INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-348/V1/28022025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de capivasertib (Truqap®) en combinación con fulvestrant para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor de estrógeno (ER) positivo y HER2 negativo con una o más alteraciones *PIK3CA/AKT1/PTEN* tras recurrencia o progresión durante o después de un tratamiento endocrino

Fecha de publicación: 28 de febrero de 2025

Índice

Introducción 1
Capivasertib (Truqap®) 3
Farmacología 3
Eficacia 4
Seguridad 11
Discusión 13
Conclusión 16
Grupo de expertos 17
Anexo 18
Referencias 20

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad neoplásica de una elevada diversidad en términos biológicos y genéticos. En primer lugar, la enfermedad puede clasificarse según los análisis de inmunohistoquímica, considerando la expresión de receptores de progestágenos (RP), receptores de estrógenos (RE) y la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Según estos tres marcadores se consideran cuatro tipologías de la enfermedad: luminal A y luminal B (expresan receptores hormonales (RH+)), tipo HER2 (sobreexpresan HER2) y triple negativo (no expresan ni receptores hormonales ni HER2). Estos tumores difieren en la expresión de estos marcadores y también en el pronóstico. Los luminales se consideran hormonodependientes dado que expresan receptores hormonales y, en concreto, los luminales A son los de mejor pronóstico. En cambio, los triple negativo no expresan ninguno de estos receptores y son los de peor pronóstico (1). Además, según el estadio de la enfermedad en el momento de diagnóstico, la enfermedad puede clasificarse en cáncer de mama precoz, localmente avanzado o metastásico que a su vez tienen pronósticos muy diferentes. Por ejemplo, para la enfermedad metastásica, la tasa de supervivencia a los 5 años se estima en un 38% mientras de 96% para el cáncer de mama precoz en Europa (2).

Además de estos biomarcadores existen también otros relevantes que pueden ser evaluados en el cáncer de mama como pueden ser *PIK3CA, ESR1, NTRK, MSI-H/dMMR, TMB-H, RET, BRCA1/2, PALB2 y PD-L1.* En concreto, el biomarcador *PIK3CA* corresponde a la subunidad catalítica de la fosfatidilinositol 3 quinasa que está implicada en la vía *PI3K/AKT/PTEN* que promueve la proliferación, supervivencia, metabolismo y expresión de genes en diferentes tipos de tumores (sólidos y hematológicos). En el caso concreto del cáncer de mama esta vía está principalmente alterada por señalización de *AKT* incluyendo mutaciones activadoras en *PIK3CA* o mutaciones deletéreas en *PTEN*, o a través de mecanismos no genómicos, como la regulación a la baja de la expresión de la proteína *PTEN* o la activación potenciada de receptores tirosina quinasas. Además de las alteraciones genéticas que puedan existir en esta vía, existe evidencia de que la vía de los RE puede activar la vía *PIK3CA/AKT* ante exposición a inhibidores de RE independientemente de las alteraciones genéticas, pudiendo condicionar la respuesta a la inhibición de la vía *PIK3CA/AKT* (2).

La prevalencia del cáncer de mama invasivo en Europa en el año 2021 fue de 2138000 casos. El subtipo de tumor más frecuente es el RH+/HER2- que se estima que representa un 70% de los casos de cáncer de mama invasivos (2). En España, se estima que han sido diagnosticados 36.395 nuevos casos de cáncer de mama en el año 2024 (3). En el año 2022 hubo 6754 muertes por cáncer de mama en nuestro país. Entre los factores de riesgo se encuentran el sexo femenino (la enfermedad en varones es considerada infrecuente) y la edad. También son importantes factores de riesgo los hormonales y reproductivos, de este modo la menarquia temprana, la menopausia tardía y la nuliparidad incrementan el riesgo de cáncer de mama (4). Por otro lado, otros factores ambientales y comorbilidades han demostrado ser factores de riesgo como la obesidad y el consumo de alcohol (5).

El cáncer de mama localmente avanzado o metastásico se considera una enfermedad incurable y los objetivos del tratamiento sistémico son prolongar la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes, así como paliar los síntomas que pueda ocasionar la enfermedad (6). Además, como en el resto de pacientes oncológicos es fundamental complementar el tratamiento sistémico con un tratamiento de soporte y una atención psicológica adecuada (7). Algunos determinantes clínicos a la hora de tomar la decisión del tratamiento en el estadio localmente avanzado o metastásico del cáncer de mama RH+/HER2- son el estado pre o postmenstrual en el momento del diagnóstico, si se trata de un diagnóstico *de novo* o en recaída, la carga de la enfermedad (enfermedad ósea versus visceral), el tratamiento previo, la duración de la respuesta y la tolerancia a este; entre otros (2).

Un resumen de las principales opciones terapéuticas en el cáncer de mama RH+/HER2- metastático previamente tratado puede encontrarse en la tabla 1 del anexo. Ante un diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado irresecable o metastásico la primera decisión se toma en base a la presencia o no de crisis visceral. En caso de que exista crisis visceral se prefiere tratamiento con quimioterapia si el paciente es candidato. Si no existe crisis visceral, el tratamiento estándar de primera línea del cáncer de mama localmente avanzado irresecable o metastásico RH+/HER2- es la terapia endocrina (inhibidor de la aromatasa o fulvestrant) junto con los inhibidores de ciclinas 4/6 (CDK 4/6) como abemaciclib, ribociclib y palbociclib. En mujeres pre o perimenopáusicas este tratamiento debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH). En primera línea el único inhibidor CDK4/6 en combinación con un inhibidor de la aromatasa que ha demostrado mejorar la supervivencia global (SG) es ribociclib, aunque los tres se consideran opciones terapéuticas similares a efectos prácticos y así lo reflejan las guías de práctica clínica (8,9). Para pacientes que hayan tenido terapia endocrina previa (con inhibidor de la aromatasa) tanto abemaciclib como ribociclib en combinación con fulvestrant han demostrado beneficio en SG, aunque palbociclib también se considera una opción de tratamiento. Si el paciente no es candidato a inhibidores de ciclinas, una opción de tratamiento también puede ser la terapia endocrina en monoterapia. Tras la progresión de la enfermedad y en segunda línea de tratamiento, encontramos varias opciones de tratamiento. En primer lugar, si existe mutación en *PIK3CA* y se ha realizado un tratamiento con terapia endocrina en monoterapia, estaría indicado el uso de alpelisib en combinación con fulvestrant. Alpelisib junto con fulvestrant ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP) pero no la SG ni la calidad de vida, además de tener importantes eventos adversos (EA) que limitan su tolerancia (10,11). Para

las pacientes con mutaciones germinales en *BRCA 1/2* otras opciones de tratamiento son olaparib o talazoparib. Otra mutación diana es la del gen receptor 1 de estrógeno (*ESR1*) para el que está autorizado elacestrant. Si no existe ninguna de estas mutaciones también está disponible everólimus junto con exemestano. Esta combinación, al igual que alpelisib, solo ha demostrado mejorar la SLP, pero no la SG ni la calidad de vida, además de tener eventos adversos que ocasionan elevados abandonos de tratamiento (12,13). Para pacientes que no sean candidatas a estos fármacos también puede utilizarse fulvestrant en monoterapia. Además, también está autorizado trastuzumab deruxtecán en pacientes con baja expresión de HER2 que han experimentado recurrencia tras quimioterapia previa. Por último, respecto al medicamento objeto de este informe, capivarsertinib + fulvestrant, está autorizado cuando existen alteraciones en la vía *PIK3CA/AKT/PTEN*.

Capivasertib (Truqap®)

Capivasertib en combinación con fulvestrant ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con RE positivo y HER2 negativo con una o más alteraciones PIK3CA/AKT1/PTEN tras recurrencia o progresión durante o después de un tratamiento endocrino.

En mujeres pre o perimenopáusicas, capivasertib más fulvestrant se debe combinar con un agonista LHRH. En hombres, también se debe considerar la administración de un agonista de LHRH de acuerdo con los estándares de práctica clínica actuales.

Esta indicación se trata de una primera autorización estándar y el fármaco, en la fecha de redacción de este informe, carece de otras indicaciones. Truqap® (capivasertib) está disponible como comprimidos recubiertos con película de dosis 160 mg y 200 mg.

La dosis recomendada de capivasertib es de 400 mg (dos comprimidos de 200 mg) dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas (dosis diaria total de 800 mg), durante 4 días seguidos de 3 días sin tratamiento. Los comprimidos de 160 mg están disponibles para realizar la primera reducción de dosis ante la aparición de toxicidad. Capivasertib se debe administrar conjuntamente con fulvestrant. La dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes.

El tratamiento no tiene una duración definida y debe continuar hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable.

El tratamiento con capivasertib debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos oncológicos. Es importante destacar que, para su prescripción, se debe seleccionar los pacientes con cáncer de mama avanzado RE positivo y HER2 negativo basándose en la presencia de una o más alteraciones *PIK3CA/AKT1/PTEN* que deberán ser evaluadas mediante un dispositivo de diagnóstico *in vitro* (IVD) con marcado CE aceptado para ese uso. Si el IVD con el marcado CE no estuviera disponible, se deberá utilizar un test validado alternativo (14).

Farmacología

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*). AKT es un nodo fundamental en la cascada de señalización de la fosfatidilinositol 3-quinasa (*PI3K*) que regula múltiples procesos celulares, incluida la supervivencia celular, la proliferación, el ciclo celular, el metabolismo, la transcripción de genes y la migración celular. La activación de *AKT* en tumores es el resultado de la activación previa de otras vías de señalización, mutaciones de *AKT1*, pérdida de la función fosfatasa y tensina homóloga (*PTEN*) y mutaciones en la subunidad catalítica de *PI3K* (*PIK3CA*).

Capivasertib reduce el crecimiento de líneas celulares derivadas de tumores sólidos y enfermedades hematológicas, incluyendo líneas celulares de cáncer de mama con y sin mutaciones *PIK3CA* o *AKT1*, o alteraciones de *PTEN*.

El tratamiento con capivasertib y fulvestrant demostró una respuesta antitumoral en una variedad de modelos PDX de cáncer de mama humano RE+ representativos de diferentes subconjuntos de cáncer de mama. Esto incluyó modelos con y sin mutaciones o alteraciones detectables en *PIK3CA*, *PTEN* o *AKT1* (14).

Eficacia

La eficacia de capivasertib en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ER positivo y HER2 negativo con una o más alteraciones *PIK3CA/AKT1/PTEN* tras recurrencia o progresión durante o después de un tratamiento endocrino se basa en los resultados del estudio pivotal fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado D3615C0000 (CAPItello-291) (2,15).

Estudio D3615C0000 (CAPItello-291)

Diseño

CAPItello-291 es un estudio de fase III, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, aleatorizado y multicéntrico que pretende investigar la eficacia y seguridad de capivasertib + fulvestrant frente a placebo + fulvestrant para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico RE+, HER2 - después de recurrencia o progresión de la enfermedad con o tras un tratamiento con inhibidores de la aromatasa, con o sin un inhibidor de CDK4/6. El estudio busca establecer diferencias significativas en SLP en la población global y en la población alterada (aquella con alguna alteración conocida en *PIK3CA/AKT1/PTEN*) como objetivos coprimarios y en SG en ambas poblaciones (variable secundaria). La aleatorización se realizó de forma estratificada según:

- Presencia de metástasis hepáticas (sí vs. no).
- Uso previo de inhibidores CDK 4/6.
- Localización geográfica.

Intervención y comparador.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir uno de los siguientes tratamientos:

- capivasertib por vía oral a dosis de 400 mg dos veces al día durante 4 días seguidos de 3 días de descanso en combinación con fulvestrant 500 mg vía intramuscular el día 1 de las semanas 1 y 3 del ciclo 1 y el día 1 de cada ciclo en adelante (ciclos de 28 días) o,
- placebo en combinación con fulvestrant de igual forma que la descrita en el brazo de intervención.

Las pacientes pre o perimenopáusicas tenían que realizar tratamiento con un agonista de la LHRH. Los pacientes varones podían recibir este tratamiento si el investigador lo consideraba necesario.

Estaban permitidas dos posibles reducciones de dosis para capivasertib (EA grado 3 o mayor): la primera reducción consistía en 320 mg dos veces al día y la segunda 200 mg dos veces al día. No estaba permitido el re-escalado de dosis.

El tratamiento continuó hasta progresión, toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento por parte de los participantes del estudio.

Población de estudio

La población incluida en el estudio fueron hombres o mujeres adultas pre y/o postmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama RE+/HER2- localmente avanzado o metastásico en recaída o progresión al último tratamiento recibido (evidencia radiológica de enfermedad). Los pacientes debían haber recibido un tratamiento previo con un inhibidor de la aromatasa solo o en combinación con un inhibidor CDK4/6. El estado funcional de las pacientes debía ser ECOG/WHO PS 0-1 y con esperanza de vida de al menos 12 meses.

En cuanto a los criterios de exclusión los principales fueron: presencia de enfermedad visceral sintomática, historia de otras enfermedades oncológicas en los últimos 5 años (excepto carcinoma in situ de cuello uterino, carcinoma cutáneo no melanoma o carcinoma estadio I de endometrio correctamente tratados), radioterapia en las 4 semanas previas, historia de enfermedad intersticial pulmonar, alteraciones cardíacas significativas o pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 que requieran uso de insulina o con hemoglobina glicosilada ≥8%.

Los tratamientos previos también fueron tenidos en cuenta para la exclusión de pacientes, de forma que los siguientes fueron excluidos:

- Más de dos tratamientos endocrinos en el contexto avanzado/metastásico.
- Más de una línea de quimioterapia en el contexto avanzado/metastásico (la adyuvancia o neoadyuvancia no incluidas)
- Tratamiento previo con algún inhibidor de AKT, PI3K, mTOR o fulvestrant.

Variables de estudio

La covariable principal fue la SLP en la población global y en la población alterada (*PIK3CA/AKT1/PTEN*). Como variables secundarias se evaluaron en ambas poblaciones, entre otras: la SG, SLP hasta la segunda progresión (SLP2), la tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de la respuesta (DoR por sus siglas en inglés), la seguridad y tolerancia, calidad de vida medida por EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-BR23, tiempo hasta el deterioro y la tasa de beneficio clínico (CBR por sus siglas en inglés; definida como el porcentaje de pacientes con respuesta completa (RC), parcial (RP) o enfermedad estable (EE) que la mantenían sin necesidad de tratamiento a las 24 semanas o más desde la aleatorización).

Las pruebas de imagen fueron realizadas por el investigador a nivel local, aunque también se realizó un análisis de sensibilidad con una revisión independiente (BICR: Blinded Independent Central Review). Se realizaron inicialmente cada 8 semanas y tras los primeros 18 meses pasaron a realizarse cada 12 semanas. Es destacable que una de las reglas de censura fue censurar los datos si los pacientes habían progresado o muerto tras 2 o más controles perdidos.

También es importante reseñar en esta parte metodológica que se realizó un ajuste por multiplicidad para evitar errores de tipo I. De esta forma, el análisis estadístico se realizó de forma jerarquizada dividiendo y reciclando la alfa, de modo que la SLP se evaluó primero en población global y alterada en un primer análisis y posteriormente se analizó SG en el análisis intermedio y final. El análisis se realizó por intención de tratar (ITT). Además, el protocolo de estudio tuvo 3 enmiendas, aunque ninguna se consideró importante a la hora de interpretar los resultados.

Resultados de eficacia.

Un total de 708 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con capivasertib + fulvestrant (n = 355) o placebo + fulvestrant (n = 353). Todos los pacientes del brazo de capivasertib+fulvestrant fueron tratados frente a 350 del grupo de placebo. La razón principal para abandonar el tratamiento fue la progresión de la enfermedad (58,9% en el brazo de capivasertib y un 78% en placebo). Hubo importantes diferencias en el porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento por EA entre ambos grupos (13% en el grupo de capivasertib frente al 2,3%). En el primer análisis, la mediana de seguimiento fue de 14,9 y 14,3 meses en los brazos de capivasertib y placebo respectivamente. Durante el periodo de estudio hubo un 8,8% de desviaciones importantes del protocolo, la mayoría de los casos por la inclusión de pacientes

con algún tratamiento previo no permitido. Un 25% de las desviaciones se debieron a pacientes que recibieron menor dosis de la esperada.

Las características demográficas y basales de los pacientes incluidos, en general, son comparables entre los grupos y se reflejan en la figura 1. La población global del estudio tenía una mediana de edad de 58 años, e incluía un 30,7% de pacientes > 65 años, aunque tan solo un 7,1% de pacientes con 75 años o más. La mayoría de los pacientes eran mujeres (99,0%, tan solo se incluyeron 7 hombres), de raza blanca (57,5%) y asiática (26,7%). La mayoría de los pacientes presentaban un ECOG 0 (65,7%) y se encontraban en estado posmenopáusico (77,3%). Un 7,6% de los pacientes eran diabéticos un 9,6% en el brazo experimental y un 5,7% en el brazo control. Las características de la población alterada fueron similares a las de la población global y también fueron equiparables entre grupos. El estado metastásico de la enfermedad fue predominante (98,2%), siendo con mayor frecuencia metástasis óseas y musculoesqueléticas (73,0%), hepáticas (43,9%) y pulmonares (27,4%). La población con alteración en *PIK3CA/AKT1/PTEN* representó el 40,8% de la población ITT. Hubo un 15% de la población con un estado desconocido de estas alteraciones.

En cuanto a los tratamientos previos, la mayoría de los pacientes habían recibido inhibidores CDK 4/6 (70,1%). El 49,4% habían sido tratadas con quimioterapia en el contexto (neo)adyuvante y el 18,2% habían recibido quimioterapia en el contexto localmente avanzado/metastásico. Un 62,6% de las pacientes había recibido una línea previa para el tratamiento de la enfermedad avanzada o metastásica (incluyendo terapia endocrina y quimioterapia) y un 21,2% había recibido 2 terapias previas. Las terapias recibidas tras la finalización de los esquemas estudiados en este ensayo se resumen en la tabla 1. La mayor parte de las pacientes recibieron quimioterapia o terapias dirigidas.

Tabla 1. Tratamientos recibidos post-discontinuación en ambos brazos.

n (%)	Capivasertib+fulvestrant (n=355)	Placebo+fulvestrant (n=353)
Número total de pacientes	**238 (67,0)**	**264 (74,8)**
Quimioterapia	199 (56,1)	216 (61,2)
Terapia endocrina	98 (27,6)	107 (30,3)
Terapia dirigida	67 (18,9)	91 (25,8)
Terapia antiangiogénica	22 (6,2)	29 (8,2)
Inmunoterapia	9 (2,5)	3 (0,8)
Inhibidores PARP	3 (0,8)	8 (2,3)
Terapia biológica	4 (1,1)	4 (1,1)
Terapia experimental	2 (0,6)	1 (0,3)
Otros	4 (1,1)	3 (0,8)

Se plantearon tres análisis: un análisis primario para evaluar la SLP en las dos poblaciones el 15 de agosto de 2022 con una madurez de los datos del 77%, un análisis intermedio para evaluar la SG con un 56% de madurez y un análisis final de SG programado para mayo de 2025 cuando se alcance el 70% de la madurez. El análisis de SLP se realizó cuando hubo 551 eventos (530 progresiones y 21 muertes). Las censuras fueron mayores en el brazo de capivasertib (27,3% vs. 17,0%) aunque en el European Public Assessment Report (EPAR) no se indican los motivos de estas. En la tabla 2 se observan los resultados para la variable principal (SLP en población global y alterada). La mediana de SLP para la

población general fue 7,2 meses en el brazo de capivasertib frente a 3,6 meses en el brazo placebo (HR 0,60; IC95% 0,51-0,71; p<0,001). Resultados similares se encontraron para la población alterada con una mediana de 7,3 meses para capivasertib y 3,1 meses para placebo (HR 0,50; IC95% 0,38-0,65; p<0,001). En la figura 2 se pueden ver las curvas de Kaplan-Meier para la variable principal.

Figura 1. Características basales de la población de estudio (15)

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 2. Resultados para la variable principal en población global y población alterada (análisis intermedio).

	Población total		Población alterada (*PIK3CA/AKT1/PTEN*)	
Variable	**Capivasertib (n=355)**	**Placebo (n=353)**	**Capivasertib (n=155)**	**Placebo (n=134)**
Supervivencia libre de progresión (SLP)				
Eventos (progresión o muerte), n (%)	258 (72,7)	293 (83)	121 (78,1)	115 (85,8)
Progresión (RECIST)	249 (70,1)	281 (79,6)	115 (74,2)	108 (80,6)
Muerte	9 (2,5)	12 (3,4)	6 (3,9)	7 (5,2)
Duración SLP, meses				
Mediana (IC 95%)	7,2 (5,5; 7,4)	3,6 (2,8; 3,7)	7,3 (5,5;9,0)	3,1 (2,0;3,7)
Hazard ratio (IC 95%)	0,60 (0,51; 0,71)		0,50 (0,38;0,65)	
P-valor	<0,001		<0,001	
Tasa SLP % (IC 95%)				
A los 6 meses	51,8 (46,4;57,0)	32,0 (27,0;37,0)	53,4 (45,1;60,9)	29,6 (21,9;37,7)
A los 9 meses	40,9 (35,6;46,1)	24,4 (19,9;29,1)	42,0 (34,0;49,7)	21,6 (14,9;29,1)
A los 12 meses	28,5 (23,7; 33,5)	18,4 (14,4;22,8)	28,2 (21,2;35,6)	15,8 (10,0; 22,7)

El análisis intermedio de la variable secundaria SG en la población global se realizó cuando aún los datos eran inmaduros. En total hubo 195 muertes (87 en capivasertib frente a 108 en placebo). Debido al control de la multiplicidad se empleó un alfa pequeño en este análisis, por lo que los resultados deben considerarse exploratorios (no se puede descartar la hipótesis nula). La mediana de SG no se alcanzó en ningún grupo. La tasa de supervivencia a los 18 meses fue de 73,9 en capivasertib y de 65% en placebo y a los 24 meses de 64,3 vs.56,5% con HR 0,74 (IC95% 0,56-0,98). En la población alterada se observó un efecto similar, aunque con una menor precisión por el bajo número de eventos, con un HR 0,69 (IC95% 0,45-1,05). Sin embargo, en un análisis exploratorio de la población no alterada conocida (resultado negativo para las alteraciones en *PIK3CA/AKT1/PTEN* excluyendo a los pacientes sin resultado) no se encontró un efecto protector de capivasertib mostrando un HR 0,92 (IC95% 0,59-1,42). En la figura 3 se pueden ver las curvas KM del análisis intermedio de SG para las distintas poblaciones.

Como cabría esperar, la TRO también va en línea con estos resultados. En la población global un 22,9% en el brazo de capivasertib frente al 12,2% en el brazo de placebo, siendo este efecto más marcado en la población alterada (28,8% vs. 9,7%). También hubo diferencias en la SLP2 con una mediana de 14,7 meses frente a 12,5 meses para la población global y 15,5 meses frente a 10,8 para la población alterada. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en las variables de calidad de vida.

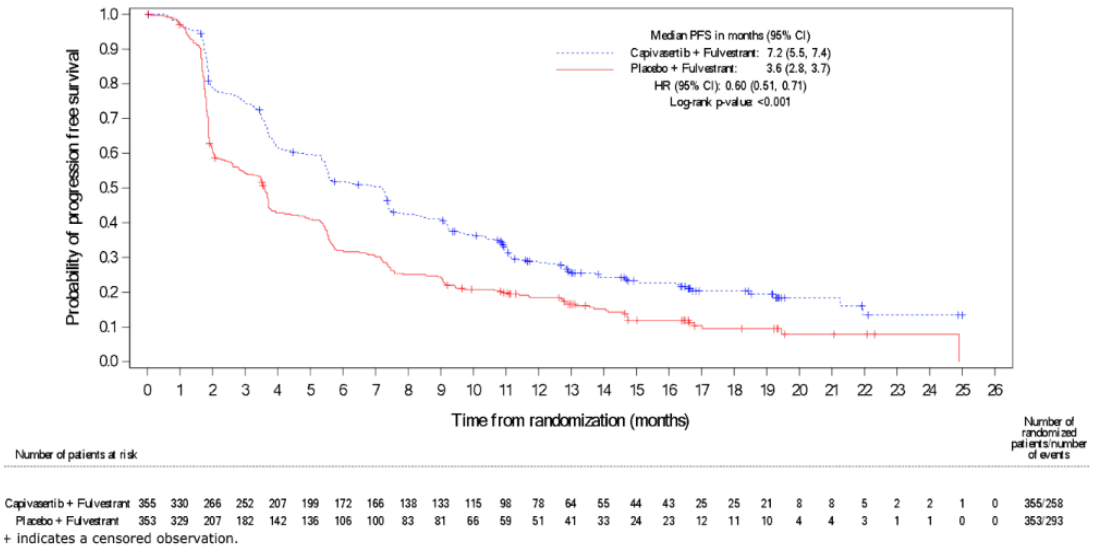
Análisis de sensibilidad y exploratorios.

Se realizaron 3 análisis de sensibilidad para evaluar el sesgo de tiempo de seguimiento (tiempo de medida el punto medio entre la progresión y la última evaluación RECIST v1.1), el sesgo de desgaste (se incluyeron pacientes censurados si progresaban o morían tras 2 visitas perdidas) y el de comprobación (revisión por BICR). Ninguno de los 3 análisis demostró diferencias con el análisis base.

También se realizaron análisis exploratorios en la población sin alteración en la vía *PIK3CA/AKT1/PTEN* conocida excluyendo a las pacientes que no tenían un resultado. En estos análisis se encontró que capivasertib no mostró diferencias en cuanto a la SLP ni la SG.

En el análisis por subgrupos (figura 4) también se observa que los efectos son consistentes en los grupos estratificados de metástasis hepáticas y uso previo de inhibidores de CDK4/6.

Figura 2. Curvas de KM para la variable principal (SLP). Población global (arriba) y población con alteración en la vía *PIK3CA/AKT1/PTEN* (abajo) (2).



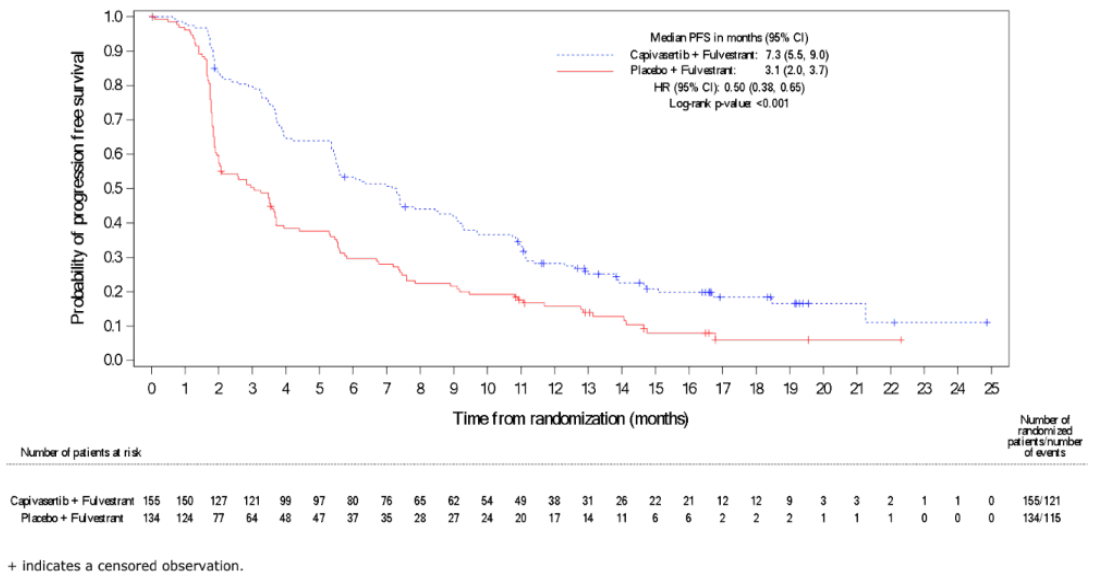
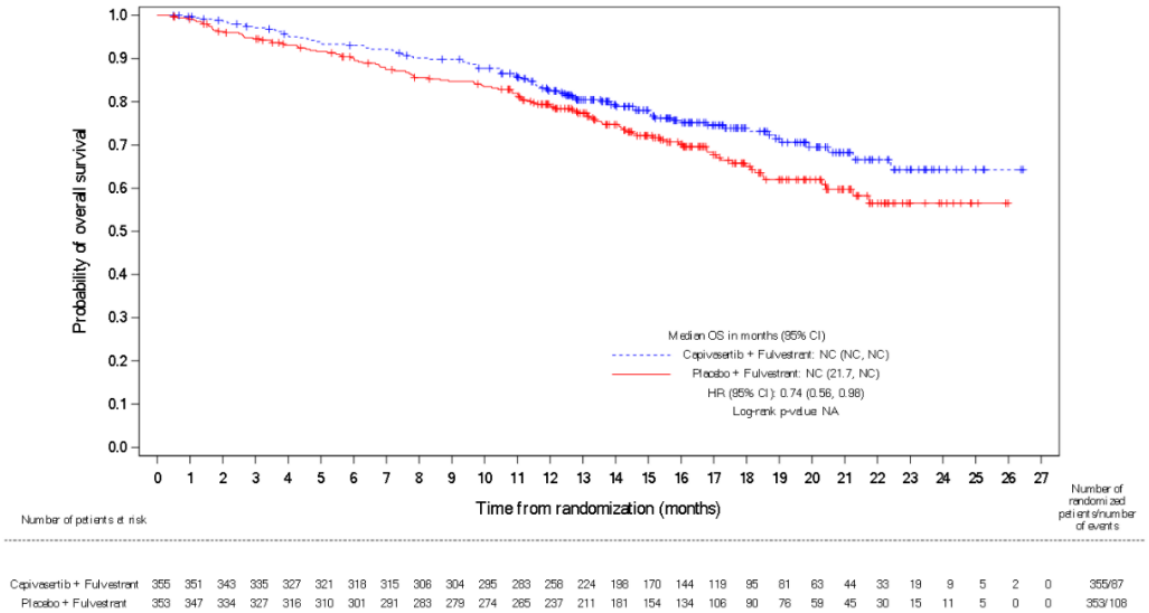


Figura 3. Curvas Kaplan-Meier de SG para la población global (arriba) y población alterada (abajo) (2).



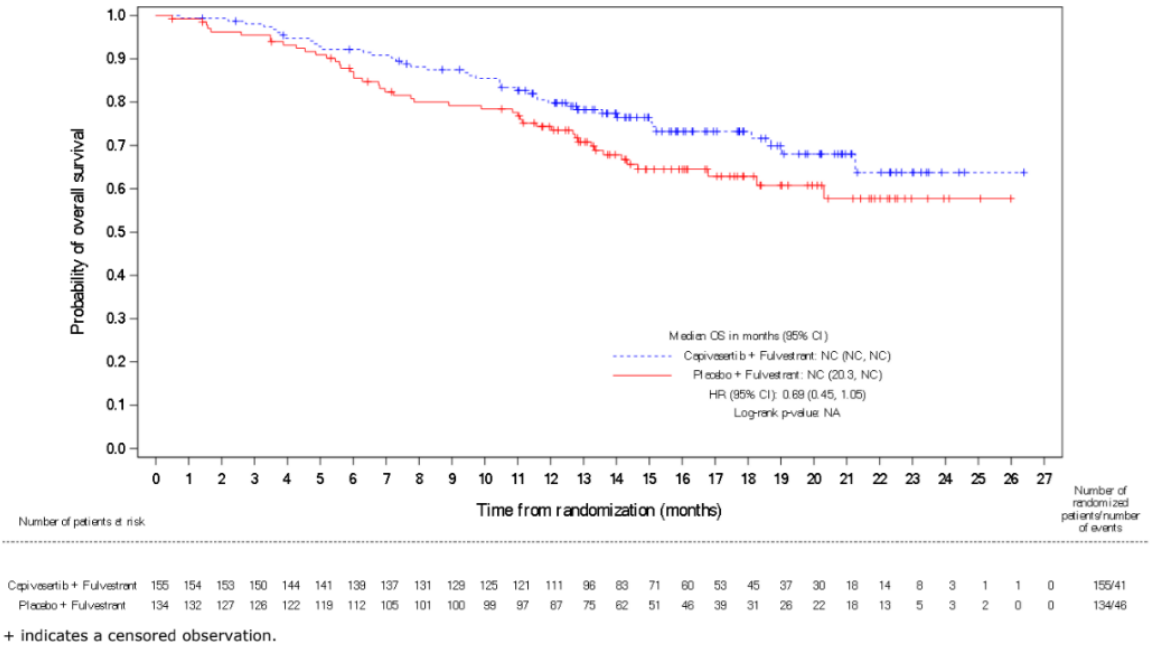
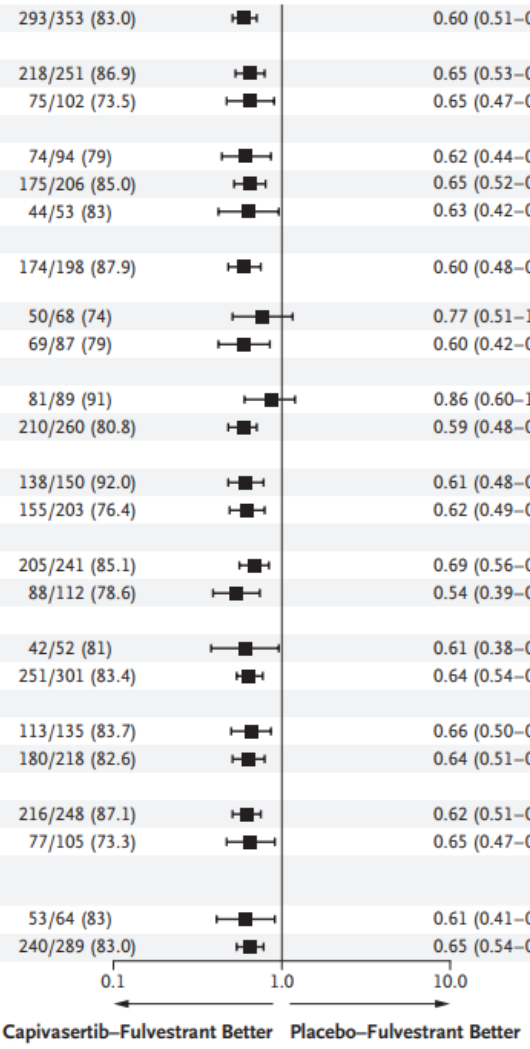


Figura 4. Análisis de subgrupos para SLP en población global (15)

Subgroup	Capivasertib–Fulvestrant	Placebo–Fulvestrant	Hazard Ratio (95% CI)
	no. of events/total no. (%)		
All patients	258/355 (72.7)	293/353 (83.0)	0.60 (0.51–0.71)
Age			
<65 yr	188/240 (78.3)	218/251 (86.9)	0.65 (0.53–0.79)
≥65 yr	70/115 (60.9)	75/102 (73.5)	0.65 (0.47–0.90)
Race			
Asian	61/95 (64)	74/94 (79)	0.62 (0.44–0.86)
White	152/201 (75.6)	175/206 (85.0)	0.65 (0.52–0.80)
Other	45/59 (76)	44/53 (83)	0.63 (0.42–0.96)
Region			
Australia, Canada, Israel, United States, or Western Europe	158/197 (80.2)	174/198 (87.9)	0.60 (0.48–0.75)
Eastern Europe, Latin America, or Russia	44/68 (65)	50/68 (74)	0.77 (0.51–1.16)
Asia	56/90 (62)	69/87 (79)	0.60 (0.42–0.85)
Menopausal status			
Pre- or perimenopause	54/65 (83)	81/89 (91)	0.86 (0.60–1.20)
Postmenopause	201/287 (70.0)	210/260 (80.8)	0.59 (0.48–0.71)
Liver metastases			
Yes	130/156 (83.3)	138/150 (92.0)	0.61 (0.48–0.78)
No	128/199 (64.3)	155/203 (76.4)	0.62 (0.49–0.79)
Visceral metastases			
Yes	185/237 (78.1)	205/241 (85.1)	0.69 (0.56–0.84)
No	73/118 (61.9)	88/112 (78.6)	0.54 (0.39–0.74)
Bone-only metastases			
Yes	32/51 (63)	42/52 (81)	0.61 (0.38–0.96)
No	226/304 (74.3)	251/301 (83.4)	0.64 (0.54–0.77)
Endocrine resistance			
Primary	96/127 (75.6)	113/135 (83.7)	0.66 (0.50–0.86)
Secondary	162/228 (71.1)	180/218 (82.6)	0.64 (0.51–0.79)
Previous use of CDK4/6 inhibitor			
Yes	194/248 (78.2)	216/248 (87.1)	0.62 (0.51–0.75)
No	64/107 (59.8)	77/105 (73.3)	0.65 (0.47–0.91)
Previous chemotherapy for locally advanced or metastatic disease			
Yes	48/65 (74)	53/64 (83)	0.61 (0.41–0.91)
No	210/290 (72.4)	240/289 (83.0)	0.65 (0.54–0.78)



Seguridad

La exposición fue mayor en el grupo de capivasertib que en el de placebo (5,42 meses vs. 3,58). La mediana de intensidad de dosis relativa también fue alta y similar en ambos grupos (93,8% capivasertib y 99,5% placebo). El tratamiento con capivasertib tuvo un mayor número de EA posiblemente atribuibles a capivasertib en la población global (89,6% frente 47,4%) que fue similar en la población alterada. Los EA de grado 3 o superior también fueron más frecuentes en el grupo de capivasertib (42,8% vs. 15,7%; diferencia del 27,1%). También hubo diferencias en los EA graves. En el grupo de capivasertib hubo un 16,1% de EA graves y un 8% en el grupo de placebo. También hubo 4 muertes en el brazo de capivasertib y 1 en placebo, sin que ninguna de las muertes fuera relacionadas con el tratamiento. Otro aspecto relevante de la seguridad es el número de discontinuaciones debidas a EA con una diferencia de más del 10% (13% en en el grupo de capivasetib frente al 2,3% en el grupo de placebo).

Los EA más comunes se pueden ver en la figura 5. Estos fueron de diarrea (72,4% vs. 20%), náuseas (34,6% vs. 15,4%), rash (22% vs. 4,3%) e hiperglucemia (16,3% vs. 3,7%). Los EA de grado 3 o superior fueron igualmente diarrea (9,3% vs. 0,3%), rash (12,1% vs. 0,3%) e hiperglucemia (2,3% vs. 0,3%; incluyendo un caso de cetoacidosis en el grupo de capivasterib).

Figura 5. Eventos adversos más frecuentes en la población de seguridad (15)

Table 2. Most Frequent Adverse Events in the Overall Population (Safety Population).*

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.

La diarrea fue un EA que llevó a la interrupción y a la disminución de dosis de capivasertib en aproximadamente un 10% y un 7,8% de los pacientes respectivamente. La mayor parte de los episodios pudo controlarse con fármacos antidiarreicos como loperamida y aparecieron al principio del tratamiento (pocos eventos tras el cuarto mes de tratamiento). En cuanto al rash, alrededor del 80% de los pacientes que lo experimentaron necesitó tratamiento para su control. Apareció generalmente en el primer ciclo y aunque en su mayoría se pudieron manejar con corticoides tópicos, un 25% de los pacientes requirió corticoides sistémicos. Además, un 4,5% de los pacientes abandonó el tratamiento con capivasertib debido a este EA.

Otro EA que puede afectar a la calidad de vida de los pacientes es la estomatitis. En general hubo un mayor número de casos de estomatitis en el brazo de capivasertib (20% vs. 5,7%) y casi siempre se experimentó en el primer ciclo. Sin embargo, tan solo un paciente abandonó el tratamiento debido a este EA y hubo pocos pacientes que redujeron la dosis por este motivo. Aproximadamente el 50% de los pacientes se trataron para la estomatitis y se recuperaron para la fecha del primer análisis.

También hubo un 3,1% de pacientes en el grupo de capivasertib que experimentó prolongación del intervalo QT de los cuales solo hubo un caso de taquicardia ventricular. En este sentido es importante recordar que los pacientes con patologías cardíacas clínicamente significativas fueron excluidos del ensayo pivotal, incluyendo pacientes con QTcF>470 ms.

Finalmente, en el grupo de capivasertib hubo 4 EAs con resultado de muerte y ninguna en el brazo control y estuvieron relacionadas con infarto agudo de miocardio, hemorragia cerebral, absceso hepático, neumonía aspirativa y sepsis. Ninguno de estos EAs se relacionó por los investigadores ni con capivasertib ni con fulvestrant.

Seguridad en grupos especiales

En el ensayo pivotal no hubo diferencias en cuanto a EA ni EA graves en función de la edad, si bien es verdad que no hubo más que 47 pacientes con edades entre 75 y 84 años y solo 2 con 85 años y más (Ver EPAR) (2).

El estado funcional ECOG/OMS no influyó en el número de EA, aunque sí hubo diferencias de EA graves entre los pacientes de ECOG ≥1 (22,1%) frente a los de ECOG 0 (12,3%). Además, hubo una mayor proporción de EA graves y de grado ≥3 en pacientes con peso inferior a 50 kg (25,7% y 54,3% respectivamente).

Por último, es importante hacer mención a la seguridad de los pacientes diabéticos tipo II incluidos en el ensayo (n=54). Pese a que eran pocos pacientes y que deben interpretarse con cuidado estos resultados, no se encontraron diferencias en lo que respecta a EA ni por antecedentes médicos de diabetes ni por control de la enfermedad (HbA1C < 6,5% vs. HbA1C ≥ 6,5%). Las incidencias de EA de grado ≥ 3 (66,7% frente a 41,6%) y de EA graves (28,6% frente a 15,4%) sí fueron mayores en el grupo de HbA1C ≥ 6,5% que en el grupo de HbA1C < 6,5% y también en el grupo de antecedentes médicos de diabetes (58,8% frente a 41,1% y 23,5% frente a 15,3%, respectivamente). De forma general la diabetes se manejó con metformina, aunque 10 pacientes necesitaron tratamiento con insulina.

Discusión

Los datos de eficacia y seguridad proporcionados por el ensayo pivotal CAPItello-291 demuestran para capivasertib un beneficio estadísticamente significativo en la covariable principal (SLP medida en la población global y en la alterada) con una ganancia mediana de 3,6 meses en la población global (HR=0,60; IC95%: 0,51-0,71) y de 4,2 meses en la población alterada (HR=0,50; IC95%: 0,38-0,65). Los datos de SG sugieren que no hay un efecto negativo en la supervivencia con el tratamiento con capivasertib frente a placebo y las curvas parecen separarse pronto en el tiempo. Sin embargo, estos datos son prematuros, basados en pocos eventos y por tanto con un intervalo de confianza muy amplio e impreciso que en el caso de la población alterada incluso supera el 1. Existe incertidumbre en si los efectos comprobados en SLP se trasladarán a una ganancia de supervivencia. En este sentido, existe evidencia sobre el bajo grado de correlación entre las variables SLP y SG (16). La SG tendrá que confirmarse en el análisis final previsto en el cuarto trimestre de 2025, ya que es posible que los efectos del fármaco sobre la mortalidad sean más notables durante la fase de tratamiento que en fases posteriores. Además, pese a que los EA y los EA grado ≥3 fueron más frecuentes en el grupo de capivasertib y generaron en torno a un 11% más de abandonos en este grupo, generalmente fueron manejables y cedieron con el tiempo. Para entender mejor los puntos relevantes de este ensayo es necesario realizar un análisis más detallado.

En primer lugar, el diseño del ensayo es el adecuado y esperable para la autorización de un nuevo medicamento. Los factores de interés estaban preespecificados y el análisis se estratificó en función de estos. Se trata de subgrupos relevantes puesto que responden a preguntas importantes para los clínicos, como son tanto la presencia o no de metástasis hepáticas como, sobre todo, el uso previo de inhibidores CDK4/6. Como veremos a continuación, será la población mayoritaria que nos vamos a encontrar en la práctica clínica habitual. Sin embargo, una cuestión poco entendible es que uno de los factores más relevantes para la indicación de este fármaco, como ha terminado siendo el estado de alteración en *PI3KCA/AKT/PTEN*, no fuera considerado un factor para la estratificación. Hubiera sido óptimo haber realizado un test prospectivo para poder estratificar y establecer diferencias entre pacientes con alteración en *PI3KCA/AKT/PTEN*. Dado que no se estratificó el análisis por este factor, las conclusiones del CHMP y la propuesta restrictiva de la indicación a esta población alterada se extrajeron del análisis exploratorio en la población sin alteración conocida. Este análisis sugería que no había beneficio en esta población y que el efecto en la población global era probablemente debido a la población alterada, lo cual está respaldado por el mecanismo de acción. Otro aspecto a considerar del diseño es que el cegamiento del ensayo podría haberse visto alterado por los EA tan característicos y frecuentes de capivasertib. Esto podría incrementar el riesgo de sesgo en cuanto a algunos EA y a la medición de SLP. Sin embargo, el análisis de sensibilidad de la SLP por el BICR confirmó los resultados medidos por los investigadores.

Las características demográficas de los pacientes incluidos en el ensayo eran similares en ambos brazos. Además, la población incluida en el ensayo representa bastante bien a la población que nos encontraremos en la práctica habitual. El ensayo incluyó a un 70,1% de pacientes que habían tenido un tratamiento previo con inhibidores de CDK4/6. En

nuestro medio y dado que los inhibidores CDK4/6 están disponibles y han demostrado un beneficio en SLP y SG (ribociclib), la mayor parte de los pacientes diagnosticados con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ER positivo y HER2 negativo serán tratados con ellos en primera línea, seguramente en una proporción incluso mayor al 70%. Esta es una diferencia notable con respecto al ensayo de alpelisib, fármaco con la diana *PIK3CA*, en el que solo se incluyeron a un 5,9% de pacientes que habían tenido como terapia previa un inhibidor CDK4/6 y por tanto su indicación terminó siendo tras terapia endocrina en monoterapia. (17) La inclusión de pacientes *naïve* puede introducir heterogeneidad, pero dado que en el análisis de subgrupos no se encontraron diferencias se puede concluir que capivasertib es una terapia con beneficios para pacientes que no hayan recibido previamente estos inhibidores, si bien esta información no resulta de mucha utilidad, puesto que en nuestro medio los pacientes *naïve* recibirán en su gran mayoría un inhibidor CDK4/6.

Sin embargo, existen algunas exclusiones del ensayo pivotal que merecen ser destacadas. Por ejemplo, no existen datos de eficacia ni de seguridad en pacientes con ECOG 2 o mayor. En el ensayo sólo se incluyeron 2 pacientes con un ECOG 2. Es posible que en nuestro medio nos encontremos una mayor proporción de pacientes en esta situación. Tampoco se incluyeron a pacientes diabéticos tipo I ni tipo II en tratamiento con terapia insulínica. Es por esto que en este grupo de pacientes habría que ser cautos a la hora de extrapolar los resultados, tanto de eficacia como de seguridad puesto que descompensaciones de la diabetes podrían llevar a potenciales EA y a abandonos de tratamiento con un efecto negativo en la supervivencia. Además, hubo pocos pacientes incluidos en el ensayo con una edad superior a 75 años (n=24 en el brazo de capivasertib) y ninguno de más de 85 años (sólo 2 en el brazo de placebo). También es importante recalcar que los pacientes que recibieron más de 2 líneas de terapia endocrina o más de 1 de quimioterapia en el entorno metastásico fueron excluidos del ensayo. Esto también tendría implicaciones en la selección de los pacientes candidatos a tratamiento, puesto que desconocemos si los efectos se mantienen en pacientes muy tratados o con varias líneas de quimioterapia. Por otro lado, aunque el número de hombres incluidos en el ensayo fue muy bajo, no hay motivos para pensar que la eficacia en este grupo será diferente que en las mujeres.

Uno de los puntos más discutibles del ensayo es la selección del comparador. Un 30% de la población del estudio *naïve* a inhibidores CDK4/6 se aleatorizó a recibir capivasertib+fulvestrant o placebo+fulvestrant. Placebo+fulvestrant es un comparador subóptimo y es difícil imaginar un escenario en el que a un paciente que no ha recibido un inhibidor CDK4/6 se le ofrezca una monoterapia con fulvestrant. El principal motivo de no haber recibido un inhibidor CDK4/6 en el ensayo fue que los pacientes no tuvieron acceso al mismo por no estar financiado, autorizado o por decisión de sus proveedores de salud. En este caso, lo ideal habría sido ofrecerles un comparador óptimo y acorde con las guías de práctica clínica actuales. Por otro lado, tampoco está totalmente justificado el comparador placebo+fulvestrant para los pacientes tratados previamente con inhibidores CDK4/6. En nuestro medio y según las guías de práctica clínica, a los pacientes se les ofrecería un tratamiento con everolimus+exemestano o bien alguna opción de quimioterapia o terapia dirigida. Es cierto que, aunque esto hubiera sido lo más cercano a la realidad, los beneficios de everolimus y la quimioterapia en este escenario son más modestos que en el caso de los inhibidores CDK4/6 en pacientes *naïve* (18,19).

Las variables de estudio se consideran adecuadas. Sin embargo, la variable más relevante para las pacientes es la SG, para la cual los resultados son aún inciertos. Recientemente, se ha publicado un estudio en el que los pacientes muestran sus preferencias por fármacos que demuestren una mejora en la supervivencia y por postponer la autorización de fármacos para alcanzar una evidencia más sólida en supervivencia (20). Además, hay algunas cuestiones relevantes a comentar. En el CAPItello-291 hubo un mayor número de censuras (mayor al 10%) en el brazo de capivasertib en comparación con el brazo de placebo. Es difícil conocer si esto puede haber supuesto un sesgo, puesto que no se indican los motivos de estas en el EPAR. También es reseñable que se censuraron a las pacientes que habían progresado o muerto tras 2 o más visitas perdidas. Estas censuras no están justificadas y sí podrían resultar en un sesgo, aunque el análisis de sensibilidad que incluyó los datos de estas censuras mostró resultados similares al análisis base.

El beneficio clínico añadido de capivasertib podría considerarse, en el momento actual y a falta de resultados finales de SG, modesto. De hecho, la escala ESMO-MCBS 1.1 otorga al fármaco según el formulario 2b una puntuación de 3, que se corresponde a un beneficio clínico moderado (21,22). Sin embargo, otra versión de esta escala como la del Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA) lo califica con una puntuación de 2 (23). Esto es porque la escala de AIHTA realiza un ajuste por toxicidad más exigente que la ESMO-MCBS 1.1 y en este caso, la existencia de más de un 10% de abandonos por EAs penaliza al fármaco en 1 punto. Tras realizar una búsqueda de otras escalas de beneficio clínico como Amelioration du Service Médical Rendu (ASMR) del Haute Autorité de Santé (HAS) y del Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWIG) no estaban disponibles. En el caso del HAS, la financiación del fármaco fue rechazada en base a la existencia de otras alternativas terapéuticas y a las limitaciones del ensayo previamente comentadas, principalmente la falta de un comparador óptimo y los datos aún inmaduros de SG (24).

No se encontró ninguna comparación indirecta o metaanálisis en red que incluyera al ensayo CAPItello-291. En el informe de la Canada's Drug Agency (CDA-AMC) se menciona que el solicitante aportó un metaanálisis en red. Sin embargo, los autores del informe concluyen que dadas las limitaciones de esta no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre la eficacia comparada con otros comparadores relevantes como everolimus+exemestano o capecitabina.

Teniendo en cuenta lo comentado anteriormente hay que responder a la pregunta de en qué escenario el fármaco es más beneficioso para los pacientes. La indicación finalmente adoptada por el CHMP es "TRUQAP está indicado en combinación con fulvestrant para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ER positivo y HER2 negativo con una o más alteraciones *PIK3CA/AKT1/PTEN* tras recurrencia o progresión durante o después de un tratamiento endocrino". El perfil de los pacientes candidatos a tratamiento con capivasertib en combinación con fulvestrant que más se ajusta a lo que hemos comentado a lo largo del IPT sería un paciente con un buen estado funcional (ECOG 0-1) que progresa a una primera línea de tratamiento endocrino junto con inhibidor de CDK4/6. Esta es la población mayoritaria en el ensayo pivotal (mayoría de pacientes con 1 línea previa de tratamiento y de tratamiento previo con un inhibidor CDK4/6). Es importante recordar que se considera una limitación del ensayo no haber seleccionado los inhibidores de CDK4/6 como comparador en los pacientes *naíve*. Además, no existen muchas razones para proponer un tratamiento de primera línea o de segunda línea con capivasertib+fulvestrant en pacientes que no hayan recibido un inhibidor de CDK4/6, salvo que éstos estén contraindicados o exista una razón objetiva para no utilizarlos. Como se ha comentado en la introducción, los inhibidores CDK4/6 han demostrado beneficios en SLP (palbociclib, abemaciclib y ribociclib) y en SG (abemaciclib y ribociclib) tanto en primera como en segunda línea de tratamiento endocrino. Si el paciente hubiera recibido en primera línea quimioterapia por diagnóstico de crisis visceral, también existen argumentos a favor de utilizar un inhibidor de CDK4/6 si la situación del paciente lo permitiera.

Es importante recalcar, que este posicionamiento se limita al uso previo de CDK4/6. En cuanto al beneficio comparado con el resto de opciones terapéuticas de segunda línea tras progresión a inhibidores CDK4/6, este no se puede establecer. Es decir, no conocemos si capivasertib es una mejor opción de tratamiento que everolimus+exemestano, capecitabina u otros agentes quimioterápicos puesto que no existen comparaciones directas y la poca evidencia indirecta que hay (CDA-AMC) no permite extraer conclusiones. Otra combinación que puede considerarse en caso de alteración en *PIK3CA* es alpelisib, aunque su indicación está restringida a pacientes que han progresado a una terapia endocrina en monoterapia, casos que, como hemos comentado, serán pocos puesto que casi siempre se ofrecerá un inhibidor CDK4/6 en primera línea de tratamiento. En este punto, capivasertib+fulvestrant se puede considerar una opción más de tratamiento respecto sin que se pueda establecer qué tratamiento debería ser prioritario. A la hora de seleccionar el tratamiento habría que considerar, por ejemplo, el perfil de EA, los tratamientos previos, y posibles contraindicaciones o situaciones especiales como si el paciente es diabético tipo I o II en tratamiento con insulina. Para estos últimos, otras opciones podrían considerarse más seguras. Por último, y no menos importante, hay que tener en

cuenta el posible efecto de las diferentes pautas de administración en el cumplimiento terapéutico. Es posible que capivasertib, con la pauta de 4 días de tratamiento y 3 de descanso pueda causar algún error de administración, sobre todo en pacientes ancianos, con bajo nivel cultural o sin apoyo social.

Conclusión

Capivasertib en combinación con fulvestrant para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ER positivo y HER2 negativo con una o más alteraciones *PIK3CA/AKT1/PTEN* tras recurrencia o progresión durante o después de un tratamiento endocrino ha demostrado ser superior a placebo en combinación con fulvestrant en términos de SLP, con una mediana de 7,3 meses frente a 3,1 meses (HR=0,50, IC95% (0,38-0,65)). Los datos de SG son aún inmaduros y necesitan ser confirmados en un análisis final. Por otro lado, no se ha demostrado un beneficio en la calidad de vida.

El perfil de toxicidad fue, en general, peor que el del comparador con un mayor porcentaje de EA y EA graves. Además, hubo más de un 10% de diferencia de abandonos de tratamiento debidos a EA. Pese a esto, los EA fueron manejables, aparecieron en los primeros ciclos y desaparecieron con el tiempo y tratamiento. Los más frecuentes fueron diarrea y rash. También es especialmente importante la hiperglucemia, sobre todo en pacientes diabéticos. Hay que recordar que los pacientes con comorbilidades cardíacas, en tratamiento con medicación que alargue el QT o los pacientes diabéticos tipo I y/o en terapia con insulina fueron excluidos del ensayo pivotal. Por lo tanto, no se dispone de información sobre el perfil de seguridad en estos pacientes.

Teniendo en cuenta el beneficio clínico, las limitaciones y otras opciones terapéuticas, capivasertib se presenta como una opción de tratamiento para pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con ER positivo y HER2 negativo con una o más alteraciones *PIK3CA/AKT1/PTEN* tras recurrencia o progresión durante o después de un tratamiento endocrino. Considerando el beneficio clínico demostrado por los inhibidores de CDK4/6, este primer tratamiento endocrino debería contener idealmente uno de ellos (palbociclib, ribociclib o abemaciclib). Dada la falta de evidencia directa e indirecta no es posible posicionar a capivasertib frente a otras opciones de tratamiento de segunda línea. Es por ello preciso seleccionar el tratamiento pensando en cuál beneficiará más a cada paciente. La estrategia debería contemplar la minimización de los EA según el perfil de toxicidad de cada fármaco teniendo en cuenta las preferencias del paciente, una vez esté convenientemente informado tanto de los beneficios como de los riesgos. También es importante recalcar que no existe evidencia del beneficio-riesgo de capivasertib en pacientes tratadas con más de 1 línea de quimioterapia o con más de 2 líneas de tratamiento endocrino en el entorno avanzado o metastásico y esta incertidumbre debería ser también tenida en cuenta a la hora de seleccionar el tratamiento.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Pelayo Nieto Gómez. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Santa Bárbara, Puertollano.

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

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

Anexo

Tabla 1. Comparación de capivasertib con las principales opciones terapéuticas disponibles en cáncer de mama RH+/HER2- metastático previamente tratado.

Nombre	Capivasertib (14) + fulvestrant (25)	Everolimus (26) +exemestano (27)	Alpelisib (28,29) +fulvestrant (25)	Capecitabina (30)	Inhibidores CDK4/6 (31,32,33) + fulvestrant (25) (si no se han utilizado previamente en primera línea)
Presentación	Comprimidos recubiertos con película/solución inyectable en jeringa precargada	Comprimidos/ solución inyectable en jeringa precargada	Comprimidos recubiertos con película/solución inyectable en jeringa precargada	Comprimidos recubiertos con película	Comprimidos o cápsulas según el fármaco
Posología	**Capivasertib**: 400 mg/12h durante 4 días seguidos de 3 días sin tratamiento. **Fulvestrant**: 500 mg/mes con una dosis adicional administrada 2 semanas después de la inicial.	**Everolimus**: 10 mg/24h **Exemestano**: 25 mg/24h	**Alpelisib**: 300 mg/24h **Fulvestrant**: 500 mg/mes con una dosis adicional administrada 2 semanas después de la inicial	1.250 mg/m^2/12h durante 14 días seguidos de 7 días sin tratamiento	**Abemaciclib**: 150 mg/12h de forma continua. **Palbociclib**: 125 mg/24h durante 21 días y 7 días de descanso. **Ribociclib**: 600 mg/24h durante 21 días y 7 días de descanso. **Fulvestrant**: 500 mg/mes con una dosis adicional administrada 2 semanas después de la inicial
Indicación aprobada en FT o no	Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico RE+ y HER2- con una o más alteraciones PIK3CA/AKT1/PTEN tras	Cáncer de mama avanzado, RE+, HER2-, en mujeres postmenopáusicas que no tengan una enfermedad visceral sintomática, después de recurrencia o progresión a un inhibidor de la aromatasa no esteroideo.	Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas y hombres, RE+, HER2-, con una mutación PIK3CA, tras progresión de la enfermedad después de	Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclinas	Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico RE+, HER2-, en combinación con fulvestrant en mujeres que hayan recibido hormonoterapia previa. En mujeres pre o perimenopáusicas la hormonoterapia se debe combinar con un agonista LHRH.

	recurrencia o progresión durante o después de un tratamiento endocrino		terapia endocrina en monoterapia		
Efectos adversos	**Muy frecuentes:** Diarrea (72,4%), rash (38%), hiperglucemia (16,3%), estomatitis (14,6%). **Abandonos de tratamiento debido a EA:** 13%	**Muy frecuentes:** Diarrea (30%), rash (36%), hiperglucemia (13%), estomatitis (35%), neumonitis (12%) **Abandonos de tratamiento debido a EA:** 19%	**Muy frecuentes:** Diarrea (58-64,6%), rash (31,5-54%), hiperglucemia (59,8-64%), estomatitis (25%), nausea (46,5%) **Abandonos de tratamiento debido a EA: 23-**25%	**Muy frecuentes:** Diarrea (>50%), síndrome mano-pie (50-60%), estomatitis (25%), vómitos (23-37%) **Abandonos de tratamiento debido a EA:** 25%	**Muy frecuentes:** Diarrea, neutropenia, fatiga, náuseas. **EA característicos:** Ribociclib prolonga el intervalo QTc. Abemaciclib, eventos tromboembólicos **Abandonos de tratamiento debido a EA:** 4,1% palbociclib, 11,9% abemaciclib y 7% ribociclib
Utilización de recursos	Tratamiento oral. No utilización extra de recursos. Fulvestrant es administrado vía IM por un profesional sanitario.	Tratamiento oral. No utilización extra de recursos.	Tratamiento oral. No utilización extra de recursos. Fulvestrant es administrado vía IM por un profesional sanitario.	Tratamiento oral. No utilización extra de recursos.	Tratamiento oral. No utilización extra de recursos
Otras características diferenciales	Indicado en hombres y mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas Tratamiento discontinuo	Indicado en mujeres postmenopáusicas Tratamiento continuo	Indicado en mujeres postmenopáusicas y hombres Tratamiento continuo	Indicado en pacientes de cáncer de mama Tratamiento discontinuo	Indicado en pacientes de cáncer de mama Tratamiento discontinuo (ribociclib y palbociclib) Tratamiento continuo (abemaciclib)

Referencias

1. Alcaide Lucena M, Rodríguez González CJ, de Reyes Lartategui S, Gallart Aragón T, Sánchez Barrón MT, García Rubio J, Torné PoyatosP. Clasificación actual del cáncer de mama. Implicación en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Cir Andal. 2021;32(2):155-59.

2. European Medicines Agency (EMA). EPAR Assessment report: Truqap (capivasertib). Disponible en: Truqap, capivasertib (europa.eu). (Acceso: 04/12/2024)

3. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. Disponible en: https:// www.redecan.org. (Acceso 04/12/2024)

4. Gabrielson M, Chiesa F, Behmer C et, al. Association of reproductive history with breast tissue characteristics and receptor status in the normal breast. Breast Cancer Res Treat 2018; 170:487– 497.

5. Lope V, Martín M, Castelló A, et al. Physical activity and breast cancer risk by pathological subtype. Gynecol Oncol. 2017;144(3):577-585.

6. Chacón López-Muñiz, J.I., de la Cruz Merino, L., Gavilá Gregori, J. et al. SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). Clin Transl Oncol 21, 31–45 (2019). https://doi.org/10.1007/s12094-018-02010-w

7. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitez S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J GynecolCancer2021;31(1):12-39.Disponible en: https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43129-1/fulltext

8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 6.2024. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. (Acceso: 04/12/2024).

9. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im SA, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, Ricke J, Robson M, Rugo HS, Saura C, Schmid P, Singer CF, Spanic T, Tolaney SM, Turner NC, Curigliano G, Loibl S, Paluch-Shimon S, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1475-1495. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34678411.

10. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, Rubovszky G, Yamashita T, Kaufman B, Lu YS, Inoue K, Pápai Z, Takahashi M, Ghaznawi F, Mills D, Kaper M, Miller M, Conte PF, Iwata H, Rugo HS. 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. 2021 Feb;32(2):208-217. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.011. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33246021.

11. Ciruelos EM, Rugo HS, Mayer IA, Levy C, Forget F, Delgado Mingorance JI, Safra T, Masuda N, Park YH, Juric D, Conte P, Campone M, Loibl S, Iwata H, Zhou X, Park J, Ridolfi A, Lorenzo I, André F. Patient-Reported Outcomes in Patients With PIK3CA-Mutated Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer From SOLAR-1. J Clin Oncol. 2021 Jun 20;39(18):2005-2015. doi: 10.1200/JCO.20.01139. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33780274; PMCID: PMC8210974.

12. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, Noguchi S, Perez A, Rugo HS, Deleu I, Burris HA 3rd, Provencher L, Neven P, Gnant M, Shtivelband M, Wu C, Fan J, Feng W, Taran T, Baselga J. 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. 2014 Dec;25(12):2357-2362. doi: 10.1093/annonc/mdu456. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25231953; PMCID: PMC6267855.

13. Campone M, Beck JT, Gnant M, Neven P, Pritchard KI, Bachelot T, Provencher L, Rugo HS, Piccart M, Hortobagyi GN, Nunzi M, Heng DY, Baselga J, Komorowski A, Noguchi S, Horiguchi J, Bennett L, Ziemiecki R, Zhang J, Cahana A, Taran T, Sahmoud T, Burris HA 3rd. Health-related quality of life and disease symptoms in postmenopausal women with HR(+), HER2(-) advanced breast cancer treated with everolimus plus exemestane versus exemestane monotherapy. Curr Med Res Opin. 2013 Nov;29(11):1463-73. doi: 10.1185/03007995.2013.836078. Epub 2013 Sep 4. PMID: 23962028.

14. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Truqap (capivasertib). Disponible en: Truqap, capivasertib(europa.eu). (Acceso: 07/12/2024)

15. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, Hu X, Jhaveri K, Krivorotko P, Loibl S, Morales Murillo S, Okera M, Park YH, Sohn J, Toi M, Tokunaga E, Yousef S, Zhukova L, de Bruin EC, Grinsted L, Schiavon G, Foxley A, Rugo HS; CAPItello-291 Study Group. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2023 Jun 1;388(22):2058-2070. doi: 10.1056/NEJMoa2214131. PMID: 37256976; PMCID: PMC11335038.

16. Prasad V, Kim C, Burotto M, Vandross A. The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology: A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses. JAMA Intern Med. 2015 Aug;175(8):1389-98. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2829. PMID: 26098871.

17. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu YS, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, Longin AS, Mills D, Wilke C, Hirawat S, Juric D; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904. PMID: 31091374.

18. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, Noguchi S, Perez A, Rugo HS, Deleu I, Burris HA 3rd, Provencher L, Neven P, Gnant M, Shtivelband M, Wu C, Fan J, Feng W, Taran T, Baselga J. 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. 2014 Dec;25(12):2357-2362. doi: 10.1093/annonc/mdu456. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25231953; PMCID: PMC6267855.

19. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnant M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwohl D, Hortobagyi GN. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012 Feb 9;366(6):520-9. doi: 10.1056/NEJMoa1109653. Epub 2011 Dec 7. PMID: 22149876; PMCID: PMC5705195.

20. Forrest R, Lagarde M, Aggarwal A, Naci H. Preferences for speed of access versus certainty of the survival benefit of new cancer drugs: a discrete choice experiment. Lancet Oncol. 2024 Dec;25(12):1635-1643. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00596-5. Epub 2024 Nov 18. PMID: 39571597.

21. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard JY, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol. 2017 Oct 1;28(10):2340-2366. doi: 10.1093/annonc/mdx310. PMID: 28945867.

22. European Society of Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS scorecard: Capivasertib. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-409-1 (Acceso: 15/12/2024)

23. Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA). Fact sheet of capivasertib. Disponible en: https://eprints.aihta.at/1516/1/Fact%20Sheet%20Nr.172.pdf (Acceso: 15/12/2024)

24. Haute Autorité Santé (HAS). TRUQAP (capivasertib) - cancer du sein. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/truqap_decision_et_avisct_ap345_2024-06-18_11-51-49_456.pdf (Acceso: 15/12/2024)

25. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Afultrant. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80254/FT_80254.html (Acceso: 17/12/2024)

26. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Afinitor. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09538004/FT_09538004.html (Acceso: 17/12/2024)

27. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Aromasil. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63029/FT_63029.html (Acceso: 17/12/2024)

28. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Piqray. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201455002/FT_1201455002.html (Acceso: 17/12/2024)

29. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz-Borrego M, Neven P, Park YH, Prat A, Bachelot T, Juric D, Turner N, Sophos N, Zarate JP, Arce C, Shen YM, Turner S, Kanakamedala H, Hsu WC, Chia S. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. Lancet Oncol. 2021 Apr;22(4):489-498. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00034-6. Erratum in: Lancet Oncol. 2021 May;22(5):e184. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00194-7. PMID: 33794206.

30. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Capecitabina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76109/FichaTecnica_76109.html#4.8 (Acceso: 17/12/2024)

31. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Ibrance. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161147003/FT_1161147003.html (Acceso: 13/01/2025)

32. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Kisqali. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171221001/FT_1171221001.html (Acceso: 13/01/2025)

33. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Verzenios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181307013/FT_1181307013.html (Acceso: 13/01/2025)