

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V3/51-2021

Informe de Posicionamiento Terapéutico de trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER-2 positivo, localmente avanzado o metastásico que han recibido dos o más pautas previas dirigidas a HER2

Fecha de publicación: 07 de julio de 2022

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más diagnosticado a nivel mundial, con una estimación de 2 261 419 casos en 2020, lo que supone un 11,7% del total, y el 5º en mortalidad, con 684 996 muertes en 2020 (6,9%). En mujeres supuso un 24,5% del total de cánceres diagnosticados (1).

En España la estimación para el 2021 es de 33 375 nuevos casos (1º tumor en mujeres, 3º en total (2)). La prevalencia a los 5 años, en 2018, rondó los 130 000 casos (3).

En los países desarrollados la mayoría de los casos de cáncer de mama se diagnostican en estadios localizados y, en esta fase, la enfermedad es potencialmente curable. Sin embargo, entre un 5-10% de los casos presentan metástasis al diagnóstico y en torno a un 30% de las pacientes presentarán una recaída después de una enfermedad inicialmente limitada (4). La enfermedad metastásica o localmente avanzada irrecesable se considera incurable actualmente. El objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia, controlar los síntomas y mantener la calidad de vida. Aproximadamente un 30% de la enfermedad metastásica corresponde a diagnósticos *de novo*, mientras que un 70% corresponde a recaídas (5). La enfermedad HER-2+ representa en torno al 20% del total del cáncer de mama. Un estudio reciente ha estimado una mediana de supervivencia global (SG) de 39,5 meses para las pacientes con cáncer de mama metastásico, en general, siendo de 50,1 meses para las pacientes con enfermedad HER2+ (5). La mejora en la SG de este subgrupo de pacientes se relaciona con la introducción de distintas terapias dirigidas contra HER2: trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansina (T-DM1) y lapatinib.

Actualmente, la estrategia más aceptada de tratamiento del cáncer de mama avanzado HER2+ consiste en la utilización en primera línea de la combinación de doble bloqueo HER2, con pertuzumab y trastuzumab, asociado a un taxano. La segunda línea estándar consiste en la utilización de T-DM1 (6), que también estará indicado en recaídas tempranas tras tratamiento neo/adyuvante basado en trastuzumab (7). Para las líneas sucesivas no existe un estándar de tratamiento establecido, por lo que se utilizan diferentes combinaciones con gran variabilidad en la práctica clínica habitual. Los esquemas más utilizados son asociaciones de trastuzumab o lapatinib más capecitabina, asociaciones con otros agentes quimioterápicos, como

vinorelbina, o bien la asociación de trastuzumab y lapatinib sin quimioterapia. La asociación de trastuzumab con capecitabina se asoció a mayor supervivencia libre de progresión (SLP), pero no a una mayor SG, frente a lapatinib más capecitabina, en un estudio fase III (8). La eficacia de estos esquemas, en este escenario, es reducida, con medianas de SLP entre 3,3 y 5,6 meses y SG entre 15,8 y 18,7 meses (7,9).

En este escenario, no curativo, para considerar que los resultados de nuevos tratamientos suponen una mejora sustancial, si se emplea la escala de beneficio clínico de ESMO (ESMO-MCBS), se debe obtener una puntuación de 4 ó 5 (10). La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. Esta escala no incluye criterios de eficiencia.

TRASTUZUMAB-DERUXTECÁN (ENHERTU®)

El trastuzumab-deruxtecán (T-DXd) (Enhertu®) está indicado, en monoterapia, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo no resecable o metastásico que han recibido dos o más pautas previas dirigidas a HER2.

El fármaco se presenta en viales de 100 mg, en forma de polvo para concentrado para solución para perfusión. El esquema de tratamiento inicial es de 5,4 mg/kg administrado como una perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días). La dosis inicial se debe administrar como una perfusión intravenosa de 90 minutos. Si la perfusión anterior se toleró bien, las dosis siguientes se pueden administrar como perfusiones de 30 minutos.

El tratamiento se mantiene hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Farmacología

Trastuzumab deruxtecán es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2. Está formado por un anticuerpo IgG1 humanizado dirigido a HER2, con la misma secuencia de aminoácidos que trastuzumab, producido por células de mamíferos (ovario de hámster chino). El anticuerpo está unido a deruxtecán, un inhibidor de la topoisomerasa I, mediante un enlazador escindible formado por tetrapéptidos. Aproximadamente 8 moléculas de

deruxtecán están unidas a cada molécula de anticuerpo. El conjugado anticuerpo-fármaco es estable en plasma. La función de la porción anticuerpo es unirse a HER2, expresado en la superficie de ciertas células tumorales; después de unirse, el complejo trastuzumab deruxtecán se somete a internalización y escisión del enlazador intracelular por medio de enzimas lisosomales que se regulan al alza en las células cancerosas. Al liberarse, el deruxtecán daña el ADN y origina la muerte celular por apoptosis. Deruxtecán, un derivado del exatecán, es aproximadamente 10 veces más potente que el SN-38, el metabolito activo del irinotecán (9,11). Además, presenta una alta permeabilidad a las membranas celulares, lo que facilita su diseminación en el microambiente tumoral y el alcance de células tumorales vecinas, independientemente del nivel de expresión de HER2, a diferencia de otros citotóxicos, efecto conocido como *bystander effect* (9).

Los estudios *in vitro* indican que la porción de anticuerpo de trastuzumab deruxtecán también se une a FcγRIIIa y C1q del complemento. El anticuerpo es un mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos en las células de cáncer de mama humanas que sobreexpresan HER2. Además, el anticuerpo inhibe la señalización a través de la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3-K) en las células de cáncer de mama humanas que sobreexpresan HER2.

En cuanto a su farmacocinética, el volumen de distribución del compartimento central (Vc) estimado para trastuzumab deruxtecán y para el inhibidor de la topoisomerasa I (deruxtecán: DXd), es de 2,77 l y 27,4 l, respectivamente. Trastuzumab deruxtecán se somete a una escisión intracelular mediada por las enzimas lisosomales para liberar DXd. Se espera que el anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado dirigido a HER2 se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena, mientras que DXd se metaboliza principalmente por el CYP3A4 a través de las vías oxidativas, eliminándose principalmente por vía hepatobiliar. En el ciclo 3, la semivida de eliminación aparente de trastuzumab deruxtecán y DXd liberado fue de aproximadamente 7 días.

La administración junto con ritonavir, un inhibidor de OATP1B, CYP3A y gp-P, o con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A y gp-P, no produjo un aumento clínicamente significativo (10-20% aproximadamente) de la exposición al trastuzumab deruxtecán ni al inhibidor de la topoisomerasa I liberado, DXd.

En base a las evidencias disponibles, se considera que trastuzumab deruxtecán puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En notificaciones poscomercialización, el uso de trastuzumab durante el embarazo dio lugar a casos de oligohidramnios que en algunos casos se manifestaron como hipoplasia pulmonar mortal, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Según los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, el componente inhibidor de la topoisomerasa I, deruxtecán, también puede causar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Eficacia

El estudio de registro, DS8201-A-U201 (DESTINY-Breast 01), es un ensayo clínico fase II, multicéntrico, abierto, sin comparador activo; diseñado en 2 partes, para justificar la dosis recomendada de trastuzumab deruxtecán e investigar más a fondo su seguridad y eficacia, en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2-positivo, previamente tratadas con T-DM1 (9,12).

Entre los criterios de inclusión destaca el hecho de que las pacientes debían haber recibido previamente T-DM1, siendo refractarias o resistentes al mismo, aunque se incluyó un pequeño subgrupo de pacientes que habían suspendido T-DM1 por intolerancia y no por progresión (n=4). Se incluyeron pacientes con ECOG 0 o 1.

Como criterios de exclusión destacan:

-Historia de enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/neumonitis no infecciosa que requiriera tratamiento con corticoides, ILD/neumonitis activa o sospecha de la misma que no pudiera descartarse mediante estudios de imagen durante el cribado.

-Metástasis cerebrales no tratadas, sintomáticas o que requieran tratamiento para el control de síntomas, así como haber recibido radioterapia, cirugía u otros tratamientos para control de síntomas de metástasis cerebrales, incluidos esteroides o anticonvulsivantes, en los 60 días previos a la aleatorización.

-Antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <50%.

Trastuzumab deruxtecán fue administrado como infusión IV, el día 1, en ciclos de 21 días.

El estudio se dividió en 2 partes. El objetivo de la 1ª parte fue determinar la dosis óptima para el desarrollo del fármaco; en esta parte del estudio los pacientes fueron aleatorizados y estratificados por región (Asia o resto del mundo). La dosis seleccionada para la 2ª parte del estudio fue de 5,4 mg/kg. La 2ª parte fue un ensayo de una sola rama, por tanto, no aleatorizado, en el que todas las pacientes recibieron la dosis seleccionada.

El objetivo principal fue la tasa de respuestas objetivas (ORR) (respuesta completa más respuesta parcial), evaluada por criterios RECIST 1.1, mediante revisión centralizada independiente.

Como objetivos secundarios destacan la duración de la respuesta (DoR), SLP y SG.

En total, 184 pacientes recibieron la dosis de 5,4 mg/kg (50 en la parte 1 y 134 en la parte 2 del ensayo), todas fueron mujeres, con una mediana de edad de 55 años (intervalo: 28 a 96), 24% mayores de 65 años, ECOG 0 (55,4%) o 1 (44,0%); un 52,7% presentaban receptores hormonales positivos, un 91,8% enfermedad visceral y un 13,0% metástasis cerebrales previamente tratadas y estables. La mediana de tratamientos previos en el contexto metastásico fue 5 (excluyendo tratamiento hormonal) (intervalo: 2 a 17) y un 90% habían recibido al menos 3 líneas previas. El

100% habían recibido previamente trastuzumab y T-DM1 y el 65,8% pertuzumab.

Con una mediana de seguimiento de 11,1 meses (hasta agosto 2019), los principales resultados en la población ITT fueron:

ORR: 60,9% (IC 95%: 53,4 – 68,0%)

DoR: 14,8 meses (IC 95%: 13,8 – 16,9)

SLP: 16,4 meses (IC 95%: 12,7-NE)

Una actualización posterior de los datos, con una mediana de seguimiento de 20,5 meses (hasta agosto 2020):

ORR: 61,4% (IC 95%: 54 – 68,5%)

DoR: 20,8 meses (IC 95%: 15,0 – NE)

SLP: 19,4 meses (IC 95%: 14,1 – NE)

SG: 24,6 meses (IC 95%: 23,1 – NE)

Datos de ORR calculados sobre 169 pacientes con enfermedad basal medible; DoR sobre 112 pacientes que alcanzaron respuesta completa o parcial, con un 34,8% de eventos; SLP con un 38% de eventos; SG con un 35,3% de eventos.

La mediana del tiempo a la respuesta (objetivo exploratorio), para los pacientes con respuesta confirmada, fue de 1,6 meses (IC 95%: 1,4 -2,6) (9).

No se observan resultados relevantes clínicamente en los análisis de subgrupos.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

La principal limitación del estudio DS8201-A-U201 la constituye su diseño de un solo brazo, sin comparador activo. Los datos de supervivencia, tanto SLP como SG, son parcialmente inmaduros y los datos de DoR y SLP están condicionados por una elevada carga de datos censurados (65,2% y 62,0%, respectivamente). Un análisis de sensibilidad considerando como eventos las progresiones clínicas o las estimadas solo por el investigador, conduce a una mediana estimada de DoR de 14,6 meses (datos con mediana de seguimiento de 20,5 m).

La validez externa es bastante adecuada, la población incluida refleja la población real que se atiende en condiciones de práctica clínica, con la excepción de incluir solamente un 13% de pacientes con metástasis cerebrales estables y no incluir pacientes con ECOG 2. Actualmente el porcentaje de pacientes previamente tratadas con pertuzumab también será mas elevado, cercano al 100%.

La aprobación por parte de la EMA está condicionada a la presentación de datos intermedios de eficacia y seguridad del EC en curso DS-8201-A-U301 (DESTINY-Breast 02), fase III multicéntrico, aleatorizado, abierto, con control activo, que compara trastuzumab deruxtecán con el tratamiento de elección por el investigador, en un escenario similar al de fase II. Los datos estaba previsto que se encontraran disponibles en marzo de 2022.

Evaluaciones por otros organismos

El medicamento está aprobado por la FDA desde diciembre del 2019.

HAS (Haute Autorité de Santé): opinión favorable de reembolso, condicionada a los resultados del Fase III DESTINY-BREAST02, en plazo máximo de 18 meses. A falta de datos comparativos, queda por especificar su lugar en terapéutica y se señala que existe un tratamiento con mayor nivel de evidencia (combinación de tucatinib, trastuzumab y capecitabina). SMR: beneficio clínico moderado. El comité de transparencia considera que el fármaco no aporta mejora en el beneficio real en el escenario aprobado por mala calidad de demostración de eficacia, falta de evaluación de calidad de vida, frecuencia de efectos adversos grado 3-4 y existencia de alternativas. (Beneficio clínico agregado), ASMR=V (ausencia) (13).

NICE: Se compara con capecitabina, eribulina y vinorelbina (no con tucatinib en combinación) y considera que presenta datos preliminares limitados pero prometedores. Tras el análisis de coste utilidad con criterios "end of life", no recomienda su uso de forma rutinaria en el NHS. Está aprobado su uso a través del Cancer Drugs Fund cumpliendo condiciones específicas de uso que incluyen, entre otras: ECOG 0-1, ausencia de metástasis cerebrales activas o no tratadas, FEVI > 50% y presentar resistencia, refractariedad o retirada por toxicidad con trastuzumab emtansina (14).

Seguridad

Se dispone de datos de seguridad de las 184 pacientes incluidas en el EC pivotal y un pool de 234 pacientes con cáncer de mama tratadas en distintos EC con la dosis de 5,4 mg/Kg.

Prácticamente todas las pacientes incluidas en el EC DS8201-A-U201 experimentaron algún evento adverso (EA) (99,6%), un 54,7% EA de grado ≥ 3 , un 23,1% EA serios, un 16,2% EA que provocaron la suspensión del tratamiento, y un 5,1% EA que provocaron la muerte.

Los EA más frecuentes fueron los gastrointestinales: náuseas (79,9%), vómitos (48,7%), estreñimiento (35,9%) y diarrea (30,8%). La toxicidad hematológica fue frecuente: anemia (33,8%), neutropenia (32,5%), trombocitopenia (23,1%) y leucopenia (20,5%). Otros efectos adversos frecuentes fueron: fatiga (60,3%), alopecia (46,2%), apetito disminuido (34,6%), tos (21,4%) y cefalea (20,1%).

Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes fueron la neutropenia (18,8%) y la anemia (9,0%). Sin embargo, solo un 1,7% de las pacientes presentaron neutropenia febril. Otras toxicidades de grado ≥ 3 fueron: náuseas (6,8%), fatiga (6,4%), leucopenia (5,6%), linfopenia (5,1%), vómitos (4,3%), trombocitopenia (4,3%), hipocalcemia (3,4%), enfermedad pulmonar intersticial (3,0%), diarrea (2,6%), disnea (1,7%), dolor abdominal (1,3%), apetito disminuido (1,3%) y alanina aminotransferasa elevada (1,3%).

Los EA serios más frecuentes fueron neumonitis (2,6%), neumonía y fallo respiratorio (2,1% cada uno). La enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/neumonitis fue la causa más frecuente de suspensión permanente del tratamiento por EA (9,4%). Los acontecimientos de grado 5 ocurrieron en el 3,0% de las pacientes (2,6% atribuidos a enfermedad pulmonar intersticial).

Los EA definidos como de especial interés en el ensayo incluyeron: ILD/neumonitis, reducción de la FEVI, prolongación del intervalo QTc y reacciones infusionales.

En los estudios clínicos (n=234), ocurrió enfermedad pulmonar intersticial en el 15,0% de las pacientes. En la mayoría de los casos, la enfermedad pulmonar intersticial fue de grado 1 (3,0%), grado 2 (8,5%) o grado 3 (0,4%). En el 2,6% de las pacientes la enfermedad pulmonar intersticial produjo la muerte. La mediana de tiempo hasta el primer episodio fue de 5,5 meses. Con los datos disponibles actualmente este EA es el mayor riesgo identificado con el tratamiento con trastuzumab deruxtecán.

En total, un 16,9% de las pacientes presentaron reducciones de la FEVI de grado 2 y ninguna de grado ≥ 3 . Al tratarse de un EA asociado a trastuzumab y no incluir en el EC pacientes con FEVI basal $< 50\%$ debe mantenerse la vigilancia de este parámetro.

No hubo resultados relevantes en cuanto a incremento del intervalo QTc e incidencia de reacciones infusionales.

Se han descrito más EA de grado ≥ 3 en pacientes mayores de 65 años, especialmente fatiga y neutropenia febril. Los datos de seguridad en pacientes mayores de 75 años son muy limitados. Los datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada también son limitados y no hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave ni con insuficiencia renal grave. Dado que el metabolismo y la excreción biliar son las principales vías de eliminación del inhibidor de la topoisomerasa I, deruxtecán, el conjugado se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

La mediana de exposición en el pool de pacientes con cáncer de mama HER2+ que recibieron la dosis de 5,4 mg/kg (n=234) fue de 9,8 meses, con un 29,5% de pacientes tratadas durante más de 12 meses. Así pues, los datos de seguridad a largo plazo son limitados.

De acuerdo con la evidencia previa con trastuzumab e inhibidores de topoisomerasa I, y según la evidencia aportada por los estudios en animales, trastuzumab deruxtecán puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Valoración del beneficio clínico

La magnitud de las respuestas y la duración de las mismas, observadas en el estudio DS8201-A-U201/DESTINY-Breast 01, con trastuzumab deruxtecán en monoterapia, son relevantes para la práctica clínica, ya que se trata de una población muy pretratada, con mal pronóstico, que precisa de tratamientos activos más eficaces. Hasta el momento, las

opciones terapéuticas empleadas en el tratamiento de pacientes pretratadas con pertuzumab, trastuzumab y T-DM1 habían demostrado tasas de respuesta global entre el 15-27% y SLP en torno a 5-5,6 meses. Sin embargo, el hecho de no disponer de grupo control en el ensayo pivotal dificulta la valoración del beneficio clínico, en particular la SLP y su impacto en SG. Actualmente los datos son inmaduros, no se puede realizar una comparación indirecta con las alternativas por la ausencia de grupo control, y la variable primaria debería ser la supervivencia global. La aplicación de la escala del beneficio clínico ESMO-MCBS v1.1, arroja una puntuación final de 2 (6,15) porque la puntuación de eficacia (=3) es reducida en un grado debido a la toxicidad grado 3-4.

No se ha comparado trastuzumab deruxtecán con nuevas alternativas aprobadas, especialmente la combinación de tucatinib con trastuzumab y capecitabina, aún pendiente de comercialización. Con la información disponible, no es posible valorar si trastuzumab deruxtecán ofrecería un beneficio clínico relevante sobre esta.

Evaluación económica

Para evaluar trastuzumab deruxtecán para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo no reseccable o metastásico en los que se haya utilizado dos o más líneas previas de tratamiento dirigidas a HER2 se han tenido en cuenta los esquemas más utilizados actualmente ya que no existe un estándar de tratamiento para estos pacientes.

Dado que el DS8201-A-U201 es un ensayo fase II parcialmente inmaduro, de un solo brazo, no se considera apropiado realizar una evaluación económica (coste efectividad o coste utilidad), debido a la ausencia de comparaciones directas y la imposibilidad de hacer comparaciones indirectas, que obligarían a adoptar asunciones que incrementarían la incertidumbre de los resultados.

En este escenario, se ha llevado a cabo una comparación de costes de trastuzumab deruxtecán frente a tucatinib en combinación con trastuzumab y capecitabina recientemente autorizado en base a los resultados del EC HER2CLIMB (16), trastuzumab en combinación con capecitabina en base a los resultados del mismo estudio, trastuzumab con lapatinib en base a los resultados del estudio EGF104900 (17) y lapatinib en combinación con capecitabina en base al estudio EGF111438 (8). En el anexo está disponible la tabla 2 con los costes de las distintas alternativas en la que no se ha tenido en cuenta costes directos ni indirectos debido a la difícil cuantificación de los mismos al tratarse de un estudio fase II con distinto objetivo primario con respecto a sus alternativas. Tampoco se han comparado los costes por unidad de efecto ya que los tres estudios pivotaes (HER2CLIMB, DS8201-A-U201, EGF104900 y EGF111438) tienen variables principales diferentes: SLP, ORR, SLP y la incidencia de cáncer en SNC como primer lugar de recaída respectivamente.

Asimismo, a partir de los datos de duración de tratamiento por SLP de las alternativas, se obtuvieron los ciclos susceptibles a recibir y con ello el coste de los distintos tratamientos y escenarios

Estimación de impacto presupuestario

Se estima que en España se diagnosticarán 33.375 nuevos casos de cáncer de mama en el año 2021. En el caso de la enfermedad HER 2+, que representa un 20% del total del cáncer de mama, en torno a un 40% debutan como enfermedad metastásica, y de los casos localizados, recaen un 15-20% a pesar de los tratamientos adyuvantes (18). Posteriormente, se asume que en la población HER2+, el porcentaje de pacientes que pasa de una línea a otra es de: 92,5% reciben primera línea, 72,5% reciben segunda línea y el 71,5% reciben tercera línea (19). Todo ello supone un total de 1.664 pacientes.

Para la realización del impacto presupuestario se ha asumido que en el “escenario actual” los tratamientos utilizados son los incluidos en la tabla 2 menos trastuzumab deruxtecán, que se incluye en el escenario potencial (“Escenario con trastuzumab deruxtecán”). La distribución de estos tratamientos en % de cuota de mercado se muestran en la tabla 3.

La tabla 4 contiene los resultados del impacto presupuestario sin aprovechamiento de los viales de trastuzumab deruxtecán (4 viales) y con aprovechamiento (3,78 viales). Este impacto es de 50.502.734,76€, 156.464.992,30€ y 161.059.670,00€ para el año 1, 2 y 3 respectivamente cuando se hace aprovechamiento del vial y de 53.605.414,85€, 166.067.727,83€ y 170.962.304,85€ cuando no se hace aprovechamiento del vial.

DISCUSIÓN

En pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ que han recibido tratamiento con doble bloqueo con pertuzumab más trastuzumab y T-DM1 (bien para el tratamiento de la enfermedad metastásica o previamente en el contexto de adyuvancia o neoadyuvancia), y están en progresión, no existe en la actualidad ningún estándar de tratamiento definido. Se recomienda, por consenso de expertos, mantener el bloqueo de HER2 (7). Las opciones de tratamiento actuales incluyen: trastuzumab asociado a quimioterapia, por ejemplo, capecitabina o vinorelbina, lapatinib más capecitabina o trastuzumab asociado a lapatinib. Con estas opciones, las medianas de SLP oscilan entre 3,3 y 5,6 meses y de SG entre 15,8 y 18,7 meses (7,9). Existe pues una necesidad terapéutica no cubierta, aun más, en particular, cuando la enfermedad progresa también a estas líneas de tratamiento.

Desde el punto de vista clínico, la magnitud de las respuestas (ORR 61,4%) y la duración de las mismas (DoR 20,8 meses), observadas en el estudio DS8201-A-U201, con trastuzumab deruxtecán en monoterapia en pacientes con una mediana de 5 líneas previas para la enfermedad metastásica, son muy prometedoras ya que se trata de una

población con mal pronóstico, que precisa de tratamientos activos. Sin embargo, el hecho de no disponer de grupo control dificulta la valoración del beneficio clínico, en particular la SLP y, como ya se ha comentado, la proporción de censuras es elevada. La aplicación de la escala del beneficio clínico ESMO-MCBS v1.1, arroja una puntuación de 2 (condicionada también por la toxicidad del fármaco) (6,14), lo cual no se considera una mejora sustancial en el beneficio clínico. Esta escala no incluye criterios de eficiencia.

En este escenario están apareciendo otras opciones de tratamiento, con fármacos anti HER2 aun no autorizados o aprobados y pendientes de financiación en España, que incluyen el tucatinib asociado a trastuzumab y capecitabina, neratinib asociado a capecitabina, y margetuximab asociado a quimioterapia. Los resultados principales de los estudios con estos fármacos se recogen en la tabla 1, junto a los resultados del EC DS8201-A-U201/DESTINY-Breast 01.

Recientemente la EMA ha aprobado el uso de tucatinib asociado a trastuzumab y capecitabina, en base a los resultados del EC HER2CLIMB, que mostraron beneficio en SLP (2,2 meses) y SG (4,5 meses) de forma prospectiva, alcanzando medianas en la rama de tucatinib de 7,8 y 21,9 meses, respectivamente (16,20). La escala de beneficio clínico ESMO-MCBS v1.1 le asigna una puntuación de 3. El fármaco se encuentra pendiente de financiación en el momento de realizar el presente informe. El neratinib, aprobado en monoterapia por la EMA como adyuvancia extendida, cuenta con un estudio en 3ª línea o superior de enfermedad metastásica (NALA), asociado a capecitabina frente a lapatinib más capecitabina, con beneficio marginal en SLP y sin beneficio en SG (6). En cuanto a margetuximab, aprobado por la FDA, presenta actualmente datos muy modestos de eficacia (6).

Según puede observarse en la tabla 1, los resultados de TRO en las ramas control oscilan entre el 16 y el 27%, llegando al 40% en la rama experimental con tucatinib de su EC pivotal. Aunque los resultados de trastuzumab deruxtecán alcanzan una TRO del 61,4%, y una SLP elevada (19,4 meses), no sería metodológicamente fiable una comparación no ajustada entre estudios diferentes, ya que las poblaciones en los estudios pueden no ser similares. Así, en el EC HER2CLIMB, la población estaba tratada con una mediana de líneas previas inferior, 4 incluyendo el tratamiento neo/adyuvante, pero la proporción de pacientes con metástasis cerebrales es muy superior, del 45%, incluyendo pacientes con metástasis cerebrales activas, a diferencia del DS8201-A-U201/DESTINY-Breast 01, en el cual el porcentaje es del 13% y solo con metástasis estables. La aparición de metástasis cerebrales es un problema clínico frecuente en las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+ (en torno al 50% de las pacientes), que se asocia con elevada morbilidad y mortalidad. Las pacientes con metástasis cerebrales activas no suelen estar representadas en los E.C. de registro. La inclusión de pacientes mayores de 65 años presenta cifras similares: un 20% y un 24% en los estudios HER2CLIMB y DS8201-A-U201/DESTINY-Breast 01, respectivamente. Frente a otras

opciones disponibles actualmente en tercera o posteriores líneas, y asumiendo las limitaciones de la comparación indirecta no ajustada, el elevado número de líneas previas en el estudio DS8201-A-U201/DESTINY-Breast 01 apoya, aun en ausencia de resultados comparativos, un nivel de eficacia alto, en términos de respuestas objetivas y SLP, de trastuzumab deruxtecán en el contexto de enfermedad sistémica (sin enfermedad cerebral activa) refractaria a dos o más líneas previas. Por otra parte, se carece de datos de uso de trastuzumab-deruxtecán tras tratamiento con tucatinib-trastuzumab-capecitabina.

Recientemente se han publicado los resultados del EC Fase III, DESTINY-Breast 03 (22), que compara trastuzumab deruxtecán con trastuzumab emtansina en pacientes, con cáncer de mama irreseccable o metastásico HER2+, previamente tratados con trastuzumab y taxano. En sus criterios de exclusión destaca la presencia de metástasis cerebrales sintomáticas o que requiriesen tratamiento, así como la sospecha actual o historia previa de enfermedad pulmonar intersticial; sí se permitía la inclusión de pacientes con M+ cerebrales previamente tratadas y clínicamente estables. El objetivo principal del estudio fue la SLP evaluada por un comité independiente; los principales objetivos secundarios fueron SG, tasa global de respuesta y seguridad.

Se incluyeron 524 pacientes (261 asignados a T-DXd, 263 a T-DM1). En el brazo de T-DXd y en el de T-DM1 se incluyeron 130 (49,8%) y 123 (46,8%) pacientes que habían recibido solo 1 línea previa para enfermedad avanzada (excluyendo tratamiento hormonal). El 62,1% y el 60,1% de los pacientes, respectivamente, habían recibido previamente pertuzumab; 62 (23,8%) y 52 (19,8%) presentaban metástasis cerebrales no activas. La mediana de seguimiento fue de 16,2 meses para trastuzumab deruxtecán y 15,3 meses para trastuzumab emtansina.

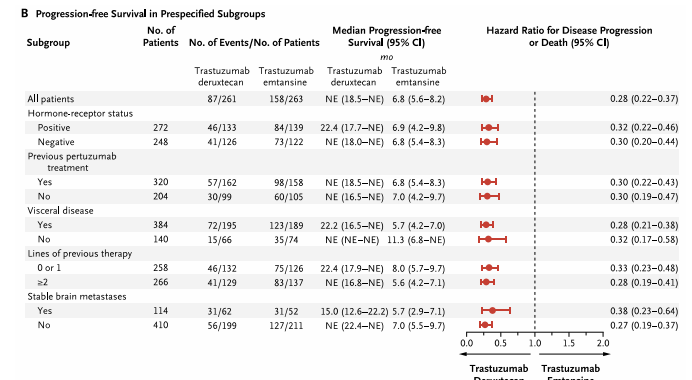
La mediana de SLP no se alcanzó para T-DXd (95% CI, 18,5-NE) y fue de 6,8 meses (95% CI, 5,6 – 8,2) para T-DM1. La SLP a 12 meses fue del 75,8% (95% CI, 69,8 – 80,7) vs. el 34,1% (95% CI, 27,7 - 40,5); HR: 0,284 (95% CI, 0,22 – 0,37; P<0,001). La SG a 12 meses fue del 94,1% (95% CI, 90,3 – 96,4) y del 85,9% (95% CI, 80,9 – 89,7); HR: 0,55 (95% CI, 0,36 – 0,86), sin que se alcanzase el límite de significación preespecificado. La tasa de respuesta global fue del 79,7% (95% CI, 74,3 – 84,4) con trastuzumab deruxtecán vs. 34,2% (95% CI, 28,5 - 40,3).

En el análisis de subgrupos (Figura 1) se observó un beneficio consistente del tratamiento con T-DXd en relación con la SLP en las diferentes cohortes de estratificación y en otros subgrupos evaluados, incluyendo en función del número de líneas de tratamiento administradas previamente (0-1 vs. ≥ 2). En este estudio, 129 (49,4%) y 137 (52,1%) pacientes habían recibido ≥ 2 líneas previas, aunque, a diferencia del DESTINY-Breast 01, ningún paciente había recibido previamente T-DM1 y se trataba de una población menos pretratada.

Aunque la población incluida en el DESTINY-Breast 03 no coincide con la del DESTINY-Breast 01 (en el que las pacientes habían recibido más líneas de tratamiento,

incluyendo T-DM1), sus resultados confirman la elevada actividad y eficacia del fármaco en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+.

Figura 1: Análisis de subgrupos del EC DESTINY-Breast 03 (22).



En cuanto al perfil de seguridad de trastuzumab deruxtecán, está caracterizado principalmente por eventos gastrointestinales y hematológicos, generalmente manejables, aunque con un 54,7% de EA de grado ≥ 3 . Es un perfil similar, en general, a otros regímenes de tratamiento basados en trastuzumab y quimioterapia, si bien la elevada frecuencia de alopecia puede hacer preferible para algunas mujeres otras opciones de tratamiento. El problema de seguridad más preocupante lo constituye el riesgo de ILD/neumonitis (13,7%), que originó con frecuencia la suspensión del tratamiento y produjo un 2,6% de eventos fatales. Es necesario estar alerta sobre su posible aparición, ya que un diagnóstico y manejo tempranos, con reducción de dosis, suspensión temporal y/o tratamiento con corticoides, puede reducir el riesgo de eventos severos y fatales.

En el EC DESTINY-Breast 03 el perfil de seguridad de T-DXd fue similar al descrito en el DESTINY-Breast 01; las tasas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis fueron numéricamente menores que en los ensayos previos, siendo globalmente del 10,5%, con un 0,8% de grado 3 y sin eventos de grado 4/5. A estos resultados han podido contribuir el hecho de incluir pacientes menos pretratadas y un reconocimiento más temprano del efecto adverso.

En conjunto, el perfil de toxicidad puede considerarse aceptable dadas las limitadas opciones terapéuticas de la población diana.

El medicamento, trastuzumab-deruxtecán, ha recibido una autorización de comercialización condicional por parte de la Comisión Europea, que deberá verse refrendada por datos adicionales provenientes de datos maduros del EC de registro y de resultados del EC fase III U301/ DESTINY-Breast 02, en curso.

En lo que respecta a la evaluación económica, solamente se han podido describir los costes por unidad de eficacia (AVG), que para un aprovechamiento óptimo del vial se sitúa en 97.868,65 €/AVG y sin aprovechamiento en 103.637,36 €/AVG pero sin haber podido comparar con un control debido al diseño de un solo brazo del estudio DS8201-A-U201. El análisis de impacto presupuestario indica que la introducción de trastuzumab deruxtecán en el sistema produce un gran impacto económico teniendo en cuenta la población que se beneficiaría del tratamiento.

CONCLUSIÓN

Trastuzumab deruxtecán ha sido aprobado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo no reseccable o metastásico que han recibido dos o más pautas previas dirigidas a HER2. La aprobación se basa en el ensayo DS8201-A-U201 (DESTINY-Breast 01), fase II, multicéntrico, abierto, sin comparador activo, que incluyó 184 pacientes que habían recibido una mediana de 5 tratamientos previos para la enfermedad metastásica, incluyendo T-DM1.

Desde el punto de vista clínico, la magnitud de las respuestas (ORR 61,4%) observadas en el ensayo pivotal, así como su mediana de duración (20,8 meses) y de SLP (19,4 meses), en pacientes muy pretratados, muestra una actividad antitumoral notablemente elevada en el contexto de las alternativas terapéuticas disponibles en este escenario de mal pronóstico, que precisa de tratamientos activos. Los datos disponibles no permiten afirmar que la mediana de SG, la variable más relevante clínicamente, sea superior a otros fármacos aprobados en esta situación terapéutica. El hecho de no disponer de grupo control y la elevada proporción de censuras dificultan la valoración del beneficio clínico y causan incertidumbres con respecto a su beneficio real, que probablemente serán resueltas con los datos del estudio fase III en marcha.

Los resultados del EC de fase III DESTINY-Breast 03, en población menos pretratada y que no había recibido previamente T-DM1, confirman la elevada actividad y eficacia del fármaco en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+. Aunque la población incluida en dicho estudio no coincide con la del DESTINY-Breast 01, sus resultados reducen la incertidumbre en cuanto al beneficio del fármaco en el contexto de la indicación actual, en tercera o posteriores líneas de tratamiento.

En el perfil de toxicidad del fármaco destaca el riesgo de ILD/neumonitis. En conjunto este perfil, en el que predominan los eventos gastrointestinales y hematológicos, puede considerarse aceptable dadas las limitadas opciones terapéuticas de la población diana.

Con los datos actuales, trastuzumab deruxtecán podría considerarse una opción de tratamiento en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+ que hayan progresado o sean refractarias a los tratamientos habituales, incluyendo, al menos, las combinaciones de trastuzumab con pertuzumab y taxanos, y el T-DM1, seleccionando pacientes con buena situación funcional (ECOG 0-1), con

función cardíaca normal, y sin antecedentes o síntomas actuales de ILD/neumonitis. El tratamiento debe mantenerse hasta progresión o toxicidad.

Con respecto al posicionamiento del fármaco frente a otras alternativas de tercera o posteriores líneas, y refiriéndonos solo a un escenario en el que la opción tucatinib-trastuzumab-capecitabina esté disponible y en el que no haya todavía datos comparativos con trastuzumab deruxtecán, se pueden hacer las siguientes consideraciones:

- En el grupo de pacientes con metástasis cerebrales, bien sean pretratadas y estables, con baja representación en el estudio de registro, o bien metástasis activas, no incluidas en el ensayo, puede ser preferible el tratamiento con tucatinib-trastuzumab-capecitabina, con resultados comparativos de eficacia disponibles para enfermedad cerebral estable y activa.
- En pacientes sin metástasis cerebrales, tanto tucatinib como trastuzumab-deruxtecán pueden considerarse opciones adecuadas de tratamiento a partir de 3ª línea. En especial, trastuzumab deruxtecán podría ser una opción más adecuada en tercera línea tras progresión a TDM-1 en las pacientes con contraindicación para el uso de capecitabina (déficit parcial o completo de DPYD) (21), intolerancia oral, o en casos de alta carga de enfermedad, muy sintomática o con riesgo de crisis visceral, sin enfermedad cerebral activa, que planteen la necesidad clínica de una respuesta al tratamiento.

En un escenario alternativo en el que no estuviera disponible tucatinib o solo estuviera disponible para algunos subgrupos de pacientes, trastuzumab-deruxtecán sí dispone de datos notablemente elevados de respuesta y SLP después de la progresión a TDM-1, que es un entorno en el que no tenemos datos de eficacia de ninguna de las alternativas disponibles. Por tanto, especialmente en pacientes con enfermedad en la que obtener una respuesta sea relevante, podría ser la opción más adecuada en pacientes con ECOG 0-1, sin metástasis cerebrales activas y sin contraindicaciones para su uso en tercera o cuarta línea tras progresión a TDM-1.

Las incertidumbres clínicas en base a las evidencias disponibles hasta el momento también se traducen en incertidumbres financieras.

Teniendo en cuenta las alternativas disponibles hasta el momento y las asunciones realizadas, se considera que el coste/tratamiento de trastuzumab deruxtecán es similar a tucatinib en combinación con trastuzumab y capecitabina, medicamento recientemente autorizado por la EMA. Los datos disponibles hasta el momento son limitados y considerando los resultados del estudio fase II, con las incertidumbres asociadas al mismo, el coste por año de vida es de 97.868,65€, si se realiza aprovechamiento de viales, superando los 100.000€, si no se realiza este aprovechamiento de viales.

El análisis de impacto presupuestario indica que la inclusión de trastuzumab deruxtecán supone un gasto

farmacéutico muy elevado respecto a las alternativas con las que se ha comparado teniendo en cuenta las limitaciones del estudio.

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

La DGCCSSNSYF ha emitido resolución de no financiación para Enhertu® (trastuzumab deruxtecan) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo no reseccable o metastásico que han recibido dos o más pautas previas dirigidas a HER2.

La decisión de no financiación se ha tomado considerando el estudio pivotal en esta indicación, la única autorizada actualmente por la Comisión Europea, que es en tercera y sucesivas líneas. Los datos recientemente publicados de un ensayo fase III para una indicación en segunda línea todavía no autorizada por la Comisión Europea, no se han podido valorar para la toma de decisión de financiación.

REFERENCIAS

1. GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data. ARI: OMS. [Internet]. 2021 Feb. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
2. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2021. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2021. [Internet]. 2021. Disponible en: https://redecn.org/redecn.org/es/Informe_incendencia_REDECAN_2021.pdf
3. Cifras del cáncer 2020.pdf [Internet]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras del cancer_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)
4. Martín M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, Lluch A, Munarriz B, Pastor M, et al. The “El Alamo” project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2006 Jul;8(7):508–18.
5. 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. *Eur J Cancer*. 2020 Apr;129:60–70.
6. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020 Dec; 31(12):1623–49.
7. Giordano SH, Temin S, Chandralapaty S, Crews JR, Esteva FJ, et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 Sep 10;36(26):2736–2740. doi: 10.1200/JCO.2018.79.2697. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29939838.
8. Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, et al. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 May 10;33(14):1564–73.
9. «Informe publico de evaluación para ENHERTU de la Agencia Europea del medicamento (EPAR).» [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enhertu-epar-public-assessment-report_en.pdf
10. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017 Oct;28(10):2340–66.
11. Ficha técnica Enhertu [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_es.pdf
12. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):610–21.
13. Informe HAS de Enhertu. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273604/fr/enhertu-trastuzumab-deruxtecan
14. Informe NICE de Enhertu. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta704>
15. ESMO-MCBS Scorecards. Trastuzumab deruxtecan. Unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received two or more prior anti-HER2-based treatments. [Internet]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-164-1>
16. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):597–609.
17. Informe público de evaluación para LAPATINIB de la EMA (EPAR). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tyverb-h-c-795-ii-0022-epar-assessment-report-variation_en.pdf
18. Martín and Lopez Tarreulla. Emerging therapeutic options for HER-positive breast cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35:e64-e70.
19. Albanell J, Colomer R, Martín M, Martínez D, Arroyo I, Moreno E. PCN78 Costs of Recurrence in Patients with HER2+Breast Cancer in Spain. *Value Heal*. 2020;23:S435
20. Lin NU, Borges V, Anders C, Murthy RK, Paplomata E, Hamilton E, et al. Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Aug 10;38(23):2610–9.
21. Nota de Seguridad. Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. Agencia Española de

Medicamentos y Productos Sanitarios. Referencia: MUH (FV) 8/2020. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NI_MUH_FV-8-2020-Fluorouracilo.pdf?x60265

22. Cortés J, Kim S-B, Chung W-P, Im S-A, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Mar 24;386(12):1143–54.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

M^a Sacramento Díaz Carrasco. Servicio de Farmacia, H.C.U. Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Oncología. Subnodo de Ginecología y Mama.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica, la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, la Asociación Española Contra el Cáncer y la Asociación de Mama Metastásico han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Resumen (no comparativo) de los resultados principales del EC DS8201-A-U201 y otros EC en el escenario clínico de pacientes con cáncer de mama avanzado, HER2+, previamente tratadas con 2 o más líneas de tratamiento anti HER2¹.

RESUMEN NO COMPARATIVO DE EC CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES					
ESTUDIO		Mediana (IC 95%)			
Rama de tratamiento		ORR (%)	DoR (meses)	SLP (meses)	SG (meses)
E.C. NALA					
Rama control	Lapatinib + capecitabina (n=314)	26,7 (21,5-32,4)	5,6 (4,2-6,4)	5,5 (4,3-5,6)	18,7 (15,5-21,2)
Rama en investigación	Neratinib +capecitabina (n=307)	32,8 (27,1-38,9)	8,5 (5,6-11,2)	5,6 (4,9-6,9)	21,0 (17,7-23,8)
E.C. SOPHIA					
Rama control	Trastuzumab + QMT (N=270)	16,0 (11,8-21,0)	6,0 (4,0-6,9)	4,9 (4,2-5,6)	17,2 (15,8-33,3)
Rama en investigación	Margetuximab + QMT (N=266)	22,1 (17,3-27,7)	6,1 (4,1-9,1)	5,8 (5,5-7,0)	18,9 (16,2-25,1)
HER2CLIMB					
Rama control	Placebo + trastuzumab + capecitabina (n=202)	22,8 (16,7-29,8)	-	5,6 (4,2-7,1)	17,4 (13,6-19,9)
Rama en investigación	Tucatinib + trastuzumab + capecitabina (n=410)	40,6 (35,3-46,0)	-	7,8 (7,5-9,6)	21,9 (18,3-31,0)
DS8201-A-U201					
Rama en investigación	Trastuzumab-deruxtecán (n=184)	61,4 (53,7-68,3)	20,8 (15,0-NE)	19,4 (14,1-NE)	24,6 (23,1-NE)
DoR: duración de la respuesta; IC: intervalo de confianza; NE: no estimable; ORR: tasa de respuesta global; QMT: quimioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.					

¹ «Informe público de evaluación para ENHERTU de la Agencia Europea del medicamento (EPAR).» [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enherthu-epar-public-assessment-report_en.pdf

Tabla 2. Comparación y relación de costes de trastuzumab deruxtecán vs. alternativas empleadas como tercera línea y sucesivas.

Análisis de costes de Enhertu® y los comparadores seleccionados					
	Enhertu® (trastuzumab deruxtecán)	Tukysa® (tucatinib) + trastuzumab + capecitabina	Trastuzumab + capecitabina	Trastuzumab + lapatinib	Lapatinib + capecitabina
Precio (1)	1 vial de 100 mg= 1.890€	Tukysa® 150mg (84c) = 6.000€ Trastuzumab 420mg 1 vial (código conjunto H292) =1.166,52€ Capecitabina EFG 500mg 120 cáps (código conjunto H181)= 60 €	Trastuzumab 420mg 1 vial (código conjunto H292) =1.166,52€ Capecitabina EFG 500mg 120 cáps (código conjunto H181)= 60 €	Trastuzumab 420mg 1 vial (código conjunto H292) =1.166,52€ Lapatinib 250mg 140comp= 1862,54€	Lapatinib 250mg 140comp= 1862,54€ Capecitabina EFG 500mg 120 cáps (código conjunto H181)= 60 €
Posología (2)	5,4 mg/kg IV 1v/3 semanas (ciclo de 21 días)	Tucatinib 300mg oral 2v/día, días 1 a 21 Trastuzumab 6mg/kg VI (dosis de carga 8mg/kg VI día 1) cada 21 días o 600mg dosis fija s.c cada 21 días Capecitabina 1.000mg/m2 oral 2v/día, días 1 a 14 cada 21 días	Trastuzumab 6mg/kg VI (dosis de carga 8mg/kg VI día 1) cada 21 días Capecitabina 2.000 mg/m2 oral 1v/día. Días 1 a 14 cada 21 días	Trastuzumab 2mg/kg VI (dosis de carga 4mg/kg VI día 1) semanal Lapatinib 1000mg/día (4comp)	Lapatinib 1.250mg/día (5comp) Capecitabina 2.000 mg/m2 oral 1v/día. Días 1 a 14 cada 21 días
Coste tratamiento primer ciclo (3)	7.560,12€ (4 viales) 7.144 € (3,78 viales)	Tukysa® 150 mg = 6.000€ Trastuzumab 8mg/kg =1.555,36€ Capecitabina = 42€. TOTAL= 7.597,36€	Trastuzumab 8mg/kg 1.555,36€ Capecitabina = 42€. TOTAL= 1.597,36€	Trastuzumab 8mg/kg =1.555,36€ Lapatinib =1.117,5€ TOTAL= 2.672,86€	Lapatinib = 1.396,9 € Capecitabina = 42€ TOTAL = 1.438,9 €
Coste tratamiento ciclos sucesivos (3)	7.560,12€ (4 viales) 7.144 € (3,78 viales)	Tukysa® 150 mg =6.000€ Trastuzumab 6mg/kg =1.166,52€ Capecitabina = 42€ TOTAL= 7.208,52€	Trastuzumab 6mg/kg 1.166,52€ Capecitabina =42€ TOTAL= 1.208,52€	Trastuzumab 6mg/kg 1.166,52€ Lapatinib =1.117,5€ TOTAL= 2.284,04€	Lapatinib = 1.396,9 € Capecitabina = 42€ TOTAL = 1.438,9 €
SLPm meses	19,4	7,8	5,6	2,76	6,6
CT MES	10.951,37€ (4 viales) 10.341,79€ (3,78 viales)	11.005,31€ (primer ciclo) 10.442,06€ (ciclos sucesivos)	2313,89€ (primer ciclo) 1750,63€ (ciclos sucesivos)	3.862,92 € (primer ciclo) 3308,6 € (ciclos sucesivos)	2.084,35 € (primer ciclo y sucesivos)
C (€) / AV	103.637,36 € (4 viales) 97.868,65€ (3,78 viales)	44.937,71 €	7.149,51 €	8.302,33 €	7.278,68 €

(1) Los precios de trastuzumab y capecitabina son los que constan en la orden de precios de referencia. Para lapatinib se ha tomado el precio financiado de Tyverb 250mg comprimidos recubiertos con película del British National Formulary (<https://bnf.nice.org.uk/medicinal-forms/lapatinib.html>), 105Uds = 1.206,45 £ (conversión a €: xe currency 26 de mayo de 2021 1£ = 1,1579 €). Para el cálculo del precio de Enhertu®, se ha tomado el precio estimado por mes publicado en medios (<https://www.fiercepharma.com/special-report/1-enhertu>) y se ha calculado el precio por vial. Para el precio de Tukysa® se ha tomado el precio de venta libre en farmacias de Estados Unidos, y se ha aplicado un 50% de estimación de reducción para uso hospitalario en España (<https://www.drugs.com/price-guide/tukysa>).

(2) Posología basada en el ensayo DS8201-A-U201 para Enhertu y HER2CLIMB para tucatinib. El resto según ficha técnica.

(3) Para los cálculos de costes se ha tomado como referencia peso medio de 70kg, superficie corporal 1,7m2, 1 año= 52,14 semanas, 1 mes=4,345 semanas, 1 mes= 30,42 días.

* mediana de seguimiento de 20,5 meses (DS8201-A-U201)

** mediana de seguimiento de 14 meses (EC HER2CLIMB)

*** EGF104900

****EGF111438

A partir de los datos de duración de tratamiento por SLP, se obtuvieron los ciclos susceptibles a recibir y con ello el coste de los distintos tratamientos y escenarios.

Tabla 3. Distribución de cuotas de mercado

Impacto presupuestario			
	1 año	2 años	3 años
Escenario actual			
Trastuzumab +Capecitabina	37,5%	30,0%	25,0%
Tucatinib+Trastuzumab+Capecitabina	25,0%	40%	50%
Lapatinib+Trastuzumab	19,00%	20,0%	15,0%
Lapatinib+Capecitabina	18,5%	10,0%	10%
Trastuzumab deruxtecan	0%	0%	0%
Escenario potencial			
Trastuzumab +Capecitabina	24,0%	3,7%	0,0%
Tucatinib+Trastuzumab+Capecitabina	25,0%	40,0%	50,0%
Lapatinib+Trastuzumab	18,0%	3,7%	0,0%
Lapatinib+Capecitabina	17,0%	3,6%	0,0%
Trastuzumab deruxtecan	16,0%	49,0%	50,0%

Tabla 4. Estimación del impacto presupuestario del tratamiento con trastuzumab deruxtecan frente a las alternativas

Impacto presupuestario			
	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario base (n=1.664)			
Escenario actual	46.627.923,03€	64.047.467,57€	76.673.191,10€
Escenario con Enhertu® (3,78 viales)	97.130.657,79€	220.512.459,87€	237.732.861,10€
Diferencia	50.502.734,76€	156.464.992,30€	161.059.670,00€

Impacto presupuestario			
	Año 1	Año 2	Año 3
Escenario base (n=1.664)			
Escenario actual	46.627.923,03€	64.047.467,57€	76.673.191,10€
Escenario con Enhertu® (4 viales)	100.233.337,88€	230.115.195,40€	247.635.495,94€
Diferencia	53.605.414,85€	166.067.727,83€	170.962.304,85€

Los precios empleados no contienen el descuento previsto en el Real Decreto Ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público.

Para la elaboración de estas tablas se ha tenido en cuenta el resultado de la mediana de SLP del estudio DS8201-A-U201 para trastuzumab deruxtecan (SLP 19,4 meses), HER2CLIMB para tucatinib en combinación con trastuzumab y capecitabina (SLP=7,8 meses) frente a trastuzumab y capecitabina (SLP=5,6 meses) y EGF111438 para lapatinib en combinación con capecitabina (SLP =6,6 meses). Para los datos de duración de la combinación trastuzumab+lapatinib se consideró la mediana de duración en el estudio en el que se comparó con lapatinib en monoterapia resultando una mediana de la SLP de 12 semanas.

A partir de los datos de duración de tratamiento por SLP, se obtuvieron los ciclos susceptibles a recibir y con ello el coste de los distintos tratamientos y escenarios.