

INFORME SEOM CAPIVASERTIB

1. TÍTULO

Informe de evaluación de capivasertib (Truqap®), en combinación con fulvestrant, en su indicación para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente avanzado irresecable, con receptores hormonales positivos (RH+) y HER2-negativo y alteraciones en la vía de PIK3CA, AKT1 o PTEN, tras progresión durante o tras un tratamiento endocrino.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Este informe se centra en la valoración de la indicación de capivasertib (Truqap®) en combinación con fulvestrant en pacientes con cáncer de mama (CM) localmente avanzado irresecable o metastásico RH+/HER2-negativo, con alteración de la vía de *PIK3CA/AKT1/PTEN* que hayan progresado a un tratamiento previo con inhibidores de la aromatasa (IA). La dosis recomendada de capivasertib es de 400 mg dos veces al día durante 4 días de tratamiento, seguidos de 3 días de descanso. Capivasertib se debe administrar con fulvestrant 500 mg administrados los días 1, 15 y 29, y posteriormente, una vez al mes. En mujeres pre o perimenopáusicas, capivasertib más fulvestrant se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

Truqap® fue aprobado por la FDA en noviembre de 2023, restringiendo su indicación a las pacientes con cáncer de mama con una o más alteraciones de la vía *PIK3CA/AKT1/PTEN*, y posteriormente por la EMA en junio de 2024 para la misma población de pacientes. La aprobación se basó en los resultados del estudio fase 3, CAPItello-291, donde la combinación de capivasertib y fulvestrant demostró un incremento clínico y estadísticamente significativo de la supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con fulvestrant en monoterapia, tanto en la población global del estudio como en el grupo de pacientes cuyos tumores presentaban alguna alteración en *PIK3CA/AKT1/PTEN* (mediana de SLP (mSLP) de 7,3 frente a 3,1 meses, HR=0,50, IC 95% 0,38 – 0,65, p<0,001).

Varias guías clínicas internacionales, como las ABC7, ASCO y NCCN ya incluyen la combinación de fulvestrant y capivasertib para el tratamiento de pacientes con CM avanzado RH+/HER2-negativo con una o más alteraciones de *PIK3CA/AKT1/PTEN* que hayan progresado a una línea con inhibidores de la aromatasa (IA). La magnitud de beneficio según la escala MCBS, actualizado a fecha de 5 de diciembre de 2023, es de 3, debido al impacto en SLP en un escenario no curativo (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-409-1>).

3. FECHA DE REALIZACIÓN DEL INFORME

Enero 2025

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más incidente en mujeres en España, con más de 36.000 nuevos casos y más de 6700 muertes anuales. El CM es una enfermedad heterogénea, con el subtipo RH+/HER2- responsable del 70% de los casos. El CM avanzado comprende los tumores metastásicos de novo (6-10% de las pacientes) y las recaídas en un tumor inicialmente localizado (20-30% de recaídas a distancia).

A pesar de los avances en el tratamiento del CM avanzado, las medianas de supervivencia global (SG, mSG) no superan los 66 meses y seguimos considerándolo como una enfermedad incurable, en la que debe priorizarse prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida, controlando los síntomas y minimizando la toxicidad (1,2).

El algoritmo terapéutico actual de las pacientes con CM RH+ /HER- avanzado se basa inicialmente en el tratamiento con terapia endocrina en combinación con inhibidores de CDK4/6 (iCDK), con medianas de SLP cercanas a los 24 meses (3). Sin embargo, la mayoría de pacientes progresarán a este tratamiento y disponemos de poca evidencia sobre el tratamiento óptimo en el escenario tras la progresión a iCDK.

Antes de la aprobación de capivasertib por parte de la EMA, en el entorno de segunda línea estaban aprobados:

- Terapia endocrina (i.e. fulvestrant) en monoterapia, con eficacia limitada tras iCDK, con mSLP de en torno a 3 meses
- Terapia endocrina en combinación con everolimus, un inhibidor de mTOR. Aunque no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados tras la progresión a iCDK, la combinación de exemestano y everolimus se asoció con mSLP de 6,9 meses en el ensayo BOLERO-2 y la combinación de fulvestrant y everolimus con una mSLP de 10,3 en el estudio fase II PrE0102 (4,5). Un estudio retrospectivo sobre el uso de everolimus tras iCDK en nuestro medio sitúa la mediana de SLP en 6,0 meses (6).
- Terapia endocrina en combinación con alpelisib, un inhibidor de PI3K aprobado para pacientes con CM RH+/HER2- que progresan a terapia endocrina en monoterapia. En el estudio SOLAR-1, la combinación de alpelisib y fulvestrant se asoció con una mSLP de 11,0 meses en las pacientes con mutación en PI3K, con un beneficio numérico de 7,9 meses en SG, no significativo, aunque sólo el 5,9% de las pacientes habían recibido iCDK (7,8). El ensayo fase 2 no-comparativo BYlieve, objetivó una SLP de 5,6 y 7,3 meses con IA o fulvestrant y alpelisib respectivamente tras la progresión a iCDK.
- Elacestrant (SERD oral) está aprobado para pacientes con CM RH+HER2- con mutación activadora ESR1 que progresan a terapia endocrina e iCDK, al demostrar en el estudio EMERALD un beneficio en SLP frente a la hormonoterapia convencional, especialmente en aquellas que recibieron ≥ 12 meses de iCDK (8,6 frente a 1,9 meses) (9).

La vía de PI3K-AKT-mTOR es un regulador clave del crecimiento celular, proliferación, metabolismo y supervivencia, siendo PI3K y AKT nodos fundamentales de esta vía. Las

mutaciones en la subunidad catalítica p110 α de *PI3K* (*PIK3CA*) son muy frecuentes en CM luminal y son responsables del reclutamiento y activación de AKT y mTOR. *PTEN* es el regulador negativo principal de la vía de PI3K (10,11). Las mutaciones en *PIK3CA* se identifican en el 35-40% de los CM RH+/HER2- (12). Estas mutaciones se encuentran en general en el tumor primario y recidivas subsiguientes, aunque un pequeño porcentaje se podrían adquirir durante la evolución (9,8% de discordancias entre tumor primario y metástasis) (13,14). Estas mutaciones en *PIK3CA* en CM luminal se asocian con menor sensibilidad a la quimioterapia y peor supervivencia (15). La pérdida de función en *PTEN* se estima en el 5-10% de los CM por mutaciones en *PTEN* y deleciones homocigóticas, pudiendo adquirirse como mecanismo de resistencia durante el tratamiento con iCDK. Las mutaciones activadores en *AKT1* ocurren en el 5-7% de los CM avanzados RH+ (10).

Capivasertib es un inhibidor potente y selectivo de la actividad quinasa de las 3 isoformas de la serina/treonina quinasa AKT (*AKT1*, *AKT2* y *AKT3*). Capivasertib ha demostrado eficacia preclínica en líneas celulares y modelos PDX de CM con y sin alteración de la vía (16).

Capivasertib en combinación con fulvestrant tiene como objetivo optimizar y prolongar el beneficio terapéutico de la terapia endocrina en pacientes con tumores con alteraciones en *PIK3CA/AKT1/PTEN*.

5. EFICACIA

5.1. Ensayo FAKTION (fase II):

El estudio FAKTION (NCT01992952) es un estudio fase 2 aleatorizado, que evaluó el tratamiento con fulvestrant y alpelisib frente a fulvestrant y placebo en pacientes con CM avanzado RH+/HER-negativo, que hubieran progresado a IA para la enfermedad avanzada o durante/en el primer año tras el tratamiento adyuvante, sin ser necesariamente la última línea de tratamiento (17). Se permitían hasta 3 líneas de terapia endocrina y una línea de quimioterapia citotóxica para la enfermedad avanzada. Se determinó de forma central el estado de *PI3K* y *PTEN* en sangre periférica y tejido tumoral previo a la aleatorización. El objetivo primario del estudio era la SLP evaluada por el investigador en la población global del estudio. El análisis del efecto de las alteraciones de la vía de PI3K se planificó de forma prospectiva y los análisis de subgrupos de SLP, SG y ORR en población con alteración de la vía PI3K se añadieron como objetivos secundarios adicionales.

Se aleatorizaron 140 pacientes, todas mujeres, con una mediana de edad de 61 años. La mediana de líneas para la enfermedad avanzada fue de 1, y alrededor del 25% de las pacientes habían recibido una línea de quimioterapia para la enfermedad avanzada (18).

La mediana de SLP fue de 10,3 meses en la rama de capivasertib y 4,8 meses en la rama control (HR ajustada =0,56, IC 95% 0,38-0,81; p=0,0023) (17,18). La mediana de SG fue de 29,3 meses y 23,4 meses en las ramas de capivasertib y placebo respectivamente, HR=0,66, IC 95% 0,45-0,97; p=0,035) (18). La tasa de respuestas objetivas (ORR) fue de 29% y 8% con capivasertib y placebo respectivamente (odds ratio (OR)=4,42, IC 95% 1,65-11,85).

Se identificaron alteraciones en la vía de PI3K en el 54% de las pacientes incluidas en el estudio (18). Entre las pacientes con alteración de la vía PI3K, la mediana de SLP fue de 12,8 meses y 4,6

meses en las ramas de capivasertib y placebo (HR=0,44, IC 95% 0,26-0,72; $p = 0,0014$) y la mediana de SG fue de 38,9 meses y 20,0 meses respectivamente (HR=0,46, IC 95% 0,27-0,79; $p=0,005$). Entre aquellas sin alteración de la vía, la mSLP fue de 7,7 y 4,9 meses con capivasertib y placebo respectivamente (HR=0,70, IC 95% 0,40-1,25), sin objetivarse beneficio en SG (26,0 y 25,2 meses respectivamente (HR=0,86, IC 95% 0,49-1,52)).

5.2. Estudio fase III:

El estudio CAPItello-291 (NCT04305496), ensayo fase 3 aleatorizado y doble ciego, aleatorizó a pacientes con CM avanzado RH+/HER2- a recibir capivasertib y fulvestrant o placebo y fulvestrant, en combinación con aLHRH en mujeres pre o perimenopáusicas (19). Las pacientes tenían que haber progresado durante el tratamiento con IA, con o sin iCDK, en el contexto de la enfermedad avanzada o durante o en el primer año tras la finalización del tratamiento con IA adyuvante (figura 1). El protocolo requería el reclutamiento de al menos un 51% de pacientes con tratamiento previo con iCDK. Se excluyeron pacientes con tratamiento previo con fulvestrant o inhibidores de AKT/PI3K/mTOR, y pacientes con diabetes con necesidad de insulina o con una hemoglobina glicosilada $\geq 8,0\%$. No se permitía la profilaxis primaria para la diarrea y rash, pero se podía considerar la profilaxis secundaria en determinadas circunstancias.

La aleatorización de los pacientes de cada brazo experimental se estratificó en base a:

- La presencia de metástasis hepáticas
- El tratamiento previo con inhibidores de CDK4/6
- La región geográfica

Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (NCT04305496)

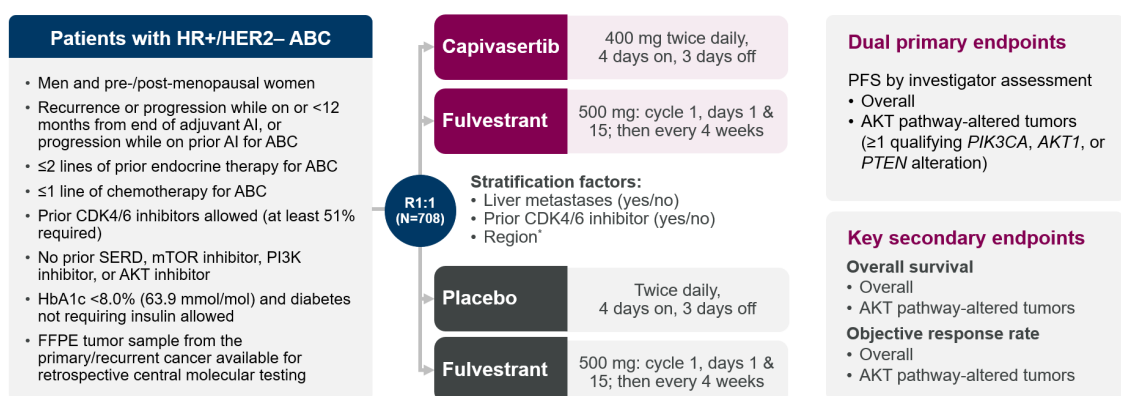


Figura 1. Diseño del Estudio CAPItello-291 (Turner C et al. SABCS 2022)

Se precisaba tejido tumoral para la determinación central de mutaciones activadores en *PIK3CA*, *AKT1* y alteraciones inactivadoras en *PTEN* por secuenciación de nueva generación (NGS).

Los objetivos co-primarios fueron la SLP (según RECIST v1.1) evaluada por el investigador en la población global del estudio y entre aquellas pacientes con alteración de la vía *PIK3CA/AKT/PTEN*. Los objetivos secundarios incluían la SG, ORR, seguridad y tolerabilidad y calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL).

Entre junio de 2020 y octubre de 2021, se incluyeron 901 pacientes, siendo aleatorizadas 708 pacientes (355 a la rama de capivasertib y 353 en la rama control), de las cuales 289 (40,8%) tenían alguna alteración de la vía de *PIK3CA/AKT/PTEN* (30,9% en *PI3K*, 4,7% en *AKT1* y 5,2% en *PTEN*). Al excluir 106 pacientes con estado mutacional desconocido por falta de muestra o calidad inadecuada (15,0%), las pacientes con alteración de la vía representaban el 48,0% de las pacientes.

La mediana de edad era de 58 años y el 77,3% de las pacientes eran postmenopáusicas (tabla 1). El 69,1% de las pacientes incluidas habían recibido iCDK previos, la mayoría de ellas en la enfermedad avanzada, y el 18,2% habían recibido quimioterapia para la enfermedad avanzada. Los datos demográficos de los pacientes con una o más alteraciones en *PIK3CA/AKT1/PTEN* reflejaron, en general, las características de la población global del estudio.

Las principales características de los pacientes que participaron en el estudio se detallan en la Tabla 1 (19).

Characteristic	Overall Population		Patients with AKT Pathway–Altered Tumors	
	Capivasertib– Fulvestrant (N=355)	Placebo– Fulvestrant (N=353)	Capivasertib– Fulvestrant (N=155)	Placebo– Fulvestrant (N=134)
Median age (range) — yr	59 (26–84)	58 (26–90)	58 (36–84)	60 (34–90)
Female sex — no. (%)	352 (99.2)	349 (98.9)	153 (98.7)	134 (100)
Race — no. (%)†				
White	201 (56.6)	206 (58.4)	75 (48.4)	76 (56.7)
Asian	95 (26.8)	94 (26.6)	48 (31.0)	35 (26.1)
Black	4 (1.1)	4 (1.1)	2 (1.3)	1 (0.7)
Other	55 (15.5)	49 (13.9)	30 (19.4)	22 (16.4)
Postmenopausal or menopausal status — no. (%)	287 (80.8)	260 (73.7)	130 (83.9)	105 (78.4)
ECOG performance-status score — no. (%)‡				
0	224 (63.1)	241 (68.3)	93 (60.0)	97 (72.4)
1	131 (36.9)	111 (31.4)	62 (40.0)	36 (26.9)
2	0	1 (0.3)	0	1 (0.7)
Site of metastases — no. (%)				
Bone only	51 (14.4)	52 (14.7)	25 (16.1)	16 (11.9)
Liver	156 (43.9)	150 (42.5)	70 (45.2)	53 (39.6)
Viscera	237 (66.8)	241 (68.3)	103 (66.5)	98 (73.1)
No. of previous therapies for advanced breast cancer — no. (%)§				
0	37 (10.4)	52 (14.7)	12 (7.7)	20 (14.9)
1	235 (66.2)	208 (58.9)	107 (69.0)	79 (59.0)
2	73 (20.6)	77 (21.8)	31 (20.0)	29 (21.6)
3	10 (2.8)	16 (4.5)	5 (3.2)	6 (4.5)
Hormone-receptor status — no. (%)¶				
ER-positive, PR-positive	255 (71.8)	246 (69.7)	116 (74.8)	101 (75.4)
ER-positive, PR-negative	94 (26.5)	103 (29.2)	35 (22.6)	31 (23.1)
ER-positive, with unknown PR status	5 (1.4)	4 (1.1)	4 (2.6)	2 (1.5)
Endocrine status — no. (%)				
Primary resistance	127 (35.8)	135 (38.2)	60 (38.7)	55 (41.0)
Secondary resistance	228 (64.2)	218 (61.8)	95 (61.3)	79 (59.0)
No. of previous endocrine therapies for advanced breast cancer — no. (%)				
0	39 (11.0)	54 (15.3)	13 (8.4)	20 (14.9)
1	287 (80.8)	252 (71.4)	131 (84.5)	96 (71.6)
2	29 (8.2)	47 (13.3)	11 (7.1)	18 (13.4)
Previous CDK4/6 inhibitor — no. (%)				
As neoadjuvant or adjuvant therapy	2 (0.6)	5 (1.4)	0	2 (1.5)
As therapy for advanced breast cancer	245 (69.0)	244 (69.1)	113 (72.9)	91 (67.9)
Previous chemotherapy — no. (%)				
As neoadjuvant or adjuvant therapy	180 (50.7)	170 (48.2)	79 (51.0)	67 (50.0)
As therapy for advanced breast cancer	65 (18.3)	64 (18.1)	30 (19.4)	23 (17.2)

Tabla 1. Características basales de las pacientes (19)

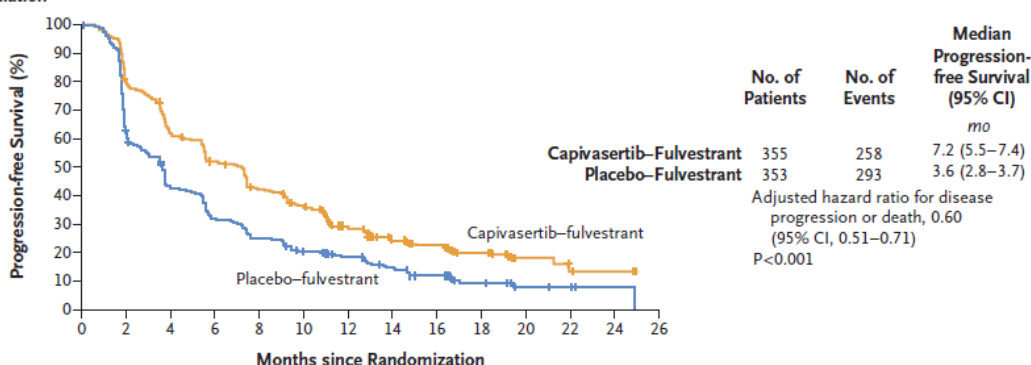
Eficacia:

En la fecha de corte de datos del 15 de agosto de 2022, el estudio demostró un beneficio clínica y estadísticamente significativo en SLP con la combinación de capivasertib y fulvestrant

en comparación con fulvestrant y placebo, tanto en la población global como en el subgrupo con una o más alteraciones en *PIK3CA/AKT1/PTEN*:

- En la población global del estudio, la mediana de SLP fue de 7,2 y 3,6 meses en la rama de capivasertib y control respectivamente (HR=0,60, IC 95% 0,51-0,70, $p<0,001$). Figura 2A.
- En la población con alteración de la vía de *PIK3CA/AKT1/PTEN*, la mSLP fue de 7,3 y 3,1 meses respectivamente (HR=0,50, IC 95% 0,38-0,65, $p<0,001$). Figura 2B.
- Entre aquellas pacientes sin alteración de la vía (excluyendo a las pacientes con resultado desconocido), la mediana de SLP fue de 5,3 y 3,7 meses en las ramas de capivasertib y placebo respectivamente (HR=0,79, IC 95% 0,61-1,02). Figura 2C.

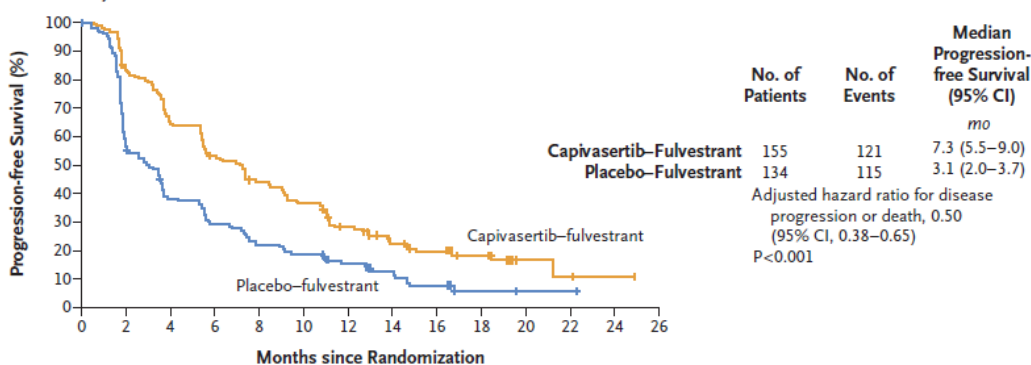
A Overall Population



No. at Risk

Capivasertib-fulvestrant	355	266	207	172	138	115	78	55	43	25	8	5	2	0
Placebo-fulvestrant	353	207	142	106	83	66	51	33	23	11	4	3	1	0

B Patients with AKT Pathway-Altered Tumors



No. at Risk

Capivasertib-fulvestrant	155	127	99	80	65	54	38	26	21	12	3	2	1	0
Placebo-fulvestrant	134	77	48	37	28	24	17	11	6	2	1	1	0	0

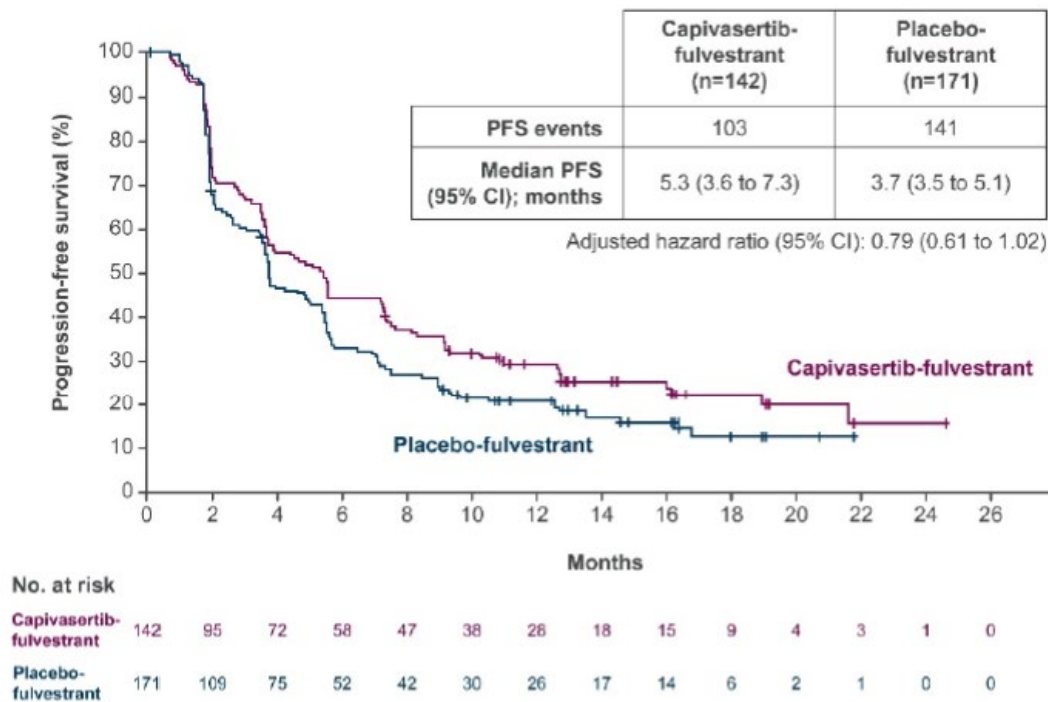


Figura 2. (A) SLP en población global (ITT); (B) SLP en pacientes con una o más alteraciones en *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*, (C) SLP en pacientes sin alteración de la vía. (19)

El beneficio de capivasertib en términos de SLP fue consistente en subgrupos clínicamente relevantes tanto en la población global (figura 2), como en la población con alteraciones en *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*:

- Pacientes con metástasis hepáticas: mSLP de 3,8 y 1,9 meses con capivasertib y control respectivamente (HR=0,61, IC 95% 0,48-0,78).
- Pacientes previamente tratados con quimioterapia en el entorno avanzado: mSLP de 3,8 meses y 2,1 meses para capivasertib y placebo respectivamente (HR=0,55, IC 95% 0,36-0,82 (19)
- Pacientes previamente tratados con un inhibidor de ciclinas: mSLP de 5,5 meses con capivasertib y 2,6 meses en la rama control (HR=0,59, IC 0,48-0,72). Figura 3. Además, se observó eficacia con capivasertib + fulvestrant independientemente de la duración de la exposición previa a inhibidores de CDK4/6 en el entorno avanzado: entre aquellas pacientes con una duración de tratamiento con iCDK <12 meses, la mediana de SLP fue de 4,7 y 2,0 meses respectivamente, y en aquellas con ≥ 12 meses, la mediana de SLP fue de 5,5 frente a 2,8 meses

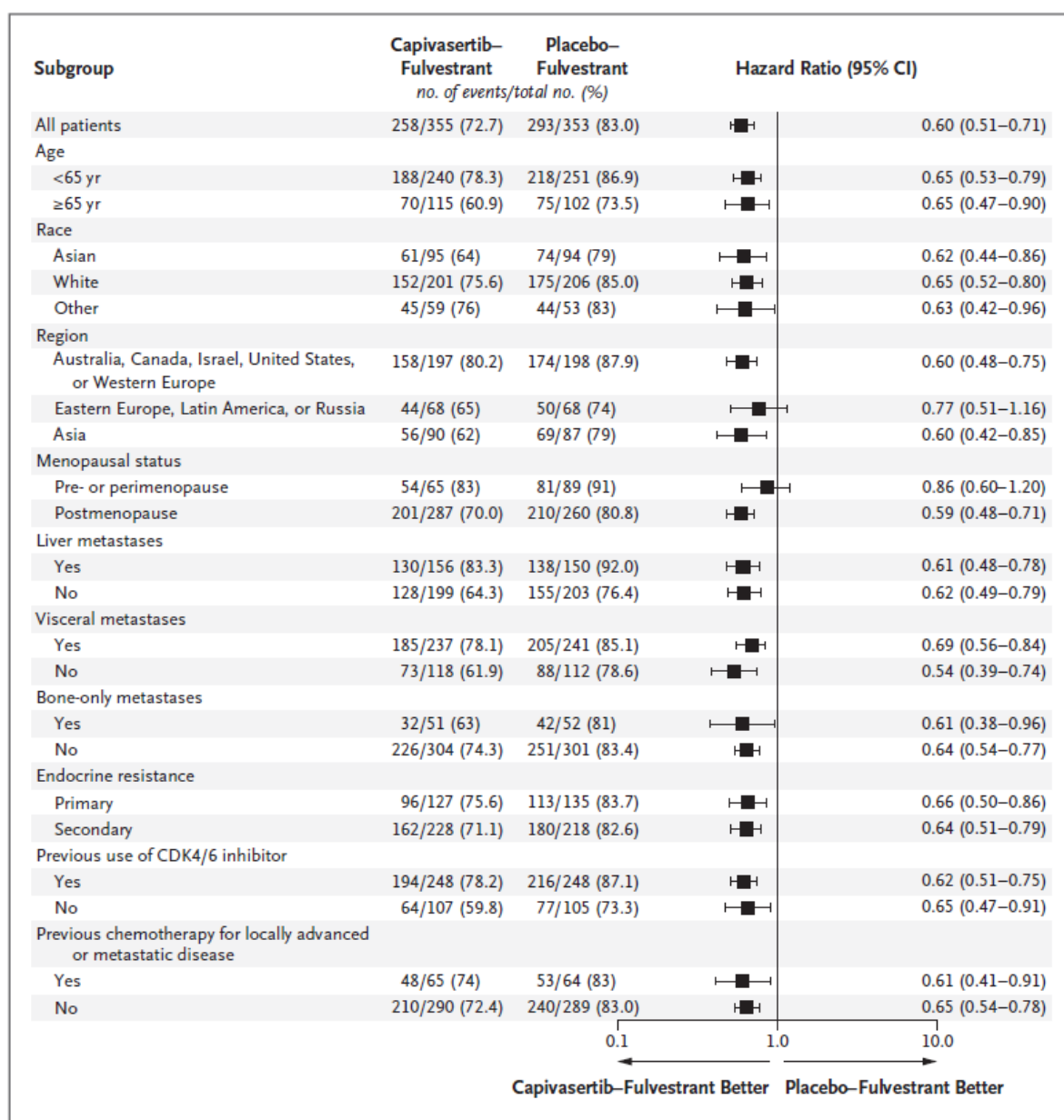


Figura 2. Análisis de PFS por subgrupos en la población global (19)

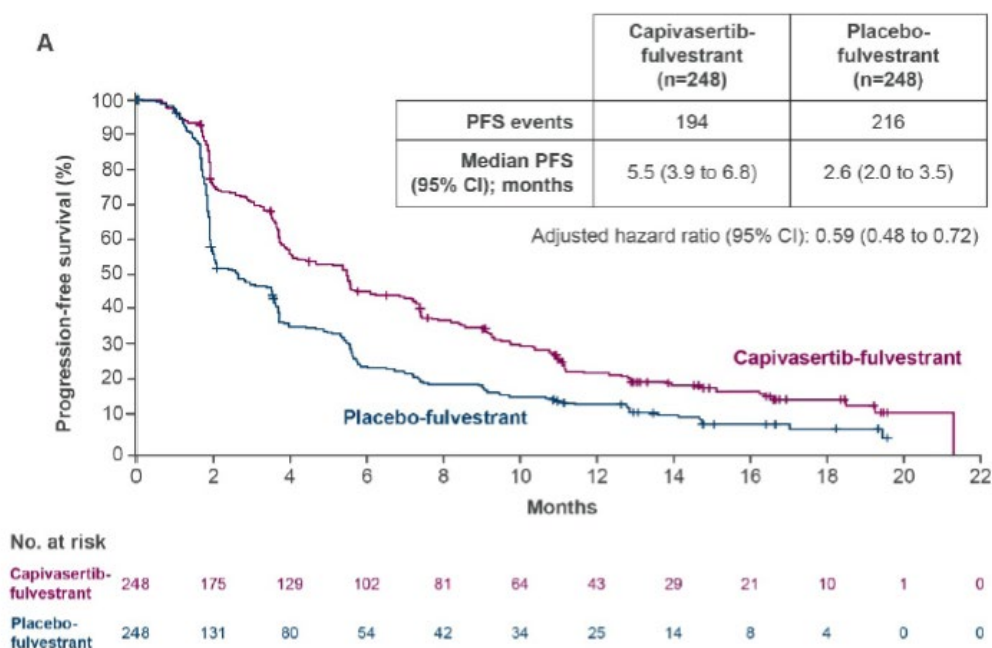
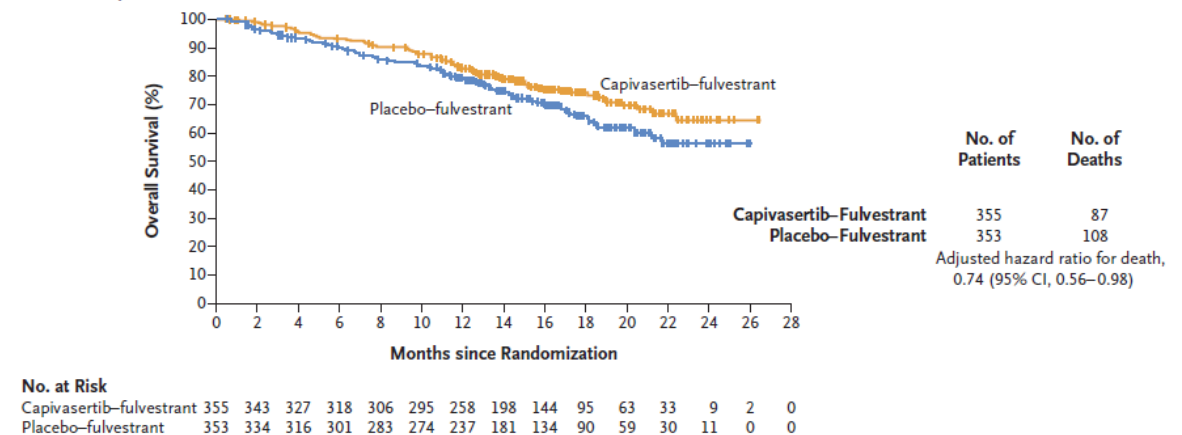


Figura 3. **PFS en pacientes tratadas con iCDK previo** (19)

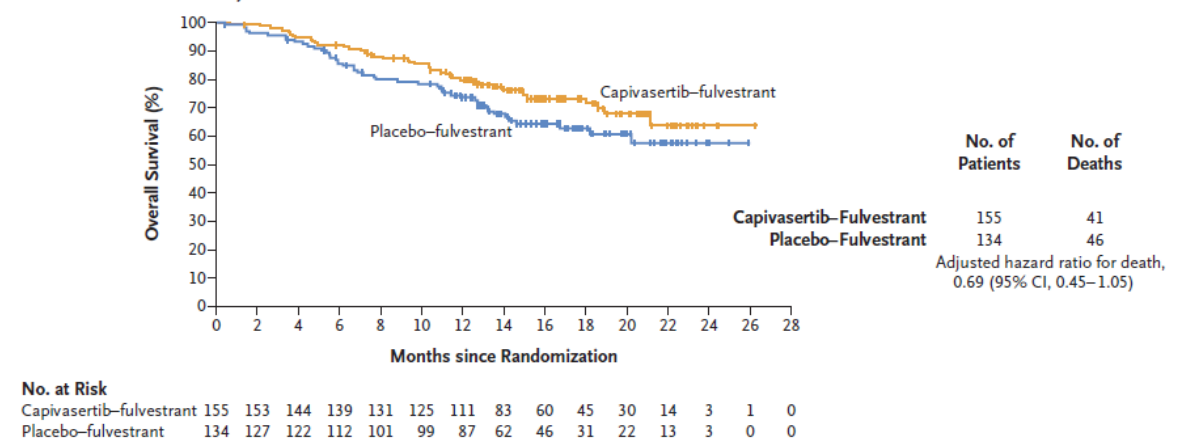
Los datos de supervivencia global eran inmaduros en el momento del análisis: habían fallecido 195 pacientes (27,5%) (87 en el grupo capivasertib-fulvestrant y 108 en el grupo placebo-fulvestrant). Las tasas de SG estimadas a los 18 meses fueron:

- En la población global: 73,9% en el grupo capivasertib-fulvestrant en comparación con 65,0% en el grupo placebo-fulvestrant (HR=0,74, IC 95% 0,56-0,98) (Figura 4A)
- En la población con alteración/es en la vía *PIK3CA/AKT/PTEN*: 73,2% en el grupo capivasertib-fulvestrant en comparación con 62,9% en el grupo placebo-fulvestrant (HR=0,69, IC 95% 0,45-1,05) (Figura 4B) (19)

A Overall Population



B Patients with AKT Pathway-Altered Tumors



- **Figura 4. (A) SG en población global (ITT); (B) SG en pacientes con una o más alteraciones en *PIK3CA*, *AKT1*, *PTEN*.(19)**

La tasa de respuesta objetiva fue mayor con capivasertib y fulvestrant en comparación con placebo y fulvestrant tanto para la población global (22,9% frente a 12,2%, OR=2,19) como para la población con alteración/es en *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN* (28,8% frente a 9,7%, OR=3,93) (19).

La adición de capivasertib a fulvestrant también demostró beneficio clínico en términos de supervivencia libre de progresión 2 (SLP2), en comparación con fulvestrant, tanto en la población global como en la población con alteraciones en *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN* (20).

- En la población global la mediana de SLP2 fue de 14,7 meses frente a 12,5 meses, HR=0,70 (IC 95% 0,57-0,86).
- En la población con alteraciones en *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN* la mediana de SLP2 fue de 15,5 meses frente a 10,8 meses, HR=0,52 (IC 95% 0,38-0,71), y una mediana de tiempo hasta la quimioterapia de 11,0 y 6,0 meses respectivamente (HR=0,56, IC 95% 0,42-0,74).

El beneficio fue consistente en las diferentes alteraciones de la vía.

Calidad de vida:

Las puntuaciones de todos los dominios funcionales y de síntomas del EORTC QLQ-C30 (excepto la diarrea) y los dominios del EORTC QLQ-BR23 se mantuvieron en pacientes tratados con capivasertib más fulvestrant en comparación con aquellos tratados con placebo más fulvestrant (21). Los pacientes en el grupo de capivasertib más fulvestrant experimentaron un cambio de >10 puntos en las puntuaciones de síntomas de diarrea según el cuestionario EORTC QLQ-C30. Sin embargo, los eventos de diarrea fueron tolerables según la Impresión Global del Paciente sobre la Tolerabilidad del Tratamiento, y no tuvieron un impacto negativo en la Puntuación de Salud Global (GHS)/calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL).

Biomarcadores:

Aunque el estudio CAPItello-291 incluyó una población no seleccionada de pacientes, el diseño estableció como objetivos primarios la eficacia en términos de SLP en la población global del estudio y en aquellas pacientes con alteración en *PIK3CA/AKT1/PTEN* (mutaciones activadoras en *PIK3CA*, *AKT1* y alteraciones inactivadoras en *PTEN*). Aunque el estudio fue positivo tanto en la población global del estudio como en aquellas con alteración de la vía, la magnitud de beneficio fue mayor en aquellas con alteración de la vía AKT, con una mediana de SLP de 7,3 y 3,1 meses en las ramas de capivasertib y placebo respectivamente (HR=0,50, IC 95% 0,38-0,65). Entre aquellas pacientes sin alteración de la vía (excluyendo a las pacientes con resultado desconocido), la mediana de SLP fue de 5,3 y 3,7 meses en las ramas de capivasertib y placebo respectivamente (HR=0,79, IC 95% 0,61-1,02). En base a estos resultados, tanto la FDA como la EMA han restringido la aprobación de capivasertib a pacientes con alteración en la vía PI3K-AKT-PTEN.

Capivasertib es un inhibidor potente y de las 3 isoformas de AKT, nodo central en la cascada de señalización de la vía PI3K implicada en múltiples procesos celulares implicados en la progresión tumoral. La activación de AKT en tumores puede darse por la activación desde otras vías de señalización, mutaciones activadoras *AKT*, pérdida de la función de la fosfatasa y tensina homóloga (*PTEN*) y/o mutaciones activadoras en la subunidad catalítica de *PI3K* (*PIK3CA*).

La determinación de alteraciones en la vía *PI3K/AKT/PTEN* se realizó mediante NGS, en tumor primario en el estudio CAPItello-291 y en tumor o sangre periférica en el estudio FAKTION.

Las guías NCCN, ASCO y ESMO recomiendan la determinación de las alteraciones activadoras en *PIK3CA* y *AKT1*, así como alteraciones de pérdida de función de *PTEN*, para la identificación de pacientes para el tratamiento con capivasertib y fulvestrant, con un nivel de evidencia IA (22,23).

Limitaciones:

El estudio CAPItello evaluó la combinación de capivasertib y fulvestrant frente a fulvestrant en monoterapia. Aunque fulvestrant en monoterapia es una opción válida tras la progresión a iCDK, se asocia con una eficacia limitada y medianas de SLP alrededor de los 3 meses en los diferentes estudios (19,24), por lo que las guías consideran otras estrategias de combinación como exemestano o fulvestrant y everolimus en el escenario post-iCDK, aunque no dispongamos de estudios aleatorizados en este escenario (3). Capivasertib no se ha comparado frente a tratamientos dirigidos frente a la misma vía como alpelisib o everolimus, o elacestrant en pacientes con mutaciones en *ESR1* o frente a esquemas de quimioterapia como capecitabina.

En el caso de las pacientes sin tratamiento previo con iCDK, las guías clínicas actuales recomiendan una segunda línea con fulvestrant e iCDK, y la rama control con fulvestrant en monoterapia representa por tanto una opción subóptima en este escenario.

A pesar de que en el estudio CAPItello-291 se incluyeron pacientes con DM, se excluyeron a las pacientes con necesidad de insulina y aquellas con hemoglobinas glicosiladas $\geq 8,0\%$, por lo que no disponemos de datos sobre la seguridad de capivasertib en esta población de pacientes.

En el momento de realizar el informe los datos de SG son aún inmaduros.

6. SEGURIDAD:

El resumen del perfil de seguridad de capivasertib se basa en datos de 355 pacientes que recibieron capivasertib más fulvestrant en el estudio de fase III (CAPItello-291). La mediana de duración de la exposición a capivasertib en CAPItello-291 fue de 5,42 meses, con un 27% de pacientes expuestos ≥ 12 meses.

En la población global, los efectos adversos (EA) de cualquier grado ocurrieron en el 96,6% y 82,3% de las pacientes en la rama de capivasertib y control respectivamente (41,7% y 15,5% grado 3-4). Los efectos adversos de cualquier grado más frecuente fueron la diarrea (72,4% frente a 20%), rash (28,0% frente a 7,1%), náuseas (34,6% frente a 15,4%), astenia (20,8% frente a 12,9%), vómitos (20,6% vs. 4,9%), cefalea (16,9% vs. 12,3%), disminución del apetito (16,6% vs. 6,3%), e hiperglucemia (16,9% frente a 4,0%). Tabla 2. La estomatitis ocurrió en 14,6% de las pacientes con alpelisib. Los efectos adversos grado 3-4 que ocurrieron con mayor frecuencia fueron el rash (12,1% frente a 0,3%), diarrea (9,3% frente a 0,3%), hiperglucemia (2,3% frente a 0,3%), estomatitis (2,0% frente a 0%) y anemia (2,0% frente a 1,1%) (19,25).

Event	Capivasertib-Fulvestrant (N=355)					Placebo-Fulvestrant (N=350)				
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
					number of patients (percent)					
Any adverse event	343 (96.6)	52 (14.6)	139 (39.2)	139 (39.2)	9 (2.5)	288 (82.3)	115 (32.9)	118 (33.7)	44 (12.6)	10 (2.9)
Diarrhea	257 (72.4)	164 (46.2)	60 (16.9)	33 (9.3)	0	70 (20.0)	60 (17.1)	9 (2.6)	1 (0.3)	0
Rash†	135 (38.0)	57 (16.1)	35 (9.9)	43 (12.1)	0	25 (7.1)	19 (5.4)	5 (1.4)	1 (0.3)	0
Nausea	123 (34.6)	85 (23.9)	35 (9.9)	3 (0.8)	0	54 (15.4)	42 (12.0)	10 (2.9)	2 (0.6)	0
Fatigue	74 (20.8)	49 (13.8)	23 (6.5)	2 (0.6)	0	45 (12.9)	35 (10.0)	8 (2.3)	2 (0.6)	0
Vomiting	73 (20.6)	54 (15.2)	13 (3.7)	6 (1.7)	0	17 (4.9)	10 (2.9)	5 (1.4)	2 (0.6)	0
Headache	60 (16.9)	47 (13.2)	12 (3.4)	1 (0.3)	0	43 (12.3)	33 (9.4)	8 (2.3)	2 (0.6)	0
Decreased appetite	59 (16.6)	37 (10.4)	21 (5.9)	1 (0.3)	0	22 (6.3)	11 (3.1)	9 (2.6)	2 (0.6)	0
Hyperglycemia	58 (16.3)	24 (6.8)	26 (7.3)	7 (2.0)	1 (0.3)	13 (3.7)	8 (2.3)	4 (1.1)	1 (0.3)	0
Stomatitis	52 (14.6)	24 (6.8)	21 (5.9)	7 (2.0)	0	17 (4.9)	15 (4.3)	2 (0.6)	0	0
Asthenia	47 (13.2)	29 (8.2)	14 (3.9)	4 (1.1)	0	36 (10.3)	31 (8.9)	3 (0.9)	2 (0.6)	0
Pruritus	44 (12.4)	32 (9.0)	10 (2.8)	2 (0.6)	0	23 (6.6)	19 (5.4)	4 (1.1)	0	0
Anemia	37 (10.4)	15 (4.2)	15 (4.2)	7 (2.0)	0	17 (4.9)	4 (1.1)	9 (2.6)	4 (1.1)	0
Urinary tract infection	36 (10.1)	8 (2.3)	23 (6.5)	5 (1.4)	0	23 (6.6)	2 (0.6)	21 (6.0)	0	0

* The safety population included all the patients who received at least one dose of capivasertib, fulvestrant, or placebo. The listed events were reported as a single term (or for rash, as a group term) in at least 10% of the patients for any grade in the capivasertib-fulvestrant group. Adverse events are reported regardless of the relationship to capivasertib, fulvestrant, or placebo.

† The group term of rash includes the preferred terms of rash, rash macular, maculopapular rash, rash papular, and rash pruritic.

Tabla 2. Resumen de Eventos Adversos Frecuentes

Se produjeron 4 muertes secundarias a efectos adversos en la rama de fulvestrant y capivasertib (1,1%) y en 1 paciente en la rama control. Ninguna de las muertes se consideraron como relacionadas con fulvestrant o capivasertib.

Reducciones de dosis

Se notificaron reducciones de dosis debido a reacciones adversas en el 19,7% de los pacientes tratados con capivasertib, frente a 1,7% en la rama placebo. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a una reducción de la dosis de capivasertib fueron la diarrea (7,9%) y erupción cutánea (4,5%). (19)

Discontinuación del tratamiento

La discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas se produjo en el 13,0% de los pacientes en la rama de capivasertib y 2,3% en la rama placebo. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron erupción cutánea (4,5%), diarrea (2%) y vómitos (2%). (19)

Eventos adversos de interés asociados a la inhibición de la PI3K/AKT

Los principales eventos adversos de interés en CAPItello-291 asociados con la inhibición de la vía PI3K/AKT fueron los siguientes: diarrea (72,4% de cualquier grado, 9,3% de grado ≥ 3), rash (38% de cualquier grado, 12,1% de grado ≥ 3) e hiperglucemia (16,9% de cualquier grado, 2,3% de grado ≥ 3). Estos eventos secundarios fueron en general precoces, con una mediana de tiempo hasta su desarrollo de 8 días en el caso de la diarrea (75% de los casos en el primer ciclo), manejándose con reducciones/retrasos de dosis y loperamida en el 58,8% de los casos (25). En el caso del rash, la mediana de tiempo hasta su aparición fue de 12 días, con un pico de prevalencia al mes de tratamiento (30%) y un descenso posterior. El rash se manejó con reducciones/interrupciones de dosis y tratamiento basado en antihistamínicos y corticoides

tópicos, con un 20,8% de los pacientes con rash precisando corticoides sistémicos. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hiperglucemia fue de 15 días, con un 2,3% de eventos grado ≥ 3 . El 46,7% de las pacientes que desarrollaron hiperglucemia precisaron tratamiento hipoglucemiante, la mayoría con metformina. Las tasas de discontinuación fueron bajas (2,0%, 4,5% y 0,3%, respectivamente).

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO

Capivasertib (Truqap®) es el primer inhibidor AKT aprobado, en combinación con fulvestrant, para el tratamiento de pacientes adultos con CM localmente avanzado o metastásico RH+/HER-negativo con una o más alteraciones *PIK3CA/AKT1/PTEN* (mutaciones activadoras en *PIK3CA*, *AKT1* y alteraciones inactivadoras en *PTEN*) tras recurrencia o progresión durante o después de un tratamiento endocrino. La aprobación de la combinación de capivasertib y fulvestrant se basa en los resultados del estudio CAPItello-291, con casi un 70% de pacientes tratados previamente con iCDK, en el que se demostró un incremento estadísticamente significativo y clínicamente relevante de la SLP en comparación con fulvestrant en monoterapia, tanto en la población global del estudio como en las pacientes con alteración de la vía, en las que se asoció con una reducción del 50% en el riesgo de progresión o muerte (7,3 frente a 3,1 meses, HR=0,50 (IC 95%, 0,38 – 0,65, $p<0,001$). Este beneficio se mantiene tras la siguiente progresión (HR=0,52 en la población *PIK3CA/AKT1/PTEN* alterada), retrasando el tiempo hasta el tratamiento con la primera quimioterapia subsiguiente (11,0 meses frente a 6,0 meses; HR=0,56, IC 95% 0,42-0,74). Se trata de un beneficio clínicamente relevante, en un subgrupo de pacientes con un peor pronóstico y una menor sensibilidad a los tratamientos.

Entre las pacientes con iCDK previo, que representan las pacientes candidatas al tratamiento en el escenario clínico actual, la magnitud del beneficio con capivasertib se mantuvo (reducción del riesgo de progresión o muerte del 41%), aunque con medianas de SLP más modestas (5,5 frente a 2,6 meses).

Aunque los resultados fueron consistentes en las pacientes con metástasis hepáticas y en aquellas con quimioterapia previa, con una reducción relativa del riesgo del 39% y 45% respectivamente frente a fulvestrant en monoterapia, cabe destacar que las medianas de SLP no superaron los 4 meses con la combinación en ambos subgrupos de pacientes.

A nivel de toxicidad, capivasertib se asoció con efectos adversos significativos, destacando un 72% de diarrea (9,3% grado ≥ 3), un 38,0% de rash (12,1% grado ≥ 3) y un 16,3% de hiperglucemia (2,0% grado ≥ 3), aunque en general fueron manejables, y se preservó la calidad de vida (21). Al comparar de forma indirecta con alpelisib, se asoció con un menor riesgo de interrupciones del tratamiento debido a efectos adversos, una reducción significativa en el riesgo de eventos adversos de grado 4 y cualquier grado de hiperglucemia, erupción cutánea, pérdida de peso, alopecia y estomatitis (26). Es importante tener en cuenta que la pauta intermitente de capivasertib (4 días con tratamiento, 3 días de descanso) puede resultar complicada e inducir errores en su administración, especialmente en la población más vulnerable.

Con todo ello, capivasertib tiene una puntuación de 3 en la escala de magnitud de beneficio clínico ESMO-MCBS, debido al impacto en SLP en un escenario no curativo y a su perfil de seguridad. En la actualidad, capivasertib está recomendado para el tratamiento del CM avanzado en pacientes con una o más alteraciones en *PIK3CA*, *AKT1* o *PTEN* en las guías de la NCCN 2024, en la última actualización de las ASCO y en la actualización del Consenso Internacional para el tratamiento del cáncer de mama avanzado ABC (22,27,28)

Como conclusión, capivasertib representa una nueva opción eficaz y tolerable para el tratamiento de pacientes con CM avanzado o metastásico RH+/HER- con una o más alteraciones *PI3KCA*, *AKT1*, *PTEN* tras la progresión a terapia endocrina, incluyendo el tratamiento con iCDK.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La supervivencia global del cáncer de mama avanzado RH-positivo/HER-negativo se ha prolongado de forma significativa en las últimas dos décadas, incrementándose desde los 34 meses en 2003 a más de 60 meses en el momento actual (1,2,29). Este incremento tan notable ha sido posible gracias a múltiples intervenciones que han prolongado la SG y han ido sumando hasta lograr las cifras actuales.

Capivasertib en combinación con fulvestrant se asocia con un beneficio significativo en SLP en pacientes con CM avanzado o metastásico RH+/HER- con alteración de la vía *PIK3CA/AKT1/PTEN* que hayan progresado a la terapia endocrina, incluyendo iCDK. Se estima que alrededor del 50% de las pacientes con CM avanzado presentarán alteración de la vía, y podrían ser candidatas al tratamiento con capivasertib, un subgrupo de pacientes de especial resistencia y en un escenario en el que la optimización de la terapia endocrina representaba una necesidad clínica no cubierta. Aunque se objetiva una tendencia a un beneficio en SG, con una separación precoz de las curvas, los datos de supervivencia son aún inmaduros y debe confirmarse en el análisis final del estudio CAPItello-291.

En las pacientes sin iCDK previo (alrededor del 30% de las pacientes en el estudio CAPItello-291) se objetiva un beneficio con capivasertib. Sin embargo, y aunque no se ha comparado con otras alternativas como los iCDK en segunda línea o alpelisib, parece poco probable que se priorice la combinación de fulvestrant y capivasertib en estas pacientes, dado el beneficio en SG de los iCDK en este escenario y su perfil de toxicidad favorable (30,31).

En el escenario post-iCDK no disponemos de comparaciones entre fulvestrant y capivasertib frente a otros inhibidores de la vía de PI3K. Alpelisib, un inhibidor de PI3K, tiene restringida su aprobación a pacientes con CM avanzado RH+/HER2- y mutación en *PIK3CA* que hayan progresado a una terapia endocrina en monoterapia (7). Capivasertib amplía las pacientes candidatas al tratamiento dirigido (incluyendo mutaciones en *AKT1* y alteraciones inactivadoras de *PTEN*) y dispone de evidencia sólida en el escenario post-iCDK (alrededor del 70% tratadas con iCDK). No disponemos sin embargo de comparaciones frente a exemestano o fulvestrant y everolimus, un inhibidor de mTOR aprobado sin necesidad de selección molecular. Aunque el desarrollo de las combinaciones con everolimus fue previo a los iCDK (4,5), estudios de vida real objetivan SLP similares a las logradas en el estudio CAPItello-291 (6,32). Es importante tener en cuenta de que dichas referencias se basan en estudios retrospectivos pequeños, y que no disponemos de datos específicos con everolimus en los pacientes con alteración de la vía de AKT.

Aunque esta combinación permite retrasar el uso de quimioterapia y preservar la calidad de vida según el estudio CAPItello, no está exenta de toxicidad, con altas tasas de diarrea (72%, 9,3% grado 3-4) rash (28%, 12,1% grado 3-4) e hiperglucemia como efectos adversos más significativos. Aunque en general fueron manejables, alrededor del 20% de las pacientes con rash precisaron corticoides sistémicos. En el estudio CAPItello-291 no se realizó profilaxis primaria del rash y diarrea, y no se recoge en la ficha técnica actual. Por otro lado, se excluyeron pacientes con diabetes mellitus y necesidad de insulina y/o hemoglobina glicosilada $\geq 8,0\%$ y por tanto no disponemos de datos sobre la seguridad de la combinación en esta población de pacientes.

En conclusión, la evidencia disponible sobre capivasertib en combinación con fulvestrant recomienda poner a disposición de los especialistas en Oncología Médica de España este fármaco para su uso en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado irresecable o metastásico RH-positivos y HER2-negativo, con mutaciones activadores de *PIK3CA* y/o *AKT1*, o y alteraciones inactivadoras en *PTEN*, tras la progresión a una línea de terapia endocrina:

- Las pacientes tendrán que haber progresado a un inhibidor de la aromatasa para la enfermedad avanzado, durante o en el primer año del tratamiento endocrino adyuvante.
- Podrán haber recibido inhibidores de CDK4/6.
- Podrán haber recibido 1 línea de quimioterapia para la enfermedad avanzada.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 10 de marzo de 2022;386(10):942-50.
2. Goetz MP, Toi M, Huober J, Sohn J, Trédan O, Park IH, et al. Abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as initial therapy for HR+, HER2- advanced breast cancer: final overall survival results of MONARCH 3. *Ann Oncol*. agosto de 2024;35(8):718-27.
3. Garcia-Saenz JA, Blancas I, Echavarria I, Hinojo C, Margeli M, Moreno F, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). *Clin Transl Oncol*. septiembre de 2023;25(9):2665-78.
4. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann Oncol*. diciembre de 2014;25(12):2357-62.
5. Kornblum N, Zhao F, Manola J, Klein P, Ramaswamy B, Brufsky A, et al. Randomized Phase II Trial of Fulvestrant Plus Everolimus or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer Resistant to Aromatase Inhibitor Therapy: Results of PrE0102. *J Clin Oncol*. 1 de junio de 2018;36(16):1556-63.
6. Sánchez-Bayona R, Lopez de Sa A, Jerez Gilarranz Y, Sanchez de Torre A, Alva M, Echavarria I, et al. Everolimus plus endocrine therapy beyond CDK4/6 inhibitors progression for

HR+ /HER2- advanced breast cancer: a real-world evidence cohort. Breast Cancer Res Treat. agosto de 2024;206(3):551-9.

7. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. Ann Oncol. febrero de 2021;32(2):208-17.
8. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for *PIK3CA* - Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 16 de mayo de 2019;380(20):1929-40.
9. Bardia A, Cortés J, Bidard FC, Neven P, Garcia-Sáenz J, Aftimos P, et al. Elacestrant in ER+, HER2- Metastatic Breast Cancer with ESR1-Mutated Tumors: Subgroup Analyses from the Phase III EMERALD Trial by Prior Duration of Endocrine Therapy plus CDK4/6 Inhibitor and in Clinical Subgroups. Clin Cancer Res. 1 de octubre de 2024;30(19):4299-309.
10. Browne IM, André F, Chandarlapaty S, Carey LA, Turner NC. Optimal targeting of PI3K-AKT and mTOR in advanced oestrogen receptor-positive breast cancer. Lancet Oncol. abril de 2024;25(4):e139-51.
11. Millis SZ, Ikeda S, Reddy S, Gatalica Z, Kurzrock R. Landscape of Phosphatidylinositol-3-Kinase Pathway Alterations Across 19 784 Diverse Solid Tumors. JAMA Oncol. 1 de diciembre de 2016;2(12):1565.
12. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, Schmidt H, Kalicki-Veizer J, McMichael JF, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 23 de septiembre de 2012;490(7418):61-70.
13. Rosin J, Svegrup E, Valachis A, Zerdes I. Discordance of PIK3CA mutational status between primary and metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. septiembre de 2023;201(2):161-9.
14. Gonzalez-Angulo AM, Ferrer-Lozano J, Stemke-Hale K, Sahin A, Liu S, Barrera JA, et al. PI3K pathway mutations and PTEN levels in primary and metastatic breast cancer. Mol Cancer Ther. junio de 2011;10(6):1093-101.
15. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, Tran Dien A, Garberis I, Droin N, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. Annals of Oncology. marzo de 2020;31(3):377-86.
16. Ficha Técnica de TRUQAP(R) (capivasertib).
17. Jones RH, Casbard A, Carucci M, Cox C, Butler R, Alchami F, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. The Lancet Oncology. marzo de 2020;21(3):345-57.
18. Howell SJ, Casbard A, Carucci M, Ingarfield K, Butler R, Morgan S, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall

survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. julio de 2022;23(7):851-64.

19. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, et al. Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. junio de 2023;388(22):2058-70.
20. Rugo H, Antunes de Melo e Oliveira AM, Howell SJ et al. Capivasertib and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Second progression-free survival (PFS2) and time to first subsequent chemotherapy (TFSC) in the CAPItello-291 trial. *ESMO Breast 2024*.
21. Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (CAPItello-291): patient-reported outcomes from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. septiembre de 2024;25(9):1231-44.
22. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *The Breast*. agosto de 2024;76:103756.
23. Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, Barlesi F, Bayle A, Bièche I, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. julio de 2024;35(7):588-606.
24. Kalinsky K, Accordini MK, Chiuhan C, Mundi PS, Sakach E, Sathe C, et al. Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. *J Clin Oncol*. 20 de agosto de 2023;41(24):4004-13.
25. Rugo HS, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez HL, et al. Capivasertib and fulvestrant for patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: characterization, time course, and management of frequent adverse events from the phase III CAPItello-291 study. *ESMO Open*. septiembre de 2024;9(9):103697.
26. Wilt E et al. Indirect treatment comparison of efficacy and safety of capivasertib-fulvestrant versus alpelisib-fulvestrant for PIK3CA-altered, HR-positive, advanced breast cancer after disease progression following endocrine-based therapy. Poster presented at ISPOR, Atlanta, GA. May 5–8, 2024.
27. NCCN Guidelines Version 2.2024 Invasive Breast Cancer.
28. Burstein HJ, DeMichele A, Fallowfield L, Somerfield MR, Henry NL, for the Biomarker Testing and Endocrine and Targeted Therapy in Metastatic Breast Cancer Expert Panels, et al. Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer—Capivasertib-Fulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update. *JCO*. 20 de abril de 2024;42(12):1450-3.

29. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol. 1 de junio de 2003;21(11):2101-9.
30. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. Annals of Oncology. agosto de 2021;32(8):1015-24.
31. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor–Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 1 de enero de 2020;6(1):116.
32. Vasseur A, Cabel L, Hego C, Takka W, Trabelsi Grati O, Renouf B, et al. Fulvestrant and everolimus efficacy after CDK4/6 inhibitor: a prospective study with circulating tumor DNA analysis. Oncogene. 12 de abril de 2024;43(16):1214-22.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS:

Consultant/Advisory Board: Lilly, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Pfizer

Speaker bureau: Pfizer, Novartis, Lilly, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Roche, Gilead, Pierre Fabre

Travel grants: Pfizer, Novartis, Lilly, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Roche, Gilead