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_es.pdf (Última actualización 29/11/2023)
14. European Public Assessment Report (EPAR). Enhertu® (trastuzumab deruxtecán). N° Procedimiento: EMEA/H/C/005124/II/0022. Disponible en: chrome-extension: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0022-epar-assessment-report-variation_en.pdf (Última actualización 16/02/2023)
15. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecán in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;7;387(1):9-20.
16. Hirai T, Nemoto A, Ito Y, Matsuura M. Meta-analyses on progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 May 1;181(1):189–98.
17. Belin L, Tan A, De Rycke Y, Dechartres A. Progression-free survival as a surrogate for overall survival in oncology trials: a methodological systematic review. *Br J Cancer*. 2020 May;122(11):1707–14.

18. Modi S, Jacot W, Iwata H, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer: updated survival results of the randomized, phase 3 DESTINY-Breast04 study. Presented at the 2023 European Society of Medical Oncology Congress, October 20-24, 2023. Madrid, Spain. Abstract 376O.
19. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol.* 2020 Jun 10;38(17):1951-62.
20. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2021 Jan 4;7(1):1. doi: 10.1038/s41523-020-00208-2. Erratum in: *NPJ Breast Cancer.* 2023 Apr 29;9(1):32.
21. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) para el tratamiento del cáncer de mama irreseccable o metastásico con baja expresión de HER2. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_Enhertu_mama_mestastasisco_HER2_Low.pdf
22. Dieras V, Deluche E, Lusque A, Pistilli B, Bachelot T, Pierga JY. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) for advanced breast cancer patients (ABC), regardless HER2 status: A phase II study with biomarkers analysis (DAISY). *Cancer Res (2022) 82 (4_Supplement): PD8-02.*
23. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017 Oct;28(10):2340-66
24. ESMO-MCBS. Scorecards. Trastuzumab deruxtecan. DESTINY-Breast04. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-351-1>
25. EPAR Orserdu (elascestrant). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orserdu-epar-public-assessment-report_en.pdf
26. Simon, J., et al., Survival in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer treated with initial endocrine therapy versus initial chemotherapy. A French population-based study. *British Journal of Cancer*, 2020. 123(7): 1071-1077.
27. Daily K, Douglas E, Romitti PA, Thomas A. Epidemiology of De Novo Metastatic Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2021 Aug;21(4):302-308. doi: 10.1016/j.clbc.2021.01.017.
28. Informe SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) de evaluación de fármacos. Informe de evaluación de Sacituzumab Govitecan en su indicación de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado no reseccable, con receptores hormonales positivos y Her-2-neu no amplificado, tras tratamiento hormonal y dos o más regímenes de quimioterapia para la enfermedad metastásica o no reseccable. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV%20_SACITUZUMAB_GOVITECAN-RRHH.pdf
29. European Public Assessment Report (EPAR) Trodelvy® (sacituzumab govitecan). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trodelvy-h-c-005182-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf (Última actualización 11/08/2023)
30. Ficha técnica de Trodelvy® (sacituzumab govitecan). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_es.pdf (Última actualización 11/08/2023)
31. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2022. 40(29):3365-3376.
32. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Oct 21;402(10411):1423-1433. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01245-X.
33. Schmid P, Cortés J, Marmé F, et al. 214MO Sacituzumab govitecan (SG) efficacy in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer (MBC) by HER2 immunohistochemistry (IHC) status in the phase III TROPiCS-02 study. *Ann Oncol.* 2022;33:S635-S636.
34. ESMO-MCBS. Scorecards. sacituzumab govitecan. TROPiCS-02. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-374-1>

35. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>
36. ASCO, American Society of Clinical Oncology. Metastatic HER2- NEgative Breast Cancer- Chemo- and Targeted Therapy. Publication date: January, 2023. Last Update May 10, 2023. <http://www.asco.org/breast-cancer-guidelines>
37. Garcia-Saenz JA, Blancas I, Echavarría I, Hinojo C, Margeli M, Moreno F. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). *Clin Transl Oncol.* 2023 May 6.
38. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al.: MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 23 (17): 5218-5224, 2017.
39. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, Su X, Wang Y, et al.. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res.* Abril de 2014;2(4):361-70
40. Ficha técnica Halaven® (eribulina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/11678001/FT_11678001.html.pdf
41. Informe de Posicionamiento Terapéutico de eribulina (Halaven®) en cáncer de mama, PT-ERIBULINA/V3/10072015. Fecha de publicación: 24 de julio de 2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/eribulina-Halaven.pdf>
42. Ficha técnica de Trodelvy® (sacituzumab govitecán). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1211592001/FT_1211592001.html.pdf; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_es.pdf
43. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22;384(16):1529-1541. doi: 10.1056/NEJMoa2028485.
44. Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, Rugo HS, et al. Sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated, metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): Final results from the phase 3 ASCENT study. *J Clin Oncol* 2022;40:16_suppl, 1071
45. Diéras,V.; Deluche,E.; Lusque,A.; Pistilli,B.; Bachelot,T.; Pierga,J.-Y.; Viret,F.; Levy,C.; Salabert,L.; LeDu,F.; etal.Abstract PD8-02:Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) for advanced breast cancer patients (ABC), regardless HER2 status: A phase II study with biomarkers analysis (DAISY). *CancerRes.2022,82(Suppl.4),PD8-02.*
46. Schmid,P.; Im,S.-A.;Armstrong,A.; Park,Y.H.; Chung,W.-P.; Nowecki,Z.; Lord,S.; JanWysocki,P.; Lu,Y.-S.;Dry,H. ;etal. BEGONIA: Phase1b/2studyofdurvalumab(D)combinationsinlocallyadvanced/metastatictriple-negativebreastcancer (TNBC)— Initialresultsfromarm1,d+paclitaxel(P),andarm6,d+trastuzumabderuxtecan(T-DXd).*J.Clin.Oncol.2021,39 (Suppl.15),1023*
47. Informe de Posicionamiento Terapéutico de sacituzumab govitecán (Trodelvy®) en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo. PT 96-2023/V1/14022023. Fecha de publicación: 14/02/2023. Disponible en: [/https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-096-2023-Trodelvy.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-096-2023-Trodelvy.pdf).
48. Ficha técnica de Lynparza® (olaparib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/lynpzarza-epar-product-information_es.pdf (Última actualización 21/09/2023)
49. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(4):558
50. Ficha técnica Talzena® (talazoparib): Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talzena-epar-product-information_es.pdf.
51. Li CH, Karantz V, Aktan G, Lala M. Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: A systematic literature review. *Breast Cancer Res.* 2019; 21:143. doi: 10.1186/s13058-019-1210-4.
52. Başaran GA, Twelves C, Diéras V, Cortés J, Awada A. Ongoing unmet needs in treating estrogen receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2018; 63:144–155. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.12.002.

53. Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama. Estudio RegistEM, registro sobre pacientes con cáncer de mama avanzado. Disponible en: https://www.geicam.org/wp-content/uploads/2022/01/211214-GEI-NP_Datos-relevantes-del-Estudio-RegisEM-sobre-la-evoluci%C3%B3n-real-de-pacientes-con-c%C3%A1ncer-de-mama-metast%C3%A1stico.pdf.