

### Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting: <https://reachmd.com/programs/cme/utilization-and-management-of-antibody-drug-conjugates-in-metastatic-breast-cancer-the-relationship-between-adcs-and-her2/14552/>

Released: 12/14/2022

Valid until: 12/14/2023

Time needed to complete: 30 minutes

### ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

---

Utilization and Management of Antibody-Drug Conjugates in Metastatic Breast Cancer: The Relationship Between ADCs and HER2

### Presentador:

Bienvenidos a CME en ReachMD. Prova Education imparte esta actividad, titulada «Uso y manejo de anticuerpos conjugados a fármacos en el cáncer de mama metastásico: relación entre ACF y HER2».

Antes de comenzar, asegúrese de revisar las declaraciones de profesionales y la información sobre apoyo comercial, además de los objetivos de aprendizaje.

[CAPÍTULO 1]

### Dr. Gradishar:

Los anticuerpos conjugados a fármacos [ACF] han transformado el tratamiento del cáncer de mama positivo para HER2. Ahora hay dos ACF anti-HER2 aprobados con diferentes indicaciones. ¿Sabe cómo secuenciar estos fármacos en sus pacientes?

Esto es CME en ReachMD, y soy el Dr. Bill Gradishar. Aquí conmigo hoy están los doctores Hope Rugo y Javier Cortés.

### Dra. Rugo:

Hola, Bill, y gracias por recibirme.

### Dr. Cortés:

Muchas gracias, William, por tenerme aquí contigo hoy.

### Dra. Rugo:

Comenzaré nuestra conversación de hoy. Bill, en su función de [presidente del panel] de las guías de mama de la NCCN, las pautas más actualizadas, en realidad, para el cáncer de mama en el mundo, y para preparar el escenario para nuestro curso dividido en capítulos, ¿podría analizar y revisar las guías de la NCCN en materia del cáncer de mama metastásico positivo para HER2 y cómo las guías de la NCCN tratan la posible secuenciación de ACF para el cáncer de mama metastásico positivo para HER2?

### Dr. Gradishar:

Claro, gracias, Hope. Creo que, si observa las guías de la NCCN, tratamos de tomar nuestras decisiones en función del nivel de evidencia. ¿Existen datos convincentes de ensayos clínicos aleatorizados que respalden la posición de un fármaco determinado o una combinación de fármacos para la terapia?

En el caso del cáncer de mama positivo para HER2, todavía tenemos el tratamiento similar a CLEOPATRA como la terapia de elección de primera línea para la mayoría de las pacientes. Se trata de una estrategia dual dirigida a HER2 con pertuzumab, trastuzumab y un taxano. Después de una progresión de la enfermedad en la mayoría de las pacientes, ahora consideraríamos que trastuzumab deruxtecan desplaza a T-DM1 [trastuzumab emtansina] como el mejor tratamiento preferido después de la progresión con un tratamiento similar a CLEOPATRA. Estoy seguro de que hablaremos sobre los datos de DESTINY en capítulos posteriores.

Luego tenemos el tratamiento HER2CLIMB, que es una combinación del TKI [inhibidor de la tirosina quinasa] tucatinib, trastuzumab y

capecitabina. En determinadas circunstancias, tanto el trastuzumab deruxtecan como el tratamiento HER2CLIMB podrían considerarse opciones para una paciente determinada. Ambos datos se basan en un ensayo aleatorizado de fase 3 que mostró datos muy convincentes que respaldan su uso para mejorar los resultados.

Pero después de eso, sigue siendo un poco del salvaje oeste con muchas opciones diferentes. Creo que eso realmente refleja la explosión de nuevos datos y opciones que tenemos para las pacientes en el espacio del HER2. Obviamente, los medicamentos más nuevos, las combinaciones más nuevas llaman más la atención, pero sabemos que es importante continuar aprovechando la positividad de HER2 de un tumor. Por lo tanto, incluso después de la progresión de la enfermedad con lo que consideramos las mejores terapias disponibles, continuaríamos apuntando a HER2, ya sea con trastuzumab y diferentes opciones de quimioterapia. Incluso se pueden usar medicamentos más antiguos en casos especiales como lapatinib, neratinib, otro TKI y, más recientemente, también se puede usar en líneas de terapia posteriores otro anticuerpo, margetuximab.

Así que creo que la explosión de nuevos datos sin duda ha beneficiado a nuestras pacientes y ha brindado opciones ampliadas, pero observamos el nivel de evidencia que nos lleva a pasar del tratamiento CLEOPATRA, luego al ACF trastuzumab deruxtecan o al tratamiento HER2CLIMB como las primeras terapias que elegimos.

**Dra. Rugo:**

Es muy interesante y realmente útil escuchar cómo las guías de la NCCN abordan la cantidad cada vez mayor de tratamientos muy efectivos para el cáncer de mama metastásico positivo para HER2.

Javier, ¿qué datos clínicos tenemos de trastuzumab deruxtecan, o T-DXd, en cáncer de mama metastásico positivo para HER2?

**Dr. Cortés:**

El año pasado conocimos muchos datos impresionantes y también este año en ASCO y en San Antonio. Básicamente, si recordamos el DESTINY-Breast01, ese fue un gran estudio de fase 2 en el entorno de línea tardía de pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER2. Tenemos una tasa de respuesta general impresionante en el rango del 62 % con T-DXd y una mediana de SLP [supervivencia libre de progresión] en el rango de 19,4 meses. Según este ensayo, T-DXd obtuvo la aprobación de la FDA. Pero, por supuesto, necesitábamos DESTINY-Breast02, el ensayo aleatorizado de fase 3 en ese entorno, que Ian Krop presentó en San Antonio 2022. En resumen, observamos una mejora muy buena en la supervivencia libre de progresión con un cociente de riesgos instantáneos de 0,36, por supuesto a favor de T-DXd, con una mediana de SLP de 17,8 meses, en comparación con unos 6,9 meses, lo que creo que fue absolutamente impresionante. Además, se mejoró la supervivencia global, con un cociente de riesgos instantáneos de 0,66; la mediana también mejoró bastante, de 26,5 meses con la elección del médico a 39,2 meses. Esto fue muy importante para que no tuviéramos preocupaciones de seguridad nuevas o específicas. Por supuesto, es importante destacar la neumonitis por EPI [enfermedad pulmonar intersticial]; dos pacientes tuvieron eventos de grado 5. También están, gracias a San Antonio, los datos actualizados en DESTINY-Breast03; recuerde que este fue el cara a cara contra T-DM1 en la configuración de segunda línea, y sabíamos que la mediana de SLP mejoró bastante. Se presentó y publicó el cociente de riesgos instantáneos de 0,28 en The New England Journal of Medicine, y el análisis actualizado mostró una mediana de SLP en el rango de 29 meses con T-DXd y alrededor de 7,2 meses. Según los investigadores, ha habido 28,8 meses, según la revisión central, en comparación con 6,8 meses según la revisión central con T-DM1. También se logró la supervivencia global. El cociente de riesgos instantáneos fue de 0,64, valor de P de 0,0037 y, por supuesto, no se alcanzó la mediana de supervivencia global con los brazos T-DM1 ni T-DXd. Por lo tanto, la tasa de respuesta general fue del 78 %, y alrededor del 21 % de las pacientes lograron respuestas completas. Considero que son grandes datos. En mi opinión, T-DXd se estableció como el estándar de atención en el entorno de segunda línea.

**Dra. Rugo:**

En el Capítulo 2 analizaremos el uso de anticuerpos conjugados a fármacos en otro entorno más en el cáncer de mama metastásico bajo en HER2. Así que sigan atentos.

[CAPÍTULO 2]

**Dr. Gradishar:**

Bienvenidos de nuevo, solo estamos hablando de los ACF en el cáncer de mama metastásico positivo para HER2, y ahora nos referimos a su uso en el cáncer de mama metastásico bajo en HER2.

Javier, ¿puedes comenzar describiendo las guías de la NCCN y, para ese caso, las pautas europeas para el cáncer de mama metastásico bajo en HER2 y la secuenciación de ACF?

**Dr. Cortés:**

Bueno, como todos sabemos, el cáncer de mama metastásico bajo en HER2 ha captado más nuestra atención, según los datos que conocimos este año, gracias a que trastuzumab deruxtecan optimizó y aumentó la mediana de SLP y también la supervivencia general.

Justo después de que Shanu Modi anunciara y presentara estos datos en ASCO 2022, las guías de la NCCN incorporaron T-DXd como una de las opciones para tratar a estas pacientes. Considero que es muy, muy interesante señalar que, básicamente, este es uno de los tratamientos que no solo está disponible, sino también uno de los preferidos para usar en pacientes con enfermedad metastásica, si expresan HER2, pero en un nivel bajo. Por lo tanto, creo que es importante remarcar una vez más que trastuzumab deruxtecan, según las guías de la NCCN, no solo se recomienda para tratar pacientes con cáncer de mama positivo para HER2, sino también ahora para el grupo de pacientes con baja expresión de HER2. Muy buenas noticias para nuestras pacientes, en mi opinión.

**Dr. Gradishar:**

Gracias, Javier. Hope, ¿qué datos tenemos respecto al trastuzumab deruxtecan y el cáncer de mama metastásico bajo en HER2?

**Dra. Rugo:**

Se trata sin duda de un área muy emocionante. Saben, no creo que ninguno de nosotros hubiera pensado en poder tomar un ACF con el anticuerpo, usando trastuzumab en este caso, un biosimilar de trastuzumab para un T-DXd, y tratar cánceres que no llamamos HER2 positivos. Como saben, habíamos realizado estudios previos en el entorno metastásico con T-DM1 y en el entorno de etapa temprana con trastuzumab, mediante los cuales analizamos pacientes cuyos tumores tenían un poco de expresión de HER2 o amplificación del gen, pero que no cumplían con esos criterios siendo HER2 positivo, según todos nuestros ensayos anteriores en el entorno metastásico y de etapa temprana.

Sin embargo, ninguno de esos tratamientos pareció funcionar. No eran mejores y, a veces, no funcionaban en absoluto. En los primeros ensayos de fase 1 que analizaron el trastuzumab deruxtecan, pensaron que debido a que tenía una proporción alta de fármaco a anticuerpo de 8:1 y a que existe esta hipótesis del efecto secundario, donde la toxina hidrofílica o permeable a la membrana podría filtrarse fuera de la célula cancerosa y matar las células vecinas, y sobre la base de que a las células tumorales les gusta andar juntas, para poder ver la eficacia, exploraron la eficacia de T-DXd en pacientes que tenían HER2 bajo, en otras palabras, 1+ o 2+, pero sin amplificación génica, ahora conocida como enfermedad HER2-baja.

De esta forma, en 54 pacientes que tenían la llamada enfermedad HER2-baja y que recibieron un tratamiento previo intensivo, con enfermedad metastásica, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 11 meses, bastante notable. La tasa de respuesta fue del 37 %, lo que condujo al diseño de DESTINY-Breast04, que asignó al azar a pacientes con enfermedad metastásica HER2-baja confirmada centralmente para recibir T-DXd cada tres semanas o el tratamiento elegido por el médico. De nuevo, el tipo de menú estándar de agentes de quimioterapia que vemos en este entorno donde la eribulina es a menudo uno de los agentes más comunes administrados. La aleatorización fue 2:1, y las pacientes debían haber recibido al menos una línea de quimioterapia para enfermedad metastásica pero no más de dos, y al menos una línea de terapia endocrina de receptor hormonal positivo.

El criterio principal de valoración de DESTINY-Breast04 fue la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico con receptor hormonal positivo. A continuación, permitieron una pequeña cantidad de pacientes con enfermedad triple negativa como criterio de valoración exploratorio. Y triple negativo, de nuevo, todas tenían que tener enfermedad HER2-baja confirmada centralmente.

Como creo que la audiencia conoce, trastuzumab deruxtecan se presentó en ASCO 2022 con una ovación de pie. Mejoró la supervivencia libre de progresión, así como la supervivencia general no solo en la población para el criterio principal de valoración, enfermedad HER2-baja con receptor hormonal positivo, sino también en todas las pacientes. Y en un análisis exploratorio que analizó a las pacientes que tenían enfermedad triple negativa —una vez más, se trataba de una cantidad muy baja de pacientes: 40 recibieron T-DXd, y 18 recibieron el tratamiento elegido por el médico—, la supervivencia general y sin progresión también mejoró notablemente. Se trató de un hecho bastante alentador. Todos los cocientes de riesgos instantáneos estaban justo por debajo de 0,5 en ese subconjunto de la población. Pero claro, de donde provinieron los datos primarios fue de este grupo de pacientes que tenían enfermedad HER2-baja con receptor hormonal positivo, la mediana de una línea de quimioterapia previa, y algunos, alrededor del 85 %, tenían enfermedad visceral. Son resultados sin duda interesantes. Y de la toxicidad hablaremos más, pero las náuseas son la principal toxicidad del trastuzumab deruxtecan. No hubo diferencia en la toxicidad observada en DESTINY-Breast04, en comparación con los otros estudios de fase 3 en enfermedad HER2 positiva, pero la enfermedad pulmonar intersticial sigue siendo un problema que puede poner en peligro la vida y debe identificarse temprano y tratarse adecuadamente.

Hay otros estudios que siguen indicando que T-DXd es muy efectivo en la enfermedad HER2-baja, incluidos algunos estudios combinados con inmunoterapia que se realizan en una pequeña cantidad de pacientes, ensayos de un solo brazo pero bastante interesantes.

Por supuesto, los resultados informados por las pacientes también son muy importantes. Los datos que analizan los resultados informados por las pacientes en DESTINY-Breast04 se presentaron en ESMO 2022 y mostraron que T-DXd no produce un deterioro de los criterios de valoración de la calidad de vida informados por las pacientes. También en algunos casos representa una mejora, por

ejemplo, en el dolor y otros criterios de valoración informados por las pacientes. Por supuesto, hay fatiga continua con todos estos agentes y náuseas, que pueden retrasarse y necesitan un tratamiento activo.

**Dr. Gradishar:**

Creo que ha sido un buen resumen de los datos que tenemos del ensayo DESTINY que analiza el nivel bajo de HER2. Nos quedaríamos cortos afirmando que hubo mucho entusiasmo en torno a estos datos. Desde el momento de la presentación hasta el momento de ingresar a la clínica, creo que la gente estaba pensando, ¿quiénes son las pacientes que actualmente tengo bajo tratamiento y que podrían ser candidatas para este medicamento? Considero que una de las cosas que sucedieron posteriormente es que las personas ahora han echado la vista atrás, están mirando los informes originales de pacientes que fueron consideradas HER2 negativos por la manera clásica de toma de decisiones binaria para determinar si pueden haber tenido 1+ o 2+, FISH negativo, y pueden ser candidatas para este fármaco. Por lo tanto, creo que si observan el universo de pacientes con cáncer de mama, es una fracción significativa que en realidad tiene la enfermedad HER2-baja y será candidata para medicamentos que la aborden.

Y como señaló Hope, las experiencias previas que intentaron usar trastuzumab como terapia para la enfermedad HER2-baja fueron prácticamente un fracaso. No hubo ninguna ventaja en ese entorno, lo que realmente habla de la novedad de cómo este medicamento libera su toxina, en este caso, deruxtecan. De esta forma, podemos tener el efecto secundario que conduce a la eficacia del fármaco. Así que claramente depende del fármaco que se use.

En el Capítulo 3, analizaremos el uso de ACF para el cáncer de mama metastásico HER2 negativo con receptor hormonal positivo. Así que sigan atentos.

[CAPÍTULO 3]

**Dr. Gradishar:**

Para aquellos que se incorporen ahora, están escuchando CME en ReachMD. Soy el Dr. Bill Gradishar y aquí conmigo hoy están los Dres. Hope Rugo y Javier Cortés. Estamos analizando el uso de anticuerpos conjugados a fármacos en el cáncer de mama metastásico.

Bienvenidos de nuevo. Acabamos de abordar el uso de ACF en el cáncer de mama metastásico bajo en HER2. Ahora vamos a analizar su uso en el cáncer de mama metastásico HER2 negativo con receptor hormonal positivo.

Dra. Rugo, ¿qué nos dicen los datos clínicos sobre el uso de sacituzumab govitecán en el cáncer de mama metastásico HER2 negativo con receptor hormonal positivo?

**Dra. Rugo:**

Muchas gracias, Bill, por hacer esta pregunta. Diré solo en respuesta a algunos de sus comentarios anteriores que las Guías de la NCCN se actualizaron a la velocidad de la luz después de las presentaciones en ASCO 2022, y, así, se agregó la indicación de HER2 bajo para trastuzumab deruxtecan en la población HR-positiva, la cual recibió un tratamiento previo más intenso para sacituzumab, que creo que está bastante bien hecho y es notable porque nos ayuda a todos en la práctica a recetar estos medicamentos y comprender mejor cómo podemos utilizarlos en nuestras pacientes con enfermedad metastásica, casos en los cuales a menudo estamos realmente desesperados por terapias que puedan mejorar el resultado con toxicidad tolerable.

Pero también creo que sacituzumab govitecán se estudió en la enfermedad HER2 negativa con receptores hormonales positivos, por lo que es HR positiva. Hay algunas diferencias notables entre este ensayo y DESTINY-Breast04. Uno, no hicimos una confirmación central de la positividad de HR, sino que se hizo localmente. No observamos HER2 excepto en un análisis *post hoc*, mientras que DESTINY-Breast04 realmente se diseñó para una población con HER2 bajo confirmado centralmente. Luego, por supuesto, el receptor hormonal positivo también fue un criterio principal de valoración, así que tenemos dos indicadores.

La otra cosa es que TROPiCS-02, el ensayo aleatorizado de fase 3 que evaluó sacituzumab en la enfermedad HR-positiva y HER2-negativa, se diseñó como un estudio para tratar a pacientes que recibieron un tratamiento previo más intenso en función de los datos de la fase 1 de un estudio de expansión, un ensayo de fase 1/2 que analizó sacituzumab govitecán en pacientes que tenían enfermedad HR-positiva y habían recibido un tratamiento previo muy intenso y, nuevamente, mostró muy buena tasa de respuesta en pacientes que tenían enfermedad con receptor hormonal positivo y altamente pretratada. Eso condujo al concepto de estudiar sacituzumab govitecán en enfermedad HR-positiva, particularmente después de que obtuviéramos los resultados de ASCENT que mostraron la actividad de sacituzumab govitecán en pacientes que tenían enfermedad triple negativa metastásica altamente pretratada. De modo que, en contraste con DESTINY-Breast04, donde las pacientes recibieron una línea de quimioterapia previa para tratar la enfermedad metastásica, las pacientes tratadas en el ensayo TROPiCS-02 recibieron una mediana de 3, por lo que la mayoría de las pacientes recibieron tres o más líneas previas de quimioterapia para tratar la enfermedad metastásica.

Además, en contraste, todas las pacientes habían recibido inhibidores de CDK4/6, y el 95 % de las pacientes tenían enfermedad visceral, y tenían una mediana de 4 años desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica hasta la aleatorización y el tratamiento en el estudio. Sacituzumab govitecán, en comparación con el tratamiento elegido por el médico, mejoró la supervivencia libre de progresión con un cociente de riesgos instantáneos de 0,66. Hubo una diferencia absoluta, y se observaron las medianas de 1,5 meses, pero eso se debe en gran parte a esta rápida progresión en pacientes que tenían una enfermedad resistente altamente pretratada. Cuando echamos un vistazo a los análisis históricos al cabo de un año, la cantidad de pacientes vivas y libres de progresión que recibieron sacituzumab en comparación con la quimioterapia fue tres veces superior.

Ahora esos datos se publican en el JCO [*Journal of Clinical Oncology*]. Pero también pudimos demostrar en el segundo análisis intermedio que con sacituzumab hubo una mejora significativa en la supervivencia general en esta población de pacientes altamente pretratadas, con una mediana de mejora de 3,2 meses y un cociente de riesgos instantáneos de 0,79, también estadísticamente significativo. Este hecho fue cierto en diferentes subgrupos para la supervivencia general.

Pudimos demostrar que también hubo una mejora significativa en la tasa de respuesta general y la duración de la respuesta. También creo que es muy importante para nuestras pacientes el retraso significativo en el tiempo hasta el deterioro del estado de salud global y la calidad de vida. Esos datos se presentaron con más detalle en ESMO en 2022.

Debido al interés en HER2-bajo, evaluamos en un análisis *post hoc* si había diferencias en la eficacia de sacituzumab. Esto se presentó en relación con la SLP y no con la SG [supervivencia general], porque no teníamos los datos de la SG cuando hicimos eso. Mostramos que sacituzumab mantuvo la eficacia en los subgrupos de HER2, por lo que 1+, 2+ y 0. Ahora bien, esto también se determinó localmente y no centralmente, por lo que se trata de una población diferente y fue *post hoc*. Sin embargo, creo que es bastante interesante.

Según los datos de TROPiCS-02, la indicación para la enfermedad HER2-negativa con receptores hormonales positivos en la población de pacientes altamente pretratadas se envió a la FDA y se aceptó para revisión prioritaria en octubre de 2022, con una fecha de PDUFA de febrero de 2023.

**Dr. Gradishar:**

Creo que eso es genial, Hope. Solo analizar los matices entre estos ensayos y los conjuntos de datos y lo que nos dicen. Creo que, para los oyentes, debe conocer estos ensayos y comprender la elegibilidad de las pacientes en el ensayo, qué terapia previa recibieron, porque hay distinciones con una población que recibe un tratamiento previo más intenso que otra. Veremos cómo se desarrollan estos datos con el tiempo.

Pero creo que la conclusión es que ahora tenemos un par de medicamentos que son muy activos y que han mostrado una actividad significativa en ensayos clínicos aleatorizados, y cómo los secuenciamos será a lo que tendremos que prestar atención en el futuro. Gracias.

En el Capítulo 4, veremos las consideraciones regionales en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 negativo con receptor hormonal positivo. Así que sigan atentos.

[CAPÍTULO 4]

**Dr. Gradishar:**

Bienvenidos nuevamente. Acabamos de hablar sobre el uso de sacituzumab govitecán en el cáncer de mama metastásico HER2 negativo con receptor hormonal positivo. Ahora vamos a cerrar con una mirada a las consideraciones regionales.

Javier, ¿cuáles son algunos de los desafíos de las pruebas de HER2 fuera de los Estados Unidos?

**Dr. Cortés:**

En mi opinión, la primera es que el análisis de HER2 se basa generalmente en la inmunohistoquímica, muy similar a la de los Estados Unidos, pero ese es un diagnóstico complementario diferente. Sabemos que dependiendo de este diagnóstico complementario, la positividad de HER2 podría ser mayor o menor. De hecho, cuando observamos la diferenciación entre HER2 1+ y 0, a través de diferentes patologías, podría ser muy discordante. La concordancia podría estar solo en el rango del 20 % al 30 % a veces. Ahora bien, esto podría ser aún mayor, fuera de los Estados Unidos.

Otro aspecto importante es que, lamentablemente, trastuzumab deruxtecan no está aprobado fuera de los Estados Unidos, por lo que no contamos con el informe de HER2 1+, 2+, en muchas de nuestras pacientes. Solo sabemos que las pacientes tienen cáncer HER2 negativo o cáncer HER2 positivo, pero no si alguna tiene HER2 0, 1+ y 2+. Y tenemos otra advertencia: lo que pasa en muchos, muchos países fuera de los Estados Unidos, tal vez también en algunos hospitales de los Estados Unidos, es que, en algunas pacientes, el informe de la HER2 solo lo hace cada uno directamente, sin la inmunohistoquímica. Considero que estas son

advertencias importantes, si queremos usar [trastuzumab] deruxtecan en el futuro en la población de pacientes HER2 negativos, porque, como dije antes, en muchas pacientes esto no se informa.

**Dr. Gradishar:**

Sin duda ha sido una conversación fascinante. Me gustaría obtener la conclusión de Hope del debate que hemos llevado a cabo.

**Dra. Rugo:**

Hay muchos puntos diferentes que comentar, ¿sabes? Pero brevemente, creo que estamos muy entusiasmados con el papel de los anticuerpos conjugados a fármacos en el tratamiento de la población más común de pacientes con cáncer de mama metastásico en todo el mundo. La enfermedad con receptores hormonales positivos representa alrededor del 70 % de las pacientes que atendemos. Y el grupo HER2-bajo es tan fascinante. Un ensayo en curso, DESTINY-Breast06 en el entorno de primera línea, está evaluando trastuzumab deruxtecan como terapia de primera línea en comparación con la quimioterapia en pacientes con enfermedad HER2-baja confirmada centralmente. Se trata de un ensayo grande, más de 800 pacientes, y un subconjunto de estas pacientes tendrá una enfermedad que se llama HER2-ultrabajo, por lo que no es cero, pero no cumple con los criterios ASCO CAP para [HER2] 1+. Así que será fascinante ver cómo funciona ese fármaco. Hay algunos datos minúsculos y la enfermedad HER2-0 que sugiere que el medicamento puede no funcionar tan bien en la enfermedad [HER2] 0 verdadera. Pero hay tantas controversias sobre cuándo debe hacerse la prueba. Por ejemplo, si tuviera [HER2] 1+ en etapa temprana y [HER2] 0 en etapa metastásica, ¿podría seguir usando el medicamento? No tenemos idea porque no se han generado datos.

Para la enfermedad con receptor hormonal positivo, la pregunta es si hay un subgrupo de pacientes en los que sacituzumab pueda funcionar de manera más efectiva, por ejemplo, donde no tenemos una indicación para la enfermedad T-DXd y HER2-0, sacituzumab es ahora el ACF preferido, incluso mientras esperamos ver la decisión de la FDA como se indica en las guías de la NCCN.

Creo que comprender cómo debemos secuenciar estos agentes y la eficacia en la secuenciación será sumamente importante. Varios estudios analizarán esto, tanto de manera prospectiva como en un enfoque de registro a medida que avanzamos y sin duda nos ayudarán a comprender cómo deberíamos usar estos agentes en la enfermedad metastásica, incluso mientras pasamos todos estos agentes al entorno de la etapa inicial.

**Dr. Gradishar:**

Gracias, Hope. Repetiría mucho de lo que ya has dicho, pero no lo haré. Lo que diré es que si piensas en cómo abordaríamos a las pacientes que tienen receptores hormonales positivos y luego se quedan sin opciones endocrinas, volverían a la quimioterapia. Sabemos que en ese entorno, la probabilidad de obtener un gran beneficio de la quimioterapia no es alta y con cada terapia subsiguiente, disminuye. Ahora, con los anticuerpos conjugados a fármacos como una herramienta potencial en este entorno, los resultados que se han presentado hasta ahora muestran que, en comparación con la quimioterapia, el uso de anticuerpos conjugados a fármacos en este entorno es mejor que la quimioterapia como monoterapia. La quimioterapia no va a desaparecer, pero en el punto en que se está haciendo la transición de una paciente que se considera refractaria endocrina a lo que habría sido el reflejo de la quimioterapia, ahora tenemos otras opciones con mejores resultados según los datos que tenemos hasta la fecha.

Lamentablemente, no tenemos más tiempo por hoy. Así que quiero dar las gracias a nuestra audiencia por escuchar y agradecer tanto a la Dra. Hope como al Dr. Javier por acompañarme y compartir todos sus valiosos conocimientos. Un placer haber conversado hoy con ustedes.

**Presentador:**

Esto fue CME en ReachMD. Esta actividad está coordinada por Prova Education.

Para recibir sus créditos CME gratuitos o descargar esta actividad, visite [ReachMD.com/Prova](https://ReachMD.com/Prova). Gracias por escuchar.