

# Trastuzumab deruxtecán y sacituzumab govitecán en cáncer de mama

▼ENHERTU® (Daiichi Sankyo)  
▼TRODELVY® (Gilead Sciences)

Pablo Caballero Portero\* y Carlos Fernández Moriano\*\*

\* Farmacéutico. Área de Divulgación Científica - Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos

\*\* Editor científico y coordinador de Panorama Actual del Medicamento. Email: cfmoriano@redfarma.org

## Resumen

Trastuzumab deruxtecán (T-DX) y sacituzumab govitecán son dos nuevos fármacos inmunoconjugados con indicación en el tratamiento del cáncer de mama. El primero de ellos combina un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado dirigido de forma específica frente a HER2 con un inhibidor de la topoisomerasa I y ha sido aprobado con indicación en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo no resecable o metastásico que han recibido una o más pautas previas dirigidas a HER2. Su eficacia se ha examinado en un estudio de fase 2 abierto y sin comparador activo, en el que tras una mediana de seguimiento de 20,5 meses se obtuvo una tasa de respuesta objetiva del 61,4% (objetivo principal), así como una supervivencia libre de progresión (SLP) de 19,4 meses y una supervivencia global (SG) de 24,6 meses (objetivos secundarios). En un estudio comparado con trastuzumab emtansina, T-DX obtuvo un mejor resultado de supervivencia libre de progresión a los 12 meses (75,8% vs. 34,1%; HR: 0,28;  $p < 0,001$ ). El perfil de seguridad observado en el ensayo pivotal fue el esperable en base a los datos de seguridad tanto de trastuzumab como de un inhibidor de la topoisomerasa I como deruxtecán. Así, los eventos adversos más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea) y hematológico (anemia, neutropenia).

La incorporación de trastuzumab deruxtecán al tratamiento del cáncer de mama HER2+ no implica una innovación en cuanto al mecanismo de acción, pero los datos disponibles de eficacia son esperanzadores y parece aportar una mejora en la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama HER2+ no resecable o metastásico en un contexto de ausencia de un estándar de tratamiento.

**Caballero Portero P, Fernández Moriano C.** Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) y sacituzumab govitecán (Trodelvy®) en cáncer de mama. Panorama Actual Med. 2023; 47(460): 52-63

Por su parte, sacituzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a Trop-2. La unión de sacituzumab a Trop-2 permite la internalización del conjugado y la posterior hidrólisis lisosomal de govitecán o SN-38, que actúa como inhibidor de la topoisomerasa I. El fármaco ha sido aprobado y se encuentra indicado en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo irresecable o metastásico (CMTNm) que hayan recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada. La eficacia de sacituzumab govitecán (S-Gov) ha sido evaluada con comparador activo (TEM) en un ensayo abierto de fase 3, en el que se observó una SLP (objetivo principal) de 5,6 meses frente a 1,7 meses en el brazo de control (HR: 0,409;  $p < 0,0001$ ). En cuanto al objetivo secundario de SG, los datos en la población por intención de tratar fueron también favorables para el tratamiento con S-Gov (11,8 meses vs. 6,9 meses; HR: 0,508;  $p < 0,0001$ ). Los eventos adversos más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal y hematológico, destacando la neutropenia, que llegó a relacionar con eventos de grado 5.

El mecanismo de acción de S-Gov es hasta cierto punto innovador pues sacituzumab es el primer anticuerpo monoclonal aprobado específicamente dirigido frente a la proteína Trop-2. La mejora de los datos de SG en pacientes con enfermedad diseminada, incluso a nivel cerebral, ha motivado la autorización de S-Gov en un perfil de paciente para el que actualmente no existe un estándar de tratamiento y en el que la supervivencia es muy limitada.

# Aspectos fisiopatológicos

El **cáncer de mama** es una neoplasia que se produce en el tejido mamario, y se desarrolla en el 99% de los casos en mujeres. Dependiendo de la zona específica en la que se produce el crecimiento celular descontrolado podemos distinguir entre el **carcinoma ductal**, más frecuente, que se genera en los conductos –ductos o díctulos– que llevan la leche desde la mama hasta el pezón, y el **carcinoma lobular**, que comienza en los lobulillos que producen la leche materna (**Figura 1**). En cualquier caso, el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, compuesta por distintos subtipos moleculares con comportamientos diferentes.

En el momento del diagnóstico es posible que no existan síntomas, especialmente si el descubrimiento se produce en una mamografía de control. No obstante, es posible que la paciente pueda notar la presencia de un nódulo en la mama, dolor en la palpación, cambios en el tamaño de alguna de las mamas, alteraciones en la piel de la mama, cambios en el pezón (retracción, secreción) o aparición de un nódulo en la axila.

En líneas generales, se trata del **cáncer más común** en mujeres (también si se consideran ambos性es, incluso por encima del cáncer de pulmón) y se estima que aproximadamente 1 de cada 8 mujeres lo padecerá en algún momento de su vida. Según se ha sugerido, representa casi un 20% de todos los casos de cáncer y continúa siendo la **primera causa de muerte por cáncer en el sexo femenino** a nivel global. De acuerdo a los datos de Eurostat (2018), la tasa estandarizada de mortalidad en España por esta causa fue de 23,4/100.000 habitantes, la más baja de la UE, si bien también es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, y la quinta si se consideran ambos性es (SEOM, 2023). Además, la

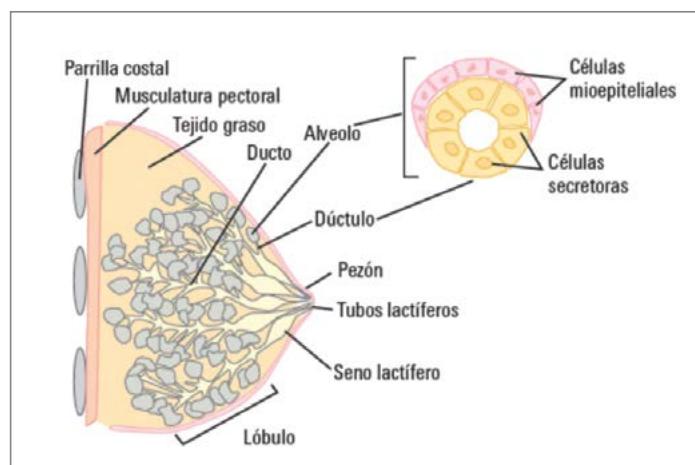
incidencia en nuestro país va en aumento, probablemente debido al incremento de la esperanza de vida y al alto grado de concienciación en la población sobre la importancia de la detección precoz, que se acompaña

de programas de cribado con mamografía. El éxito de estos programas ha situado a España entre los países de la UE en los que más mamografías se realizan a mujeres de entre 50-69 años (Eurostat, 2018).

Los principales **factores de riesgo** para el desarrollo del cáncer de mama son la edad avanzada<sup>1</sup>, la raza (es más frecuente en las mujeres de raza blanca), el consumo de alcohol, una menarquia temprana, una menopausia tardía, haber padecido previamente un cáncer de mama, la ausencia de embarazo (nuliparidad) o un primer embarazo tardío, la terapia hormonal sustitutiva prolongada y una historia familiar de cáncer de mama. Respecto a este último factor, a pesar de que en aproximadamente la mitad de los casos no se puede asociar la aparición de la enfermedad con una mutación o disfunción génica concreta, si se conoce la relación del cáncer de mama con una actividad aberrante en determinados genes, principalmente BRCA-1 (*breast cancer-1*), BRCA-2 (*breast cancer-2*), CHEK2 y TP53.

Grosso modo, el **tratamiento** del cáncer de mama dependerá en buena medida del **estadio** en que se encuentre el cáncer en el momento de diagnóstico.

**Figura 1.** Anatomía mamaria. Esquema del alveolo mamario.



Si hablamos de un carcinoma ductal *in situ* (estadio 0), la cirugía puede ser suficiente y, en caso de que exista sobreexpresión de receptores hormonales (en adelante, RH), se puede realizar terapia hormonal adyuvante. En los estadios I-III se encuentra un tumor de mayor tamaño y ya es posible encontrar cierta diseminación a ganglios linfáticos (mayor cuanto más avanzado es el estadio). En estos casos, además de la cirugía se debe realizar un tratamiento con radioterapia o quimioterapia, que incluirá también una terapia adyuvante o neoadyuvante frente al receptor HER2 cuando éste se encuentre sobreexpresado (HER2+). La terapia neoadyuvante puede ayudar a reducir el tamaño del tumor antes de la cirugía. Cuando ya existen metástasis (estadio IV) el tratamiento puede ser similar al anterior, pero complementado con tratamientos específicos dirigidos a aliviar los síntomas de las zonas donde se ha producido la metástasis. El tratamiento en estadio IV está dirigido a contener el crecimiento del tumor durante el mayor tiempo posible y mejorar la calidad de vida de la paciente, sin fines curativos actualmente.

Según se ha sugerido, la presencia de receptores hormonales en las células tumorales es un elemento a considerar

<sup>1</sup> La edad de máxima incidencia está por encima de 50 años, con un máximo entre los 45 y los 65 años, pero aproximadamente un 6-10% se diagnostica en mujeres menores de 35-40 años.

en el diagnóstico, en el tratamiento e incluso en el pronóstico del cáncer de mama. Los principales receptores hormonales de interés a este respecto son los de estrógenos y los de progesterona. Alrededor de tres cuartas partes de los carcinomas mamarios diagnosticados son positivos a **receptores estrogénicos** (RE+): tal hecho permitió abrir la vía terapéutica consistente en el uso de fármacos bloqueadores de los receptores de estrógenos, como tamoxifeno o fulvestrant, o la basada en la inhibición de la producción de estrógenos (inhibidores de la aromatasa), mediante fármacos como anastrozol, letrozol o exemestano. Los carcinomas RE+ tienen por lo general un mejor pronóstico que aquellos en los que no hay sobreexpresión de receptores hormonales estrogénicos (RE-), precisamente por esa posibilidad de la farmacoterapia dirigida.

En los casos de **tumores RE-** localizados o localmente avanzados, el tratamiento farmacológico se basa en el empleo de agentes quimioterapéuticos citotóxicos (**Tabla 1**). Se pueden destacar por su uso en cáncer de mama los siguientes:

- **Antraciclinas** como la doxorubicina y la epirubicina, que actúan como intercalantes, constituyen tratamientos de primera línea en el cáncer de mama, en monoterapia o combinadas con otros agentes como ciclofosfamida o 5-fluorouracilo. Hoy en día existen presentaciones de antraciclinas liposomales o pegiladas, lo cual ha permitido reducir su toxicidad cardiaca y mejorar el perfil general de efectos adversos.
- Los **taxanos**, que actúan como antiméticos por interferencia con los microtúbulos citoplasmáticos, son también de interés terapéutico en este tipo de neoplasias. Paclitaxel y docetaxel son fármacos muy activos en el cáncer de mama, con tasas de respuesta en monoterapia del 35-45% y del 35-60%, respectivamente.
- La **capecitabina** se metaboliza a 5-fluorouracilo, un inhibidor de la timidilato sintasa esencial para la síntesis de timidina, lo que interfiere en la síntesis de novo del ADN. Ha probado su capacidad para inducir una tasa de respuesta del 20% al 40% en monoterapia. Su combinación con docetaxel aumenta la eficacia.

Con independencia de si hay o no una presencia relevante de receptores hormonales en las células tumorales, el pronóstico del cáncer de mama está fuertemente condicionado por la presencia o ausencia en la superficie de la célula tumoral del **receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)**, también denominado homólogo 2 del oncogén viral de la leucemia paneritroblástica (ErbB-2). Por ejemplo, los tumores de mama positivos para el receptor de hormonas (RH+) y negativos para el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2-), que dependen de los estrógenos para su supervivencia y crecimiento<sup>2</sup>, tienen mejor pronóstico en estadios avanzados que el conjunto de cánceres de mama metastásicos, siendo la mediana de supervivencia global (en adelante, SG) en este subgrupo de entre 2,5-4 años; en la actualidad, aproximadamente un tercio de las pacientes con cáncer de mama metastásico RH+/HER2- están vivas más allá de los 5 años.

El HER2 es un tipo de receptor transmembrana que pertenece a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés) y está también relacionado con la proliferación y la diferenciación celular, con un papel relevante en el desarrollo del tejido mamario. A pesar de que no se conocen ligandos de alta afinidad que se unan a los dominios

**Tabla 1.** Agentes citotóxicos activos en cáncer de mama. Tomado de (Martínez-Jáñez et al., 2017).

<b>Antraciclinas:</b> Doxorrubicina Epirubicina Antraciclinas liposomales	<b>Antimetabolitos:</b> Metotrexato Pemetrexed
<b>Taxanos:</b> Docetaxel Paclitaxel Paclitaxel albúmina	<b>Alcaloides de la vinca:</b> Vinorelbina Vinblastina Vinflunina
<b>Complejos de platino:</b> Carboplatino Cisplatino	<b>Agentes electrofílicos:</b> Ciclofosfamida
<b>Fluoropirimidinas:</b> Capecitabina 5-fluorouracilo	<b>Otros:</b> Gemcitabina Etopósido Eribulina

extracelulares del receptor, sí se ha descrito su activación por unión a otros receptores de la misma familia (dimerización), lo que conduce a que se produzca la fosforilación de los dominios intracelulares a través de una tirosina cinasa (en adelante, TK) intrínseca. Esto deriva en la activación de diversas cascadas de señalización mediante segundos mensajeros, entre las que destacan las vías de las MAP cinasas y PI3 cinasas, responsables en buena medida de la función de proliferación y diferenciación celular.

Sin embargo, la **sobreexpresión del receptor HER2** en el cáncer de mama exacerbía las funciones mencionadas, favoreciendo una elevada resistencia a la apoptosis en la célula tumoral, la proliferación y el desarrollo de metástasis. Esta sobreexpresión se produce en un 20-30% de los carcinomas mamarios diagnosticados y se asocia a un peor pronóstico por aumento de la agresividad tumoral y la frecuencia de recidivas y se asocia también a una menor supervivencia. La importancia terapéutica de este descubrimiento fue notable, dado que permitió inaugurar una nueva vía de tratamientos farmaco-

2 En estos tumores los estrógenos permiten la proliferación celular a través de la estimulación de la progresión a través de la fase G1 del ciclo celular, donde el eje de señalización formado por la ciclina D1, la cinasa dependiente de ciclina (CDK) 4/6 y la proteína del retinoblastoma (pRB) tienen una importancia crucial.

lógicos diseñados específicamente para contrarrestar la actividad de HER2. Esto se ha conseguido hasta la fecha principalmente mediante cinco fármacos con mecanismos de acción distintos y, en ocasiones, complementarios, que se describen a continuación.

- **Trastuzumab** es un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente a la porción extracelular del receptor HER2. Con su unión provoca la inhibición del receptor y su destrucción por mecanismos inmunológicos a través de una respuesta citotóxica mediada por células. Está aprobado para uso en monoterapia o en combinación bien con quimioterapia o bien con un inhibidor de la aromatasa para tratamiento del cáncer de mama metastásico o precoz HER2+. La introducción de trastuzumab supuso un aumento de la supervivencia libre de enfermedad (en adelante, SLE) y una reducción de las recaídas. El ensayo pivotal conducente a su autorización probó que la combinación con epirubicina-ciclofosfamida y paclitaxel aumentaba la tasa de respuesta respecto al solo uso de los agentes quimioterápicos (50% vs. 32%), prolongaba su duración en 3 meses (desde 6,1 a 9,1 meses), mejoró la mediana de SG (17,9 vs. 24,8 meses) y redujo la probabilidad de muerte en un 20%. En un estudio de seguimiento durante 11 años en el que se incluyó a 5.102 pacientes (Cameron et al., 2017), el tratamiento con trastuzumab durante un año aumentó significativamente la SG en comparación con el grupo control (HR: 0,74; IC<sub>95%</sub>: 0,64-0,86).

- **Pertuzumab** es un anticuerpo monoclonal que impide la dimerización de HER2 por unión a su subdominio de dimerización II, inhibiendo así el inicio de la señalización intracelular desencadenado por la autofosforilación. Solo se encuentra aprobado en España en combinación con trastuzumab, pues la asociación ejerce una eficacia sinérgica y no se ha observado un incremento inaceptable de la toxicidad. De los dímeros

que forma HER2, el heterodímero HER2-HER3 es el que con mayor potencia contribuye a activar la proliferación tumoral, por lo que su bloqueo por pertuzumab dificulta la aparición de resistencias al tratamiento con trastuzumab y mejora su eficacia. Se usa fundamentalmente para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz y alto riesgo de recaída.

- **Trastuzumab emtansina (T-DM1)** es un conjugado anticuerpo-fármaco que contiene trastuzumab unido mediante un enlace covalente al inhibidor de microtúbulos DM1. Esta combinación aumenta la selectividad por las células que sobreexpresan HER2: al producirse la unión al receptor, mediada por trastuzumab, el conjugado es internalizado por la célula y degradado en los lisosomas, lo que produce la liberación de los catabolitos citotóxicos de DM1, que inhiben la tubulina. Tiene indicación como tratamiento único del cáncer de mama precoz o metastásico HER2+ en pacientes que previamente han recibido un taxano y otra terapia dirigida frente a HER2. Los principales efectos adversos descritos, como náuseas, hemorragia o dolor de cabeza, usualmente presentan un carácter leve, si bien se han documentado reacciones adversas de grado 3 y 4, como trombocitopenia, aumento de transaminasas, anemia o hipopotasemia.

- **Lapatinib** es un inhibidor de los dominios intracelulares de los receptores ErbB-1 (EGFR o HER1) y ErbB-2 (HER2). Actualmente, se encuentra aprobado para el tratamiento del cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 en combinación con capecitabina o con trastuzumab en pacientes que han mostrado respuesta previa al tratamiento con trastuzumab. Sin embargo, tras una mediana de 6,9 años de seguimiento de las pacientes incluidas en el ensayo pivotal, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a SG entre el tratamiento combinado de lapatinib con trastuzumab y

trastuzumab en monoterapia (Moreno-Aspitia et al., 2021). También está indicado en combinación con un inhibidor de la aromatasa en mujeres posmenopáusicas en las que se desaconseja la quimioterapia. Su uso puede provocar reacciones adversas graves (grado 3 o 4) como arritmias, neumonitis o diarrea intensa, que pueden requerir la interrupción temporal del tratamiento, la reducción de la dosis o incluso la suspensión definitiva.

- **Neratinib:** de reciente introducción en España (2022), es un inhibidor irreversible de la tirosina cinasa del receptor HER2 (también de HER1 y HER4 y sus heterodímeros con HER3) estructuralmente relacionado con lapatinib. A través de un enlace de alta afinidad al sitio de unión del ATP, bloquea la cascada de señalización intracelular que se desencadena como resultado de la activación por dimerización de HER2. Así, detiene la proliferación de la neoplasia activada por la sobreexpresión de este receptor. En España, está aprobado como tratamiento adyuvante extendido de cáncer de mama en estadio inicial positivo para RH y con sobreexpresión/amplificación de HER2, solo en pacientes que hayan finalizado el tratamiento de trastuzumab hace menos de un año.

- **Tucatinib:** presenta un mecanismo de acción similar a lapatinib y neratinib. Está autorizado en la Unión Europea tras la evaluación por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (en adelante, EMA, European Medicines Agency) con indicación, en combinación con capecitabina y trastuzumab, en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado o metastásico, que han recibido al menos dos líneas de tratamiento anti HER2. En España no se encuentra comercializado.

Otras líneas terapéuticas -a veces complementarias- usadas en tumores HER2+ se orientan a frenar la vascularización y la angiogénesis en el

contexto metastásico, como es el caso del anticuerpo monoclonal **bevacizumab**. La diana de este anticuerpo monoclonal es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), cuya neutralización frena el crecimiento tumoral al impedir la formación de nuevos vasos sanguíneos.

A pesar de que, como se puede apreciar, el arsenal terapéutico frente al cáncer de mama HER2+ se ha ampliado notablemente en los últimos años, especialmente con la incorporación de trastuzumab, todavía encontramos una laguna terapéutica en pacientes que sufren recidivas tras un tratamiento previo dirigido a HER2. Estas recidivas

suelen cursar con metástasis a distancia, frecuentemente en el SNC, y tienen mal pronóstico. Por este motivo, cobra interés disponer de nuevos tratamientos que amplíen las líneas de ataque al receptor HER2.

Por otra parte, se describen casos en los que, sin embargo, no se produce ni sobreexpresión de HER2 ni de RH (estrogénicos o progestagénicos). Es lo que ocurre en el denominado **cáncer de mama triple negativo (CMTN)**, en el que la ausencia de expresión de estos receptores en las células tumorales dificulta la instauración de una terapia dirigida específicamente frente a estas. El CMTN es más frecuente en mujeres jó-

venes y premenopáusicas y, debido a la mayor dificultad de tratamiento y a una alta capacidad invasiva y metastásica, el **pronóstico** es **peor** que el de otros tipos de cáncer de mama y la supervivencia a 5 años es del 77%, frente a un 90% para el conjunto de las neoplasias de mama. Otro factor que introduce complejidad en la terapia del CMTN es la existencia de distintos subtipos que difieren en las mutaciones producidas y en el pronóstico (**Tabla 2**); de hecho, dentro de cada subtipo se han podido diferenciar mutaciones que no siempre están presentes y que pueden modificar la respuesta al tratamiento y también conllevan una gran dificultad a la hora de proponer una clasificación<sup>3</sup>.

**Tabla 2.** Clasificación de los subtipos de CMTN de acuerdo a Burstein y colaboradores (Burstein et al., 2015).

SUBTIPO	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES
Luminal con expresión de receptores androgénicos (LRA)	Se produce una sobreexpresión de RA. En algunos casos puede producirse expresión del receptor alfa de estrógenos ER- $\alpha$ 36.
Mesenquimal (MES)	Alta expresión de factores de crecimiento como IGF-1 o de genes activos normalmente en los osteocitos ( <i>OGN</i> ) o en los adipocitos ( <i>ADIPOQ, PLIN1</i> ).
De tipo basal inmunosuprimido (TBIS)	Elementos celulares y humorales del sistema inmunitario se encuentran regulados a la baja. Tiene el peor pronóstico de todos los subtipos.
De tipo basal inmunoactivado (TBIA)	Elementos celulares y humorales del sistema inmunitario se encuentran regulados al alza. Presenta el mejor pronóstico de todos los subtipos.

Se asume que, en el CMTN, por definición, no existe sobreexpresión de receptores estrogénicos, en referencia al receptor ER- $\alpha$ 66, que es el marcador utilizado para establecer el diagnóstico de cáncer de mama ER+ o ER-. Sin embargo, curiosamente, en algunos casos de CMTN se produce sobreexpresión del receptor estrogénico ER- $\alpha$ 36, que presenta efectos mitogénicos y no responde a la terapia habitual antiestrogénica (por ejemplo, con tamoxifeno). De hecho, se ha hipotetizado que la sobreexpresión de ER- $\alpha$ 36 se puede relacionar con un aumento de la resistencia a la terapia antiestrogénica en neoplasias ER+ (Wang et al., 2015).

Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, cuya función permite reparar el ADN mediante recombinación homóloga cuando está dañado o inducir la apoptosis celular en caso de que la reparación no sea posible, son relativamente frecuentes en el CMTN, estimándose que están presentes en aproximadamente 1 de cada 5 pacientes (Yin et al., 2020). Por este motivo, se ha propuesto que los inhibidores de la enzima poli ADP ribosa polimerasa (PARP), que inducen daños en el ADN que se acumulan en células con mutaciones en BRCA1/2 y acaban conduciendo a la muerte celular, podrían ser un tratamiento

de especial utilidad en estos casos. Sin embargo, los inhibidores de PARP no han mostrado una mejora significativa en pacientes con CMTN en comparación con el tratamiento estándar. Por ejemplo, en el ensayo OlympiAD, la SG de las pacientes tratadas con olaparib, el único inhibidor de PARP aprobado en España con indicación en cáncer de mama, fue de 19,3 meses frente a 17,1 meses (HR: 0,90; p= 0,513) en las pacientes que recibieron el tratamiento quimioterápico estándar (Barchiesi et al., 2021).

Por todo lo anterior, el CMTN metastásico actualmente se considera incur-

3 Además de la clasificación que aquí se presenta, se han propuesto otras, como la de Fudan University Shanghai Cancer Center (FUSCC) o la de Lehmann et al., que utilizan distintos criterios de clasificación. Actualmente no existe consenso respecto a la clasificación del CMTN, pero la propuesta por Burstein y colaboradores es una de las más aceptadas y utilizadas.

ble. La ausencia de receptores hormonales o de sobreexpresión de HER2 que puedan servir de diana para dirigir el tratamiento farmacológico convierte a la quimioterapia basada en taxanos, antraciclinas o compuestos de platino en la terapia estándar en este contexto a pesar de que su eficacia es limitada, especialmente frente a las metástasis.

Recientemente se ha aprobado la combinación de **atezolizumab** con nab-paclitaxel en CMTN localmente avanzado irresecable o metastásico con elevada expresión del ligando 1 de muerte programada (PD-L1) sin tratamiento previo frente a la metástasis. Se estima que entre un 20–60% de este tipo de neoplasias expresan PD-L1 (Mitten-

dorf et al., 2014). Esta combinación ha mostrado una mejora significativa en las principales variables de eficacia, esto es, la SG (HR: 0,67) y la supervivencia libre de progresión (HR: 0,62) en comparación con nab-paclitaxel en monoterapia un estudio de fase 3 en pacientes con positividad para PD-L1 (Schmid et al., 2020); sin embargo, un segundo estudio de fase 3 no pudo verificar la eficacia de esta combinación (Miles et al., 2021).

**Pembrolizumab** es otro anticuerpo dirigido frente a PD-L1 que, en combinación con quimioterapia, ha obtenido buenos resultados de eficacia frente a quimioterapia sola en pacientes con CMTN, con incrementos de 4 meses

en la mediana de SLP en su estudio pivotal (HR: 0,65; p= 0,0012) y de 7 meses en la mediana de SG (Cortes et al., 2020).

En todo caso, se acepta que hay una importante laguna terapéutica en el abordaje del CMTN. Probablemente debido a la heterogeneidad de los distintos subtipos de CMTN resulta complejo encontrar un tratamiento dirigido de manera tan específica como ocurre en las neoplasias mamarias ER+ o HER2+, pero aun así se requiere de nuevos tratamientos que permitan aumentar la calidad y la esperanza de vida en las pacientes con progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento quimioterápico.

## Acción y mecanismo

**Trastuzumab deruxtecan y sacituzumab govitecan** son dos fármacos inmunoconjungados (conjungados anticuerpo-fármaco) en los que un anticuerpo monoclonal se encuentra unido mediante un enlazador peptídico a un inhibidor de la topoisomerasa I: deruxtecan y govitecan, respectivamente.

**Trastuzumab** es un anticuerpo humanizado dirigido de forma específica frente a HER2, receptor que se expresa en la superficie de las células de muchos tumores mamarios. Esta unión permite la internalización del conjugado y la posterior escisión de **deruxtecan** tras la digestión lisosomal del enlazador. La liberación permite que esa fracción citotóxica ejerza su acción mediante la inhibición de la topoisomerasa I, que resulta en la detención de la replicación y la transcripción del ADN, conduciendo así a la muerte celular. Deruxtecan presenta una alta permeabilidad que facilita su diseminación en la zona tumoral a otras células cercanas (*bystander effect*). En base a estos efectos, la EMA ha autorizado la comercialización del medicamento con indicación en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo no resecable o metastá-

sico que han recibido una o más pautas previas dirigidas a HER2.

Es preciso subrayar que la molécula de anticuerpo presente en este nuevo fármaco conjugado mantiene la misma secuencia aminoacídica que trastuzumab, previamente aprobado en cáncer de mama HER2+. *In vitro* se ha podido demostrar tanto la elevada afinidad del conjugado por células que sobreexpresan el receptor HER2 como una combinación de mecanismos de inhibición tumoral como consecuencia de la actividad tanto del anticuerpo como del inhibidor de la topoisomerasa I. Estos mecanismos incluyen la inducción de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y el daño celular como consecuencia de la producción de roturas de hebra simple y de doble hebra en el ADN, que conducen a la apoptosis y a la muerte celular (EMA, 2021).

Por su parte, **sacituzumab** es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a Trop-2, una proteína de superficie presente en células epiteliales sanas cuya función es la transducción de señales mediadas por el calcio y que actúa como factor de crecimiento en células tumorales. La unión de sacituzumab a Trop-2

permite la internalización del conjugado y la posterior hidrólisis lisosomal de **govitecan**, con un mecanismo citotóxico basado en la inhibición de la topoisomerasa I (como el de deruxtecan), si bien en este caso el enlazador también puede ser hidrolizado a nivel extracelular. El carácter permeable de govitecan le permite difundirse hacia otras células presentes en el microambiente tumoral y actuar sobre células que no expresan Trop-2. En base a este mecanismo, el medicamento ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo irresecable o metastásico (CMTNm) que hayan recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada.

En estudios de afinidad preclínicos se ha demostrado que sacituzumab govitecan se une con alta afinidad a la proteína Trop-2 expresada en células tumorales. Pese a que la fracción anticuerpo sacituzumab puede unirse en su forma no conjungada con similar afinidad a las células que expresan Trop-2, esta unión no resulta citotóxica para la célula en ausencia del inhibidor de la topoisomerasa I. Por tanto, se asume que el mecanismo por el que el inmunoconjungado presenta

actividad antineoplásica es la inducción de roturas de doble cadena en el ADN como consecuencia de la inhibición de la

topoisomerasa I por govitecán, también llamado SN-38, que es el metabolito activo de irinotecán (otro antineoplásico

inhibidor de la topoisomerasa I usado en carcinoma colorrectal y de páncreas).

## Aspectos moleculares

Trastuzumab deruxtecán resulta de la unión covalente de una molécula del anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado trastuzumab a aproximadamente ocho moléculas de deruxtecán mediante un enlazador tetrapeptídico. El enlace entre el tetrapéptido y deruxtecán está diseñado de forma que sea estable en plasma con el objetivo de evitar la hidrólisis extracelular y reducir así la exposición sistémica al fármaco. El peso molecular total del fármaco es de

aproximadamente 145 kDa, estando la molécula de anticuerpo compuesta por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, que se componen a su vez de 450 y 214 aminoácidos, respectivamente.

Sacituzumab govitecán, por su parte, es un inmunoconjungado del anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado sacituzumab unido mediante un enlazador hidrolizable de tipo tioéster a govitecán o SN-38. Dada la naturaleza hidroliza-

ble del enlace tioéster, cabe esperar la liberación de govitecán tanto a nivel intracelular como a nivel extracelular en el microambiente tumoral. El fármaco inmunoconjungado presenta una ratio molar fármaco:anticuerpo de entre 7 y 8 moléculas de molécula citotóxica por cada una de anticuerpo, con un peso molecular total de aproximadamente 160 kDa.

## Eficacia y seguridad clínicas

### TRASTUZUMAB DERUXTECÁN

La eficacia y la seguridad de trastuzumab deruxtecán (en adelante, T-DX) por vía intravenosa se han examinado en un ensayo clínico pivotal de fase 2 (estudio **DESTINY-Breast 01**), multicéntrico, abierto, sin comparador activo y con un diseño en dos fases. En la primera fase se estudió la farmacocinética del medicamento y la dosis óptima en tres brazos aleatorizados que totalizaron 65 pacientes, seleccionándose la dosis de 5,4 mg/kg cada 3 semanas; la segunda parte del estudio fue no aleatorizada, con un único brazo en el que se incluyó a 134 participantes.

En general, las pacientes incluidas en el estudio debían presentar un buen estado de salud global (ECOG 0 o 1) y haber recibido tratamiento previo con trastuzumab emtansina (T-DM1), discontinuado por ser refractarias o resistentes al mismo. Se excluyeron, en cambio, las que presentaban historial de enfermedad pulmonar intersticial o

neumonitis no infecciosa, metástasis cerebrales no tratadas o antecedentes de enfermedad cardiaca (por ejemplo, infarto de miocardio). A lo largo del estudio, un total de 184 pacientes recibió la dosis elegida; todas fueron mujeres, tenían una edad media de 56 años (24% > 65 años, solo 5% > 75 años), la mayoría de ellas caucásicas (55%) o asiáticas (38%). Cabe destacar que una amplia mayoría (93,5%) presentaba metástasis al inicio del estudio, siendo el pulmón la localización más frecuente. Entre las características basales de las pacientes, destaca el hecho de haber recibido una mediana de 5 líneas de tratamiento previo para la enfermedad metastásica.

El objetivo principal de eficacia fue determinar la tasa de respuestas objetivas (TRO) en ese grupo de pacientes con cáncer de mama HER2+ no resecable o metastásico resistentes o refractarias a T-DM1, mientras que la evaluación de la duración de la respuesta (DR), de la supervivencia libre de progresión (SLP) y de la supervivencia global (SG) fueron objetivos secundarios. Los resultados divulgados del estudio pivotal (Modi et

al., 2020) revelan que, tras una mediana de seguimiento de 11,1 meses, se obtuvo una TRO del 60,9% ( $IC_{95\%}$  53-68%), con una DR mediana de 14,8 meses ( $IC_{95\%}$  13,8-16,9 meses) y una SLP de 16,4 meses. Los datos actualizados tras una mediana de seguimiento de 20,5 meses confirman una TRO similar (61,4%), pero apuntan a una mediana de DR mayor (20,8 meses), que se tradujo en una mediana de SLP de 19,4 meses y una SG de 24,6 meses.

El análisis de los datos por subgrupos muestra consistencia respecto al objetivo principal: no se encontraron diferencias significativas de eficacia en función de la edad, raza o lugar de origen, ni tampoco en pacientes con tumores RH- pretratados con pertuzumab para el tratamiento del cáncer metastásico (en ese subgrupo la TRO también fue superior al 60%). Algo similar se verificó para la variable secundaria DR, que alcanzó tiempos parecidos con independencia de la expresión del receptor hormonal (positivo o negativo) o de si habían recibido o no tratamiento previo con pertuzumab.

Con el objetivo de contextualizar los datos en ausencia de un brazo de control, se compararon los datos con los provenientes de una cohorte de 115 pacientes (de la base de datos Uni-cancer) y los recogidos de la literatura científica sobre pacientes tratadas con otros tratamientos dirigidos a HER2 (mayoritariamente trastuzumab o lapatinib, o ambos). Los resultados de este análisis exploratorio revelan que en la cohorte seleccionada la TRO (12,2%) fue muy inferior a la del ensayo pivotal con T-DX, si bien no se estableció una comparación entre las características basales de los pacientes; los datos de la literatura muestran una TRO del 25,5%, con una SLP mediana de 5,8 meses.

De forma interesante, más recientemente se han publicado los datos de otro ensayo clínico de fase 3 (DESTINY-Breast 03), con diseño abierto, aleatorizado y multicéntrico, que comparó la eficacia y seguridad de T-DX y T-DM1 en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico pretratadas con trastuzumab y un taxano (N= 524). Las participantes en este estudio no habían recibido tratamiento previo con T-DM1 y habían sido pretratadas en menor grado que las participantes del estudio DESTINY-Breast 01. Los resultados revelados (Cortés et al., 2022) muestran una mejora de la SLP a los 12 meses con el tratamiento con T-DX estadísticamente significativa en comparación con T-DM1 (75,8% vs. 34,1%; HR: 0,28; p< 0,001). Durante este periodo de seguimiento, la tasa de supervivencia global fue del 94,1% para los pacientes tratados con T-DX y del 85,9% para los tratados con T-DM1 (HR: 0,55), reduciendo en un 45% el riesgo de muerte.

La **seguridad** de T-DX se caracterizó fundamentalmente en base a los datos derivados del estudio pivotal y otro de aumento de dosis, en los que más hasta 542 pacientes recibieron al menos una dosis del fármaco, casi la mitad (43%) con la pauta posológica aprobada. La práctica totalidad de los pacientes reportó algún evento adverso relacionado con el tratamiento, destacando por su frecuencia las alteraciones gastrointestinales –náuseas (80%), vómitos (49%) y estreñimiento (39%)–, la fatiga y los

trastornos hematológicos –anemia (34%) y neutropenia (33%)–. Entre los considerados más graves (grado 3 o 4), la neutropenia (19%) y la anemia (9%) fueron también los más frecuentes.

Se debe subrayar que la tasa de discontinuación por eventos adversos alcanzó el 16%, siendo la causa principal la enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis, considerada evento adverso de especial interés y el mayor riesgo específico asociado al tratamiento. En el ensayo pivotal la mediana de tiempo hasta el primer episodio de EPI/neumonitis fue de 5,5 meses; más del 18% de las pacientes notificó algún evento de EPI, de las cuales en hasta el 4% fueron graves y 5 pacientes fallecieron por su causa. Respecto al resto de eventos de especial interés, fueron escasos las notificaciones de insuficiencia cardiaca asociada a reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, de prolongación del intervalo QT (solo 1 evento de grado 3 sintomático) o de reacciones relacionadas con la infusión (2,6%).

En cuanto al análisis comparativo de la seguridad de T-DX frente a T-DM1 en el estudio DESTINY-Breast 03, aunque la proporción de eventos adversos fue similar con ambos tratamientos (> 95%), con T-DM1 se observó una menor frecuencia de determinados eventos de tipo hematológico –neutropenia (3% vs. 16%) o anemia (16% vs. 32%)– y gastrointestinal –náuseas (30% vs. 76%) o vómitos (10% vs. 49%)–. La proporción de eventos adversos graves (~20%) fue similar para los dos fármacos.

## SACITUZUMAB GOVITECAN

La eficacia y la seguridad de sacituzumab govitecan (S-Gov) se estudiaron principalmente en un único ensayo pivotal de fase 3 (**estudio IMMU-132-05**), multinacional y multicéntrico, con diseño abierto, aleatorizado y de grupos paralelos, en el que participaron un total de 529 pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico o localmente avanzado (CMTNm) que habían recibido al

menos dos tratamientos previos, incluidos 2 hombres. Estas recibieron al azar (1:1) bien terapia con S-Gov (10 mg/kg en los días 1 y 8 de un ciclo de tratamiento de 21 días) o bien otro tratamiento elegido por el médico (eribulina, gemcitabina, vinorelbina o capecitabina) como control activo. En ambos brazos el tratamiento se mantuvo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las características demográficas y clínicas basales de los pacientes estuvieron bien equilibradas entre ambos brazos. Destaca una edad media de 54 años y un buen estado funcional (estado ECOG 0 o 1); dos tercios de las pacientes (66%) había recibido 3 o más tratamientos previos, y solo el 8% presentaba una mutación conocida en BRCA1/2. El objetivo principal del estudio fue la comparación por un equipo independiente de investigadores de la eficacia del fármaco sobre la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con CMTNm sin metástasis cerebrales al inicio, mientras que entre los objetivos secundarios se valoró el análisis de la SLP en la población global (por intención de tratar) y la supervivencia global (SG).

Los resultados (Bardia et al., 2021) ponen de manifiesto que el tratamiento con S-Gov fue notablemente superior, con una mediana de SLP de 5,6 meses frente a 1,7 meses en el brazo del comparador activo (HR: 0,41; IC<sub>95%</sub> 0,32-0,52; p< 0,0001) en los pacientes con CMTNm sin metástasis cerebrales. En el conjunto de la población tratada, la mediana de SLP se vio también significativamente mejorada con S-Gov (4,8 meses vs. 1,7 meses; HR: 0,43; p< 0,0001). Y lo que es más relevante: la SG en el conjunto de las pacientes fue favorable al nuevo fármaco (11,8 meses con S-Gov vs. 6,9 meses en el grupo control), con una reducción del riesgo de muerte de casi el 50% (HR: 0,51; p< 0,0001).

El análisis estratificado por subgrupos de pacientes muestra consistencia en los resultados de eficacia. Por ejemplo, entre aquellos con metástasis cerebral (o antecedentes) al inicio, la SLP mediana fue de 3,2 meses en el brazo de S-Gov vs. 1,6 meses en el brazo de

control (HR: 0,59) y la SG fue también algo mayor (8,0 meses vs. 7,5 meses, respectivamente; HR: 0,81). No obstante, si se consideran aquellos pacientes en los que se conocía la expresión de Trop-2 en sus tumores (60%), la eficacia fue menor en los pacientes con bajo nivel de expresión frente a aquellos con sobreexpresión de Trop-2 (HR respecto al riesgo de muerte: 0,64 vs. 0,34).

Por otro lado, se dispone de los datos de un estudio de soporte de fase 1/2 (IMMU-132-01) que investigó la administración de S-Gov en pacientes con neoplasias epiteliales metastásicas (N= 512), incluida una cohorte de 108 pacientes con CMTNm. En ese subgrupo se observó una SLP de 5,6 meses y una SG de 13,0 meses, cifras muy próximas a las evidenciadas en el estudio pivotal del fármaco.

Los datos respecto a la **seguridad** del tratamiento con S-Gov provienen

fundamentalmente del estudio pivotal, pues, aunque se dispone también de dos análisis agrupados con datos de pacientes tratados en ese y otro estudio (n= 366) e incluso con independencia de la indicación (n= 660), los hallazgos fueron similares. Los más relevantes se destacan a continuación.

Prácticamente todas las pacientes experimentaron algún evento adverso, siendo los más frecuentes los de tipo gastrointestinal (diarrea, náuseas) y hematológico (neutropenia, anemia). Los relacionados con el tratamiento fueron más frecuentes en el brazo de S-Gov que en el grupo control (98% vs. 86%), destacando la diferencia en los casos de neutropenia (63% vs. 43%), diarrea (59% vs. 12%), vómitos (29% vs. 10%) o alopecia (46% vs. 16%); en consecuencia, motivaron reducciones de dosis más frecuentes con el nuevo fármaco (26% vs. 22%). Asimismo, la disconti-

nuación del tratamiento por motivos de seguridad –sobre todo, por neutropenia– fue más común en el brazo experimental (63% vs. 39%). La incidencia de eventos adversos de grado ≥ 3 fue alta: 72% de las pacientes del brazo de S-Gov y 65% en el grupo control. Los más frecuentes, con mayor incidencia en el brazo de S-Gov, fueron neutropenia (52% vs. 34%) y diarrea (11% vs. 1%). Hubo cuatro eventos relacionados con el tratamiento que resultaron en la muerte de los pacientes, pero solo uno en el brazo del nuevo fármaco.

Dado que govitecán se metaboliza a nivel hepático a través de la enzima UDP-glucuroniltransferasa 1-1, los pacientes con mutación de pérdida de función en el gen UGT1A1 (homocigóticos para el alelo 28) presentaron una mayor susceptibilidad a presentar eventos adversos severos relacionados con el tratamiento (29% vs. 13%).

## Aspectos innovadores

**Trastuzumab deruxtecan** (T-DX) y **sacituzumab govitecán** (S-Gov) son dos nuevos fármacos inmunoconjugados recientemente aprobados frente a distintos tipos de cáncer de mama avanzados, que comparten fundamento farmacológico, aunque con diferencias.

El primero de ellos (**T-DX**) combina un anticuerpo monoclonal dirigido frente a HER2 –trastuzumab– con un inhibidor de la topoisomerasa I –deruxtecan–, siendo la unión específica del anticuerpo a las células tumorales la que permite la internalización del conjugado y la posterior escisión de deruxtecan tras la digestión lisosomal del enlazador. Esa liberación permite que el inhibidor de la topoisomerasa I ejerza su acción impidiendo la replicación y la transcripción del ADN, lo que conduce a la muerte celular. El medicamento ha sido aprobado con indicación en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo no resecable o metastásico que han recibido una o más pautas previas dirigidas a HER2.

Su aprobación se sustentó en los resultados de un estudio de fase 2, multicéntrico, abierto y de un solo brazo, que incluyó un total de 184 pacientes con cáncer de mama HER2+ no resecable o metastásico resistentes o refractarias a trastuzumab emtansina (T-DM1), y que habían recibido una mediana de 5 líneas de tratamiento previo para la enfermedad metastásica. Con una mediana de seguimiento de casi 21 meses, la TRO fue del 61%, mientras que las medianas de DR y SLP se prolongaron hasta 20,8 y 19,4 meses, respectivamente. Además, la mediana de SG alcanzó los 24,6 meses.

En ausencia de comparaciones directas (frente a un control activo o frente a placebo), el beneficio clínico aportado por el nuevo fármaco se considera relevante en comparación con las expectativas derivadas de los datos de la literatura científica disponible, que aluden a una TRO esperable cercana al 35%. T-DX también se compara favorablemente en lo que respecta a la SG y a la SLP con la cohorte Unicancer y con los resultados de pu-

blicaciones recientes en los que se trató a las pacientes con otros tratamientos disponibles (principalmente trastuzumab y/o lapatinib). A pesar de que este análisis tiene naturaleza exploratoria, la respuesta observada representa una importante mejora pronóstica para estos pacientes, sometidos a una intensa carga terapéutica y en los que no existe un estándar de tratamiento (EMA, 2020). En todo caso, la ausencia de un grupo de control en el ensayo pivotal dificulta valorar la magnitud del beneficio clínico en términos de SLP y, especialmente, de SG (AEMPS, 2021), unido a la no disponibilidad de datos comparativos con otros tratamientos de reciente autorización, como la combinación de tucatinib con trastuzumab y capecitabina.

Se dispone asimismo de los datos del ensayo clínico de fase 3 DESTINY-Breast 03, en el que se comparó la eficacia y seguridad de T-DX y T-DM1 en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico previamente tratadas con trastuzumab y un taxano (n= 524). Los resultados

publicados son favorables a T-DX en relación a la SLP a los 12 meses (76% vs. 34%; HR: 0,28; p < 0,001), lo que supone una reducción del riesgo de progresión o muerte por la enfermedad de un 72% al año, si bien estas pacientes habían recibido una menor carga de tratamiento previa frente a las participantes en el estudio pivotal y no habían sido pretratadas con T-DM1 con anterioridad.

El perfil de seguridad observado para T-DX en el ensayo pivotal fue el esperable en base a los datos de seguridad tanto de trastuzumab como de un inhibidor de la topoisomerasa I. Así, los eventos adversos más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal, como náuseas (80%), vómitos (49%) y estreñimiento (36%), y de tipo hematológico, como anemia (34%) y neutropenia (33%). La EPI/neumonitis se consideró el principal problema de seguridad asociado al fármaco: afectó al 14% de pacientes, y un 3% falleció por esta causa. Por ello, la ficha técnica y el prospecto del medicamento recogen un esquema de reducción/suspensión de la pauta en caso de EPI/neumonitis con el objetivo, junto al tratamiento específico, de evitar la evolución hacia la enfermedad severa.

En resumen, la incorporación de trastuzumab deruxtecan al tratamiento del cáncer de mama HER2+ constituye la primera introducción de un inhibidor de la topoisomerasa I en el cáncer de mama. El nuevo fármaco se enmarca en un contexto de tratamiento (cáncer de mama HER2+ no resecable o metastásico altamente pretratado) en el que las alternativas actualmente disponibles a partir de la tercera línea presentan una eficacia limitada, por lo que los datos de TRO y de SLP son esperanzadores. Además, aunque el estudio pivotal no utilizó un comparador, se dispone de datos que muestran una mejora sustancial de la SLP frente a T-DM1 en líneas anteriores de tratamiento. A la vista de la evidencia ahora disponible, todo apunta, pues, a que trastuzumab deruxtecan va a aportar una mejora en la supervivencia de las pacientes, aunque no comporte una innovación disruptiva en su indicación (tampoco es una opción curativa). Ha recibido una autorización

de comercialización condicionada a la publicación de los resultados de un ensayo de fase 3 controlado y abierto actualmente en desarrollo.

Por su parte, **sacituzumab govitecan** (S-Gov) consta de un novedoso anticuerpo monoclonal –sacituzumab– que se dirige y une específicamente a Trop-2, una proteína de superficie que actúa como factor de crecimiento con alta expresión en células tumorales. Esta unión permite la internalización del conjugado y la posterior hidrólisis lisosomal del inhibidor de topoisomerasa I govitecan o SN-38; no obstante, el enlazador peptídico también puede ser hidrolizado a nivel extracelular, permitiéndole el carácter permeable de govitecan difundir a otras células del microambiente tumoral y actuar sobre células que no expresan Trop-2. El medicamento ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo irresecable o metastásico (CMTNm) que hayan recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada.

Su eficacia se contrastó en un ensayo pivotal abierto de fase 3, controlado por una terapia de elección por el médico como comparador activo y que incluyó a 529 pacientes con una mediana de cuatro tratamientos sistémicos previos. En el grupo de pacientes con CMTNm sin metástasis cerebrales al inicio, el nuevo fármaco mostró una interesante superioridad clínica: la mediana de SLP fue de 5,6 meses frente a 1,7 meses en el grupo control (HR: 0,41; p < 0,0001), lo que supone una reducción del 59% en el riesgo de progresión o muerte por la enfermedad. La SG fue un objetivo secundario, pero también se vio prolongada notablemente con S-Gov en casi 5 meses (11,8 vs. 6,9 meses; HR: 0,51; p < 0,0001), de modo que el riesgo de muerte se redujo a la mitad, en un contexto en el que el pronóstico es bastante pobre. Entre las pacientes históricas de metástasis cerebrales al inicio, de peor pronóstico, la SLP mediana se duplicó en el brazo de S-Gov (3,2 meses vs. 1,6 meses en el grupo control), pero la SG se prolongó en menor medida (8,0 vs. 7,5 meses; HR: 0,81), lo que sugiere que el beneficio clínico en este subgrupo es

más limitado. Es preciso también resaltar que, como podría deducirse de su mecanismo de acción, la eficacia del fármaco en términos de SG, aunque consistente, también se ve reducida en los pacientes con una baja expresión de la proteína Trop-2 en comparación con quienes tienen tumores que la sobreexpresan (HR: 0,64 y HR: 0,34, respectivamente).

El análisis de la seguridad del fármaco se fundamentó en el estudio pivotal y en dos estudios agrupados. La proporción de pacientes que sufrieron algún evento adverso fue casi del 100%, siendo los más frecuentes los de tipo gastrointestinal y hematológico, graves en una proporción similar en ambos brazos (27-28%). Las reacciones adversas al tratamiento notificadas con más frecuencia en el estudio pivotal fueron neutropenia (63% vs. 43% en el grupo control), diarrea (59% vs. 12%), vómitos (29% vs. 10%) y alopecia (46% vs. 16%). Ocasionalmente una tasa de reducción de dosis ligeramente más frecuente en el brazo de control, pero la discontinuación del tratamiento se observó en mayor medida en el brazo del fármaco (63% vs. 39%), siendo la neutropenia la causa principal. Se registraron 4 muertes relacionadas con esos eventos adversos, aunque solo una en el brazo de S-Gov.

La mejora de los datos de SG en pacientes con enfermedad diseminada ha motivado la autorización de sacituzumab govitecan en un perfil de pacientes para el que actualmente no existe un estándar de tratamiento y en el que la supervivencia es muy reducida. Su mecanismo de acción es en parte innovador por ser sacituzumab es el primer anticuerpo monoclonal aprobado específicamente dirigido frente a la proteína Trop-2; no obstante, los mecanismos citotóxicos dependen fundamentalmente de la inhibición de la topoisomerasa I por govitecan, metabolito activo del ya aprobado irinotecán. Por otro lado, la administración del fármaco está asociada a una elevada incidencia de eventos adversos, incluyendo casos de neutropenia grave que pueden requerir de tratamiento específico con factores estimulantes e incluso de

la suspensión del tratamiento. Sea como fuere, se puede considerar que este nuevo medicamento aporta un balance beneficio-riesgo positivo a partir de una

tercera línea de tratamiento, permitiendo una mejora clínicamente relevante de la supervivencia de unas pacientes con un subtipo tumoral (el triple negativo

avanzado) que tiene un pronóstico muy desfavorable y una expectativa de vida muy limitada (menor a 1 año).

## Valoración

# Trastuzumab deruxtecán

▼Enhertu® (Daiichi Sankyo)

**Grupo Terapéutico (ATC): L01FD04. INHIBIDORES DEL HER2 (RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO 2).**

**Indicaciones autorizadas:** tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo no resecable o metastásico que han recibido una o más pautas previas dirigidas a HER2.

### INNOVACIÓN MODERADA (\*\*)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

## Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Trastuzumab	Herceptin®	Roche	2000
Trastuzumab emtansina	Kadcyla®	Roche	2013
Pertuzumab	Perjeta®	Roche	2013

## Valoración

# Sacituzumab govitecán

▼Trodelvy® (Gilead Sciences)

**Grupo Terapéutico (ATC): L01FX17. OTROS ANTICUERPOS MONOCOLONIALES Y CONJUGADOS ANTICUERPO-FÁRMACO.**

**Indicaciones autorizadas:** tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama triple negativo irresecable o metastásico (CMTNm) que hayan recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada.

### INNOVACIÓN MODERADA (\*\*)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

# Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Irinotecán	Irinotecan Hospira EFG	Pfizer	2004

## Bibliografía

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Enhertu® (trastuzumab deruxtecán). 2021. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201508001/FT\\_1201508001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201508001/FT_1201508001.pdf).

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Trodelyv® (sacituzumab govitecán). 2021. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211592001/FT\\_1211592001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211592001/FT_1211592001.pdf).

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de posicionamiento terapéutico de trastuzumab deruxtecán (Enhertu®). 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-trastuzumab-deruxtecan-enhertu-en-el-tratamiento-de-pacientes-adultos-con-cancer-de-mama-her-2-positivo-localmente-avanzado-o-metastasico/>.

**Barchiesi G, Roberto M, Verrico M, Vici P, Tomao S, Tomao F.** Emerging Role of PARP Inhibitors in Metastatic Triple Negative Breast Cancer. Current Scenario and Future Perspectives. *Front Oncol.* 2021; 11:769280. DOI: 10.3389/fonc.2021.769280.

**Bardia A, Hurvitz SA, Tolanez SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M et al.** Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021; 384(16): 1529-41. DOI: 10.1056/NEJMoa2028485.

**Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, Covington KR, Contreras A, Fuqua SA et al.** Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(7): 1688-98. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0432.

**Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E et al.** 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017; 389(10075): 1195-205. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2. Erratum in: *Lancet.* 2019; 393(10176): 1100.

**Cortés J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM et al.** Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2020; 396(10265): 1817-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9.

**Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R et al.** Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386(12): 1143-54. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022.

**European Medicines Agency (EMA).** Enhertu®. European Public Assessment Report (EPAR). 2021. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enhertu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enhertu-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**European Medicines Agency (EMA).** Trodelyv®. European Public Assessment Report (EPAR). 2021. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelyv-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelyv-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C et al.** Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2021; 32(8): 994-1004. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.801.

**Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S et al.** PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res.* 2014; 2(4): 361-70.

**Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K et al.**

Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(7):610-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510.

**Moreno-Aspitia A, Holmes EM, Jackisch C, de Azambuja E, Boyle F, Hillman DW et al.** Updated results from the international phase III ALTTO trial (BIG 2-06/Alliance N063D). *Eur J Cancer.* 2021; 148: 287-96. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.01.053.

**Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H et al.** Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(1): 44-59. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8.

**Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).** Las cifras del cáncer en España. 2023. Disponible en: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>.

**Wang ZY, Yin L.** Estrogen receptor alpha-36 (ER- 36): A new player in human breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418 Pt 3: 193-206. DOI: 10.1016/j.mce.2015.04.017.

**Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC.** Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res.* 2020; 22(1): 61. DOI: 10.1186/s13058-020-01296-5.