

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-236/V1/08022024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de sacituzumab govitecán (Trodelvy®) para el tratamiento en monoterapia en pacientes adultos con cáncer de mama irreseccable o metastásico con RH+/HER2- que hayan recibido terapia endocrina y al menos dos terapias sistémicas adicionales para la enfermedad avanzada

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

Índice

Introducción.....	1
Sacituzumab govitecán (Trodelvy®).....	3
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Seguridad.....	7
Seguridad en poblaciones especiales.....	8
Discusión.....	9
Conclusión.....	14
Grupo de expertos.....	15
Anexo.....	16
Referencias.....	20

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad neoplásica con una elevada heterogeneidad biológica y genética. El análisis mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) permite establecer varios subtipos básicos, considerando los receptores de estrógenos (RE) y progestágenos (RP), así como la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La clasificación molecular establece cuatro tipos de cáncer de mama: luminal A, luminal B, HER2 y triple negativo. Los tumores luminales tienen receptores hormonales (RH) positivos (es decir, $\geq 1\%$ de las células tumorales expresan receptores hormonales, y se clasifican como hormono-dependientes), el HER2+ presenta sobreexpresión de HER2 (según IHQ) y el triple negativo no expresan ni RH ni sobreexpresa HER2. El subtipo luminal A es el de mejor pronóstico y el cáncer de mama triple negativo (CMTN) el de peor (1). El subtipo RH+/HER2- se caracteriza por ser el más prevalente apareciendo en el 69% de los casos de cáncer de mama (2).

El cáncer de mama en mujeres ha superado al cáncer de pulmón como el más diagnosticado en el mundo (3). En 2020 se diagnosticaron 2 261 419 de nuevos casos en todo el mundo, prácticamente todas mujeres. Este mismo año, fallecieron 684 996 personas a causa de esta enfermedad (4). El Observatorio Global del Cáncer estima que el número de muertes en mujeres por cáncer de mama a nivel mundial aumentará hasta 857.319 en 2030 (5). En Europa, 1 de cada 7 ciudadanas de la UE está en riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida. En 2020 se produjeron 355.457 de nuevos casos, lo que supone un 13,3 % de todas las nuevas neoplasias diagnosticadas, convirtiendo al cáncer de mama en el cáncer más frecuente de la UE (6). La incidencia del cáncer de mama en las mujeres de España está aumentando un 0,9% cada año (7). En España, se esperaban 35 000 casos nuevos de cáncer de mama para el 2023 (8). Aunque la supervivencia a los cinco años del cáncer de mama ha aumentado, sigue siendo una de las patologías responsable del mayor número de fallecimientos, no solo en España, sino a nivel mundial (8).

La caracterización molecular del tumor determinando marcadores biológicos en el momento del diagnóstico, permite una clasificación más precisa, correlacionándolo mejor con el pronóstico o el riesgo de recaída (9) y, junto a la estadificación del tumor, facilita la decisión de cuál es el mejor tratamiento en función de las características del tumor (10). La elección del tratamiento en enfermedad avanzada 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 (11).

Por otro lado, el cáncer de mama avanzado engloba al cáncer de mama localmente avanzado irreseccable y al cáncer de mama metastásico (estadio IV) (12,13). En los Estados Unidos y en Europa, aproximadamente entre el 5% y el 10% de los pacientes con cáncer de mama presentan metástasis, y alrededor del 30% de los diagnósticos tempranos de la enfermedad evolucionan a cáncer avanzado (12). Este estadio de la enfermedad no tiene actualmente un tratamiento curativo, por lo que el objetivo del plan terapéutico es prolongar la supervivencia y mantener o aumentar la calidad de vida.

De acuerdo con las principales guías clínicas ESMO (14) y SEOM (15), o la americana NCCN (10), en pacientes con cáncer de mama avanzado/metastásico RH+/HER2-, la elección preferente como tratamiento inicial es la terapia endocrina (TE) en combinación con inhibidores potentes y selectivos de las quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (iCDK4/6). Para la terapia endocrina es de elección fulvestrant o un inhibidor de la aromataasa (IA). La terapia endocrina en monoterapia de primera línea queda reservada a pacientes con comorbilidades para evitar el uso de un inhibidor CDK4/6. Sólo se recomienda quimioterapia sistémica al inicio del tratamiento cuando existe un inminente fallo orgánico o crisis visceral.

Si la enfermedad progresa, se recomienda determinar si existen mutaciones en el receptor somático PIK3CA (aparecen en un 40% de las pacientes) y en el receptor de estrógeno 1 (ESR1). También se comprueban las posibles mutaciones en la línea germinal BRCA1/2. En segunda línea, para los pacientes con mutación PIK3CA se puede utilizar alpelisib en combinación con fulvestrant, mientras que para los pacientes con mutaciones BRCA1/2 se puede utilizar un inhibidor potente de las enzimas polimerasa humanas (ADP-ribosa, PARP), como olaparib o talazoparib. Otras opciones que pueden emplearse como segunda línea de tratamiento son everólimus (inhibidor de mTOR) en combinación con exemestano; fulvestrant en monoterapia o iCDK4/6 junto con terapia endocrina, si no se ha usado previamente (15). Recientemente ha sido autorizado en la UE elacestrant, un antagonista y degradador potente, selectivo y activo por vía oral del receptor α de estrógeno (RE α), para el tratamiento en monoterapia de hombres y mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama (CM) localmente avanzado o metastásico, con receptor estrogénico (RE) positivo, HER2 negativo, con una mutación activadora ESR1 que hayan presentado progresión de la enfermedad después de al menos una línea de terapia endocrina incluyendo un inhibidor de CDK 4/6 (16).

En el tratamiento de cáncer de mama avanzado/metastásico, una vez utilizadas las dos primeras líneas, se establece según la sensibilidad a tratamientos previos, la progresión de la enfermedad, la histopatología del tumor, comorbilidades y las preferencias del paciente. Para pacientes con tumores endocrino-dependientes, se recomienda

continuar con agentes de TE no utilizados con anterioridad o quimioterapia. La elección de un tratamiento sobre los otros recae en características genéticas y/o personales de cada paciente (17).

Hasta ahora, el tratamiento de cáncer de mama avanzado/metastásico cuando es resistente a la TE, se ha basado en el uso de progresivas líneas de quimioterapia sistémica. No existe una secuencia óptima de terapia: generalmente se prefiere una secuencia en monoterapia en vez de en combinación (excepto en caso de fallo orgánico inminente). Las opciones disponibles en monoterapia incluyen antraciclinas, taxanos, capecitabina, eribulina, vinorelbina, platinos y otros agentes. La quimioterapia debe continuar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable (salvo en el uso de antraciclinas donde hay que tener en cuenta un límite de acumulación por su cardiotoxicidad) (18,19).

Existen nuevas opciones para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama irreseccable o metastásico RH+/HER2- que hayan recibido terapia endocrina y terapias sistémicas adicionales para la enfermedad avanzada, como elacestrant, mencionado previamente o los anticuerpos conjugados (ADC), que forman parte de la terapia focalizada (17). Se ha buscado combinar la especificidad de los anticuerpos monoclonales con la potencia de la quimioterapia, y así surgieron los anticuerpos conjugados (ADC) (18). El primer ADC aprobado para cáncer de mama fue trastuzumab emtansina en 2013 (17).

Un anticuerpo conjugado autorizado para el cáncer de mama no reseccable o metastásico es trastuzumab deruxtecán, para pacientes con baja expresión de HER2 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 (20). Sacituzumab govitecán es otro anticuerpo conjugado que se une a Trop-2 y está autorizado en el tratamiento del cáncer de mama (18).

Dada la eficacia limitada y la mala tolerabilidad que presentan las escasas opciones de tratamiento disponibles para los pacientes con cáncer de mama metastásico RH+/HER2- que han recibido previamente tratamiento endocrino y quimioterapia para la enfermedad localmente avanzada o metastásica es necesario buscar nuevas opciones que consigan objetivos como prolongar la supervivencia global (SG), mejorar la eficacia y/o la calidad de vida con toxicidades manejables (21).

Sacituzumab govitecán (Trodelvy®)

El presente informe analiza la extensión de indicación de sacituzumab govitecán para el tratamiento en monoterapia en pacientes adultos con cáncer de mama irreseccable o metastásico con RH+/HER2- que hayan recibido terapia endocrina y al menos 2 terapias sistémicas adicionales para la enfermedad avanzada (22). Sacituzumab govitecán también dispone de indicación en la UE para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo irreseccable o metastásico (CMTNm) que hayan recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada (22).

Sacituzumab govitecán se presenta como viales de polvo para concentrado para solución para perfusión. Cada vial contiene 200 mg de sacituzumab govitecán. Después de la reconstitución del mismo, cada mililitro de solución resultante contiene 10 mg de sacituzumab govitecán.

Sacituzumab govitecán es un anticuerpo conjugado que, mediante un enlace hidrolizable, se conjuga con SN-38 y se dirige hacia Trop-2, antígeno epitelial expresado en cáncer de mama (23). Es decir, se trata de un fármaco constituido por 3 componentes:

1. El anticuerpo monoclonal humanizado, hRS7 IgG1 κ , que se une a Trop-2, un transductor de señales de calcio transmembrana que está sobre-expresado en el cáncer avanzado/metastásico de mama RH+/HER2-.
2. El metabolito activo de irinotecán, SN-38, un inhibidor de la topoisomerasa I.

3. Un enlazador hidrolizable que une el anticuerpo monoclonal humanizado al SN-38.

La dosis recomendada de sacituzumab govitecán 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.

Antes de cada administración de sacituzumab govitecán, se recomienda tratamiento para prevenir las reacciones relacionadas con la perfusión y las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (23).

Farmacología

Sacituzumab govitecán es un conjugado entre un anticuerpo, que actúa como guía hacia las células que expresan un receptor determinado, y una molécula activa con acción antineoplásica. Concretamente este conjugado se une a las células cancerosas que expresan Trop-2 y se internaliza con la posterior liberación de SN-38.

El aumento de la expresión del antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto (Trop-2), un transductor transmembrana de señales de calcio identificado en más del 85% de los tumores epiteliales (incluido el CMM RH+/HER2-), conduce al crecimiento de las células tumorales (24).

El SN-38 (metabolito activo) inhibe la acción de la topoisomerasa I e impide que las roturas de cadena del ADN inducidas por la topoisomerasa I se ligan de nuevo (25). El daño en el ADN conduce a la apoptosis y la muerte celular. Este metabolito es metabolizado por glucuronización mediada por la acción de la enzima uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT1A1), que aumenta su solubilidad y eliminación. Por tanto, una actividad reducida de esta enzima predispone a una mayor toxicidad.

Eficacia

Los datos de eficacia de sacituzumab govitecán para el tratamiento de cáncer de mama irreseccable o metastásico con RH+/HER2- que hayan recibido previamente terapia endocrina y al menos 2 terapias sistémicas adicionales para la enfermedad avanzada provienen del ensayo clínico fase III IMMU – 132 – 09 (TROPiCS-02) (23).

El ensayo TROPiCS – 02 es un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1) y abierto, en el que se compara el tratamiento con sacituzumab govitecán frente a un tratamiento a elección del investigador (TPC, por sus siglas en inglés, *treatment per physician's choice*) que incluyen diferentes agentes en monoterapia para cáncer de mama metastásico (capecitabina, gemcitabina, vinorelbina y eribulina) por medio de la medición de supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes cuyo cáncer ha progresado después de recibir un inhibidor de la CDK 4/6, tratamiento endocrino, taxanos, y entre dos y cuatro tratamientos quimioterápicos en contexto de CMM (cáncer de mama metastásico) previos (26). El tratamiento fue administrado hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable (21). Para determinar la supervivencia libre de progresión (SLP) como variable primaria se ha realizado una revisión central enmascarada por un órgano independiente (RCI) utilizando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST versión 1.1), midiendo desde el momento de la aleatorización hasta la fecha de la aparición de la progresión de la enfermedad o el fallecimiento del sujeto (lo primero que se produjera).

Tras la evaluación de la variable primaria el ensayo está diseñado para analizar las variables de forma jerarquizada, según su resultado estadístico. Como objetivos secundarios, se evalúa y compara sacituzumab govitecán frente al tratamiento elegido por el médico (TPC) en la supervivencia global (SG), así como la duración de la respuesta global (DRG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO) entre los grupos de tratamiento según lo determinado por la revisión central independiente con enmascaramiento utilizando los criterios RECIST versión 1.1. Otros objetivos secundarios son evaluar y comparar el impacto del tratamiento en el tiempo de deterioro de la calidad de vida, el dolor y la fatiga a través de los dominios del Cuestionario EORTC QLQ – C30, además de la seguridad y tolerabilidad global.

En relación a los criterios de inclusión (21) se incluyeron mujeres y hombres adultos con un diagnóstico confirmado de cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. La biopsia tumoral más reciente (preferentemente en los últimos 12 meses y de una localización metastásica) había de confirmar la positividad de receptores hormonales (RH+) y la negatividad de HER2 según los criterios de las sociedades científicas *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists* (ASCO/CAP), publicados en 2018. Los pacientes con CMM podían ser elegidos si se disponía de muestras de archivo en parafina o una biopsia recientemente adquirida (bloque FFEP). Los pacientes debían haber sido tratados anteriormente con al menos un taxano, un tratamiento hormonal, y un inhibidor CDK 4/6 en cualquier contexto para poder ser elegibles. Además, debían ser aptos para una de las opciones de quimioterapia del grupo TPC. Era necesario haber comprobado la progresión de la enfermedad por TAC/RMN tras el tratamiento más reciente. Debía existir al menos una lesión diana medida según RECIST versión 1.1. Por otro lado, los pacientes con antecedentes de metástasis cerebrales debían haberse mantenido estables durante al menos 4 semanas para poder ser incluidos. Por último, los sujetos incluidos debían presentar estado funcional ECOG 0 o 1.

Se excluyeron del estudio, entre otros, los pacientes con tratamiento previo con inhibidores de topoisomerasa 1 en monoterapia o en combinación con otras formulaciones. También si habían recibido un tratamiento con quimioterapia, radiación o tratamiento dirigido con fármacos de molécula pequeña en las 2 semanas previas y tratamiento biológico en las 4 semanas previas a la primera dosis del tratamiento del estudio, así como si presentaban acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento contra el cáncer existentes de grado ≥ 2 (salvo alopecia y neuropatía de grado 2) de acuerdo con los criterios NCI-CTCAE versión 5.0. De igual forma se excluyeron los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular significativa; con presencia de una anomalía del ECG clínicamente significativa; así como con presencia de metástasis activas conocidas del sistema nervioso central y/o meningitis carcinomatosa (sólo participaban aquellos con metástasis cerebral estable). Tampoco podían ser incluidos los pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado que fueran candidatos a tratamiento con intención curativa en el momento de la inscripción en el ensayo (26).

La población de análisis por intención de tratar (ITT) incluye a todos los sujetos aleatorizados y es la población elegida de análisis primario para la eficacia. De un total de 543 pacientes, 272 fueron asignados en el brazo de sacituzumab govitecán y 271 en el brazo control. Esta aleatorización se estratificó según las líneas de tratamiento de quimioterapia para CMM previamente administradas (2 o 3/4), metástasis visceral (sí o no) y terapia endocrina al menos durante 6 meses (sí o no).

Los participantes se aleatorizaron (1:1) para recibir uno de los siguientes tratamientos: sacituzumab govitecán o TPC.

Sacituzumab govitecán fue administrado en perfusión IV los días 1 y 8 de un ciclo de 21 días, con una dosis de 10mg/kg. La posología de sacituzumab govitecán pudo verse retrasada por la aparición de toxicidades relacionadas con el tratamiento. Hubo un mínimo de 14 días y un máximo de 21 días entre el día 8 de infusión y el día 1 del siguiente ciclo.

En el brazo control, se asignó sin enmascarar a los pacientes uno de entre los siguientes agentes: eribulina (n=130), vinorelbina (n=63), gemcitabina (n=56) o capecitabina (n=22), siguiendo la siguiente posología para cada una de ellos:

1. Eribulina, 1,4 mg/m² en Norteamérica y 1,23 mg/m² en Europa, por vía intravascular los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.
2. Capecitabina de 1000 a 1250 mg/m² por vía oral 2 veces al día durante 2 semanas seguida de una semana de descanso en un ciclo de 21 días.
3. Gemcitabina, de 800 a 1200 mg/m² por vía intravenosa los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días.
4. Vinorelbina, 25 mg/m² semanalmente por vía intravascular.

Los participantes con neuropatía de grado 2 podían ser incluidos en el estudio, pero no recibieron vinorelbina.

Aproximadamente el 42% de los pacientes había recibido 2 regímenes de quimioterapia anteriormente frente al 58% que había recibido 3/4; el 95% de los sujetos tenía metástasis viscerales, pero sólo un 4,6% habían desarrollado metástasis cerebrales previamente a la entrada en el estudio y la mayoría (99%) de los pacientes fueron tratados con anterioridad con un inhibidor de CDK 4/6, con una mediana de 3 líneas de quimioterapia para la enfermedad avanzada. El 86% recibieron terapia endocrina en el contexto de metástasis durante más de 6 meses (21).

La edad media de la población fue de 56 años (entre 27 y 86 años) y un 26% de los pacientes tenía más de 65 años. Casi todos los participantes eran mujeres (99%), más del 60% eran de raza blanca y estaba previsto que 31 pacientes fueran españoles (27). La mayoría de los pacientes presentaba un ECOG 1 (55%). Dentro del grupo de sacituzumab govitecán, 119 sujetos presentaban genotipo UGT1A1 heterocigótico*1/*28. El 96,3% de los participantes presentaba una clasificación de metástasis M1.

El subtipo de CMM RH+/HER2- se caracteriza por presentar $\geq 1\%$ de expresión inmunohistoquímica (IHQ) del receptor de estrógeno (RE) y/o del receptor de progesterona (RP) y por otro lado, por la llamada "negatividad" de expresión del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), que según los criterios del 2018 de la "American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists" (ASCO-CAP), implica presentar una prueba IHQ 0, +1 o +2, confirmado como negativo por hibridación in situ (ISH no amplificado) (28). Estos criterios se utilizaron para la clasificación de la población del estudio IMMU-132-09, utilizando biopsias lo más recientes posible, y de esta forma, todos los pacientes del grupo de intervención presentaban RE y/o RP positivo, así como estatus HER2-, mientras que en el grupo control fue en cerca del 100% de los participantes.

Los datos del análisis primario de eficacia, de SLP, en la población ITT por el RCI fueron recogidos hasta el 03/01/2022. Para esta fecha, se observaron 170 eventos (62,5%) en el brazo de sacituzumab govitecán y 159 (58,7%) en el brazo de TPC. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas a favor de sacituzumab govitecán vs TPC (HR: 0,66; IC 95%: 0,529 a 0,826; $p=0,0003$). La mediana de la SLP fue de 5,5 meses (IC 95%: 4,2 a 7,0) para el brazo de sacituzumab govitecán frente a 4,0 meses (IC 95%: 3,1 a 4,4) en el grupo control. Los resultados se actualizaron el 01/12/2022, respaldando las diferencias significativas a favor de sacituzumab govitecán (HR: 0,653; IC 95%: 0,526 a 0,812; $p=0,0001$). Los análisis de sensibilidad para el análisis primario de SLP por el RCI muestran consistencia con los resultados del análisis primario (21).

En el momento del análisis primario de SLP, la variable secundaria supervivencia global (SG) iba a ser únicamente descrita de forma resumida, y el primer análisis provisional iba a realizarse después del análisis de SLP. Sin embargo, a la hora de llevar a cabo el análisis primario se había alcanzado el número de eventos necesarios para ejecutar el primer análisis provisional de la SG, por lo que se desarrollaron a la vez.

Para la supervivencia global, en el IA2, con fecha de corte del 01/07/2022, se alcanzaron 390 eventos: 191 (70,2%) en el grupo experimental y 199 (73,4%) en el control. Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de sacituzumab govitecán vs TPC (HR: 0,789; IC 95%: 0,6546 a 0,964; $p=0,0200$). La mediana de la SG fue de 14,4 meses (95% IC: 13,0 a 15,7) en el grupo de sacituzumab govitecán frente a 11,2 meses (IC 95%: 10,1 a 12,7) en el grupo control. Los datos se actualizaron en diciembre de 2022 respaldando las diferencias entre ambos grupos en favor de sacituzumab govitecán (HR: 0,788; IC 95%: 0,652 a 0,952; $p=0,0133$). La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 21% en el grupo experimental y del 14% en el grupo control (OR: 1,625; IC 95%: 1,034 a 2,555; $p=0,0348$).

Para las variables de SLP y SG, tanto el análisis de subgrupos según el número de líneas previas como según la presencia de metástasis viscerales o según la duración de la terapia endocrina muestran unas p de interacción entre subgrupos no significativas, por lo que no se puede concluir que exista diferencia entre los subgrupos. Para la variable TRO, ninguno de los tres análisis de subgrupos preespecificados halló una p de interacción estadísticamente significativa, por lo que tampoco se puede concluir que exista diferencia entre los subgrupos.

Seguridad

Los datos de seguridad de sacituzumab govitecán proceden de una muestra de 688 pacientes tratados con el principio activo de 3 ensayos clínicos diferentes: IMM-132-01, IMM-132-05 e IMM-132-09, los cuales incluían pacientes con CMM triple negativo o RH+/HER2-.

Todos los análisis de seguridad se basaron en la población de seguridad (ISS), que se definió como todos los participantes del análisis por ITT que recibieron al menos una dosis del fármaco de estudio e incluyeron los datos hasta la fecha límite del 01/07/2022. Hasta esa fecha, la mediana del seguimiento fue de 12,8 meses en el brazo de sacituzumab govitecán frente a los 10,7 meses en el brazo control.

En relación con la seguridad en el ensayo TROPiCS-02 (IMMU-132-09), la muestra de pacientes recoge a 268 sujetos en el brazo de sacituzumab govitecán y a 249 en el brazo de TPC. La mediana de duración de tratamiento fue de 4,1 y 2,3 meses respectivamente en cada grupo. Del grupo de sacituzumab govitecán, el 35,4% tuvo una exposición de más de 6 meses al tratamiento frente al 18,9% del brazo control. El 13,1% de los pacientes tratados con sacituzumab govitecán y el 3,2% de los tratados con TPC continuaron 12 meses o más con el tratamiento (21).

Todos los pacientes tratados con sacituzumab govitecán experimentaron al menos un evento adverso en el estudio TROPiCS-02. El porcentaje de los pacientes tratados con sacituzumab govitecán que abandonaron el tratamiento por un evento adverso fue del 6,3%. Por su parte, el 96% de los pacientes tratados con TPC experimentó algún evento adverso y el 4,4% abandonaron el tratamiento por esta causa. Además, en el brazo de sacituzumab govitecán, 6 pacientes experimentaron eventos adversos que provocaron la muerte, de los cuales el investigador consideró que uno estaba relacionado con el tratamiento (shock séptico causado por colitis neutropénica). En el brazo comparador no se detectó ninguna muerte causada por eventos adversos. Las reducciones de dosis se produjeron en un 34,7% de los pacientes tratados con sacituzumab govitecán y en un 40,2% de los pacientes del brazo control del estudio TROPiCS-0. Los eventos adversos que más frecuentemente produjeron estas reducciones fueron la neutropenia (15,7%) y la diarrea (7,8%). La neutropenia fue la principal causa de las interrupciones del tratamiento experimental por la presencia de un evento adverso (50,0%).

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento más comunes (es decir, que aparecieron en más del 10% de la población) fueron neutropenia (70,5% sacituzumab govitecán vs 54,6% TPC), náuseas (58,6% sacituzumab govitecán vs 87% TPC), diarrea (61,9% sacituzumab govitecán vs 22,9% TPC) y alopecia (47,8% sacituzumab govitecán vs 18,5% TPC).

Los eventos adversos graves en pacientes tratados con sacituzumab govitecán incluyen neutropenia febril (4,1%), neutropenia (3%) y diarrea (4,9%).

De los 260 pacientes que sufrieron un evento adverso relacionado con el tratamiento de sacituzumab govitecán, 173 presentaron eventos de grado 3 o mayor. En el brazo de TPC, en total 217 pacientes padecieron algún evento adverso relacionado con el tratamiento y de éstos, 128 presentaron eventos de grado 3 o mayor. En el grupo que recibió sacituzumab govitecán, entre los eventos adversos graves de grado 3 o mayor destaca la neutropenia (51,5%), seguida de diarrea (10,1%) leucopenia (8,6%) y anemia (7,5%).

Los eventos adversos que se consideraron de especial interés fueron: diarrea, neutropenia, neutropenia febril, infecciones, neuropatía, hipersensibilidad y eventos pulmonares.

Diarrea

Los eventos adversos y los relacionados con el tratamiento ocurrieron en mayor proporción en los participantes del grupo de sacituzumab govitecán (61,9% y 56,7% de los pacientes respectivamente) frente al grupo TPC (22,9% y 16,9% de los participantes, respectivamente). Un individuo (0,4%) suspendió su tratamiento con sacituzumab govitecán en el estudio TROPiCS-02 debido a esta causa. No obstante, el porcentaje de pacientes con diarrea fue similar a otras poblaciones tratadas con sacituzumab govitecán en otras indicaciones. La mediana de tiempo de aparición del primer

evento de diarrea fue menor en el grupo de sacituzumab govitecán vs el grupo de TPC (15 vs 38 días), al igual que para los eventos de grado 3 o mayor (16 vs 28 días respectivamente).

Neutropenia

En el grupo de sacituzumab govitecán, 195 pacientes experimentaron neutropenia, de los cuales, 193 estuvieron relacionados con el tratamiento y 147 se clasificaron en grado 3 o mayor. En el brazo de TPC sufrieron neutropenia 138 pacientes y de estos 136 se consideraron relacionados con el tratamiento y 99 eran de grado 3 o mayor. La mediana de tiempo de aparición del primer evento fue de 19 días vs 15 días en el brazo sacituzumab govitecán y TPC, respectivamente.

En relación a la neutropenia febril, la incidencia de este evento adverso se encontró en la misma proporción en ambos brazos, siendo la mediana de aparición de 30 días en el grupo de sacituzumab govitecán frente a 17 días en el otro. Estos mismos tiempos fueron determinados para la neutropenia febril de grado 3 o mayor.

Infecciones

Dentro del grupo tratado con sacituzumab govitecán, el 37,7% experimentó algún tipo de evento de infección, mientras que en el grupo control fue el 26,9%. Aproximadamente el 10% de los eventos adversos graves fueron infecciones y, aproximadamente el 2%, experimentó un shock séptico. Las infecciones provocaron el fallecimiento de un paciente del grupo experimental; sin embargo, ningún individuo del grupo de TPC falleció por esta causa.

Neuropatía

En relación a la neuropatía, 44 sujetos del total que recibió sacituzumab govitecán experimentó algún evento adverso relacionado con la neuropatía, mientras que en el grupo TPC se produjo en 62 pacientes (16% de la población sacituzumab govitecán vs 25% de la población control). De los 44 pacientes del brazo de sacituzumab govitecán, 24 de ellos sufrieron neuropatía relacionada con el tratamiento, pero en el grupo control este dato asciende hasta los 39 pacientes del total de 62.

Hipersensibilidad

Estos eventos (hipersensibilidad y reacciones anafilácticas) se produjeron en un 26% de la población que recibió sacituzumab govitecán vs el 19% de la población control. La mediana de tiempo de aparición del primer evento relacionado con la hipersensibilidad fue mayor en el grupo de sacituzumab govitecán que en el de TPC (29 y 19 días respectivamente), y la mediana de tiempo para la aparición de un evento de grado 3 o mayor también fue mayor en el primer grupo que en el segundo (51 días frente a 26).

Eventos pulmonares

Los eventos pulmonares, tipo enfermedad intersticial, sólo se detectaron en el brazo de TPC. Se produjeron en 2 pacientes, uno de ellos con un grado mayor de 3 y ambos relacionados con el tratamiento, causando en uno de los casos la interrupción del tratamiento (21).

Seguridad en poblaciones especiales

Edad

La mayoría de los pacientes en el estudio TROPiCS-02 eran menores de 65 años, por lo que los datos en esta población son limitados. Dentro del grupo que recibió sacituzumab govitecán los eventos adversos más comunes en los menores de 65 años fueron neutropenia (72,4%), náuseas (59,7%), y diarrea (57,1%), y, entre los mayores de 65 años, diarrea (75,0%), neutropenia (65,3%) y náuseas (55,6%). Aunque la incidencia de eventos adversos frecuentes, de eventos de grado 3 o mayor, de eventos adversos que conducen a reducción de dosis, interrupción de dosis o fallecimiento fue similar en

ambos grupos. En el grupo que recibió el fármaco experimental se observa un incremento de los eventos adversos graves al aumentar la edad (21,9% en pacientes menores de 65 años vs. 43,1% en población de mayor edad).

Genotipo UGT1A1*28

Govitecán se metaboliza a SN-38, metabolito activo y principal responsable de la toxicidad hematológica e intestinal. SN-38 se transforma en SN-38G, que es inactivo, mediante la enzima uridina difosfato glucuroniltransferasa 1-1 (UGT1A1), la cual presenta varias isoformas. En el ensayo TROPiCS-02 se analizan 3 genotipos diferentes, teniendo en cuenta que los pacientes homocigóticos con alelo*28 presentan una actividad reducida del enzima, pudiendo provocar concentraciones más altas de SN-38 en sangre y un aumento de los eventos adversos. En el brazo que recibió sacituzumab govitecán (n=268), 103 participantes presentaban la isoforma UGT1A1*1/*1, 119 la isoforma UGT1A1*1/*28 y 25 la isoforma homocigótica UGT1A1*28/*28. La incidencia de eventos adversos fue alta en cualquiera de ellos, y aunque no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes genotipos, el grupo homocigótico UGT1A1*28/*28 presentó un porcentaje superior de eventos adversos de grado 3 o mayor (92%) frente a los otros dos grupos: UGT1A1*1/*1 (67%) y UGT1A1*1/*28 (75%). Este genotipo homocigótico afecta aproximadamente al 20% de la población de raza negra, el 10% de la población de raza blanca y el 2% de la población de Asia oriental (29).

Se consideraron riesgos importantes identificados las infecciones graves secundarias a la neutropenia, diarreas grave e hipersensibilidad;

Discusión

Sacituzumab govitecán es el primer fármaco autorizado específicamente para el tratamiento de pacientes adultos con CMM RH+/HER2- que han recibido previamente terapia endocrina y al menos 2 terapias sistemáticas en el contexto metastásico en base a los resultados del ensayo pivotal fase III IMMU-139-02 (TROPiCS-02), en el que 543 pacientes fueron aleatorizados (1:1) (población ITT) a recibir sacituzumab govitecán o TPC (21).

El diseño del estudio TROPiCS-02 se considera de forma general aceptable, siguiendo la guía de la EMA para ensayos clínicos oncológicos (30). Sin embargo, existen ciertos aspectos que podrían aumentar la incertidumbre de los resultados, entre los que destacan que es un estudio abierto para la selección de diferentes tratamientos en el brazo control y esto implica que exista la probabilidad de sesgo en la interpretación de los análisis, por la variabilidad entre cada agente con el fármaco experimental y la reducción de los tamaños de muestra según el agente que recibió cada paciente, además la comparación se hizo frente al grupo control en su conjunto, sin tener el ensayo poder estadístico para establecer diferencias frente a cada uno de los agentes empleados en el grupo control. Por otra parte, la mayoría de los pacientes presentaba metástasis viscerales (95%), lo que se podría traducir en un aumento de la progresión de la enfermedad y esto podría impactar en los resultados de SLP. Del total de los 543 participantes, 241 (44,4%) se clasificaron en grado 0 de la escala ECOG y 32 (5,6%) en grado 1. Existe incertidumbre para pacientes ECOG 2. puesto que no fueron incluidos en el ensayo.

Los criterios de inclusión son conformes para la población a la que está dirigida la indicación: en el estadio metastásico, el 42,9% había recibido como máximo dos líneas de quimioterapia previa y el 57,1%, 3 o más. En este mismo estadio, la mayoría de los pacientes (86,4%) recibieron terapia endocrina al menos durante 6 meses antes.

La mayoría de los pacientes aleatorizados al brazo TPC recibieron en monoterapia eribulina (48,0%), seguido de vinorelbina (23%), gemcitabina (21%), y capecitabina (8%).

La variable de eficacia principal (SLP) y las secundarias (SG y TRO) utilizadas en el ensayo TROPiCS-02 se consideran aceptables. La eficacia final de la SLP se evaluó a la vez que el primer análisis intermedio de la SG, en enero del 2022. Los resultados que se obtuvieron demuestran superioridad de sacituzumab govitecán frente al brazo comparador en la SLP en enero del 2022 (HR 0,661; IC 95%: 0,529; 0,826, p<0,0003) donde se expresa una modesta mejora de 1,5 meses en la

progresión de la enfermedad. La actualización de los datos en diciembre de ese mismo año aumentó la diferencia de las medianas hasta los 2,4 meses en la progresión de la enfermedad a favor de sacituzumab govitecán.

De igual forma, los resultados en SG demostraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo que recibió sacituzumab govitecán a partir del segundo análisis intermedio (HR: 0,789; IC 95%: 0,646 a 0,964; $p=0,0200$). La consistencia de los resultados quedó contrastada con el análisis final de la SG, donde la diferencia de las medianas expresa un aumento de 3,3 meses en la supervivencia de los pacientes que fueron tratados con sacituzumab govitecán frente a los que lo fueron con la TPC (HR: 0,788; IC 95%: 0,652 a 0,952; $p = 0,01$). Estos resultados podrían considerarse, no solo estadísticamente significativos, sino también clínicamente relevantes, teniendo en cuenta el contexto de tercera o posterior línea en el cáncer metastásico de una población fuertemente pretratada (21).

En cuanto al perfil de seguridad, es importante recordar que se trata de un anticuerpo conjugado con SN-38 (metabolito activo de irinotecán), por lo que comparte una toxicidad similar a éste, detectándose un alto número de eventos adversos. De hecho, todos los pacientes experimentaron algún evento adverso, de los cuales los más frecuentes fueron la neutropenia (70,5%), las náuseas (58,6%) y la diarrea (61,9%). Los eventos adversos graves más repetidos en el brazo de sacituzumab govitecán fueron diarrea (4,9%), neutropenia febril (4,1%) y neutropenia (3,0%). Las reducciones de dosis en el grupo de sacituzumab govitecán fueron frecuentes, de forma similar al grupo control. La mayoría de las veces la causa eran la neutropenia o la diarrea. Los hallazgos del laboratorio determinaron una alta toxicidad hematológica de sacituzumab govitecán. De las 188 muertes en el grupo tratado con sacituzumab govitecán, 170 fueron causadas por la progresión de la enfermedad y 8 (3%) por un evento adverso. Aunque en el grupo control el número de muertes fue similar (183), ninguna fue provocada por eventos adversos, lo que podría estar relacionado con una mayor toxicidad del tratamiento con sacituzumab govitecán.

Por otra parte, los pacientes homocigóticos con alelo*28 presentan una actividad reducida del enzima UGT1A1, pudiendo provocar concentraciones más altas de SN-38 en sangre y un aumento del riesgo de aparición de eventos adversos (31). Esto cobra importancia en poblaciones en la que la expresión de este alelo es superior, como la raza negra. Actualmente no hay evidencia para recomendar el perfilado genético de manera sistemática, si bien sería recomendable la generación de evidencia a este respecto y de esta forma obtener información sobre la probabilidad de una toxicidad aumentada en esos pacientes. En cualquier caso, cuando se desconozca este dato, no se requerirán pruebas del estado de UGT1A1 porque el tratamiento de las reacciones adversas, incluidas las modificaciones de dosis recomendadas, es el mismo para todos los pacientes, siguiendo las indicaciones establecidas en la ficha técnica (22).

Las guías terapéuticas más relevantes en nuestra práctica clínica, como SEOM o ESMO (14,15) recomiendan tras dos líneas previas en el contexto metastásico del cáncer de mama RH+/HER2- la secuencia de un solo agente de quimioterapia, considerando tratamientos previos, comorbilidades y preferencias del paciente. Las líneas previas, incluyen el uso de terapia endocrina y/o dirigida, además de quimioterapia sistémica para pacientes con rápida progresión o que necesitan un control rápido de la enfermedad con peligro para la vida. Sin embargo, entre los criterios de inclusión del ensayo TROPiCS-02 no estaba el uso previo de antraciclinas, si bien muchos de los pacientes del ensayo las habían utilizado, ya sea en el contexto de tratamiento adyuvante/neoadyuvante (53,3% de los tratados en el brazo experimental y 58,7% de los tratados en el brazo control) o en el contexto metastásico (39,7% de los pacientes del grupo experimental y 34,7% de los pacientes del grupo control).

Siguiendo las guías terapéuticas (14,15), entre los agentes de quimioterapia más habituales en la práctica clínica cuando han fallado varias líneas de tratamiento anteriores en el contexto metastásico o avanzado se encuentran los antimetabolitos como capecitabina y gemcitabina y los inhibidores de los microtúbulos, como vinorelbina y eribulina, elegidos como comparadores frente a sacituzumab govitecán en el estudio TROPiCS-02. Cada uno de estos agentes quimioterápicos ha demostrado por separado eficacia para el CMM o avanzado. De esta forma, eribulina demostró superioridad de eficacia frente a sus comparadores (SOC) en el ensayo clínico fase III EMBRACE (32). También se dispone también de un metanálisis (33) que compara la eficacia de eribulina frente a otros regímenes de quimioterapia sistémica

en monoterapia o en combinación usada en segunda línea o posteriores en el CM avanzado o metastásico, demostrando mayor supervivencia en monoterapia para pacientes RH+/HER2- que con capecitabina. La revisión de la literatura en un metaanálisis de los ensayos clínicos para comprobar la eficacia de vinorelbina, ha demostrado que éste es un agente seguro y eficaz para el manejo del CMM, tanto solo como en combinación (34). Gemcitabina está autorizado en combinación con paclitaxel para el tratamiento de pacientes con CMM o localmente avanzado, no operable, en pacientes que hayan recaído tras un tratamiento quimioterapéutico previo adyuvante o neoadyuvante, respaldado por un estudio aleatorizado de fase III de 529 pacientes (35). Por su parte, capecitabina está indicado en el tratamiento de CMM resistente tanto a taxanos como a antraciclinas. También se usa en combinación con docetaxel y con lapatinib, oxaliplatino y trastuzumab para CMM (36). Capecitabina ha sido estudiado en monoterapia en un ensayo en fase III frente a la combinación de vinorelbina/gemcitabina; debido a su perfil de seguridad, dicha combinación ha quedado relegada a pacientes con complicaciones para la administración oral o problemas gastrointestinales, en favor de capecitabina en monoterapia (37).

Las diferentes opciones de quimioterapia no estaban enmascaradas ni se realizó una estratificación de pacientes entre ellas y eran seleccionadas por el médico para cada paciente aleatorizado al brazo control, generando 4 subgrupos control desequilibrados. Las diferentes opciones de control no se encontraban estratificadas en el protocolo ni preespecificadas y, de hecho, el análisis principal se llevó a cabo comparando la eficacia y seguridad de sacituzumab govitecán frente a TPC, sin diferenciar entre agentes comparadores. Sin embargo, sí se pueden describir algunas características de cada agente cuando se revisa su comportamiento para la SLP, la SG y la TRO por separado de manera exploratoria, teniendo en cuenta que se trata de resultados exploratorios por no haberse contemplado en el plan de análisis estadístico: en primer lugar, eribulina, al tener el mayor número de participantes, podría aportar el mayor peso de los resultados, teniendo en cuenta que ninguno de los 4 grupos tiene un tamaño lo suficientemente grande como para generar una evidencia completa de los resultados y que algunos resultados incorporan el valor neutro. En la SLP se observa que eribulina presenta diferencias significativas a favor de sacituzumab govitecán (HR: 0,714; IC 95%: 0,547 a 0,933) igual que vinorelbina, (HR: 0,322; IC 95%: 0,233 a 0,485). Gemcitabina (HR: 0,830; IC 95%: 0,540 a 1,277) aunque expresó una mediana de supervivencia favorable para sacituzumab govitecán no mostró diferencias estadísticamente significativas y capecitabina (HR: 0,909; IC 95%: 0,527 a 1,570) obtuvo una mediana de supervivencia mejor que sacituzumab govitecán, no obstante, no manifestó diferencias significativas.

Con respecto a la supervivencia global, los resultados de estos análisis de subgrupo exploratorios siguen la línea de los obtenidos en la supervivencia libre de progresión. El único cuyo intervalo de confianza no pasa por el valor nulo es vinorelbina con una diferencia de 6,1 meses de supervivencia a favor de sacituzumab govitecán, pero este resultado no es concluyente. Los resultados para la TRO siguen la línea de las variables de supervivencia.

Estos análisis exploratorios, no incluidos en el plan de análisis estadísticos, muestran unos resultados muy dispares de los subgrupos de la TPC, y con unos tamaños de muestra demasiado pequeños, que impiden llegar a conclusiones sobre un efecto diferente entre los diferentes subgrupos de TPC.

Para poder elegir entre las diferentes opciones de tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico una condición indispensable es la determinación histológica de los receptores hormonales (estrógenos y progesterona) y del receptor HER2 (38). La prueba de inmunohistoquímica (IHQ) presenta los resultados en forma de escala de 0, 1+, 2+, 3+ (39).

La Sociedad Americana de Oncología Clínica y el Colegio de Patólogos Americano (ASCO/CAP) publicaron unas recomendaciones para clasificar una muestra de HER2 como positiva o negativa. De esta forma en la clasificación publicada en 2018, la expresión de HER2 se clasificaba de la siguiente forma:

- Los pacientes que expresen HER2 0 o 1+, se consideran HER2-.

- Los pacientes que expresen HER2 2+, se consideran negativos con resultado ambiguo y son susceptibles de corroborar dicho resultado con otra prueba como la ISH/FISH.
- Los pacientes que expresen HER2 3+, se consideran positivos.

Esta clasificación de HER2 es utilizada en TROPiCS-02 como criterio de inclusión para los sujetos al ensayo. Por lo tanto, aquellos pacientes que presenten un resultado HER2 0, 1+, 2+ o una prueba de FISH negativa/no amplificada serían susceptibles del uso de sacituzumab govitecán.

Trastuzumab deruxtecán es otro anticuerpo monoclonal conjugado que tiene indicación autorizada en monoterapia para el tratamiento de cáncer de mama con baja expresión de HER2 no resecable o metastásico en pacientes que han recibido quimioterapia previa en el contexto metastásico (19). Este concepto de “baja expresión de HER2” aparece como un criterio de inclusión del ensayo pivotal DESTINY-Breast04 (40), el cual respalda a trastuzumab deruxtecán para la indicación anteriormente mencionada. En dicho ensayo, se clasifica como pacientes con CM con baja expresión de HER2 a los que presentan IHQ 1+ o IHQ 2+/ISH-, excluyendo a aquellos sujetos con resultado IHQ 0, denominados de expresión nula (41). Esta población se trataba de acuerdo con las recomendaciones en CM HER2 negativo (IHQ 0, IHQ 1+ o IHQ 2+/ISH-) hasta la llegada de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) que es el primer fármaco autorizado de forma específica en pacientes con CM con baja expresión de HER2.

Ante este hecho, la ASCO/CAP ha actualizado en 2023 sus publicaciones sobre la clasificación de la prueba HER2 (42, 43, 44), llegando a la conclusión de que aún es prematuro incluir una categoría de baja expresión HER2 que se distinga de HER2-, ya que todavía no existe evidencia suficiente de que existan diferencias en la eficacia de un tratamiento que vaya dirigido a pacientes HER2 de expresión nula (IHQ 0) o a pacientes con baja expresión HER2 (IHQ 1+ e IHQ 2+/ISH negativo o no amplificado).

El ensayo en fase II DAISY (45) probó T-DXd en pacientes de CMM con diferente manifestación de HER2. Utilizando como variable primaria la tasa de respuesta objetiva (TRO) en 3 cohortes distintas con una muestra total de 177 pacientes, la primera HER2+ (IHQ 3+) (n= 72), la segunda HER2 de baja expresión (IHQ 1+ e IHQ 2+/ISH negativo/no amplificado) (n= 74) y la tercera con HER2 de expresión nula (IHQ 0). (n= 40). La variable se confirmó en las cohortes primera (TRO= 70,6% IC 95%: 58,3 a 81) y la segunda (TRO=37,5% IC 95%: 26.4 a 49.7); en pacientes HER2+ y HER2 de baja expresión, pero no en la tercera con pacientes con expresión HER2 nula (TRO=29,7% IC 95%: 15.9 a 47). Por lo tanto, aunque la evidencia por el momento es muy escasa, los resultados apuntarían a que existen diferencias en la eficacia de trastuzumab deruxtecán para los diferentes subgrupos de expresión HER2 (44).

Por otra parte, es necesario tener en cuenta con la sensibilidad y especificidad que tenga la prueba IHQ realizada en cada centro para poder diferenciar realmente entre un resultado IHQ 0 y otro IHQ 1+ o 2+ para que ese paciente sea susceptible de la administración de T-DXd o no.

Los pacientes incluidos en el ensayo pivotal de sacituzumab govitecán habían sido tratados con una mediana de 3 regímenes de quimioterapia sistemáticos en el contexto metastásico (21), al igual que los pacientes del ensayo DESTINY-Breast04 para trastuzumab deruxtecán en el contexto metastásico (42). Sin embargo, parece que la población del estudio de sacituzumab govitecán está más pretratada (mediana de 7 tratamientos sistémicos en cualquier contexto) que la de trastuzumab deruxtecán (mediana de 4 tratamientos sistémicos en cualquier contexto), lo que puede diferenciar a las poblaciones en la línea del tratamiento en la que se administra cada fármaco.

Los CMM RH+ se caracterizan por sobreexpresar el receptor de estrógenos (RE) y/o el receptor de progesterona (RP). Se han determinado dos isoformas de RE: RE α y RE β . Estas isoformas están codificadas por genes de dos cromosomas distintos, ESR1 en el cromosoma 6 y ESR2 en el 14 (16). Las mutaciones en ESR1 juegan un papel relevante en las resistencias del CM frente a la terapia endocrina, siendo la causa de hasta el 50% de las resistencias a terapia endocrina en CM (46).

Elacestrant ha sido autorizado en monoterapia para pacientes con cáncer de mama avanzado/metastásico RH+/HER2- que presenten mutación en ESR1 y que haya progresado después de al menos una línea de terapia endocrina incluyendo a un inhibidor CDK 4/6 (47).

Elacestrant obtuvo la autorización para esta indicación a partir de los datos aportados por el estudio pivotal fase III, aleatorizado y abierto RAD1901-308 (EMERALD) que comparaba la eficacia de elacestrant oral en monoterapia frente a la terapia endocrina estándar. La variable principal de eficacia fue la SLP medida por un RCI, y la SG fue variable secundaria (48). Se realizaron dos análisis, uno en la población ITT (n=478) que incluía tanto a pacientes con ESR1 mutado como no, y el otro en los pacientes que presentaban mutación en ESR1 (n= 228). Los resultados de la SLP fueron estadísticamente significativos a favor de elacestrant en ambos análisis: en la población ITT (HR: 0,697; IC 95%: 0,552 a 0,880; p=0,0018) y en el grupo de los pacientes con mutación ESR1 (HR: 0,546; IC 95%: 0,387 a 0,768; p=0,0005). En relación a la SG, en la fecha de corte de los datos con un análisis intermedio, los resultados para ITT no fueron estadísticamente significativos (HR: 0,742; IC 95%: 0,536 a 1,025; p=0,0697), a diferencia del subgrupo que presentaba mutación en ESR1 (HR: 0,592; IC 95%: 0,361 a 0,958; p=0,0325). Más adelante, en el análisis final para la SG, ninguno de los dos análisis consiguió demostrar diferencias estadísticamente significativas y, por lo tanto, no reveló una mejora en la supervivencia global a la obtenida en el análisis intermedio.

De esta forma, la indicación autorizada está restringida a los pacientes que presenten la mutación en ESR1. Por otro lado, la indicación está dirigida a hombres adultos y mujeres postmenopáusicas. Si se comparan las poblaciones de los ensayos TROPiCS-02 y EMERALD, la edad media del primero se encuentra en 56 años y del segundo en 63, siendo la mayoría de las participantes mujeres menopáusicas postmenopáusicas. Por otra parte, en el estudio TROPiCS-02 se exponía como criterio de inclusión un estado HER2-, siguiendo los criterios ASCO/CAP del 2018 (29), y entendiendo como negativo aquellos participantes con una prueba IHQ 0, 1+ y 2+/prueba ISH negativa o no amplificada, como ya se ha comentado anteriormente. Por su parte, el estudio EMERALD también plantea como criterio de inclusión un estado HER2- siguiendo los mismos criterios ASCO/CAP (16), pero en su protocolo refleja como criterio para considerar la inclusión del sujeto un resultado IHQ 0 o 1+, o sin amplificación de la prueba IHQ (49).

Actualmente no se dispone de comparaciones directas entre elacestrant y sacituzumab govitecán en el escenario del CCM HR+/HER2- y ESR1+. Con toda esta información, se podría concluir que no existe evidencia que permita posicionar elacestrant respecto de sacituzumab govitecán en la población diana de sacituzumab govitecán para esta indicación en la práctica clínica habitual, ya que las poblaciones son muy distintas.

La escala ESMO-MCBS (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale) v.1.1 (50) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, aplicando la escala, con el formulario 2a, se ha obtenido una valoración de "4" en una escala de 1 a 5, siendo 1 el peor resultado y 5 el mejor, teniendo en cuenta el beneficio observado en SLP (variable principal) en el ensayo pivotal TROPiCS-02. Se observa un retraso en el deterioro, pero no cumple con los estándares de calidad de vida de ESMO-MCBS (51).

Sacituzumab govitecán está autorizado en el contexto metastásico de tercera línea o posterior en una patología muy heterogénea como es el cáncer de mama, en pacientes con CMTN y RH+/HER2-. Los resultados del ensayo pivotal han demostrado superioridad frente a la terapia estándar utilizada en la práctica clínica habitual, con incertidumbre del beneficio individual sobrecada uno de los tratamientos incluidos en el grupo TPC, pero convirtiendo los resultados de TROPiCS-02 no sólo en estadísticamente significativos, sino que también podrían presentar un beneficio clínico para la población diana de la presente indicación.

Conclusión

El cáncer de mama es una patología compleja y heterogénea con una gran incidencia y prevalencia a nivel mundial y en nuestro entorno.

Sacituzumab govitecán presenta unos resultados en eficacia para SLP (HR: 0,661; 95% IC: 0,529 a 0,826; $p=0,0003$) y SG (HR: 0,789; 95% IC: 0,6546 a 0,964; $p=0,0200$) que muestra una diferencia en las medianas de SG de 3,2 meses a favor del grupo que recibió sacituzumab govitecán (grupo sacituzumab govitecán: 14,4 meses (95% IC: 13,0 a 15,7) y grupo control: 11,2 meses (95% IC: 10,1 a 12,7)) respecto al grupo control.

En cuanto a su seguridad, sacituzumab govitecán es un fármaco con un perfil de toxicidad característico de quimioterapia: neutropenia (70,1%), diarrea (56,7%) y náuseas (55,2%) son los eventos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o mayor (sacituzumab govitecán vs quimioterapia) fueron neutropenia (51% frente a 38%) y diarrea (9% frente a 1%). Considerando los hallazgos del laboratorio, el nivel de toxicidad hematológico con sacituzumab govitecán fue alto comparado con la hematotoxicidad de la quimioterapia (eribulina, vinorelbina, gemcitabina o capecitabina). En general, el perfil de toxicidad de sacituzumab govitecán fue manejable y consistente con lo observado en estudios previos.

Sacituzumab govitecán es un anticuerpo monoclonal conjugado autorizado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado/metastásico RH+/HER2-, donde las opciones terapéuticas son escasas y, en el caso de los tumores resistentes a terapia endocrina, quedan relegadas prácticamente al uso en monoterapia de diferentes agentes de quimioterapia. La heterogeneidad del cáncer de mama en esta situación dificulta la existencia de opciones terapéuticas de alta eficacia en la práctica clínica real. La ganancia en las variables SLP y SG es modesta pero relevante para la práctica clínica, dada la escasez de opciones que hayan demostrado eficacia en este escenario y convierten a sacituzumab govitecán en una opción terapéutica en este estadio de la patología para los pacientes adultos con cáncer de mama irreseccable o metastásico RH+/HER2- que hayan recibido terapia endocrina y al menos 2 terapias sistémicas adicionales para la 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).

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, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Asociación de Pacientes de Cáncer de Mama, Ginecológico y Hereditario (AMOH), la Asociación Española de Cáncer de Mama Metastásico (AECMM), la Federación Española de Cáncer de Mama (FECMA) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

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

Nombre	Sacituzumab govitecán	Eribulina	Capecitabina	Gemcitabina	Vinorelbina
Presentación	Trodely® 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	Eribulina 0,44 mg/ml solución inyectable	Capecitabina (comprimidos recubiertos con película 100 y 500 mg)	Varias presentaciones en concentrado (200mg, 1000mg, 1500mg y 2000mg) o polvo (200mg, 1000mg, 2000mg) para solución para perfusión. Se combina con paclitaxel.	-Presentación de cápsula blanda para administración oral (20mg, 30mg y 80mg). -Presentación de concentrado para solución para perfusión (10mg)
Posología	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.	La dosis recomendada es de 1,23 mg/m ² , que se debe administrar por vía intravenosa durante 2 a 5 minutos en los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días.	La dosis inicial recomendada es de 1250 mg/m ² administrados dos veces al día (por la mañana y 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.	Se recomienda la administración de gemcitabina en combinación con paclitaxel, administrando en primer lugar paclitaxel (175 mg/m ²), el día 1 en perfusión intravenosa de aproximadamente 3 horas, seguido de gemcitabina (1250 mg/m ²) en perfusión intravenosa de 30 minutos, los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días	-VO: 60 mg/m ² de superficie corporal, administrados una vez por semana. Después de la tercera administración, se recomienda aumentar la dosis de vinorelbina a 80 mg/m ² una vez por semana. -VI: La dosis normal es de 25-30 mg/m ² , administrada una vez a la semana.
Indicación aprobada en FT	-En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama irreseccable o metastásico con RH+/HER2- que hayan recibido terapia endocrina y al menos 2 terapias	Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad después de, al	En monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a un régimen	Gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente recidivante, no reseccable, que	-VO: Cáncer de mama localmente avanzado y metastásico

	<p>sistémicas adicionales para la enfermedad avanzada</p> <p>-En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CMTN irsecable o metastásico que hayan recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada</p>	<p>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>quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas</p>	<p>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>-VI: cáncer de mama avanzado como monoterapia o en combinación con otros agentes</p>
Efectos adversos	<p>Diarrea, náuseas, neutropenia, fatiga, alopecia, anemia, vómitos, estreñimiento, apetito disminuido, tos y dolor abdominal.</p>	<p>Neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia con infecciones asociadas, neuropatía periférica, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, estomatitis, fatiga, alopecia, aumento de las enzimas hepáticas, septicemia y síndrome de dolor musculoesquelético.</p>	<p>Diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis, síndrome mano-pie, fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad, aumento de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con una función renal previa comprometida y trombosis/embolismo.</p>	<p>Náuseas, vómitos, aumento de las transaminasas hepáticas (AST/ALT) y la fosfatasa alcalina, proteinuria, hematuria, disnea y erupción cutánea.</p>	<p>-VO: neutropenia, anemia, trombocitopenia, náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, estreñimiento, fatiga y fiebre.</p> <p>-VI: neutropenia, anemia, trastornos neurológicos, náuseas, vómitos, estomatitis y estreñimiento, elevaciones transitorias de pruebas de función hepática, alopecia y flebitis local.</p>
Utilización de recursos*	<p>Administrado en hospital de día</p>	<p>Administrado en hospital de día</p>	<p>Tratamiento oral</p>	<p>Administrado en hospital de día</p>	<p>Tratamiento oral / administrado en hospital de día</p>

Conveniencia**	Administración intravenosa	Administración intravenosa	La toxicidad se puede controlar mediante modificación de la dosis. Una vez que se reduzca la dosis, no deberá incrementarse en ningún momento posterior. Las dosis no administradas debido a toxicidad no serán sustituidas	Administración intravenosa	Una administración oral puede favorecer la adherencia y facilita la administración.
Otras características diferenciales	Antes de cada administración de sacituzumab govitecán, se recomienda tratamiento para prevenir las reacciones relacionadas con náuseas y vómitos por quimioterapia	Los pacientes pueden presentar náuseas o vómitos. Se debe considerar la profilaxis con antieméticos, incluidos los corticoesteroides.	Se recomienda una monitorización minuciosa para todos los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento.	En el estudio TROPiCS-02 la administración en monoterapia de gemcitabina (800 a 1200 mg/m ²) era los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días o por institución.	El ensayo TROPiCS-02 compara el efecto de vinorelbina (25 mg/m ²) en administración IV semanalmente o por institución.

* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.

Abreviaturas:

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia (Pacientes adultos con cáncer de mama irreseccable o metastásico con RH+/HER2- que hayan recibido terapia endocrina y al menos 2 terapias sistémicas adicionales para la enfermedad avanzada)

<i>Variable evaluada en el estudio</i>	Sacituzumab govitecán N = 272	TPC N= 271	HR (IC 95%)	p
SLP (variable primaria) Eventos % Mediana (meses) (IC95%)	62,5% 5,5 (4,2 a 7,0)	58,7 % 4,0 (3,1 a 4,4)	0,661 (0,529 a 0,826)	0,0003
SG (variable secundaria) Eventos % Mediana (meses) (IC95%)	78,7% 14,5 (13,0 a 16,0)	82,7% 11,2 (10,2 a 12,6)	0,788 (0,652 a 0,952)	0,0133
<i>Tasa de respuesta a un tiempo determinado</i>	Sacituzumab govitecán N = 272	TPC N= 271	RAR (IC 95%)	p
Tasa (%) de SG a los 12 meses (IC 95%)	60,8 (54,6 a 66,4)	47,3 (41,1 a 53,2)	21% (12,4 a 29,6)	--

Nota: fecha de corte de datos: 3-enero-2022 (SLP) y 1-diciembre-2022 (SG)

Abreviaturas: IC (intervalo de confianza); HR (hazard ratio); SLP (Supervivencia libre de progresión); SG (Supervivencia Global); TPC (tratamiento elegido por el médico)

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

Referencias

- 1 Alcaide Lucena M, Rodríguez González CJ, de Reyes Lartegui S, Gallart Aragón T, Sánchez Barrón MT, García Rubio J, Torné Poyatos P. Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. *Cir Andal.* 2021;32(2):155-59.
- 2 National Cancer Institute (NIH). Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes (SEER program). Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
- 3 Kantharia S, Gagdil A, Cherian S, Basu P, Lucas E. Atlas of breast cancer early detection (2023) IARC Cancerbase No. 17
- 4 Global Cancer Observatory Today (IARC). Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1
- 5 Global Cancer Observatory. Cancer Tomorrow (IARC). Disponible en: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
- 6 European Cancer Information System (ECIS). Breast cancer burden in EU-27. Disponible en: https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/Breast_cancer_factsheet-Oct_2020.pdf
- 7 Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN). Cáncer de mama en España. Disponible en: <https://redecana.org/es/publicaciones/23/cancer-de-mama-en-espana>
- 8 Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2023.
- 9 Viera C, Piperis M.N, Sagkriotis A, Cottu P. Systematic treatment for hormone receptor-positive/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer: A review of european real-world evidence studies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2022 Dec; No. 180
- 10 National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer Version 4.2023 — March 23, 2023.
- 11 Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12-39
- 12 Cardoso F, Paluch-Simon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro M.S, André F et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-49
- 13 Mahtani R, Niyazov A, Arondekar B, Lewis K, Rider A, Massey L, Lux MP. Real – world study of patients with germline BRCA1/2-mutated human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Patient demographics, treatment patterns, adverse events, and physician-reported satisfaction in the United States, Europe, and Israel. *The Breast.* 2022;66:236-244
- 14 Gennari A, Andre 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.* 2021Oct; 32(12):1475-95.
- 15 Garcia-Saenz JA, Blancas I, Echavarría I, Hinojo C, Margell M, Moreno F, et al; SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). *Clin Transl Oncol.* 2023 May.
- 16 European Public Assessment Report (EPAR); Orserdu (elacestrant). Procedure No. EMEA/H/C/005898/0000. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orserdu>
- 17 Lüftner D. New treatment options for hormone receptor positive breast cancer in 2023. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2023 Feb 1;35(1):62-66.
- 18 Santa María C.A, Wolff A. C; Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: Searching for Magic Bullets; *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 4 (February 01, 2023) 732-735.
- 19 Shastry M, Jacob S, Rugo HS, Hamilton E. Antibody-drug conjugates targeting TROP-2: Clinical development in metastatic breast cancer. *Breast.* 2022 Dec;66:169-177.
- 20 Ficha técnica de Enhertu (trastuzumab deruxtecán), EMA. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu>

- 21 European Public Assessment Report (EPAR) - CHMP extension of indication variation assessment report trodelvy (sacituzumab govitecan). Procedure No. EMEA/H/C/005182/II/0020. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trodelvy>
- 22 Ficha Técnica de Trodelvy (sacituzumab govitecán), EMA. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trodelvy>
- 23 Rugo H, 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; *Journal of Clinical Oncology* (2022) 40:29, 3365-3376
- 24 Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, Rossi EA, Sharkey RM. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). *Oncotarget*. 2015 Sep 8;6(26):22496-512.
- 25 Goldenberg DM, Sharkey RM. Antibody-drug conjugates targeting TROP-2 and incorporating SN-38: A case study of anti-TROP-2 sacituzumab govitecan. *MAbs*. 2019 Aug/Sep;11(6):987-995.
- 26 Registro español de ensayos Clínicos (REec). Ensayo IMMU-132-09. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>
- 27 EU Clinical Trials Register. IMMU-132-09 Protocol – Spain. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004201-33/ES#F>
- 28 Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2105-2122
- 29 Liu X, Cheng D, Kuang Q, Liu G, Xu W. Association between UGT1A1*28 polymorphisms and clinical outcomes of irinotecan-based chemotherapies in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *PLoS One*. 2013;8(3):e58489
- 30 European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95/ Rev.6
- 31 Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017 Feb 28;10:61-68.
- 32 Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study; *The Lancet*, Volumen 377, Issue 9769, 2011, pg 914-923.
- 33 Zhao Q, Hughes R, Neupane B, Mickle K, Su Y, Chabot I et al. A Network meta-analysis of eribulin versus other chemotherapies used as second- or later-line treatment in locally advanced or metastatic breast cancer. *BMC Cancer*. 2021 Jun 30;21(1):758
- 34 Apro M, Finek J. Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: A review of current clinical trial results. *Cancer treatment reviews*, 38, (2012), 120-126
- 35 Ficha técnica Gemcitabina, CIMA. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- 36 Alsaloumia L, Shawagfeh S, Abdia A, Basguta B. Efficacy and Safety of Capecitabine Alone or in Combination in Advanced Metastatic Breast Cancer Patients Previously Treated with Anthracycline and Taxane: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol Res Treat* (2020).
- 37 Pallis AG, Boukovinas I, Ardavanis A, Varthalitis I, Malamos N, Georgoulis, et al.. A multicenter randomized phase III trial of vinorelbine/gemcitabine doublet versus capecitabine monotherapy in anthracycline- and taxane-pretreated women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2012 May;23(5):1164-1169.
- 38 Valle-Solís AE, Miranda-Aguirre AP, Mora-Pérez J, Pineda-Juárez JA, Gallardo-Valencia LE, Santana L, Cervantes-Sanchez G, Cárdenas-Cárdenas E. [Supervivencia en cáncer de mama por subtipo mediante inmunohistoquímica: Un estudio retrospectivo]. *Gac Med Mex*. 2019;155(Suppl 1):S50-S55.
- 39 American Cancer Society. Estado de HER2 del cancer de seno. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/comprencion-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-de-her2-del-cancer-de-seno.html>
- 40 Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J, et al; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):9-20.
- 41 European Public Assessment Report (EPAR). Enhertu® (trastuzumab deruxtecan). N° Procedimiento: EMEA/H/C/005124/II/0022. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu>

- 42 Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25(1):118-145.
- 43 Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, et al Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31(31):3997-4013.
- 44 Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, Saphner TJ, Spears PA, Allison KH. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2023 Aug 1;41(22):3867-3872.
- 45 Mosele F, Deluche E, Lusque A, Le Bescond L, Filleron T, Pradat Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. *Nat Med.* 2023 Aug;29(8):2110-2120.
- 46 Brett JO, Spring LM, Bardia A, Wander SA. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2021 Aug 15;23(1):85
- 47 Ficha técnica Oserdu® (elacestrant), EMA. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orserdu>
- 48 Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. *J Clin Oncol.* 2022 Oct 1;40(28):3246-3256
- 49 Bardia A, Aftimos P, Bihani T, Anderson-Villaluz AT, Jung J, Conlan MG, Kaklamani VG. EMERALD: Phase III trial of elacestrant (RAD1901) vs endocrine therapy for previously treated ER+ advanced breast cancer. *Future Oncol.* 2019 Oct;15(28):3209-3218.
- 50 Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2340-2366.
- 51 ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale. Sacituzumab govitecan scorecard. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-374-1>