

## INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

### 1. TÍTULO

Informe SEOM de evaluación de Pembrolizumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente recurrente irresecable o metastásico que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.

### 2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

El presente informe se centra en la valoración de la indicación de Pembrolizumab (KEYTRUDA) en el tratamiento del cáncer de mama triple negativo (CMTN) localmente recurrente irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con un CPS (del inglés: *combined positive score*)  $\geq 10$  y que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica en combinación con quimioterapia.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos (esta segunda dosis de acuerdo con ficha técnica). La selección de las pacientes se hará en función de la expresión de PD-L1 (del inglés: *Programmed Death-ligand 1*) en tumor, utilizando como umbral de positividad una calificación CPS  $\geq 10$ .

Pembrolizumab en combinación con quimioterapia está aprobado por la EMA para la indicación recogida en este informe, recomendando un cambio en los términos de la autorización de la comercialización del medicamento previos (16 septiembre de 2021). La FDA otorgó la aprobación acelerada a pembrolizumab en combinación con quimioterapia para la indicación recogida en este informe a la par que aprobó el método diagnóstico complementario por IHQ de PD-L1 22C3 pharmDx (Dako North America, Inc.) para seleccionar pacientes con CMTN para el uso de pembrolizumab (13 Nnoviembre de 2020). El nivel de evidencia de ESMO ESMO-MCBS v1.1 score 3 (13 Diciembre de 2021) (1) está calculado en base a los datos publicados del primer análisis (2), si se tienen en cuenta los datos de supervivencia global (SG) comunicados posteriormente en el Congreso de ESMO 2021(3) el valor del score es de 4 pendiente de actualización.

Varias guías internacionales de práctica clínica, incluyendo las guías NCCN v2.2022 y la última versión de la guías ESMO (4) recomiendan su uso en primera línea de tratamiento como opción preferida para pacientes con CMTN y tumores PD-L1 positivos.

### 3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Junio de 2022

#### 4. INTRODUCCIÓN

Se estima que en 2022 serán diagnosticados 34.750 casos de cáncer de mama (CM) en España, siendo el cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres. La mortalidad total fue de 6.651 mujeres, y prevalencia estimada a los 5 años de 144.233 mujeres para 2020 (5). El 15-20% de los CM son triples negativos, caracterizados por la ausencia de expresión de receptores hormonales (estrógenos y progesterona,  $\leq 1\%$ ) y de sobreexpresión de HER2 (también definido por falta de amplificación por -ISH) (6), pero el CMTN es un subgrupo biológicamente heterogéneo (7). Según los subtipos intrínsecos los tumores basales son los que presentan mayor solapamiento con el subtipo de CMTN, así 50-75% de los CMTN son basales y aproximadamente el 80% de los tumores basales son triples negativos (8,9). Posteriormente se ha profundizado en esta entidad desde el punto de vista genómico, transcriptómico, proteómico, epigenómico y del microambiente tumoral dando lugar a distintas clasificaciones con potenciales implicaciones terapéuticas futuras (10–12).

Globalmente el CMTN presenta tasas más altas de recaída, mayor potencial metastásico y una supervivencia más corta que otros subtipos de CM (13,14). La supervivencia de las pacientes diagnosticadas de CMTN varía entre 91% a 5 años para las pacientes diagnosticadas en estadios localizados al 12% para las pacientes diagnosticadas con enfermedad a distancia (77% combinando todos los estadios según datos del SEER) (15,16). En cuanto al patrón de recaída, el riesgo de cualquier recurrencia aumenta bruscamente desde el diagnóstico, alcanza su cénit entre 1 y 3 años y disminuye a partir de entonces (14), siendo las principales localizaciones metastásicas el SNC, pulmón e hígado (13).

Los avances en el conocimiento de la biología del CMTN y la consideración del dinamismo de la relación entre el tumor y su microambiente (12), hacen que emerjan nuevas dianas terapéuticas en el tradicional algoritmo tratamiento basado en quimioterapia. Por un lado, las mujeres portadoras de mutaciones germinales en BRCA (gBRCAmut) tienen mayor riesgo de desarrollar CMTN (6,17) y disponemos de terapias como los inhibidores de PARP aprobados en enfermedad avanzada (18,19) y con datos positivos en enfermedad precoz de alto riesgo (20) en este contexto. Por otro lado, la expresión de PD-L1 puede representar un freno inmunológico a las respuestas inmunes antitumorales o una estrategia de evasión inmune del tumor. PD-L1 es un biomarcador predictivo imperfecto, y con resultados contradictorios como biomarcador pronóstico. En general, su expresión es más común en los subtipos TNBC y HER2-positivo (21), y se ha correlacionado con beneficio de atezolizumab (22) y pembrolizumab (2) en CMTN avanzado. La evaluación de PD-L1 no se recomienda por el momento en pacientes con enfermedad precoz (21).

De acuerdo con la última versión de las guías ESMO (4) para el manejo del CMTN metastásico, el primer paso para establecer el plan de tratamiento pasa por el análisis de biomarcadores, PD-L1 en tumor y la determinación de la presencia de gBRCA1/2mut. En función de ello, y considerando la disponibilidad y acceso a fármacos en cada contexto, se plantean como opciones de terapia dirigida por biomarcador los inhibidores de PARP (ESMO\_MCSB 4, recomendación IA) o la quimioterapia (basada en platinos como primera opción, recomendación IA) para pacientes portadoras gBRCAmut. En pacientes con tumores PD-L1 positivos se plantea el uso de atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel (ESMO\_MCBS 3; recomendación IIA) o pembrolizumab y quimioterapia (ESMO\_MCBS 3, recomendación IA) (objeto del presente informe de evaluación). En caso de presentar negatividad para ambos marcadores las opciones se centran en

diferentes regímenes de quimioterapia, en monoterapia o combinación, manteniéndose como alternativa la opción terapéutica de combinación de taxanos o capecitabina con bevacizumab en esta población. La evidencia que soporta el uso de quimioterapia en este contexto deriva en su mayoría de estudios no seleccionados por subtipo tumoral que se aplican al subtipo de CMTN.

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de las pacientes con CMTN avanzado en primera línea según datos del análisis conjunto de los estudios fase 3 aleatorizados E2100, AVADO y RIBBON-1 (23) está entre 8,1 y 5,4 meses con y sin bevacizumab respectivamente (correspondiendo con una mediana de SG de 18,9 a 17,5 meses). En la misma línea, las pacientes incluidas en el estudio fase III de iniparib en combinación con carboplatino y gemcitabina (24) presentaron una mediana de SLP entre 5,6 y 4,6 meses con y sin iniparib respectivamente (mediana de SG de 13,9 y 12,3 meses). La combinación de cisplatino y gemcitabina obtuvo por su parte una mediana de SLP de 7,73 meses frente a los 6,47 meses de la combinación de paclitaxel y gemcitabina en el estudio CBCSG006 en población asiática (25), mientras que en el estudio TNT (26) donde las pacientes recibieron docetaxel o carboplatino en monoterapia la mediana de SLP fue de 4,4 vs 3,1 meses respectivamente. Los datos procedentes del registro poblacional francés ESME (2008-2016) (27), con un 14,3% de pacientes con CMTN avanzado, apuntan una mediana de SLP de 4,8 meses (mediana de SG de 14,8 meses) en vida real con la terapia estándar según práctica habitual. Estos datos ponen de manifiesto la necesidad existente de alternativas terapéuticas eficaces en primera línea de tratamiento para pacientes con CMTN avanzado.

Es importante destacar que la mayoría de las pacientes con CMTN avanzado son recaídas de estadios inicialmente I a III. Se plantea el tratamiento adyuvante con quimioterapia en este subgrupo de pacientes en estadios I a partir de T1b, siendo la quimioterapia neoadyuvante de elección en estadios II o III de acuerdo con las recomendaciones de manejo internacionales (28). El tratamiento adyuvante post-neoadyuvante basado en capecitabina en las pacientes con enfermedad residual también forma parte del algoritmo de manejo de la enfermedad precoz (29), de modo que las pacientes en primera línea de enfermedad avanzada pueden estar pre-tratadas con varios tipos de quimioterapia (antraciclinas, taxanos, platinos y capecitabina) en el escenario precoz.

La SG es el criterio estándar para evaluar los efectos del tratamiento antitumoral, si bien la SLP se ha empleado como objetivo subrogado de la supervivencia (30) para la aprobación acelerada y tradicional por parte de las agencias reguladoras (31). Ambos parámetros han sido considerados en la valoración de la eficacia de pembrolizumab (KEYTRUDA) en combinación con quimioterapia para el tratamiento del CMTN localmente recurrente irreseccable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con un CPS  $\geq 10$  y que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica en el estudio KEYNOTE-355 (2). De acuerdo con la ficha técnica (32), pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (tipo inmunoglobulina IgG4 kappa), que se une al PD-1 y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T implicado en el control de la respuesta inmune, así potencia las respuestas de las células T, mediante el bloqueo de PD-1 (unido a PD-L1 y PD-L2) que se expresan en las células presentadoras de antígenos, en células tumorales y otras células en el microambiente. Actualmente pembrolizumab cuenta con indicación terapéutica en melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma de Hodgkin, carcinoma urotelial, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello,

carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, carcinoma de esófago y cáncer de endometrio según la EMA.

## 5. EFICACIA

La indicación de pembrolizumab revisada en este informe se basa en los resultados del ensayo clínico fase III KEYNOTE-355 (2,3). Como apoyo se incluyeron en el expediente evaluado por la EMA los datos de seguridad de los estudios KEYNOTE-119 (33), KEYNOTE-086 (34,35) y KEYNOTE-012 (36).

El estudio KEYNOTE-355 es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que se evaluó la eficacia de la combinación de pembrolizumab con quimioterapia (paclitaxel, nab-paclitaxel o carboplatino y gemcitabina). Se incluyeron pacientes (varón y mujer) con CMTN localmente recurrente irreseccable no tratable con intención curativa o metastásico independientemente de la expresión de PD-L1 no previamente tratados con quimioterapia en el escenario avanzado. Para las pacientes con recaídas de CM estadios I-III debían pasar  $\geq 6$  meses desde el final del tratamiento con intención curativa hasta la primera recaída documentada y de cara a la elección del tipo de quimioterapia se podrían retratar con el mismo tipo de quimioterapia si transcurrieron  $\geq 12$  meses de este. Era preciso haber recibido tratamiento con antraciclinas en el escenario (neo)adyuvante siempre que no estuvieran contraindicadas o no se consideraran la mejor opción terapéutica. Asimismo, las pacientes debían mantener un estado funcional (escala ECOG) de 0 o 1 y una adecuada función. Se excluyeron del estudio las pacientes con enfermedad autoinmune activa que hubieran precisado tratamiento sistémico dentro de los 2 años previos (salvo terapia de sustitución hormonal), con diagnóstico de inmunodeficiencia o en tratamiento con corticosteroides sistémicos en los 7 días pre-aleatorización, y con enfermedad intersticial pulmonar, tuberculosis activa, historia de VIH o hepatitis B activa. Las pacientes con enfermedad en SNC activa y/o carcinomatosis meníngea no pudieron participar en el estudio salvo que las metástasis cerebrales hubieran sido previamente tratadas (excepto con quimioterapia) y estuvieran radiológicamente estables. El protocolo especificaba que aquellas pacientes inicialmente diagnosticadas de CM receptor hormonal positivo y/o HER2-positivo precisaban confirmación central de CMTN en una biopsia de la recurrencia local o distante.

Se consideraron factores de estratificación el tratamiento de quimioterapia (paclitaxel o nab-paclitaxel frente a gemcitabina y carboplatino), la expresión tumoral de PD-L1 (CPS  $\geq 1$  frente a CPS  $< 1$ ) y el tratamiento previo con la misma clase de quimioterapia en el contexto (neo)adyuvante (sí frente a no). Las pacientes fueron aleatorizadas (2:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento intravenoso (i.v):

- Pembrolizumab 200 mg día 1 cada 3 semanas en combinación con nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 cada 28 días; o paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 cada 28 días; o gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino AUC 2 mg/ml/min días 1 y 8 cada 21 días.
- Placebo día 1 cada 3 semanas en combinación con nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 cada 28 días; o paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 cada 28 días; o gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino AUC 2 mg/ml/min días 1 y 8 cada 21 días.

El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad definida por los criterios RECIST 1.1, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 35 administraciones (2 años) de pembrolizumab/placebo. La quimioterapia podía continuar a criterio del investigador. Se permitió la administración de pembrolizumab más allá de la progresión de la enfermedad

definida según los criterios irRECIST si la paciente estaba clínicamente estable, no hubo aumento adicional de la carga tumoral en la prueba de imagen confirmatoria y el investigador consideraba que continuaba obteniendo beneficio clínico previa consulta con el promotor. Las pacientes que lograron respuesta completa (RC) pudieron discontinuar pembrolizumab/placebo tras al menos 2 administraciones adicionales más allá de la fecha de la RC y al menos tras 8 administraciones totales de pembrolizumab/placebo. La evaluación radiológica se realizó a las semanas 8, 16 y 24, cada 9 semanas en el primer año y posteriormente cada 12 semanas.

Se incluyeron 847 pacientes en el estudio, reclutadas en 209 centros, pertenecientes a 29 países, 566 pacientes fueron aleatorizadas a la rama experimental de pembrolizumab y quimioterapia y 281 a la rama control de placebo y quimioterapia.

En el momento del cierre final de la base de datos, de acuerdo con la comunicación en ESMO 2021 (3), 778 (92.3%) pacientes habían discontinuado tratamiento, 514 en el brazo de pembrolizumab más quimioterapia y 264 en el brazo control. La razón más frecuente de discontinuación en ambas ramas del estudio fue la progresión de la enfermedad. Las principales características de la población en la población por intención de tratar (ITT) (2) indican una mediana de edad de 53 años en ambos grupos, con un 59% vs 62% de las pacientes con ECOG 0 en los brazos experimental y control respectivamente. Las características basales demográficas, de la enfermedad y en cuanto a factores pronósticos estuvieron equilibradas. 2/3 de las pacientes fueron postmenopáusicas, solo el 2% vs 4% tenían recurrencias locales irsecables y el 55% vs 59% de las pacientes tenían 0-2 localizaciones metastásicas, principalmente ganglionares (74% vs 73%), pulmonares (57% vs 58%), hepáticas (30% vs 28%) y ósea (30% vs 30%). Casi el 30% de las pacientes incluidas fueron diagnosticadas con enfermedad *de novo* metastásica en ambos grupos y el intervalo libre de enfermedad fue mayoritariamente  $\geq 12$  meses (47,7% vs 52,3%, en el grupo experimental vs control respectivamente). La mayoría de las pacientes habían recibido tratamiento con (neo)adyuvancia (63% vs 64%) basado fundamentalmente en antraciclinas y/o taxanos (56% vs 55% y 51% vs 56% respectivamente en los brazos experimental y control). El 45% de las pacientes recibieron tratamiento quimioterápico basado en taxanos y el 55% la combinación de carboplatino y gemcitabina, si bien el 78% de las pacientes no habían recibido previamente quimioterapia del mismo tipo.

En el estudio KEYNOTE-355 se determinó la expresión basal de PD-L1 en muestras tumorales de archivo o recientemente obtenidas en un laboratorio central utilizando el test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent Technologies, Carpinteria, CA, USA) y caracterizado utilizando la puntuación combinada positiva (CPS). Las pacientes eran elegibles para el estudio independientemente del estado de PD-L1. 636 (75%) tenían tumores que expresaban PD-L1 con un CPS  $\geq 1$  y 323 (38%) tenían una expresión tumoral de PD-L1 con una CPS  $\geq 10$ . Con respecto a las características basales de las 323 pacientes con expresión tumoral de PD-L1 con CPS  $\geq 10$  fueron: mediana de edad de 53 años; 20% de 65 años o más; 69% de raza blanca, 20% de raza asiática y 5% de raza negra; un estado funcional ECOG 0 (61%); el 67% eran posmenopáusicas; el 3% tenían antecedentes de metástasis cerebrales y el 20% tenían un intervalo libre de enfermedad  $< 12$  meses (2). Es importante señalar que el protocolo original determinó el punto de corte para definir la positividad de PD-L1 en CPS  $\geq 1$ , y el umbral más alto CPS  $\geq 10$  se incluyó en la enmienda 5 (octubre de 2019) una vez había tenido lugar el IA1, incluyéndose a las pacientes con PD-L1 CPS  $\geq 10$  en el plan de análisis primario. Sin embargo, esta decisión se tomó en base a los resultados externos de los estudios KEYNOTE-119 (33) e IMpassion130 (22).

Dentro de los biomarcadores predictivos de respuesta a inmunoterapia con ICIs, la expresión de PD-L1 por inmunohistoquímica es uno de los más establecidos, sin embargo, tiene limitaciones en su aplicación e interpretación (21), y son precisos nuevos biomarcadores que nos ayuden a optimizar la selección de estas pacientes. Al menos hay 4 clones de anticuerpos anti-PD-L1 que se utilizan comúnmente para evaluar muestras de tumores con inmunohistoquímica: SP142, SP263, 22C3 y 28-8. El criterio de puntuación para determinar el estado de PD-L1 en CMTN con SP142 se calcula mediante el porcentaje de área del tumor infiltrado con células inmunes PD-L1 positivas/área total del tumor, niveles de IC%  $\geq 1$  se consideran PD-L1 positivos para indicar el uso del anticuerpo anti-PD-L1 atezolizumab. Esto es diferente de la evaluación combinada (CPS) que representa el % de número de células que expresan PD-L1 en el tumor (incluyendo células tumorales e inmunes) /número total de células en el tumor, un CPS  $\geq 10$  se considera PD-L1 positivo y el punto de corte adecuado para indicar el uso de pembrolizumab. Ambos ensayos no son equivalentes en la selección de pacientes (37,38). Entre los biomarcadores más estudiados hasta la fecha en CM, más allá de la PD-L1, destacan los linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), la carga mutacional tumoral (TMB), los déficits en la reparación del DNA o inestabilidad de microsatélites, o determinadas firmas de expresión génica y biomarcadores plasmáticos (39).

El estudio KEYNOTE-355 se diseñó con una parte 1 de aproximadamente 30 pacientes parcialmente aleatorizadas a pembrolizumab con paclitaxel, nab-paclitaxel o carboplatino/gemcitabina en la que se evaluó seguridad y tolerabilidad y una parte 2 en la que se definieron los objetivos primarios del estudio para evaluar eficacia que fueron la SLP y la SG. La evaluación de la SLP se basó en los criterios RECIST v1.1 medidos en todos los pacientes a través de un servicio externo independiente y ciego. Tanto la SLP como la SG se evaluaron en las poblaciones de pacientes diferenciadas en función de la expresión de PD-L1 tumoral: CPS  $\geq 10$ , CPS  $\geq 1$  y la población por intención de tratar (ITT). Como variables secundarias se incluyeron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta (DoR) y la tasa de control de la enfermedad (TCE). También formaban parte de los objetivos secundarios el perfil de seguridad, tolerabilidad y la evaluación de la calidad de vida (cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-BR23). El estudio cumpliría el objetivo primario si la combinación de pembrolizumab y quimioterapia obtenía valores superiores a los de placebo y quimioterapia en cualquiera de las dos variables analizadas (SLP o SG) y en cualquiera de los grupos analizados según la expresión tumoral de PD-L1 (CPS  $\geq 1$  o CPS  $\geq 10$ ) en cualquiera de los análisis intermedios (o análisis final para el caso de SG). Las pacientes de la parte 1 y la parte 2 se analizaron por separado de acuerdo con el protocolo.

El análisis definitivo de **SLP** (covariable principal) fue el segundo análisis interino (IA2, fecha corte 11 de diciembre de 2019) (2) se llevó a cabo con una mediana de seguimiento de 25,9 meses en el brazo de pembrolizumab-quimioterapia y 26,3 meses en el control. Pembrolizumab en combinación con quimioterapia en pacientes con tumores PD-L1 positivos (CPS  $\geq 10$ ) demostró un beneficio estadísticamente significativo en SLP con una reducción del riesgo de progresión o muerte del 35% con respecto brazo control (HR=0,65; IC95% 0,49-0,86; p=0,0012 cruzando el umbral pre-especificado de 0,00411) y una diferencia en la mediana de SLP sobre el brazo control de 4,1 meses (9,7 vs 5,6). Las curvas de SLP se solapan los 3 primeros meses con una separación posterior, observándose una diferencia absoluta de más de un 15% de pacientes vivas y libres de progresión (65,0% vs 46,9%) que se mantiene a los 12 meses (39,1% vs 23,0% de eventos). Los datos de SLP en el análisis final son coherentes. El efecto del tratamiento con pembrolizumab aumenta a medida que la expresión de PD-L1 aumenta, dentro de las pacientes con tumores PD-L1 positivos (CPS  $\geq 10$ ) el beneficio de la combinación de

quimioterapia con pembrolizumab en SLP fue consistente en los subgrupos predefinidos, según el intervalo libre de enfermedad, el HR en pacientes con recaídas precoces (ILE <12 meses) de 1,00 debe considerarse con precaución dado el pequeño tamaño muestral de este subgrupo (aproximadamente 20% de la población). Adicionalmente, en SABCS 2020 se comunicaron los datos de SLP en función del tipo de quimioterapia utilizado (IA2). De modo descriptivo, para las pacientes con tumores PD-L1 positivos (CPS  $\geq 10$ ) el beneficio en SLP se estimó globalmente en un HR=0,65 (IC95% 0,49-0,86), con nab-paclitaxel HR=0,57 (IC95% 0,34-0,95), con paclitaxel HR=0,33 (IC95% 0,14-0,76) y con gemcitabina-carboplatino HR=0,77 (IC95% 0,53-1,11). Es importante destacar que, si bien este análisis estaba pre-especificado, el estudio no estaba potenciado para comparar la eficacia entre distintos regímenes de tratamiento y deben ser interpretados con cautela.

El análisis definitivo de **SG** (covariable principal) fue el análisis final (FA, fecha de corte 15 de junio de 2021) (3) se llevó a cabo con una mediana de seguimiento de 44,0 meses en el brazo de pembrolizumab-quimioterapia y 44,4 meses en el control. La combinación de pembrolizumab y quimioterapia demostró mejorar la supervivencia en el grupo de pacientes con tumores PD-L1 positivos (CPS $\geq 10$ ), reduciendo el riesgo de muerte un 27% (HR=0,73; IC95% 0,55-0,95; p=0,0093 cruzando el umbral pre-especificado de 0,0113). En este grupo de pacientes (CPS $\geq 10$ ), las curvas de Kaplan Meier para la SG se separan aproximadamente a partir de los 6 meses, mostrando tasas de SG en los meses 18 y 24 de 58,3% vs 44,7% y 48,2% vs 34,0%, respectivamente, más de un 10% adicional de pacientes vivas en el brazo experimental que recibió pembrolizumab. La diferencia en medianas de SG fue de 6,9 meses (23,0 vs 16,1 meses). La mayoría de los subgrupos especificados en el protocolo mostraron un beneficio consistente a favor de la rama con pembrolizumab, independientemente del régimen de quimioterapia y tratamiento previo, tomando con precaución la interpretación de subgrupos pequeños como las recaídas precoces o determinadas regiones geográficas.

Los objetivos secundarios indicativos de respuesta al tratamiento apoyan numéricamente los datos de eficacia de las variables principales. Así la **TRO** para pacientes con tumores PD-L1 positivos (CPS  $\geq 10$ ) era de 52,7% vs 40,8% (p=0,0213) en los brazos experimental y control respectivamente, la **TCE** era de 65,0% vs 54,4% y la mediana de **duración de la respuesta** de 12,8 (1,6<sup>+</sup>-45,9<sup>+</sup>) vs 7,3 (1,5-46,6<sup>+</sup>) meses según los datos actualizados del análisis final (3,40). El análisis formal de la TRO se realizó en el IA1 mostrado en la tabla a continuación (41).

	PD-L1 CPS $\geq 10$	PD-L1 CPS $\geq 1$	ITT
<b>SLP (IA2) (HR, p-valor y mediana, meses)</b>	HR=0,65; p=0,0012* mSLP: 9,7 vs 5,6	HR=0,74; p=0,0014 mSLP: 7,6 vs 5,6	HR=0,82 mSLP: 7,5 vs 5,6
<b>SLP (final) (HR, p-valor y mediana, meses)</b>	HR=0,66; p=0,0018 mSLP: 9,7 vs 5,6	HR=0,75 mSLP: 7,6 vs 5,6	HR=0,82 mSLP: 7,5 vs 5,6
<b>SG (final) (HR, p-valor y mediana, meses)</b>	HR=0,73; p=0,0093* mSG: 23,0 vs 16,1	HR=0,86; p=0,0563 mSG: 17,6 vs 16,0	HR=0,89 mSG: 17,2 vs 15,5
<b>TRO (%)</b>	53,2% vs 39,8%, p=0,0115	45,2% vs 37,9%	41,0% vs 35,9%

<b>DoR (meses)</b>	19,3 vs 7,3	10,1 vs 6,5	10,1 vs 6,4
<b>TCE (%)</b>	65,0% vs 54,4%	58,6% vs 53,6%	56,0% vs 51,6%

En resumen, los resultados de la IA2 (análisis final para la SLP, provisional para la SG), la SLP en la población de CPS $\geq$ 10 fue el único criterio de valoración que alcanzó significación estadística. La SG en CPS $\geq$ 10, así como la SLP y la SG en CPS $\geq$ 1 no cruzaron el límite de eficacia pre-especificado en el IA2, tampoco la SLP ni la SG en la población ITT se probaron estadísticamente en la IA2 según la estrategia de análisis estadístico pre-especificada. Sin embargo, la ventaja estadísticamente significativa y clínicamente relevante en SG en el FA apoya los datos positivos de SLP en la población de CPS  $\geq$ 10.

El subanálisis comunicado posteriormente en SABCS 2021 (42) en función de los diferentes niveles de expresión del biomarcador PD-L1, concluye que CPS  $\geq$ 10 es un punto de corte razonable para definir la población de pacientes con TNBC metastásico que se espera que obtengan el beneficio del tratamiento de combinación de pembrolizumab con quimioterapia.

Los resultados reportados por los pacientes (PROs) se incluyeron en el informe EPAR (40) y han sido recientemente comunicados en ESMO Breast 2022 (43) y fueron evaluados a través de los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-BR23 (variable secundaria) y EQ-5D-5L (variable exploratoria). Las pacientes con tumores PD-L1 positivos (CPS  $\geq$ 10), mostraron las tasas de cumplimiento del cuestionario EORTC QLQ-C30 elevadas (>90%), permaneciendo elevadas (>70%) en la semana 15. A las 15 semanas, los cambios sobre el estado basal fueron similares entre los 2 grupos sin detectarse una diferencia significativa entre tratamientos en la puntuación global de la escala QLQ-C30 GHS/QoL (diferencia entre grupos de media de mínimos cuadrados -1,81, IC95% -6,92-3,30, p=0,4865), ni en las subescalas de funcionalidad física (diferencia entre grupos de media de mínimos cuadrados -1,05, IC95% -6,59-4,50, p=0,7102), o emocional (diferencia entre grupos de media de mínimos cuadrados -1,43, IC95% -7,03-4,16, p=0,6149), la subescala de síntomas que medía el impacto del tratamiento sobre la fatiga, náuseas, dolor, disnea, insomnio, disminución del apetito, estreñimiento, diarrea y dificultades económicas mostró resultados similares sin diferencias significativas entre los brazos de tratamiento. Tampoco se detectaron diferencias en lo que respecta al tiempo hasta el deterioro para el estado de salud global QLQ-C30 GHS/QoL (mediana 5,8 vs 5,6 meses, HR=1,00, IC95% 0,72-1,40). No observaron tampoco diferencias relevantes en las puntuaciones de las escalas (EORTC-QLQ-BR23) para elementos funcionales y escalas de síntomas en pacientes con tumores PD-L1 positivos (CPS  $\geq$ 10). Los análisis demuestran pues que la adición de pembrolizumab a la quimioterapia no supuso un impacto negativo sobre la calidad de vida de las pacientes.

Contamos con la evidencia de al menos 3 metaanálisis recientes que tratan contextualizar los datos de eficacia de pembrolizumab del estudio KEYNOTE-355 con otros estudios en CMTN avanzado. Huo et al (44) analizan 4 estudios (en los que se incluye el KEYNOTE-355) y concluyen que existe beneficio de bloquear el eje PD-1/PD-L1 en términos de SLP no solo en los pacientes con tumores PD-L1 positivos, sino también en la población ITT, en la cual no se detecta impacto en SG. Similares conclusiones se derivan del metaanálisis realizado por Latif et al (45) donde se consideran un total de 6 estudios, solo 3 en el escenario avanzado (incluye el KEYNOTE-355). En ambos casos aún no estaban disponibles los resultados de SG del estudio de interés, y el resto de los estudios no

aportaban resultados concluyentes. Más recientemente Villacampa et al (46) incluyen 3 ensayos clínicos aleatorizados en su análisis de primera línea (N=2400 pacientes). Las pacientes con tumores PD-L1 positivos tuvieron una SLP significativamente mejor con la adición de ICIs (HR=0,67; IC95%: 0,58–0,79) y una tendencia hacia una mejor SG (HR=0,79; IC95%: 0,60-1,03), mientras que no se observó ningún beneficio en pacientes con tumores PD-L1 negativos. Las pacientes naïve de quimioterapia obtuvieron un mayor beneficio con ICIs (SLP HR=0,53) que las previamente tratadas en (neo)adyuvancia (SLP HR=0,81).

Hay al menos 2 metaanálisis que consideran las potenciales repercusiones en seguridad que pudiera tener la adición de ICIs, específicamente pembrolizumab, a los diferentes regímenes de quimioterapia. Sher et al (47) se centran en los efectos adversos fatales causados por pembrolizumab incluyendo 11 estudios con más de 3700 pacientes. No se identifican diferencias estadísticas en seguridad entre el tratamiento con pembrolizumab vs quimioterapia. Más recientemente, Balibegloo et al (48) centran su análisis en pacientes con CM, seleccionan 9 estudios en que se evaluaron diferentes ICIs, encontrando un aumento de EAs en las terapias combinadas con ICIs. El rash y las reacciones infusionales fueron las dos irEAs más frecuentes de cualquier grado y grado 3-5. Entre los irEA, el hipertiroidismo seguido del hipotiroidismo y la insuficiencia suprarrenal fueron los más destacados. Como cabría esperar, los EAs inmunomediados son en los que se encuentran las mayores diferencias. Si bien ninguno de los EA no inmunes mostró un RR de más de dos, hubo múltiples irEAs que eran entre 5 y 10 veces más frecuentes con los ICI frente a los controles. El análisis de potenciales sesgos identificó solo dos estudios, entre ellos KEYNOTE-355, como con bajo riesgo de sesgo, recomendando a los investigadores llevar a cabo estudios metodológicamente más consistentes en cuanto a la evaluación de los EAs

## 6. SEGURIDAD

El análisis de seguridad (objetivo secundario pre-especificado) de este estudio procede del análisis conjunto de los datos de las partes 1 (*run-in* de seguridad) y 2 (estudio fase 3) del estudio KEYNOTE-355 descritas previamente. En total se han analizado 596 pacientes tratadas con quimioterapia y pembrolizumab y 282 con placebo y quimioterapia (40).

Las 596 pacientes de la rama experimental con al menos una dosis de tratamiento recibieron una media de 8,6 meses (mediana 6,2 meses) de tratamiento frente a las 281 pacientes de la rama control que recibieron una media de 7,4 meses (mediana 5,3 meses). El 50,7% de las pacientes del brazo experimental tuvieron una exposición al tratamiento  $\geq 6$  meses (vs 44,5% en el control) y hasta el 25,3% una exposición  $\geq 12$  meses (vs 16,7% en el control) (40).

Las pacientes tratadas con pembrolizumab y quimioterapia presentaron un 78,0% de efectos tóxicos (eventos adversos, EAs) generales grado 3-5 (vs 73,7% en el brazo control) la mayoría de ellos, un 68,3%, relacionados con el tratamiento grado 3-5 (vs 66,9% en el brazo control) (2). Los efectos secundarios relacionados con el tratamiento más frecuentes, en cualquier grado, en su última actualización (3) fueron: anemia (49,1% vs 45,9%), neutropenia (41,1% vs 38,1%), náusea (39,3% vs 41,3%), alopecia (33,1% vs 33,5%), fatiga (28,6% vs 29,9%) y elevación de ALT (20,5% vs 16,4%).

Como era esperable, la aparición de EAs inmunomediados fue mayor en el grupo de quimioterapia con pembrolizumab que en el grupo de placebo y quimioterapia (26,5% vs 6,4% cualquier grado). La incidencia de estos EAs grados 3-5 era del 5,3%, ninguna

paciente murió como consecuencia de estos y en el 2,8% implicó una discontinuación de alguno de los fármacos del tratamiento. Los efectos secundarios inmunomediados más frecuentes en su última actualización (3) fueron: hipotiroidismo (15,8% vs 3,2%), hipertiroidismo (4,3% vs 1,1%), neumonitis (2,5% vs 0,0%), colitis (1,8% vs 1,4%) y reacciones cutáneas graves (1,8% vs 0,4%). El 4% de las pacientes tratadas en el brazo experimental presentaron reacciones infusionales y el 5% en el grupo control.

Pembrolizumab añade toxicidad a la quimioterapia, si bien mostró un perfil de seguridad tolerable y consistente con los perfiles de seguridad conocidos. Las diferentes combinaciones terapéuticas fueron comparables en general en términos de incidencia de EAs y la actualización de seguridad del análisis final (3) fue consistente con lo reportado en el IA2 (2).

La incidencia general de EAs que resultaron en la muerte fue mayor en la combinación pembrolizumab y quimioterapia (15 frente a 5 pacientes, 2,5% vs 1,8%). La mayoría de los EA mortales estaban relacionados con eventos cardiovasculares, pero también se produjeron shock séptico y lesión renal aguda, ambos en el grupo experimental y ninguno en el grupo control. Dos muertes en el grupo de pembrolizumab con quimioterapia fueron consideradas relacionadas con el fármaco (0,4%) (3,40).

En el último corte de datos (3), el 18,3% de las pacientes del grupo experimental discontinuaron el tratamiento con alguno de los fármacos por EAs relacionados con el tratamiento, y el 11,0% en el grupo control (21,5% vs 13,2% discontinuaciones por EAs globalmente). La mayor incidencia de EAs relacionados con el fármaco que condujo a la interrupción de la intervención del estudio en el grupo de pembrolizumab y quimioterapia se derivó principalmente por la neumonitis y eventos que ocurrieron en <1% de las participantes (40). La mayor incidencia se debió principalmente a neutropenia (1,7% vs 0%), aumento de ALT (2,0% vs 0,3%), de la AST (1,5% vs 0,3%), disminución del recuento de neutrófilos (1,2% vs 0%), neuropatía periférica (1,3% vs 0%) y neuropatía sensorial periférica (1,0% vs 0%). El 16% de las pacientes tratadas con pembrolizumab y paclitaxel interrumpió el tratamiento con pembrolizumab, el doble de la proporción de interrupciones de pembrolizumab en el grupo de pembrolizumab y nab-paclitaxel (7,6%) y en el grupo de pembrolizumab y carboplatino/gemcitabina (8,1%). Esto fue debido principalmente al aumento de elevaciones de ALT (3,7% vs 1,7%) y AST (6,2% vs 1,7%), la población es pequeña (40).

## **7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:**

Pembrolizumab cuenta con la aprobación de la FDA desde 2014 para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico, en noviembre de 2020 se concedió la aprobación acelerada para su uso en combinación con quimioterapia, para el tratamiento de pacientes con TNBC localmente irresecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS  $\geq 10$ ) según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA. Simultáneamente se aprobó el test diagnóstico con el anticuerpo 22C3 22C3 pharmDx (Dako). Su aprobación regular tuvo lugar en Julio de 2021 en base a los datos del estudio KEYNOTE 355. También cuenta con la aprobación de la EMA desde 2015 para tratamiento de melanoma avanzado. Por su parte el comité para productos médicos de uso humano (CHMP), dio su visto bueno recomendando un cambio en los términos de la autorización comercial de pembrolizumab en septiembre de 2021 y su autorización posterior en octubre de 2021 en combinación con quimioterapia para el tratamiento del CMTN localmente recurrente irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores

expresen PD-L1 con un CPS  $\geq 10$  y que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad.

De acuerdo con la escala de magnitud del beneficio clínico de ESMO (ESMO\_MCBS v1.1) para pembrolizumab en combinación con quimioterapia en CMTN localmente avanzado irresecable o metastásico la calificación es de 3 (1). De acuerdo con los datos reportados de SG del análisis final del estudio KEYNOTE-355, a la terapia de combinación de pembrolizumab/quimioterapia le corresponde actualmente una puntuación MCBS de 4, lo cual se considera un beneficio clínico relevante que justificaría su recomendación como estándar de tratamiento en estas pacientes.

## 8. DISCUSIÓN

En el escenario de primera línea de tratamiento de CMTN localmente avanzado irresecable o metastásico la quimioterapia sigue siendo la principal opción de tratamiento sistémico disponible para las pacientes no portadoras de gBRCAmut, sin recomendaciones específicas sobre la idoneidad de los diferentes agentes disponibles, con la posible excepción de los derivados de platino para las pacientes portadoras gBRCAmut. Las antraciclinas y los taxanos (dependiendo del uso previo) son las alternativas preferidas, si bien la capecitabina como agente único, la vinorelbina o la eribulina son otras posibles opciones. En 2019, la EMA aprobó atezolizumab en combinación con nab-paclitaxel para el tratamiento de CMTN localmente avanzado no resecable o metastásico, con expresión tumoral de PD-L1  $\geq 1\%$ , previamente no tratadas con quimioterapia en enfermedad metastásica en base a la ventaja de la SLP y la tendencia positiva de la SG mostrada en el estudio pivotal IMpassion130. En octubre de 2020, la EMA emitió un comunicado recordando que la única combinación autorizada de atezolizumab es con nab-paclitaxel, tras los resultados del estudio IMpassion131 en que no se demostró beneficio de la combinación de atezolizumab y paclitaxel (SLP HR=0,82, IC95% 0,60-1,12, p=0,20 en población PD-L1 positiva) (49). En nuestro medio, de acuerdo con el informe de posicionamiento terapéutico de 2021, se ha considerado limitar su uso como a las pacientes con CMTN localmente avanzado o metastásico con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  sin tratamiento previo con antraciclinas tras una valoración individualizada de los posibles beneficios y riesgos frente a las opciones alternativas habitualmente empleadas (50).

Las principales ventajas que ofrece pembrolizumab en pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 CPS  $\geq 10$  son el beneficio estadísticamente significativo en SLP de la combinación con quimioterapia frente a quimioterapia. Este estudio incluyó diferentes esquemas de quimioterapia como potenciales acompañantes de pembrolizumab tanto en monoterapia (paclitaxel o nab-paclitaxel) como en combinación (carboplatino y gemcitabina) siendo esta una ventaja con respecto a los estudios comunicados hasta el momento con atezolizumab que se combinó bien con nab-paclitaxel en IMpassion130 (22) o con paclitaxel en IMpassion131 (49). La adición de pembrolizumab demostró una ganancia de unos 4 meses en la mediana de SLP (HR=0,65 IC95% 0,49-0,86) confirmada en el análisis final y de 7 meses en la mediana de SG (HR=0,73 IC95% 0,55-0,95) en el análisis final, apoyadas por una mejor TRO numérica (52,7% vs 40,8%) incluyendo las pacientes con respuestas completas (16,8% vs 12,6%) y por una mediana de duración de la respuesta más prolongada (12,1 meses en población CPS  $\geq 10$  vs 7,3 meses ITT). La mejora en eficacia se produce sin un impacto significativo en los PROs. Los EAs son mayores al añadir pembrolizumab a la quimioterapia, los más comunes que suceden en una proporción similar en ambos brazos de tratamiento son anemia, náusea y

neutropenia. La elevación de transaminasas (ALT y AST), la pérdida de apetito, tos, rash y prurito, hipotiroidismo e infecciones del tracto respiratorio superior fueron más frecuentes en el brazo con pembrolizumab. La incidencia de EAs de especial interés en el grupo de pembrolizumab y quimioterapia concuerda con la experiencia previa de pembrolizumab en monoterapia.

Una aproximación crítica a este estudio ha de poner de manifiesto algunas limitaciones como son la observación de la aparente menor eficacia de la combinación de pembrolizumab con carboplatino y gemcitabina (elección mayoritaria dentro del estudio) frente a su combinación con taxanos sobre la que no se pueden sacar conclusiones definitivas con los datos actualmente disponibles de un análisis de subgrupos que ha de ser interpretado con cautela. Por otra parte, el beneficio de la adición de pembrolizumab a paclitaxel parece más pronunciado que su adición a nab-paclitaxel, lo cual contrasta con lo observado en los estudios IMpassion-130 y 131, si bien en KEYNOTE-355 no preocupa el uso de cualquiera de los dos taxanos. Se incluyeron además pacientes con recaídas precoces (entre 6 y 12 meses del fin del tratamiento de la enfermedad precoz) que no fueron consideradas en los estudios IMpassion 130 y 131, lo cual es una ventaja a priori. Sin embargo, el tamaño del subgrupo particularmente en la población con tumores PD-L1 positivos (CPS  $\geq 10$ ) dificulta sacar conclusiones. El impacto favorable del tratamiento y su tolerabilidad son difíciles de evaluar en otros subgrupos de pacientes numéricamente poco representados como las  $\geq 75$  años, este es un aspecto que merece una evaluación más profunda en práctica habitual. Por otra parte, el CMTN se asocia con un tiempo más corto hasta el desarrollo de metástasis cerebrales y una peor supervivencia frente a otros subtipos de CM en nuestro medio según datos del registro prospectivo GEICAM/2014-03 (RegistEM) recientemente comunicados (51), en consonancia con otros registros poblacionales (52), motivo por el cual obtener datos en este subgrupo escasamente representado en el estudio KEYNOTE-522 se considera especialmente relevante. Centrándonos en el estudio de otros biomarcadores de interés en pacientes con CMTN avanzado, cabe mencionar que solo el 12% de las pacientes incluidas tenían el estado mutacional evaluado localmente, de ellas 17 eran positivas, y la mayoría tenían tumores PD-L1 positivos (40), consideramos necesario profundizar en este análisis para contextualizar adecuadamente el papel de pembrolizumab en este subgrupo de pacientes. Finalmente, reseñar que el análisis de PROs se realiza a la semana 15 si bien la mediana de SLP es de 9,7 meses en el brazo experimental, lo cual nos aporta una visión limitada del impacto en calidad de vida de estas pacientes a lo largo del tiempo cuya exploración pudiera resultar de interés.

La indicación bajo la que se ha aprobado pembrolizumab en combinación con quimioterapia por las principales agencias reguladoras y con la que está incluido en las guías de práctica clínica es para pacientes con CMTN localmente recurrente irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con un CPS  $\geq 10$  (evaluado utilizando el test validado PD-L1 IHC 22C3 pharmDx), que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. A lo cual hay que añadir la limitada evidencia disponible en pacientes con metástasis cerebrales activas (precisando estas tratamiento previo y estabilización), la necesidad de mantener un buen estado funcional (ECOG 0-1) y que pueden ser candidatas al tratamiento tanto pacientes con enfermedad metastásica *de novo* como pacientes con recaídas más allá de los 6 meses desde el final del tratamiento para la enfermedad precoz.

Los análisis de datos de vida real podrían ayudarnos a contextualizar mejor los resultados de eficacia y definir el perfil de tolerabilidad de las diferentes combinaciones de pembrolizumab con quimioterapia en un futuro. La generación de evidencia de uso de

pembrolizumab en tanto a resultados comunicados por las pacientes (PROs) es igualmente importante para evaluar el verdadero valor de aporta esta alternativa terapéutica en una enfermedad con opciones terapéuticas eficaces limitadas como es el CMTN avanzado. La indicación de pembrolizumab ha de realizarse en el contexto de equipos liderados especialistas en oncología médica que garanticen la adecuada administración y manejo de la toxicidad teniendo en cuenta todas las alternativas posibles en cada momento concreto de la evolución de la enfermedad, incluyendo la participación en ensayos clínicos innovadores.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. scorecard 239 1 | ESMO [Internet]. [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-239-1>
2. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1817–28.
3. Cortés J, Cescon DW, Rugo HS, Im SA, Md Yusof M, Gallardo C, et al. LBA16 KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC. *Annals of Oncology*. 2021 Sep;32:S1289–90.
4. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E de, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. *Annals of Oncology* [Internet]. 2021 Oct 19 [cited 2021 Nov 9];0(0). Available from: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext)
5. LAS\_CIFRAS\_DEL\_CANCER\_EN\_ESPANA\_2022.pdf [Internet]. [cited 2022 Apr 10]. Available from: [https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESPANA\\_2022.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf)
6. Howard FM, Olopade OI. Epidemiology of Triple-Negative Breast Cancer: A Review. *Cancer J*. 2021 Jan;27(1):8–16.
7. Geyer FC, Pareja F, Weigelt B, Rakha E, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. The Spectrum of Triple-Negative Breast Disease. *The American Journal of Pathology*. 2017 Oct;187(10):2139–51.
8. Perou CM. Molecular Stratification of Triple-Negative Breast Cancers. *The Oncologist*. 2010 Nov 1;15(Supplement 5):39–48.
9. Network TCGA. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012 Oct 4;490(7418):61–70.
10. Marra A, Trapani D, Viale G, Criscitiello C, Curigliano G. Practical classification of triple-negative breast cancer: intratumoral heterogeneity, mechanisms of drug resistance, and novel therapies. *npj Breast Cancer*. 2020 Dec;6(1):54.
11. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. *Cancer Discov*. 2019 Feb 1;9(2):176–98.
12. Bianchini G, De Angelis C, Licata L, Gianni L. Treatment landscape of triple-negative breast cancer — expanded options, evolving needs. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet].

2021 Nov 9 [cited 2021 Dec 25]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41571-021-00565-2>

13. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010 Nov 11;363(20):1938–48.
14. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007 Aug 1;13(15 Pt 1):4429–34.
15. Triple-negative Breast Cancer | Details, Diagnosis, and Signs [Internet]. [cited 2022 Apr 10]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html>
16. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019;69(6):438–51.
17. Shimelis H, LaDuca H, Hu C, Hart SN, Na J, Thomas A, et al. Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018 Aug 1;110(8):855–62.
18. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):753–63.
19. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523–33.
20. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24;384(25):2394–405.
21. Emens LA, Adams S, Cimino-Mathews A, Disis ML, Gatti-Mays ME, Margaret E Gatti-Mays, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of breast cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021 Aug 1;9(8).
22. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018 Nov 29;379(22):2108–21.
23. Miles DW, Diéras V, Cortés J, Duenne AA, Yi J, O’Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Annals of Oncology*. 2013 Nov 1;24(11):2773–80.
24. O’Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, Miller KD, Rugo HS, Neubauer M, et al. Phase III Study of Iniparib Plus Gemcitabine and Carboplatin Versus Gemcitabine and Carboplatin in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 Dec;32(34):3840–7.
25. Hu XC, Zhang J, Xu BH, Cai L, Ragaz J, Wang ZH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4):436–46.
26. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in *BRCA1/2*-mutated and triple-negative breast cancer *BRCAness* subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018 May;24(5):628–37.
27. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, et al.

- Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008–2016. *European Journal of Cancer*. 2020 Apr 1;129:60–70.
28. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of Oncology*. 2021 Oct 1;32(10):1216–35.
  29. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jun 1;376(22):2147–59.
  30. Hirai T, Nemoto A, Ito Y, Matsuura M. Meta-analyses on progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 May 1;181(1):189–98.
  31. Belin L, Tan A, De Rycke Y, Dechartres A. Progression-free survival as a surrogate for overall survival in oncology trials: a methodological systematic review. *Br J Cancer*. 2020 May;122(11):1707–14.
  32. keytruda-epar-product-information\_es.pdf [Internet]. [cited 2022 Mar 20]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf)
  33. Winer EP, Lipatov O, Im SA, Goncalves A, Muñoz-Couselo E, Lee KS, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):499–511.
  34. Adams S, Schmid P, Rugo HS, Winer EP, Loirat D, Awada A, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Annals of Oncology*. 2019 Mar 1;30(3):397–404.
  35. Adams S, Loi S, Toppmeyer D, Cescon DW, Laurentiis MD, Nanda R, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study. *Annals of Oncology*. 2019 Mar 1;30(3):405–11.
  36. Nanda R, Chow LQM, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 20;34(21):2460–7.
  37. Rugo HS, Loi S, Adams S, Schmid P, Schneeweiss A, Barrios CH, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assay Comparison in Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel–Treated Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2021 Dec 1;113(12):1733–43.
  38. Giugliano F, Antonarelli G, Tarantino P, Cortes J, Rugo HS, Curigliano G. Harmonizing PD-L1 testing in metastatic triple negative breast cancer. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2022 Mar 4;22(3):345–8.
  39. Chic N, Brasó-Maristany F, Prat A. Biomarkers of immunotherapy response in breast cancer beyond PD-L1. *Breast Cancer Res Treat*. 2022 Jan 1;191(1):39–49.
  40. keytruda-h-c-3820-ii-0099-epar-assessment-report-variation\_en.pdf [Internet]. [cited 2022 Apr 4]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0099-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0099-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
  41. Rugo HS, Schmid P, Cescon DW, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Abstract GS3-01: Additional efficacy endpoints from the phase 3 KEYNOTE-355 study of

pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line therapy for locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Research*. 2021 Feb 15;81(4\_Supplement):GS3-01.

42. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Abstract GS1-02: Final results of KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Research*. 2022 Feb 15;82(4\_Supplement):GS1-02.

43. Cescon DW, Schmid P, Rugo HS, Im SA, Yusof MM, Gallardo CE, et al. 164O Health-related quality of life (HRQoL) with pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as 1L treatment for advanced triple-negative breast cancer (TNBC): Results from KEYNOTE-355. *Annals of Oncology*. 2022 May 1;33:S197–8.

44. Huo X, Shen G, Liu Z, Liang Y, Li J, Zhao F, et al. Addition of immunotherapy to chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2021 Dec 1;168:103530.

45. Latif F, Bint Abdul Jabbar H, Malik H, Sadaf H, Sarfraz A, Sarfraz Z, et al. Atezolizumab and pembrolizumab in triple-negative breast cancer: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022 Feb;22(2):229–35.

46. Villacampa G, Tolosa P, Salvador F, Sánchez-Bayona R, Villanueva L, Dienstmann R, et al. Addition of immune checkpoint inhibitors to chemotherapy versus chemotherapy alone in first-line metastatic triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews*. 2022 Mar 1;104:102352.

47. Sher AF, Golshani GM, Wu S. Fatal Adverse Events Associated with Pembrolizumab in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Cancer Investigation*. 2020 Feb 7;38(2):130–8.

48. Balibegloo M, Nejadghaderi SA, Sadeghalvad M, Soleymanitabar A, Salehi Nezamabadi S, Saghadzadeh A, et al. Adverse events associated with immune checkpoint inhibitors in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *International Immunopharmacology*. 2021 Jul 1;96:107796.

49. Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Annals of Oncology*. 2021 Aug 1;32(8):994–1004.

50. IPT\_42-2021-Tecentriq-nabpaclitaxel.pdf [Internet]. [cited 2022 Apr 10]. Available from: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT\\_42-2021-Tecentriq-nabpaclitaxel.pdf?x21127](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_42-2021-Tecentriq-nabpaclitaxel.pdf?x21127)

51. López-Tarruella S, Guerrero-Zotano Á, Rodríguez CA, Cruz J, Hernández M, Adrover E, et al. Abstract PD4-08: Breast cancer clinical subtypes in brain metastases patients from a prospective registry of advanced breast cancer, GEICAM/2014-03 (RegistEM). *Cancer Research*. 2022 Feb 15;82(4\_Supplement):PD4-08.

52. Pasquier D, Darlix A, Louvel G, Fraisse J, Jacot W, Brain E, et al. Treatment and outcomes in patients with central nervous system metastases from breast cancer in the real-life ESME MBC cohort. *European Journal of Cancer*. 2020 Jan 1;125:22–30.

## **10. CONFLICTO DE INTERÉS**

Participación en reuniones de asesoría, ponencias remuneradas y/o viajes/estancias en cursos y congresos: Celgene, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Astra-Zeneca, Daichii-Sankyo, Seagen, Gilead, MDS, Veracyte y Lilly;