



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT 134-2023/V1/02062023

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 una o más pautas previas dirigidas a HER2

Fecha de publicación: 02/06/2023

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 2023 es de 35.001 nuevos casos (2). En 2020 hubo 6.651 fallecimientos (6.572 en mujeres y 79 en varones) (2). En las mujeres, el cáncer de mama fue el tumor responsable de una mayor mortalidad, seguido por los de pulmón, colon y páncreas (2).

El cáncer de mama es una enfermedad neoplásica con una elevada heterogeneidad biológica y genética. El análisis mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHC) permite establecer varios subtipos básicos, considerando los receptores de estrógenos y progestágenos, así como la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2, por sus siglas en inglés): los subtipos luminales 1 y 2, con receptores hormonales para estrógenos y/o progestágenos positivos, el que presenta sobreexpresión de HER2+ y el cáncer de mama triple negativo (CMTN), con receptores hormonales (HR) negativos y HER 2 también negativo (3).

Junto con la estadificación, la determinación del estado de los marcadores biológicos (receptor de estrógeno, receptor de progesterona y HER2) en el momento del diagnóstico ayuda en la evaluación del riesgo de recurrencia y predice la respuesta a la terapia (4, 5).

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 (6). La enfermedad metastásica o localmente avanzada irresecable se considera incurable actualmente. El objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia, controlar los síntomas, alcanzar una respuesta objetiva, aumentar el intervalo libre de progresión y mantener la calidad de vida. Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, el tratamiento de soporte y el enfoque psicosocial constituyen una parte esencial de los cuidados de estas pacientes (7).

Aproximadamente un 30% de la enfermedad metastásica corresponde a diagnósticos *de novo*, mientras que un 70% corresponde a recaídas (8). La enfermedad HER2 positiva representa en torno al 20% del total del cáncer de mama (9, 10), se asocia con un peor pronóstico, con mayor agresividad tumoral. Se 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+ (8). 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 (régimen THP) (11). La segunda línea estándar consiste en la utilización de trastuzumab emtansina (T-DM1) (5), que también está indicado en recaídas tempranas tras tratamiento neo/adyuvante basado en trastuzumab (12). 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, que incluyen asociaciones de trastuzumab o lapatinib más capecitabina, asociaciones con otros agentes quimioterápicos, como vinorelbina, o bien la asociación de trastuzumab y lapatinib sin quimioterapia.

Trastuzumab deruxtecán (T-DXd, Enhertu®) es un conjugado de anticuerpo dirigido contra HER2 humanizado e inhibidor de la topoisomerasa I que ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo no resecable o metastásico que han recibido una o más pautas previas dirigidas a HER2.

TRASTUZUMAB DERUXTECÁN (ENHERTU®)

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 una o más pautas previas dirigidas a HER2 (en segunda línea o posterior) (13). En enero de 2021 T-DXd había sido autorizado de forma condicional como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de mama HER2 positivo no resecable o metastásico que habían recibido 2 o más

regímenes basados en anti-HER2 (en tercera línea o posterior) (14). La nueva indicación es un cambio del tratamiento de tercera línea al tratamiento de segunda línea del cáncer de mama HER2 positivo irresecable o metastásico.

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 primera perfusión 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. El anticuerpo está unido a deruxtecán (DXd), 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 formando un conjugado estable en plasma. La porción anticuerpo se une a HER2, expresado en la superficie de ciertas células tumorales. Tras la unión, el complejo trastuzumab deruxtecán se somete a internalización y escisión del enlazador intracelular. Deruxtecán, un derivado del exatecán, es aproximadamente 10 veces más potente que el SN-38, el metabolito activo del irinotecán (13) daña el ADN y origina la muerte celular por apoptosis. 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* (14).

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 base a la evidencia disponible, se considera que trastuzumab deruxtecán puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Eficacia (13, 15, 16, 17)

La autorización de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo no resecable o metastásico que han recibido una o más pautas previas dirigidas a HER2 se basa en los resultados del ensayo clínico pivotal DS8201-A-U302 (DESTINY-Breast03, Estudio U302), de fase III multicéntrico, aleatorizado, abierto, con control activo, de dos grupos de tratamiento. El objetivo principal del estudio fue demostrar la superioridad de trastuzumab deruxtecán (T-DX-d) frente a trastuzumab emtansina (T-DM1) en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con

cáncer de mama HER2+ irresecable o metastásico que habían recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano para la enfermedad metastásica o que habían presentado una recidiva de la enfermedad durante o en los 6 meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante.

Los pacientes se aleatorizaron 1:1 para recibir trastuzumab deruxtecán (T-DXd) 5,4 mg/kg (n = 261) o trastuzumab emtansina (T-DM1) 3,6 mg/kg (n = 263) administrados como infusión intravenosa cada 3 semanas (ciclos de 21 días). El tratamiento se administró hasta progresión de la enfermedad, muerte, retirada del consentimiento o toxicidad inaceptable. Si el tratamiento del estudio se retrasaba más de 4 semanas desde la fecha planificada de la administración, se debía suspender definitivamente el tratamiento del estudio.

De acuerdo a los principales criterios de inclusión, los pacientes debían ser ≥ 18 años, presentar diagnóstico confirmado histológicamente de cáncer de mama HER2 positivo no resecable y/o metastásico tratados previamente con trastuzumab y un taxano con progresión radiológica documentada (durante o después del tratamiento más reciente o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante), y aunque los pacientes se excluyeron del estudio si habían recibido tratamiento previo con un anticuerpo conjugado anti-HER2 (como T-DM1) en el entorno metastásico, se permitió el tratamiento previo en el entorno adyuvante/neoadyuvante si la progresión de la enfermedad no había ocurrido dentro de los 12 meses posteriores al final del tratamiento adyuvante que incluyera pertuzumab. Los pacientes debían presentar al menos una lesión medible según los criterios de evaluación de respuesta modificados en tumores sólidos (RECIST modificado versión 1.1 [mRECIST v1.1]), un estado funcional en la escala de actividad del grupo oncológico cooperativo (ECOG) de 0 o 1, función hepática, renal y parámetros sanguíneos y bioquímicos adecuados, función adecuada de la médula ósea en los 14 días previos a la aleatorización. Las muestras de tumor de mama conservadas debían mostrar positividad para HER2 definida como HER2 IHC 3+ o IHC 2+/ISH+.

Se excluyeron del estudio pacientes que habían recibido tratamiento previo con un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2 (como T-DM1) en el entorno metastásico, pacientes con enfermedad cardíaca clínicamente significativa (p.ej., antecedentes de infarto de miocardio en los 6 meses previos o de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (Clase II a IV de la *New York Heart Association*), prolongación del intervalo QT corregido (QTc) > 470 ms (mujeres) o > 450 ms (hombres) en el electrocardiogramas (ECG) o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $< 50\%$). También se excluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis no infecciosa que hubiera necesitado tratamiento con corticoides o con EPI/neumonitis en la selección, pacientes con compromiso pulmonar clínicamente grave, pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, sintomáticas o que requiriesen tratamiento para el control de síntomas, pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves a anticuerpos monoclonales o con infecciones activas u otras neoplasias malignas primarias en los 3 años previos, excepto cáncer de piel no melanoma resecado adecuadamente. Otros criterios

de exclusión fueron enfermedad *in situ* tratada con intención curativa o cáncer de mama contralateral, pacientes con toxicidades no resueltas de la terapia anticancerígena anterior, así como haber recibido radioterapia, cirugía u otros tratamientos anticancerígenos o para control de síntomas de metástasis cerebrales, incluidos esteroides o anticonvulsivantes, en las 4 semanas previas a la aleatorización, pacientes embarazadas y lactancia.

Aunque las pacientes debían haber sido tratados previamente con trastuzumab y un taxano con progresión radiológica documentada durante o después del tratamiento más reciente o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante, se permitió la entrada a pacientes que habían progresado durante o en los 12 meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante o en menos de 12 meses tras un tratamiento neoadyuvante/adyuvante que incluyera pertuzumab. Estas pacientes tratadas en primera línea tras adyuvancia (un 8% en el grupo tratado con T-DXd y un 11% en el grupo tratado con TDM-1) se las consideró como si ya hubieran recibido una primera línea para enfermedad metastásica.

Las mujeres en edad fértil/reproductiva y sus parejas debían usar un método anticonceptivo altamente eficaz o evitar las relaciones sexuales, las mujeres durante y después de la finalización del estudio y durante al menos 7 meses después de la última dosis del fármaco del estudio, y los sujetos varones, durante y después de la finalización del estudio y durante al menos 4,5 meses después de la última dosis de T-DXd o 4 meses después de la última dosis de T-DM1.

La aleatorización fue estratificada en función de 3 criterios: estado del receptor hormonal (positivo, negativo), tratamiento previo con pertuzumab (sí, no) y antecedentes de enfermedad visceral (sí, no).

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por revisión central independiente enmascarada (RCIE) utilizando criterios RECIST v1.1 y la principal variable secundaria fue la supervivencia global (SG), otras variables secundarias fueron la SLP basada en la evaluación del investigador (INV), la tasa de respuesta objetiva (TRO) (respuesta completa (RC) respuesta parcial (RP) confirmadas) y la duración de la respuesta (DR) evaluadas por RCIE, y como variables exploratorias la tasa de beneficio clínico (TBC) definida como RC, RP y enfermedad estable (EE) \geq 6 meses. También se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (variable exploratoria) con los cuestionarios EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 y EQ-5D-5L, así como criterios relacionados con la hospitalización. Se utilizó una estrategia de prueba jerárquica, primero se determinó SLP y si el resultado era estadísticamente significativo, se evaluaría la SG.

Se calculó que se requerirían un total de 500 pacientes (250 por brazo) asumiendo una mediana de SLP para T-DM1 de 9,6 meses y una HR de 0,7 para T-DXd en comparación con T-DM1 con una potencia del 90,4% (error alfa 0,05). El análisis intermedio tenía que hacerse cuando tuvieran lugar el 70% de los eventos de SLP previstos para el análisis final.

Se aleatorizaron un total de 524 pacientes, 261 al grupo de T-DXd y 263 al grupo de T-DM1, si bien 6 pacientes fueron aleatorizados, pero no tratados, 4 en el grupo de T-DXd y 2

en el grupo de T-DM1. El análisis de eficacia se realizó en la población por intención de tratar (ITT).

Las características demográficas y de la enfermedad de los pacientes al inicio del estudio estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento (tabla 1), si bien, hubo más pacientes con ECOG 0 en el grupo de T-DM1 que en el de T-DXd (66,5% vs. 59,0%). La mediana de tiempo del inicio del tratamiento desde el diagnóstico fue de 38,8 y 40,7 meses para el grupo de tratamiento con T-DXd y T-DM1, respectivamente.

Tabla 1. Características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio DESTINY-Breast03 (Fecha corte de datos 21-mayo-2021) (15)

| Parámetro | T-DXd (N=261) | T-DM1 (N=263) |
|--|-------------------|-------------------|
| Edad (años), mediana (Min, Max) | 54,3 (27,9, 83,1) | 54,2 (20,2, 83,0) |
| <65 años, n (%) | 212 (81,2) | 206 (78,3) |
| \geq 65 años, n (%) | 49 (18,8) | 57 (21,7) |
| \geq 75 años, n (%) | 8 (3,1) | 8 (3,0) |
| Sexo | | |
| Mujeres | 260 (99,6) | 262 (99,6) |
| Hombres | 1 (0,4) | 1 (0,4) |
| ECOG PS | | |
| 0 | 154 (59,0) | 175 (66,5) |
| 1 | 106 (40,6) | 87 (33,1) |
| No conocido | 1 (0,4) | 1 (0,4) |
| Expresión de HER2 (IHC) por laboratorio central 3+ | 234 (89,7) | 232 (88,2) |
| Receptor hormonal ^a | | |
| Positivo | 131 (50,2) | 134 (51,0) |
| Negativo | 130 (49,8) | 129 (49,0) |
| Antecedentes de enfermedad visceral ^a | 184 (70,5) | 185 (70,3) |
| Antecedentes de metástasis cerebrales | 62 (23,8) | 52 (19,8) |
| Metastasis cerebrales al inicio | 43 (16,5) | 39 (14,8) |
| Enfermedad visceral basal | 195 (74,7) | 189 (71,9) |
| Receptores de estrógeno (por laboratorio local) | | |
| Positivo | 129 (49,4) | 132 (50,2) |
| Negativo | 130 (49,8) | 128 (48,7) |
| Indeterminado/No conocido | 2 (0,8) | 3 (1,2) |
| Receptores progesterona (por laboratorio local) | | |
| Positivo | 81 (31,0) | 92 (35,0) |
| Negativo | 177 (67,8) | 168 (63,9) |
| Indeterminado/No conocido | 3 (1,2) | 3 (1,2) |

Abreviaturas: ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*; HER2 = receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*human epidermal growth factor receptor 2*, por sus siglas en inglés); Max = máximo; Min = mínimo; T-DM1 = trastuzumab emtansina; T-DXd = trastuzumab deruxtecán

^a Basado en IXRS (*interactive web/voice response system*)

En la tabla 2 se muestra el tratamiento previo recibido por los pacientes del estudio, por grupo de tratamiento.

Tabla 2. Tratamiento previo de los pacientes del estudio DESTINY-Breast03 (15)

| Parámetro | T-DXd (N=261) | T-DM1 (N=263) |
|---|---------------|---------------|
| Tratamiento previo para el cáncer de mama, n (%) | | |
| Si, n (%) | 260 (99,6) | 262 (99,6) |
| No, n (%) | 1 (0,4) | 1 (0,4) |
| Líneas de tratamiento previo, n (%) | | |
| 1 | 63 (24,1) | 63 (24,0) |
| 2 | 50 (19,2) | 62 (23,6) |
| ≥ 3 | 147 (56,2) | 137 (52,1) |
| Mediana líneas previas (Min, Máx) | 3 (0-17) | 3 (0-15) |
| Líneas tratamientos previos para la enfermedad metastásica, n(%) | | |
| 1 | 108 (41,4) | 102 (38,8) |
| 2 | 60 (23,0) | 64 (24,3) |
| ≥ 3 | 92 (35,2) | 96 (36,4) |
| Mediana líneas previas (Min, Máx) | 2 (0-16) | 2 (0-15) |
| Tratamiento previo con pertuzumab | | |
| Si | 162 (62,1) | 158 (60,1) |
| No | 99 (37,9) | 105 (39,9) |
| Líneas de terapia sistémica previa excluyendo terapias hormonales | | |
| <3 | 188 (72,0) | 191 (72,6) |
| ≥3 | 73 (28,0) | 72 (27,4) |

Abreviaturas: Max = máximo; Min = mínimo; T-DM1 = trastuzumab emtansina; T-DXd = trastuzumab deruxtecán

Resultados

En el análisis intermedio preespecificado para la SLP basado en 245 acontecimientos (73% del total de acontecimientos previstos para el análisis final), el estudio mostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLP por RCIE en los pacientes aleatorizados al grupo de T-DXd en comparación con T-DM1. La supervivencia global (SG) estaba inmadura en el momento del análisis. Con una mediana de seguimiento de 15,9 meses (hasta 21 mayo de 2021), los principales resultados de eficacia en la población ITT se resumen en la tabla 3 y en las figuras 1 y 2.

Tabla 3. Resumen de eficacia en la población por ITT del estudio DESTINY-Breast03 (Fecha corte de datos: 21-mayo-2021) (15)

| Variable de eficacia | T-DXd (N=261) | T-DM1 (N=263) |
|---|---------------------------|--------------------|
| Variable principal | | |
| Supervivencia libre de progresión (SLP) por RCIE | | |
| Eventos, n (%) | 87 (33,3) | 158 (60,1) |
| Mediana de SLP, meses (IC 95%) ^a | NA (18,5; NE) | 6,8 (5,6; 8,2) |
| HR (IC 95%) ^b | 0,28 (0,22; 0,37) | |
| Valor p ^b | p < 0,000001 [†] | |
| Variables secundarias | | |
| Supervivencia global (SG) | | |
| Eventos, n (%) | 33 (12,6) | 53 (20,2) |
| Mediana de SG, meses (IC 95%) ^c | NA (NA, NA) | NA (NA, NA) |
| Hazard ratio (IC 95%) | 0,55 (0,36; 0,86) | |
| Valor p | 0,0071 | |
| Tasa de SG a los 9 meses (IC 95%) ^d | 96,1% (92,8; 97,9) | 91,3% (87,1; 94,2) |
| Tasa de SG a los 12 meses (IC 95%) ^d | 94,1 (90,3; 96,4) | 85,9 (80,9; 89,7) |
| Tasa de SG a los 24 meses (IC 95%) ^d | 80,8 (73,0; 86,6) | 73,7 (66,1; 79,9) |
| Tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada por RCIE | | |
| n (%) | 208 (79,7) | 90 (34,2) |
| IC 95% | (74,3; 84,4) | (28,5; 40,3) |
| Valor p (análisis estratificado) ^e | <0,0001 | |
| Respuesta completa (RC), n (%) | 42 (16,1) | 23 (8,7) |
| Respuesta parcial (RP), n (%) | 166 (63,6) | 67 (25,5) |
| Enfermedad estable (EE), n (%) | 44 (16,9) | 112 (42,6) |
| Progresión de la enfermedad, n (%) | 3 (1,1) | 46 (17,5) |
| Duración de la respuesta (DR) por RCIE | | |
| Pacientes con respuestas (RC o RP) | 208 | 90 |
| Mediana de DR meses (IC 95%) | NA (20,3, NA) | NA (12,6, NA) |
| Supervivencia libre de progresión (SLP) por investigador | | |
| Eventos, n (%) | 78 (29,9) | 168 (63,9) |
| Mediana de SLP, meses (IC 95%) ^a | 25,1 (22,1, NA) | 7,2 (6,8; 8,3) |
| HR (IC 95%) | 0,26 (0,20; 0,35) | |
| Valor p ^b | <0,000001 | |
| Variables exploratorias | | |
| Tasa de beneficio clínico (TBC) | | |
| (TBC = RC+RP+EE), n (%) ^c | 233 (89,3) | 120 (45,6) |
| (IC 95%) ^f | (84,9; 92,8) | (39,5; 51,9) |

IC = intervalo de confianza; DR = duración de la respuesta; EE = enfermedad estable; HR = Hazard ratio; NA = no alcanzada; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; RCIE = revisión central independiente enmascarada; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; TBC = tasa de beneficio clínico; TRO = tasa de respuesta objetiva; T-DM1 = trastuzumab emtansina; T-DXd = trastuzumab deruxtecán

[†]Presentado como 6 decimales. Valor real de p = 7,8×10⁻²².

La SLP se definió como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera progresión radiográfica de la enfermedad o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero.

^a Mediana de SLP por análisis Kaplan-Meier.

El intervalo de confianza para la mediana se calcula utilizando el método de Brookmeyer-Crowley.

^b Valor de p-bilateral de la prueba de rango logarítmico estratificado y HR e IC del 95% del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado con

factores de estratificación: estado del receptor hormonal, tratamiento previo con pertuzumab y antecedentes de enfermedad visceral.

^c Mediana de SG por Kaplan-Meier. El intervalo de confianza para la mediana se calculó utilizando el método de Brookmeyer-Crowley

^d La estimación y el IC para la tasa de SG en el punto de tiempo especificado provienen del análisis de Kaplan-Meier.

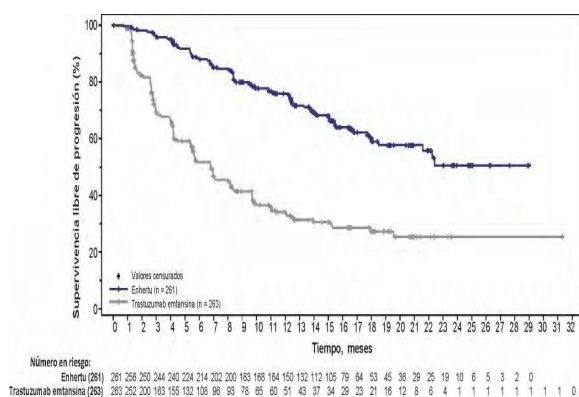
La SG se definió como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa. Si no se informó la muerte de un sujeto antes de la fecha de corte de datos, la SG se censuró en la última fecha de contacto en la que se sabía que el sujeto estaba vivo.

^e definida como RC+RP+EE >6 meses

^f Basado en el método de Clopper-Pearson para una sola proporción.

^g Basado en el método de Clopper-Pearson para una sola proporción.

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de la SLP por RCIE en la población ITT del estudio DESTINY-Breast03 (corte datos: 21-mayo-21) (13)

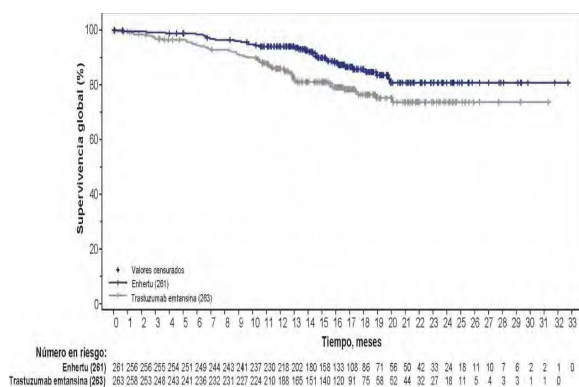


IC = intervalo de confianza; HR = Hazard ratio; ITT = población por intención de tratar; NA = no alcanzada; RCIE = revisión central independiente enmascarada; SLP = supervivencia libre de progresión; T-DM1 = trastuzumab emtansina; T-DXd = trastuzumab deruxtecán

Modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox para cociente de riesgos instantáneos y prueba de rango logarítmico estratificado para el valor de p.

El valor de p es $7,8 \times 10^{-22}$.

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de la SG en la población ITT del estudio DESTINY-Breast03 (corte datos: 21-mayo-21) (13)



IC = intervalo de confianza; HR = Hazard ratio; NA = no alcanzada; ITT = población por intención de tratar; SG = supervivencia global; T-DM1 = trastuzumab emtansina; T-DXd = trastuzumab deruxtecán

La tasa de concordancia general entre los eventos para SLP evaluados por la RCIE y los valorados por el investigador fue del 81,99% en el grupo de T-DXd y del 78,71% en el grupo de T-DM1.

Se realizó un análisis de sensibilidad en el que se contaron como eventos los sujetos con una SLP evaluada tanto por RCIE como por el investigador, definiéndose como evento el más temprano de los dos. Los resultados de este análisis de sensibilidad mostraron una HR de SLP de 0,28 (IC del 95%: 0,22; 0,36) a favor del grupo de T-DXd.

Se han publicado con posterioridad resultados más maduros de SLP y SG. Una vez encontrada la significación preespecificada para SLP en el primer análisis provisional, momento en que la SG estaba inmadura y no se alcanzó la significación preespecifica en ese momento para el análisis jerárquico, los resultados posteriores ya no requieren más contraste de hipótesis para la variable principal, SLP. Con fecha 25 de julio de 2022, la SLP mostró una HR 0,33 (IC 95%: 0,26-0,43) y medianas de 28,8 vs. 6,8 meses (ver figura 1A del anexo). La SG, por su parte, obtuvo HR 0,64; IC 95%: 0,47-0,87 (con una $p=0,0037$, mediana no alcanzada en ninguno de los brazos con el 28% de eventos en el grupo de T-DXd y 37% en el grupo de T-DM1, estadísticamente significativa (ver figura 1B en anexo) (17).

Criterio de valoración exploratorio: resultados relacionados con el paciente (PRO)

Los cuestionarios propuestos para evaluar la calidad de vida informada por los pacientes por brazo de tratamiento fueron: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR45 y EQ-5D-5L. La tasa de cumplimiento fue alta al inicio (97%) y disminuyó durante el seguimiento (alrededor del 83-87% en el ciclo 3 y por debajo del 50% en ciclo 21 en el brazo de T-DXd y en el ciclo 9 en el brazo de T-DM1). La evaluación de las variables PRO mostró que la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes del brazo T-DXd se mantuvo o mejoró numéricamente con el tratamiento en comparación con los pacientes del brazo T-DM1. Los resultados están pendientes de publicarse.

Análisis de subgrupos

Se observaron resultados de SLP consistentes en todos los subgrupos preespecificados, incluida la terapia previa con pertuzumab, el estado del receptor hormonal y la presencia de enfermedad visceral. Los resultados de subgrupos para SLP en la población ITT a fecha de corte de datos de 21-mayo-2021, se muestran en la figura 2 del anexo.

En la tabla 4 se muestran los resultados de SLP por RCIE por grupo de tratamiento según el contexto en el que se había administrado trastuzumab (metastásico o (neo)adyuvante).

Tabla 4. Supervivencia libre de progresión por RCIE por grupo de tratamiento según el contexto en el que se había administrado trastuzumab (metastásico o (neo)adyuvante) en la población ITT del estudio DESTINY-Breast03. Fecha corte datos 21-mayo-2021

| | Trastuzumab en el entorno metastásico ^c | | Trastuzumab como tratamiento (Neo)Aduvante ^d | |
|--|--|-----------------|---|----------------|
| | T-DXd (N = 235) | T-DM1 (N = 228) | T-DXd (N = 25) | T-DM1 (N = 32) |
| Análisis SLP | | | | |
| Pacientes con evento, n (%) | 80 (34,0) | 136 (59,6) | 7 (28,0) | 22 (68,8) |
| Mediana de SLP, meses (IC 95%) ^a | NA (18,0, NA) | 6,8 (5,6, 8,3) | NA (13,3, NA) | 6,8 (2,8, 9,7) |
| Hazard ratio (IC 95%) ^b Cox estratificado | 0,3164 (0,2391, 0,4188) | | 0,1993 (0,0832, 0,4775) | |

IC = intervalo de confianza; HR = Hazard ratio; NA = no alcanzada; ITT = población por intención de tratar; IXRS = Interactive Web/Voice Response System; KM = Kaplan-Meier; SLP = supervivencia libre de progresión; T-DM1 = trastuzumab emtansina; T-DXd = trastuzumab deruxtecán

La SLP se definió como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera progresión radiográfica de la enfermedad o muerte por cualquier causa, lo que sucediera primero.

^a La mediana de SLP es del análisis de Kaplan-Meier. El IC de la mediana se calculó mediante el método de Brookmeyer-Crowley.

^b La razón de riesgo proviene del modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado con el tratamiento como la única covariable.

^c Incluye sujetos que recibieron una terapia previa con trastuzumab sistémico destinada a pacientes "localmente avanzados"/"metastásicos" u "otros" (paliativos).

^d Incluye sujetos que recibieron una terapia previa con trastuzumab sistémico destinada a "neoadyuvancia", "adyuvancia" o "mantenimiento" con progresión de la enfermedad en los 6 meses desde el final de la terapia si la fecha de finalización de la terapia y la fecha de progresión están presentes después de la imputación, pero no recibió ningún tratamiento previo con trastuzumab sistémico para "localmente avanzado"/"metastásico" u "otro" (paliativo).

En la tabla 5 se muestran los resultados de SLP por grupo de tratamiento en pacientes con metástasis de nuevo diagnóstico o con enfermedad metastásica recurrente.

Tabla 5. Supervivencia libre de progresión por RCIE en pacientes con metástasis al inicio o enfermedad metastásica recurrente por brazo de tratamiento del estudio DESTINY-Breast03 (corte datos: 21-mayo-21)

| Subgrupo | T-DXd (N = 261) | | | T-DM1 (N = 263) | | | T-DXd vs T-DM1 |
|-----------------------|-----------------|-------------|-----------------------|-----------------|-------------|-----------------------|------------------------------------|
| | n | Eventos (%) | mSLP (IC 95%) (meses) | n | Eventos (%) | mSLP (IC 95%) (meses) | Hazard Ratio (IC 95%) ^b |
| Metastasis de novo | 93 | 36,6 | 22,4 (15,0, NA) | 104 | 62,5 | 5,8 (4,2; 8,1) | 0,35 (0,23, 0,53) |
| Metastasis recurrente | 168 | 31,5 | NA (18,5, NA) | 159 | 58,5 | 7,0 (5,4; 9,7) | 0,28 (0,20, 0,40) |

IC = intervalo de confianza; HR = Hazard ratio; NA = no alcanzada; ITT = población por intención de tratar; mSLP = mediana de supervivencia libre de progresión; T-DM1 = trastuzumab emtansina; T-DXd = trastuzumab deruxtecán

En la tabla 6 se muestran los resultados de SLP por grupo de tratamiento según líneas anteriores de terapia anti-HER2.

Tabla 6. Análisis de supervivencia libre de progresión por RCIE por líneas anti-HER2 de terapia previa del estudio DESTINY-Breast03. Población ITT. Fecha corte datos 21-mayo-2021

| Sub grupo | T-DXd (N = 261) | | | T-DM1 (N = 263) | | | T-DXd vs. T-DM1 |
|---|-----------------|-------------|---------------------|-----------------|-------------|---------------------|-------------------|
| | n | Eventos (%) | mSLP (IC 95%) meses | n | Eventos (%) | mSLP (IC 95%) meses | HR (IC 95%) |
| Líneas de terapia previa anti-HER2 | | | | | | | |
| 1 | 193 | 33,2 | NA (18,5, NA) | 197 | 58,4 | 8,0 (5,7, 9,7) | 0,33 (0,24, 0,45) |
| ≥2 | 66 | 34,8 | NA (22,2, NE) | 63 | 68,3 | 4,2 (2,8, 5,7) | 0,23 (0,13, 0,38) |
| 1 o 2 | 241 | 33,2 | NA (18,5, NE) | 239 | 59,8 | 7,0 (5,6, 8,4) | 0,31 (0,23, 0,41) |
| ≥3 | 18 | 38,9 | 15,4 (8,3, NA) | 21 | 71,4 | 4,3 (2,0, 7,1) | 0,21 (0,08, 0,55) |

IC = intervalo de confianza; HR = Hazard ratio; NA = no alcanzada; ITT = población por intención de tratar; mSLP = mediana de supervivencia libre de progresión; T-DM1 = trastuzumab emtansina; T-DXd = trastuzumab deruxtecán; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; T-DM1 = trastuzumab emtansina; T-DXd = trastuzumab deruxtecán

El análisis de SG actualizado (25-jul-2022) por subgrupos mostró consistencia del beneficio en todos los subgrupos analizados (ver figura 3 en anexo) (17).

Seguridad (13, 15, 16)

Los datos de seguridad proceden de los pacientes incluidos en el ensayo clínico pivotal DESTINY-Breast03 que recibieron al menos una dosis de cualquier tratamiento del estudio a fecha de corte de datos de 21 de mayo de 2021 (de 257 pacientes que recibieron T-DXd y 261 T-DM1). También se han proporcionado datos de seguridad de un pool de 491 pacientes con cáncer de mama tratadas en

distintos EC con la dosis de T-DXd 5,4 mg/kg (estudio J101, estudio U201 y estudio U302).

La mediana de duración del tratamiento del grupo de pacientes del ensayo DESTINY-Breast03 que recibieron T-DXd fue de 14,26 meses, con un 63% de pacientes que recibieron tratamiento durante más de 12 meses y 5,4% más de 24 meses. La mediana de duración del tratamiento del grupo que recibió T-DM1 fue de 6,9 meses, con un 24,1% de pacientes que recibieron tratamiento durante más de 12 meses y 1,5% más de 24 meses. En el momento del corte de datos, el 51,4% y el 18,0% de los pacientes estaban en tratamiento con T-DXd y T-DM1, respectivamente. Los principales motivos de suspensión del tratamiento fueron progresión de la enfermedad (25,7% y 60,5% en el grupo de T-DXd y T-DM1, respectivamente) y por EA (13,6% y 7,3% en el grupo de T-DXd y T-DM1, respectivamente) y 3 pacientes en cada grupo (1,2% vs. 1,1%) habían fallecido. Prácticamente todas las pacientes del ensayo DESTINY-Breast03 tuvieron algún EA (99,6% en el grupo T-DXd vs. 95,4% en el grupo T-DM1). En la tabla 7 se muestran los EA en cada grupo de tratamiento.

Tabla 7. Resumen de efectos adversos del tratamiento en la población de seguridad del ensayo DESTINY-Breast03 a fecha corte datos de 21-mayo-2021

| | Ensayo DESTINY-Breast03 | | Pool pacientes con CM HER2+ tratados con T-DXd 5,4 mg/kg (N=491) |
|----------------------------------|-------------------------|---------------------|--|
| | T-DXd (N = 257) | T-DM1 (N = 261) | |
| Cualquier EA | 99,6% | 95,4% | 99,6% |
| Cualquier EART | 98,1% | 86,6% | 98,8% |
| EA grado ≥3 | 52,1% | 48,3% | 55,0% |
| EART grado ≥3 | 45,1% | 39,8% | 47,0% |
| EAG | 19,1% | 18,0% | 22,6% |
| EART graves | 10,9% | 6,1% | 12,0% |
| Muerte por EA | 1,9% | 1,9% | 3,7% |
| Muerte por EART | (5 pacientes) 0% | (5 pacientes) 0% | (18 pacientes) 0,8% (4 pacientes) |
| EA discontinuación tratamiento | 44,0% | 23,4% | 42,8% |
| EART discontinuación tratamiento | 35,4% | 13,0% | 33,8% |
| EA reducción dosis | 21,4% | 12,6% | 21,2% |
| EART reducción dosis | 21,4% | 12,6% | 20,0% |
| EA suspensión tratamiento | 13,6% | 7,3% | 15,7% |
| EART suspensión tratamiento | 12,8% | 5,0% | 14,7% |

Abreviaturas: CM = cáncer de mama; EA = efectos adversos; EART = efectos adversos relacionados con el tratamiento; EAG = efectos adversos graves; HER2 = *human epidermal growth factor receptor 2*; N = número total de pacientes tratados; T-DM1 = trastuzumab emtansina; T-DXd = trastuzumab deruxtecán;

Nota: Los porcentajes se calcularon utilizando el número de sujetos en el conjunto de análisis de seguridad como denominador.

Los EA más frecuentes en el grupo que recibió T-DXd en el estudio DESTINY-Breast03 fueron los gastrointestinales: náuseas (75,9%), vómitos (49,0%), estreñimiento (34,2%), diarrea (29,2%) y dolor abdominal (21,0%). La toxicidad hematológica fue frecuente: neutropenia (42,8%), anemia (32,7%), leucopenia (30,4%) y trombocitopenia (25,7%). Otros efectos adversos frecuentes fueron: fatiga (49,0%), alopecia (37,0%), apetito disminuido (29,2%) y cefalea (21,8%) y el aumento de los niveles de enzimas hepáticas (AST 25,7% y ALT 21,8%). Los EA relacionados con el tratamiento (EART) más frecuentes (> 30% de los pacientes) en el grupo que recibió T-DXd fueron náuseas (72,8%), fatiga (44,7%), vómitos (44,0%), neutropenia (42,8%), alopecia (36,2%), anemia (30,4%) y leucopenia (30,0%).

El EA más frecuente en el grupo que recibió T-DM1 en el estudio DESTINY-Breast03 fue la trombocitopenia (53,3%), seguido del aumento de AST (40,2%) y en menor grado otras toxicidades hematológicas: neutropenia (11,9%), anemia (17,2%) y leucopenia (8,4%). Los EA gastrointestinales fueron menos frecuentes con T-DM1 que con T-DXd: náuseas (30,3%), estreñimiento (19,5%), vómitos (10,0%), dolor abdominal (7,7%) y diarrea (6,9%). Otros efectos adversos con T-DM1 fueron: fatiga (34,5%), aumento de niveles de ALT (29,5%), apetito disminuido (16,9%) y cefalea (16,1%). Solo la trombocitopenia y el aumento de AST fueron EART comunicados en > 30% de pacientes (51,7% y 37,2% respectivamente).

Los EA de grado 3-4 más frecuentes con T-DXd fueron la neutropenia (19,1%), anemia (7,4%) y trombocitopenia (7,4%) y para T-DM1 fueron la trombocitopenia (25,7%) y elevación de las transaminasas (7,7%). Otras toxicidades de grado ≥3 con T-DXd fueron: náuseas y leucopenia (6,6% cada una), fatiga (5,8%), linfopenia (3,9%), vómitos y apetito disminuido (1,6% cada una) y diarrea (1,2%).

Los EA graves más frecuentes con T-DXd fueron: enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (2,3%), vómitos (1,9%), neumonía y pirexia (1,6% cada uno), infecciones del tracto urinario (1,2%) y anemia (0,8%) y en el grupo de T-DM1 fueron: neumonía (1,9%), anemia y trombocitopenia (1,1% cada uno), vómitos (0,8%) y enfermedad pulmonar intersticial e infecciones del tracto urinario (0,4% cada uno).

Se comunicaron 33 (12,8%) muertes en el brazo de T-DXd, 25 (9,7%) por progresión de la enfermedad y 2 (0,8%) por EA, una por COVID-19 y otra por muerte súbita. En el brazo de T-DM1 se comunicaron 53 (20,3%) muertes, 36 (13,8%) por progresión de la enfermedad y 4 (1,5%) por EA (COVID-19, insuficiencia renal aguda, fallo hepático y embolismo pulmonar, una cada uno).

Los EA definidos como de especial interés (EAEI) incluyeron: EPI/neumonitis, reducción de la FEVI, prolongación del intervalo QTc y reacciones infusionales.

En la tabla 8 se muestran los EAEI relacionados con el tratamiento del estudio DESTINY-Breast03 y en el pool de pacientes con cáncer de mama tratados en distintos EC con T-DXd 5,4 mg/kg.

Tabla 8. Resumen los efectos adversos de especial interés relacionados con el tratamiento (EAEIRT)

| EAEIRT N (%) | Ensayo DESTINY-Breast03 | | Pool pacientes con CM HER2+ tratados con T-DXd 5,4 mg/kg (N=491) |
|--|----------------------------|--------------------|---|
| | T-DXd (N = 257) | T-DM1 (N = 261) | |
| EPI/neumonitis | | | |
| Pacientes con EPI relacionado con el tratamiento | 27 (10,5%) | 5 (1,9%) | 62 (12,6%) |
| EPI grado ≥ 3 | 2 (0,8%) | 0 | 10 (2,0%) |
| EPI graves | 6 (2,3%) | 1 (0,4%) | 19 (3,9%) |
| EPI que produjeron discontinuación tratamiento | 21 (8,2%) | 3 (1,1%) | 46 (9,4%) |
| EPI que llevaron a una reducción de la dosis | 2 (0,8%) | 0 | 6 (1,2%) |
| EPI que causaron suspensión del tratamiento | 7 (2,7%) | 1 (0,4%) | 13 (2,6%) |
| EPI como causa de la muerte | 0 | 0 | 7 (1,4%) |
| Reducción de la FEVI | | | |
| Grado 2 | 34 (13,5) | 24 (10,1) | 76 (16,1) |
| Grado 3 | 1 (0,4) | 1 (0,4) | 1 (0,2) |

EAEI = efectos adversos de especial interés; EAEIRT = efectos adversos de especial interés relacionados con el tratamiento; CM = cáncer de mama; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; EPI = enfermedad pulmonar intersticial; LVEF = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; N = número total de pacientes; T-DM1 = trastuzumab emtansina; T-DXd = trastuzumab deruxtecán

Los porcentajes se calcularon utilizando el número de sujetos en el conjunto de análisis de seguridad como denominador.

La FEVI se definió de la siguiente manera: Grado 2 = FEVI en reposo de $\geq 40\%$ a $< 50\%$, o una disminución de 10% a $< 20\%$ desde el inicio; Grado 3 = FEVI en reposo de $\geq 20\%$ a $< 40\%$, o una disminución de $\geq 20\%$ desde el inicio; Grado 4 = FEVI en reposo $< 20\%$.

Con los datos disponibles actualmente la enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis es el mayor riesgo identificado con el tratamiento con trastuzumab deruxtecán. Las reducciones de la FEVI fueron de grado 2 en el 13,5% de los pacientes que recibieron T-DXd en el ensayo pivotal y en un paciente (0,4%) fue 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.

Un 21,4% y un 44,0% de los pacientes tratados con T-DXd requirieron reducciones o interrupciones de dosis por EA, respectivamente y un 13,6% suspendió el tratamiento por EA, estando relacionadas con el tratamiento en un 21,4%, 35,4% y 12,8%, respectivamente. En el brazo de T-DM1, un 12,6% y un 23,4% de los pacientes requirieron reducciones

o interrupciones de dosis por EA, respectivamente y un 7,3% suspendió el tratamiento por EA, estando relacionadas con el tratamiento en un 12,6%, 13,0% y 5,0%, respectivamente.

Un 13,6% de los pacientes en el brazo de T-DXd y un 7,3% en el brazo de T-DM1 suspendieron el tratamiento de forma definitiva a causa de reacciones adversas. Los EA que llevaron a suspender el tratamiento en el brazo de T-DXd fueron: enfermedad pulmonar intersticial (8,2%), neumonía (1,2%) y trombocitopenia (0,8%) y los EA que llevaron a suspender el tratamiento en el brazo de T-DM1 fueron: trombocitopenia (2,7%), enfermedad pulmonar intersticial (1,1%) y neumonía (0,4%).

En un 21,4% de los pacientes en el brazo de T-DXd y en un 12,6% en el brazo de T-DM1 hubo reducciones de dosis por EA. Los EA más frecuentes que llevaron a reducir la dosis en el brazo de T-DXd fueron: náuseas (6,2%), neutropenia (3,5%) y fatiga (3,1%) y en el brazo de T-DM1 fueron: trombocitopenia (4,2%), aumento de AST y ALT (2,7% cada una).

En un 44,0% de los pacientes en el brazo de T-DXd y en un 23,4% en el brazo de T-DM1 se interrumpió el tratamiento por EA. Los EA más frecuentes que llevaron a interrumpir el tratamiento en el brazo de T-DXd fueron: neutropenia (16,7%), leucopenia (5,1%), fatiga y trombocitopenia (4,3% cada una), anemia (3,5%), náuseas y neumonía (3,1% cada una) y en el brazo de T-DM1 fueron: anemia (2,7%), trombocitopenia (2,3%), neutropenia y fatiga (1,9% cada una), neumonía y COVID-19 (1,1% cada una).

Los datos de seguridad en pacientes mayores de 75 años son limitados. El número de pacientes varones (1 en el brazo T-DXd y 1 en el brazo T-DM1) no permite una comparación entre hombres y mujeres. 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.

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.

No se observaron interacciones con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP)3A y del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B en un estudio específico de interacción farmacológica (DS8201-A-A104) con ritonavir e itraconazol en sujetos con cáncer de mama. No hay nueva información disponible sobre interacciones farmacológicas.

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) ocurrieron con poca frecuencia (n=6). La inmunogenicidad fue baja con un total de 4 sujetos (1,6%) con anticuerpos anti-fármaco. Ninguno tuvo un evento de RRI.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en ninguna de las poblaciones estudiadas.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

En relación al diseño del estudio, se trata de un estudio abierto con riesgo de sesgo, no obstante, la evaluación por un comité radiológico independiente y ciego (RCIE) puede reducir el riesgo de este tipo de diseño. Dadas las diferencias en el manejo de la toxicidad entre los brazos de tratamiento, el diseño abierto puede ser aceptable, teniendo en cuenta que los principales criterios de valoración de la eficacia fueron evaluados por RCIE. Sin embargo, el diseño abierto del estudio dificulta la interpretación de los resultados de calidad de vida.

Los datos de SG corresponden a análisis intermedios (28% y 37% de los eventos en el brazo experimental y control, respectivamente), y deberán confirmarse con datos más maduros en el análisis final.

La mayoría de los pacientes eran asiáticos (57,1% grupo T-DXd y 60,8% grupo T-DM1), si bien, la proporción de pacientes europeos (20,7% grupo T-DXd y 19% grupo T-DM1) se considera aceptable para la interpretación de los resultados del estudio en el contexto de la UE.

Los resultados de la SLP (variable principal de eficacia), del ensayo DESTINY-Breast03 se basan en dos análisis intermedios (21-mayo-2021 y 25-julio-2022), lo que potencialmente induce a una sobreestimación del efecto del tratamiento. Aunque no se espera que esto afecte la ganancia clínicamente relevante en SLP de T-DXd respecto a T-DM1, se deben proporcionar los resultados finales del ensayo pivotal, que confirmen la relevancia del beneficio del tratamiento con T-DXd en el grupo de pacientes evaluado. Como ya se ha comentado, la SG (mediana no alcanzada en ninguno de los brazos de tratamiento) fue estadísticamente significativa en el segundo análisis intermedio, si bien se debe considerar que son resultados inmaduros con el 28% y 37% de los eventos en el brazo experimental y control, respectivamente. Teniendo en cuenta que es probable que la población de pacientes objetivo reciba más líneas de tratamiento, este resultado de SG se puede considerar aceptable, si bien, se deberán informar los resultados del análisis final de SG del estudio DESTINY-Breast03. Tampoco los datos de DR eran maduros (27,9% y 34,4% de eventos en cada brazo, respectivamente) en el momento del análisis, con muy pocos pacientes con progresión con el tratamiento con T-DXd (1,1%) y con respuestas que parecen duraderas. La diferencia importante en TRO entre los grupos de tratamiento (79,9% y 34,2%, con T-DXd y T-DM1, respectivamente) no se actualizaron durante el procedimiento, por lo que deberán proporcionarse con posterioridad a la autorización.

Se desconoce el riesgo de EPI en pacientes con antecedentes de EPI/neumonitis no infecciosa que requirieron esteroides, ya que se excluyeron de los ensayos. No se dispone de datos de seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave ni con insuficiencia hepática moderada/grave, esto último supone una limitación ya que el fármaco se elimina principalmente por vía hepática. En este sentido, el titular de la autorización de comercialización (TAC) ha adquirido el compromiso posterior a la autorización de realizar un estudio de farmacocinética y seguridad en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por otra parte, los datos de seguridad en pacientes >75 años son limitados y no se dispone de información de seguridad a largo plazo.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en el estudio DESTINY-Breast03 ni en el periodo postcomercialización, siendo en general consistentes con el perfil de seguridad previo conocido de T-DXd.

La validez externa se considera adecuada, la población incluida en el estudio pivotal refleja la población real de pacientes que se atiende en condiciones de práctica clínica, con la excepción de incluir 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 más elevado.

Ni los datos aportados en el estudio pivotal ni datos previos preclínicos permiten anticipar potenciales biomarcadores de utilidad para distinguir poblaciones con beneficio incremental del fármaco. Fuera de la necesidad de la amplificación o alta sobreexpresión de HER-2 no hay otros biomarcadores disponibles actualmente (18).

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (19) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. En este caso, con los resultados del ensayo DESTINY-Breast03, presentado a la EMA para la indicación evaluada en este informe, se aplicaría el formulario 2b (20) con la consideración de que trastuzumab deruxtecan es un tratamiento no curativo para el cáncer de mama HER2-positivo no reseccable o metastásico, en el que la mediana de SLP del tratamiento estándar (T-DM1) es > 6 meses, la HR $\leq 0,65$ y hay ganancia de ≥ 3 meses del tratamiento experimental respecto al control, se obtiene una puntuación de “3” (21). Este nivel de beneficio se considera de magnitud moderada. 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-MCBS, se debería obtener una puntuación de 4 ó 5 (22). Esta escala no incluye criterios de eficiencia.

Los resultados en la variable principal de eficacia (SLP-RCIE) obtenidos con T-DXd en comparación con T-DM1 en segunda línea después de un régimen basado en anti-HER2 se considera clínicamente relevantes, la mediana de SLP en el segundo análisis intermedio mejoró de 6,8 meses con TDM-1 a 28,8 meses con T-DXd (17). Al ser alta la diferencia, se considera que la posible sobrestimación de los resultados de la SLP debido al análisis intermedio es limitada. Los resultados actualizados de SLP se proporcionarán después de la comercialización con el segundo análisis intermedio planificado.

En cuanto a los resultados de SG (variable secundaria) eran inmaduros en el momento del primer análisis provisional, y han mostrado beneficio significativo (HR 0,64; IC 0,47-0,87) en un análisis más maduro (25-jul-2022) (17), sin que se haya alcanzado aún la mediana de supervivencia en ninguna de las ramas. Otros criterios de valoración secundarios respaldaron el beneficio del tratamiento con T-DXd sobre T-DM1, la TRO y la DR también mejoraron significativamente desde el punto de vista clínico, siendo la tasa de respuestas obtenida con T-DXd (79,2%) algo más del

doble que la obtenida con T-DM1 (34,2%). Estos resultados se observan después de 15,9 meses de seguimiento. Además, teniendo en cuenta que hubo un elevado número de eventos de SLP en el grupo de control (60,1%), será poco probable que los resultados cambien significativamente con la actualización posterior.

El perfil de seguridad de T-DXd fue consistente con el previo conocido y con los datos de seguridad procedentes de otros ensayos clínicos. No se observaron nuevas señales de seguridad para T-DXd en el segundo corte de datos (25-jul-2022) (17).

Los principales EA informados con T-DXd siguen siendo toxicidades hematológicas y gastrointestinales. La principal preocupación de seguridad sigue siendo el riesgo de EPI/neumonitis (10,5%), que con frecuencia llevó a la suspensión del fármaco, por lo que se recomienda un seguimiento estrecho de los pacientes.

La tolerancia al tratamiento con T-DXd parece más baja que la de T-DM1. Los resultados del estudio DESTINY-Breast03 sugieren que trastuzumab deruxtecán puede sustituir a trastuzumab emtansina como tratamiento de segunda línea en el cáncer de mama HER2+ metastásico, uno de los más agresivos. Trastuzumab deruxtecán mejora la SLP a los 12 meses respecto al estándar (trastuzumab emtansina), consigue un control de la enfermedad, evitando la progresión en el 75,8% de las pacientes que reciben T-DXd frente al 34,1% de pacientes con TDM-1, considerado el tratamiento estándar hasta ahora.

Evaluación por otros organismos

En mayo de 2022, la FDA autorizó la indicación de T-DXd en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo no reseccable o metastásico que recibieron tratamiento con un régimen previo basado en anti-HER2 en el entorno metastásico o en el entorno neoadyuvante o adyuvante y que desarrollaron recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la terapia, en base a los resultados del ensayo aleatorizado de fase III DESTINY-Breast03 (23).

El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ha emitido una recomendación positiva en el contexto de un acuerdo de acceso controlado para trastuzumab deruxtecán en el tratamiento del cáncer de mama metastásico o irreseccable HER2 positivo después de uno o más tratamientos anti-HER2 [TA862], dado que los resultados proporcionados del ensayo DESTINY-Breast03 son inmaduros. Esta recomendación se revisará cuando se disponga de datos finales (24).

Las directrices de la ESMO (11) señalan que, con los datos del ensayo DESTINY-Breast-03, es razonable considerar el trastuzumab deruxtecán como la nueva terapia estándar de segunda línea en donde el fármaco esté disponible. Otras opciones de tratamiento consideradas en el ámbito de segunda línea incluyen el inhibidor de la quinasa tucatinib, que fue aprobado en el ámbito de tercera línea en la UE en combinación con trastuzumab y capecitabina para pacientes que han recibido al menos 2 regímenes previos anti-HER2 en pacientes con cáncer de mama metastásico, incluidos aquellos con metástasis cerebrales activas, en base de los

resultados del estudio HER2CLIMB (25). La adición de tucatinib a la combinación de trastuzumab más capecitabina mejoró los resultados con TRO del 40,6%, mediana de SLP de 7,8 meses y una mediana de SG de 21,9 meses.

Las directrices actuales de la ESMO (11) recomiendan los siguientes tratamientos para el cáncer de mama HER2 positivo en segunda línea: trastuzumab deruxtecán después de la progresión con la combinación de un taxano y trastuzumab para cáncer de mama HER2 positivo avanzado o metastásico, y tucatinib/capecitabina/trastuzumab en pacientes seleccionados con metástasis cerebrales activas.

DISCUSIÓN

La evidencia disponible para la aprobación de trastuzumab deruxtecán en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo no reseccable o metastásico que han recibido una o más pautas previas dirigidas a HER2 se basa en los resultados del estudio pivotal de fase III DESTINY-Breast03 comentado anteriormente. Desde el punto de vista clínico los resultados observados en el estudio son relevantes ya que se trata de una población con mal pronóstico y prevalente, que precisa de regímenes de tratamiento dirigidos a HER2 más eficaces. Hasta el momento, ninguna de las opciones terapéuticas empleadas en el tratamiento de estos pacientes había mostrado prolongar la SLP más allá de los 10 meses.

T-DM1 en monoterapia ha sido hasta el momento el tratamiento estándar en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico que han progresado a una primera línea (26) en base a los resultados del estudio EMILIA (27) que comparó T-DM1 con la terapia combinada con lapatinib más capecitabina en pacientes cuyo cáncer había progresado después del tratamiento con la combinación de trastuzumab más taxano, y fue el primero en mostrar un aumento significativo en SG frente a una terapia anti-HER2 aprobada (lapatinib y capecitabina) en pacientes pre-tratados con trastuzumab. El tratamiento con T-DM1 mejoró los resultados de la enfermedad en comparación con el tratamiento con lapatinib más capecitabina, con una TRO por revisión central independiente del 43,6% (IC 95%: 38,6, 48,6) en el brazo de T-DM1 vs. 30,8% (IC 95%: 26,3, 35,7) en el brazo de lapatinib más capecitabina ($p < 0,001$); una mediana de SLP de 9,6 meses frente a 6,4 meses (HR: 0,65; IC 95%: 0,55, 0,77; $p < 0,001$), respectivamente; y una mediana de SG de 30,9 meses frente a 25,1 meses (HR: 0,68; IC 95%: 0,55, 0,85; $p < 0,001$), respectivamente (27). Sin embargo, hay datos limitados sobre la eficacia de T-DM1 en pacientes expuestos a pertuzumab, solo el 3% recibieron pertuzumab previo (27). En estudios más recientes, las tasas de respuesta a T-DM1 parecen ser más bajas (28, 29) y los resultados de la enfermedad parecen ser más breves (30, 31) que los informados en el estudio EMILIA cuando T-DM1 se administra después de regímenes que contienen pertuzumab. En el estudio aleatorizado KATE2 (30) que comparó T-DM1 más atezolizumab frente a T-DM1 más placebo en pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo tratados previamente, la mediana de SLP fue de 6,8 meses (IC 95%: 4,0, 11,1) en el grupo T-DM1 más placebo. Estos hallazgos fueron consistentes con los de estudios observacionales retrospectivos de evidencia en el mundo real de la eficacia de T-DM1, que mostraron una mediana de SLP de 6 a 7

meses en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo pretratados (31, 32, 33).

El estudio DEBBRAH analiza la eficacia y seguridad de T-DXd en pacientes pretratadas con cáncer de mama avanzado/metastásico HER2+ y enfermedad cerebral estable y en progresión tras tratamiento local. La tasa de respuesta objetiva intracerebral fue de un 46% (IC 95%: 19,2-74,9; $p < 0,001$) y la tasa de beneficio clínico del 77,8% (IC 95%: 40,0-97,2%). El perfil de seguridad en pacientes que progresaron con metástasis cerebrales activas tras tratamiento local se puede considerar manejable (34).

La duración limitada de la eficacia del tratamiento de referencia, T-DM1, en el entorno metastásico de segunda línea representa una necesidad médica no satisfecha.

El estudio fase III DESTINY-Breast03 (15, 16) que compara T-DXd con T-DM1, hasta el momento, el tratamiento de elección en segunda línea después de tratamiento con trastuzumab y taxano, ha mostrado un beneficio importante en SLP, objetivo primario del estudio, mediana no alcanzada en el grupo T-DXd y de 6,8 meses en el grupo T-DM1 (26). La SLP a 12 meses fue de 75,8% y 34,1%, respectivamente (HR = 0,28; IC 95%: 0,22-0,37; $p = 7,8 \times 10^{-22}$) y con beneficio consistente en todos los subgrupos, incluidos pacientes con metástasis cerebrales previamente tratadas (26). En cuanto a toxicidades, se observó mayor riesgo de enfermedad intersticial pulmonar/neumonitis de cualquier grado de T-DXd respecto a T-DM1 (10,5% vs 1,9%), aunque no se describió ningún caso grado 4-5 a diferencia del DESTINY-Breast01 (26). La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue 27,6 semanas (6-76) (35).

El ensayo DESTINY-Breast03 es similar al estudio EMILIA con T-DM1 en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado irsecable positivo para HER2 que habían recibido tratamiento previo con taxanos y trastuzumab, incluidos los pacientes que recibieron tratamiento previo con trastuzumab y un taxano en el entorno adyuvante y que recayeron durante o dentro de los seis meses posteriores a la finalización del tratamiento adyuvante, con la diferencia que en el estudio DESTINY-Breast03 se incluyeron pacientes pretratados con pertuzumab + trastuzumab. Así pues, el comparador del estudio T-DM1, era el estándar de tratamiento en pacientes con cáncer de mama avanzado/metastásico HER2+ en segunda línea en el momento de iniciarse el estudio (4, 11, 26). Aunque la combinación de tucatinib más trastuzumab y capecitabina también es una opción, la eficacia de este régimen se considera inferior a la eficacia de T-DXd.

Las características demográficas y de la enfermedad de los pacientes incluidos en el estudio DESTINY-Breast03 reflejan la población de pacientes a tratar en práctica clínica, a excepción del tratamiento previo con pertuzumab, que en el estudio estuvo en torno al 60%, que es inferior a lo que cabría esperar en nuestro entorno y que hubo pocos pacientes con metástasis cerebrales al inicio (16,5% en el grupo T-DXd y 14,8% en el grupo T-DM1). Aunque sólo hubo 2 pacientes varones (uno en cada brazo de tratamiento), los resultados se consideran extrapolables en línea con decisiones de la EMA (*European Medicines Agency*) para tratamientos dirigidos a HER2 (p. ej., trastuzumab).

La estratificación por estado de receptores de estrógenos se considera adecuada, ya que los pacientes pueden recibir diferentes opciones terapéuticas en la progresión posterior que podría influir en su resultado, p. ej., en términos de SG.

Entre los criterios de inclusión merece la pena subrayar que se podían incluir pacientes en progresión tras tratamiento para la enfermedad metastásica que incluyera trastuzumab y un taxano o bien pacientes que recayeran en menos de 6 meses tras la finalización de un tratamiento neoadyuvante/adyuvante basado en trastuzumab y un taxano o en menos de 12 meses tras un tratamiento neoadyuvante/adyuvante que incluyera pertuzumab. A efectos prácticos, en el análisis, a estas pacientes tratadas en “primera línea” tras adyuvancia (un 8% en el grupo tratado con T-DXd y un 11% en el grupo tratado con TDM-1) se las consideró como si ya hubieran recibido una primera línea para enfermedad metastásica. Esta recaída precoz implica que estas pacientes ya tenían enfermedad metastásica durante al menos el último tramo de la adyuvancia (36). Sin embargo, este aspecto no está bien definido, lo que genera incertidumbre respecto a la indicación terapéutica.

El criterio principal de valoración del ensayo fue la SLP por RCIE. Pese a tratarse de un entorno no curativo en el que, de forma general, la SG sería el criterio fundamental de valoración, en este caso, es preciso considerar la elevada magnitud del beneficio que unida a la prolongada SG en ambas ramas, requerirá una observación muy prolongada para cuantificar las diferencias. Por tanto, se considera que los resultados, basados en la valoración de la SLP y con el apoyo de la SG, aún poco madura, que podrá confirmarse más adelante, aportan una valoración aceptable en esta situación concreta. Los datos presentados provienen del análisis intermedio preespecificado (IA), tras una mediana de duración del tratamiento de 15,9 meses (fecha corte datos 21-mayo-2021). Los resultados obtenidos en SLP por RCIE con T-DXd respecto a T-DM1 fueron estadísticamente significativos y clínicamente relevantes (mediana de SLP de 6,8 meses (IC 95%: 5,6, 8,2) con T-DM1 y no alcanzada (IC 95%: 18,5, NA) con T-DXd (HR 0,28; IC 95%: 0,22, 0,37, $p < 0,000001$, menor que el límite preespecificado de Haybittle-Peto de 0,000204), con un 33,3% de eventos en el brazo de T-DXd y un 60,1% en el brazo de control, datos que se pueden considerar parcialmente maduros. La mediana de la SLP evaluada por el investigador fue de 7,2 meses (IC 95%: 6,8, 8,3) con T-DM1 y de 25,1 meses (IC 95%: 22,1, NA) con T-DXd [HR 0,26 (IC 95%: 0,20, 0,35)]. Estos resultados también se observaron en los análisis de sensibilidad y fue consistente en los subgrupos preespecificados, incluidos la terapia previa con pertuzumab, el estado del receptor hormonal, la presencia de metástasis cerebrales estables, la presencia de enfermedad visceral, líneas previas de terapias sistémicas y en todas las regiones geográficas.

Los datos de SG (variable secundaria) en el estudio DESTINY-Breast03 en el primer análisis intermedio no son maduros (12,6% de eventos en el grupo de T-DXd y 20,2% en el grupo de T-DM1) y no reflejan diferencias significativas (HR 0,55; IC 95%: 0,36, 0,86), no se llegó al número de eventos de SG preespecificado necesarios para lograr suficiente potencia (15). Sin embargo, datos más actualizados muestran una HR 0,64 IC 95%: (0,47-0,87), estadísticamente significativa ($p=0,0037$) (17). La TRO por



RCIE fue del 79,7% (IC 95%: 74,3, 84,4) en el brazo de T-DXd frente al 34,2% (IC 95%: 28,5, 40,3) en el brazo T-DM1. La mejora se observó tanto en RC (16,1% con T-DXd y 8,7% con T-DM1) como en RP (63,6% con T-DXd y 25,5% con T-DM1), pocos pacientes progresaron con T-DXd (1,1%). La mediana de DR no se alcanzó en ninguno de los brazos (datos no maduros). La evaluación de las variables PRO mostró que la calidad de vida de los pacientes del brazo T-DXd se mantuvo o mejoró con el tratamiento en comparación con los sujetos del brazo T-DM1. Al no alcanzar significación estadística la SG en el primer análisis intermedio, todos los demás criterios de valoración inferiores en la jerarquía se consideran descriptivos. El titular de la autorización de comercialización (TAC) deberá presentar los resultados actualizados de SG y DR del estudio pivotal después de la autorización.

La indicación autorizada es para tratamiento de pacientes que han recibido un régimen previo basado en anti-HER2, dado que el estándar de tratamiento actual en primera línea es la combinación de trastuzumab, pertuzumab y quimioterapia con taxanos. (11).

En el estudio DESTINY-Breast03, el perfil de seguridad de T-DXd fue diferente al de T-DM1 y con menor tolerancia, aunque los EA fueron manejables con modificaciones de la dosis y la práctica clínica habitual. Los datos de seguridad en el grupo de T-DXd fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de T-DXd, con menor incidencia de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y sin eventos de EPI de grado 4 o grado 5 relacionados con el tratamiento, aunque fue notablemente superior al del grupo que recibió T-DM1. Los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis pueden tener un mayor riesgo de presentar enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (18). Los EAEI incluyen EPI/neumonitis (37) y la disfunción ventricular izquierda. No hubo resultados relevantes en cuanto a incremento del intervalo QTc e incidencia de reacciones infusionales. La mayoría de los eventos hematológicos y gastrointestinales con T-DXd fueron de grado 1 o 2. Hubo mayor proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento en el grupo de T-DM1 por trombocitopenia (2,7%) que en el de T-DXd (1%), no hubo hemorragias importantes asociadas con trombocitopenia. La alopecia fue más frecuente con T-DXd que con T-DM1 (41,3% vs. 3,1%), y se considera un EA importante por tener impacto en la de calidad de vida de los pacientes. No se identificaron nuevos problemas de seguridad.

Los EART de grado ≥ 3 observados en más del 5% de los pacientes tratados con T-DXd fueron neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, náuseas y fatiga. Los EA graves fueron similares en los grupos de tratamiento (19,1% en el brazo T-DXd y 18% en el brazo T-DM1), los más frecuentes con T-DXd fueron enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonía y vómitos. También hubo una proporción numéricamente mayor de pacientes en el brazo de T-DXd con EA que llevaron a reducir la dosis en comparación con el brazo de T-DM1, principalmente eventos gastrointestinales o hematológicos. Se observó una mayor incidencia de EA \geq grado 3, EA graves y EA asociados con la interrupción del fármaco del estudio con T-DXd, que parece indicar una menor tolerancia.

Se comunicaron 33 (12,8%) muertes en el brazo de T-DXd, 25 (9,7%) por progresión de la enfermedad y 2 (0,8%) por EA (COVID-19 y muerte súbita). En el brazo de T-DM1 se comunicaron 53 (20,3%) muertes, 36 (13,8%) por progresión de la enfermedad y 4 (1,5%) por EA (COVID-19, insuficiencia renal aguda, fallo hepático y embolismo pulmonar).

Un mejor conocimiento del perfil de seguridad, el diagnóstico precoz y el control de los EA asociados con T-DXd, hará que una mayor proporción de pacientes pueda beneficiarse del tratamiento con T-DXd (38).

Otras opciones de tratamiento en el contexto de tercera línea o posterior como ya se ha comentado, incluyen el inhibidor de la quinasa tucatinib en combinación con trastuzumab y capecitabina, que se aprobó en la Unión Europea en 2021 en base a los resultados del estudio HER2CLIMB (25) en pacientes que habían recibido al menos 2 regímenes previos anti-HER2. En el estudio HER2CLIMB, los pacientes tratados previamente con trastuzumab, pertuzumab y T-DM1 se aleatorizaron para recibir trastuzumab más capecitabina con o sin tucatinib (25). Tucatinib en combinación con capecitabina y trastuzumab mostró una SLP de 7,8 vs. 5,6 meses (HR 0,54; IC 95%: 0,42-0,71; $p < 0,001$) y una SG de 21,9 vs. 17,4 meses (HR 0,66; IC 95%: 0,50-0,88; $p < 0,005$) al compararlo con capecitabina + trastuzumab + placebo (25). Pero este beneficio supuso mayor toxicidad, principalmente diarrea y elevación de las transaminasas grado ≥ 3 . Este régimen de tratamiento se considera principalmente indicado en el entorno de tercera línea en pacientes que tienen metástasis cerebrales activas (26).

El estudio EGF104900 mostró superioridad en SLP (HR 0,74; IC 95%: 0,58-0,94; $p = 0,011$) y en SG de 4,5 meses (39 vs. 51,6 semanas, HR 0,74; IC 95%: 0,57-0,97; $p = 0,026$) con la combinación de trastuzumab + lapatinib vs. placebo + lapatinib en pacientes politratadas. En el análisis de subgrupos, las pacientes con receptores hormonales negativos (RH-) (41%) tuvieron beneficio con la combinación respecto a la monoterapia (SLP 16,5 y 8,9 meses; HR 0,68; IC 95%: 0,47-0,98; $p = 0,012$) (39, 40). No obstante, en nuestro entorno, esta combinación se considera de uso excepcional (26).

CONCLUSIÓN

Trastuzumab deruxtecán ha sido aprobado como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo no resecable o metastásico que han recibido una o más pautas previas dirigidas a HER2, en base a los resultados del ensayo DESTINY-Breast03, de fase III, aleatorizado, abierto, de dos brazos de tratamiento que compara trastuzumab deruxtecán (T-DXd) frente al tratamiento estándar actual en segunda línea, trastuzumab emtansina (T-DM1).

Los resultados del estudio pivotal muestran en el primer análisis preespecificado, un aumento estadísticamente significativo y clínicamente relevante en la SLP evaluada por RCIE (mediana de SLP de 6,8 meses con T-DM1 y no alcanzada con T-DXd (IC 95%: 18,5, NA) con una HR de 0,28 (0,22; 0,37), $p < 0,000001$), tras una mediana de

seguimiento de 15,5 meses en el brazo T-DXd y de 13,9 meses en el brazo T-DM1. Los análisis de sensibilidad, la SLP evaluada por investigador y los análisis de subgrupos respaldaron el análisis primario de SLP. El criterio de valoración secundario clave SG era inmaduro, y no alcanzó la significación estadística en el primer análisis intermedio. Un segundo análisis intermedio preespecificado posterior ha mostrado para la SLP una HR de 0,33 (IC 95%: 0,26-0,43) con medianas de 28,8 vs. 6,8 meses en el brazo T-DXd y T-DM1, respectivamente y para la SG una HR 0,64 (IC 0,47-0,87), $p = 0,0037$, estadísticamente significativo. Otros criterios de valoración secundarios apoyaron el beneficio del tratamiento con T-DXd sobre el tratamiento con T-DM1.

Los datos de seguridad del grupo que recibió T-DXd fueron consistentes con el perfil de toxicidad previo conocido. No se identificaron nuevos problemas de seguridad. Aunque las toxicidades observadas con T-DXd se consideran clínicamente significativas y diferentes a las observadas con T-DM1, se resolvieron en gran medida con modificaciones de dosis y la práctica clínica habitual. Los EA de especial interés incluyen enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis y disfunción ventricular izquierda. No hubo resultados relevantes en cuanto a incremento del intervalo QTc e incidencia de reacciones infusionales. Los EA más frecuentes con T-DXd fueron gastrointestinales (náuseas, fatiga, vómitos) y hematológicos (neutropenia, anemia, leucopenia y trombocitopenia). También destaca la alopecia y el aumento de las transaminasas y el riesgo potencial de toxicidad embriofetal. La tolerabilidad de T-DXd fue menor que la de T-DM1, con aproximadamente el doble de interrupciones del fármaco e interrupciones/reducciones de dosis, si bien, la duración del tratamiento mayor en el brazo de T-DXd que en el de T-DM1 (mediana de 14,2 vs. 6,9 meses, respectivamente). No se dispone de información en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, insuficiencia renal grave, ni hay datos de seguridad a largo plazo.

Con los datos disponibles hasta el momento, trastuzumab deruxtecán aporta un beneficio clínico relevante en SLP y SG respecto trastuzumab emtansina, con un perfil de efectos adversos diferente que requieren un seguimiento estrecho, en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo no reseccable o metastásico, que han recibido una o más pautas previas dirigidas a HER2. Teniendo en cuenta que hay pendiente nueva información de eficacia, toxicidad y calidad de vida percibida por los pacientes, que deberá apoyar los resultados obtenidos hasta ahora, trastuzumab deruxtecán en monoterapia se considera una opción preferente a trastuzumab-emtansina en monoterapia en pacientes con cáncer de mama no reseccable o metastásico, HER-2 positivo que hayan recibido una primera línea estándar en esta situación [taxano (si no está contraindicado) + trastuzumab +/- pertuzumab], siempre que el perfil de seguridad lo permita, en pacientes con buena situación funcional (ECOG 0-1), con función cardíaca normal y sin antecedentes o síntomas actuales de EPI/neumonitis, sin metástasis cerebrales activas. El tratamiento debe mantenerse hasta progresión o toxicidad.

La contabilización del tratamiento adyuvante o neoadyuvante como una línea de tratamiento solo debe hacerse en aquellas pacientes en las que la recaída se haya producido antes del año de finalizado dicho tratamiento.

Ante la ausencia de respuesta o progresión precoz de la enfermedad, se hace necesario la revisión y confirmación de la sobreexpresión de HER2 (en la metástasis o en su defecto en el tumor primario).

Se deberá hacer un mayor seguimiento y presentar datos más maduros de SG, para cuantificar mejor el beneficio clínico cuando se alcancen las medianas de supervivencia.

La utilidad de TDM-1 a la progresión a T-DXd, es una cuestión no resuelta.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de Enhertu® (trastuzumab deruxtecán) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo no reseccable o metastásico que han recibido una o más pautas previas dirigidas a HER2 restringiendo su uso para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo no reseccable o metastásico que han recibido uno o más tratamientos previos con un régimen basado en anti-HER2 en el entorno metastásico o han desarrollado recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la terapia neoadyuvante o adyuvante.

REFERENCIAS

La bibliografía referenciada a lo largo del informe se encuentra al final del documento.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de hematología oncológica

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 Ginecología y Obstetricia, la Sociedad Española de Senología y patología Mamaria, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Asociación Pacientes de Cáncer de Mama Metastásico, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, la Federación Española de Cáncer de Mama y la Asociación Española de Cáncer de Mama Metastásico han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

ANEXO

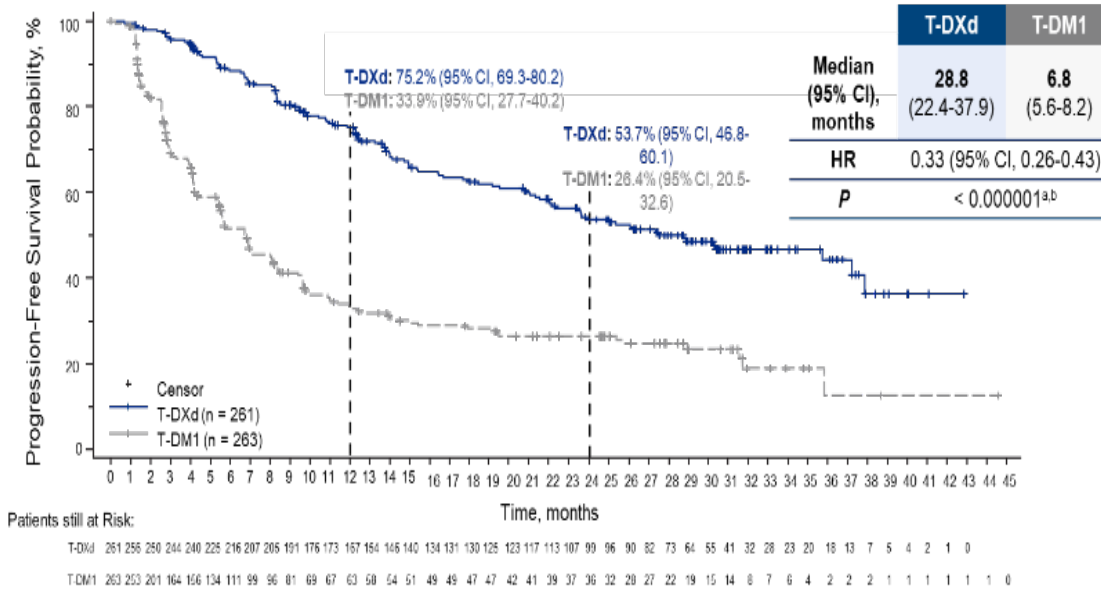
Tabla 1. Extracción y expresión de resultados en resultados análisis de supervivencia

| Extracción y expresión de resultados de eficacia. Ensayo DESTINY-Breast03 (Fecha corte de datos: 21-mayo-2021) (Pacientes con cáncer de mama HER-2+, localmente avanzado o metastásico que han recibido una o más pautas dirigidas a HER2) | | | | | |
|--|---|--|---------------------|------------|---------------------|
| <i>Variable evaluada en el estudio</i> | <i>Tratamiento estudiado T-DXd (N =261)</i> | <i>Tratamiento control T-DM1 (N=263)</i> | <i>HR (IC 95%)</i> | <i>p</i> | <i>NNT (IC 95%)</i> |
| SLP (variable primaria) Eventos, % SLP por RCIE, mediana (meses) (IC 95%) | 33,3% NA (18,5; NA) | 60,1% 6,8 (5,6; 8,2) | 0,28 (0,22; 0,37) | < 0,000001 | -- |
| SG (variable secundaria) Eventos, % Supervivencia global, mediana (meses) (IC 95%) | 12,6% NA (NA; NA) | 20,2% NA (NA; NA) | 0,55 (0,36; 0,86) | 0,0071 | -- |
| | | | <i>RAR (IC 95%)</i> | <i>p</i> | <i>NNT (IC 95%)</i> |
| TRO (TRO = RC+RP) Tasa de respuesta objetiva confirmada por RCIE (%) (IC 95%) | 79,7% (74,3; 84,4) | 34,2% (28,5; 40,3) | 45,5% | <0,0001 | -- |
| TBC (TBC = RC+RP+EE) Tasa de beneficio clínico (respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable > 6 meses), (%) (IC 95%) | 89,3% (84,9; 92,8) | 45,6% (39,5; 51,9) | 43,7% | - | -- |
| Pacientes con respuesta (RC o RP) | <i>Tratamiento estudiado T-DXd (N =208)</i> | <i>Tratamiento control T-DM1 (N=90)</i> | <i>RAR (IC 95%)</i> | | |
| DR Duración de la respuesta por RCIE, (meses) (IC 95%) | NA (20,3, NA) | NA (12,6, NA) | - | - | -- |
| <i>Tasa de respuesta a un tiempo determinado</i> | <i>Tratamiento estudiado T-DXd (N =261)</i> | <i>Tratamiento control T-DM1 (N=263)</i> | <i>RAR (IC 95%)</i> | <i>p</i> | <i>NNT (IC 95%)</i> |
| Tasa de SG a los 24 meses (IC 95%) | 80,8 (73,0; 86,6) | 73,7 (66,1; 79,9) | 7,1% | - | -- |

Nota: fecha de corte de datos: 21-mayo-2021
 Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; DR: duración respuesta; EE: enfermedad estable; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzada; NNT: número necesario a tratar; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; RCIE: revisión central independiente enmascarada; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TBC: tasa de beneficio clínico (RC+RP+EE); T-DM1: trastuzumab emtansina; T-DXd: trastuzumab deruxtecán; TRO: tasa respuesta objetiva
 (***) Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %. Calculadoras CASPe, SIGN, etcétera
 (***) NNT solo se expone en la tabla solo si p<0,05

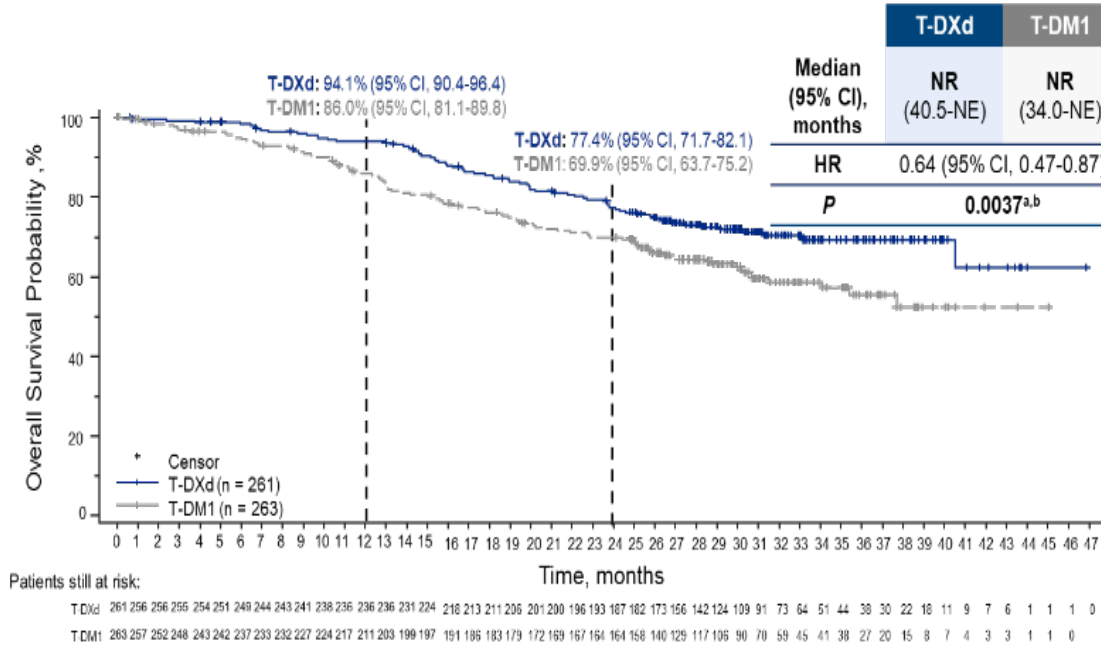


Figura 1A. Gráfico de Kaplan-Meier de la SLP por RCIE en la población ITT del estudio DESTINY-Breast03. Corte de datos: 25-julio-2022 (17)



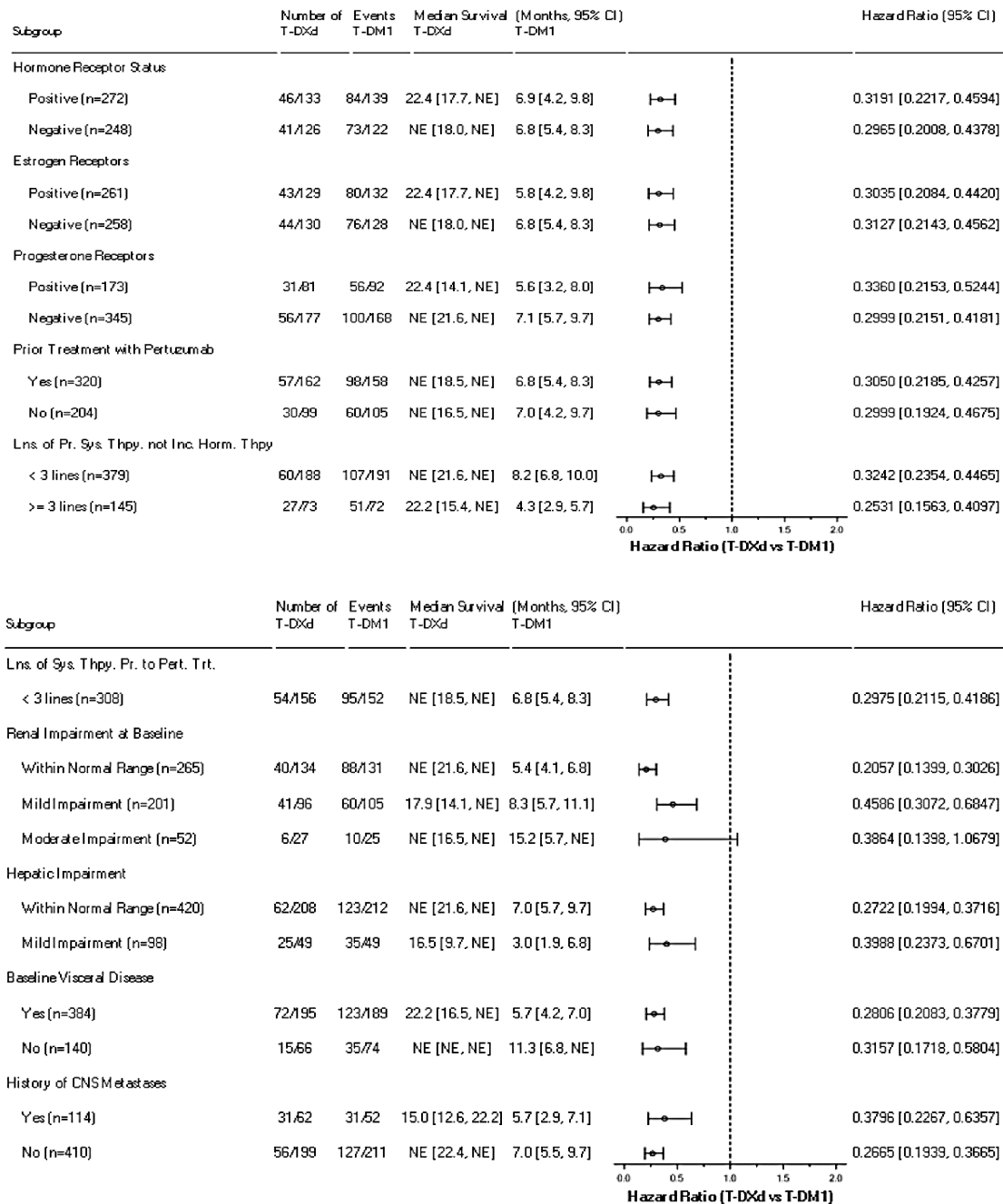
IC = intervalo de confianza; HR = Hazard ratio; ITT = población por intención de tratar; RCIE = revisión central independiente enmascarada; SLP = supervivencia libre de progresión; T-DM1 = trastuzumab emtansina; T-DXd = trastuzumab deruxtecán
Modelo estratificado de riesgos proporcionales de Cox para cociente de riesgos instantáneos y prueba de rango logarítmico estratificado para el valor de p.

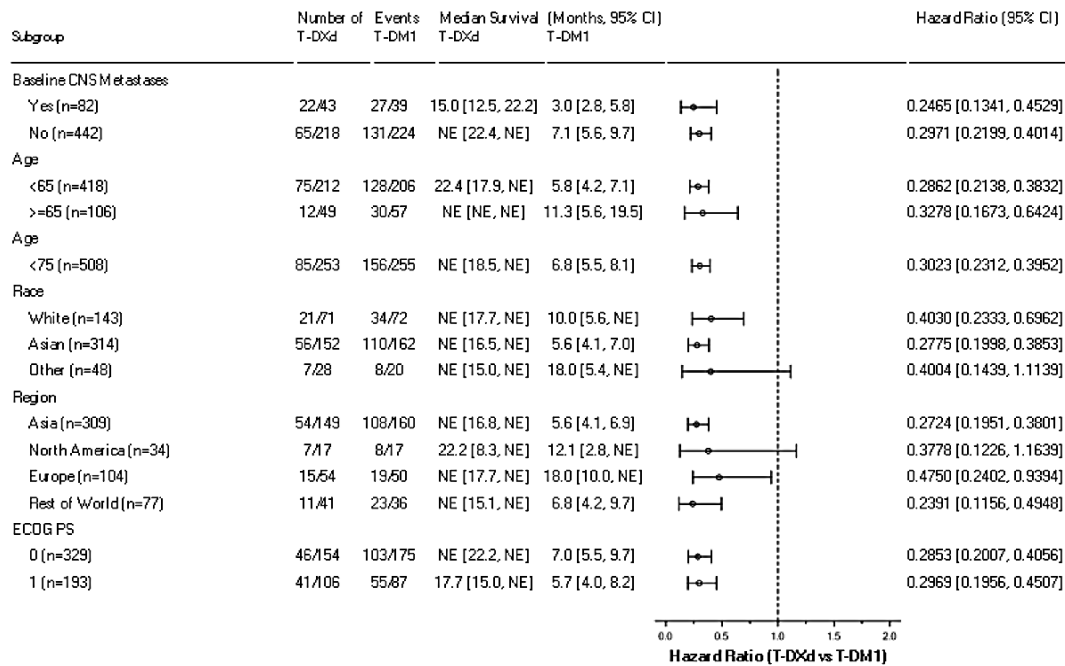
Figura 1B. Gráfico de Kaplan-Meier de la SG en la población ITT del estudio DESTINY-Breast03. Corte de datos: 25-julio-2022 (17)



IC = intervalo de confianza; HR = Hazard ratio; NE = no alcanzada; ITT = población por intención de tratar; SG = supervivencia global; T-DM1 = trastuzumab emtansina; T-DXd = trastuzumab deruxtecán

Figura 2. Forest Plot del análisis de subgrupos de la SLP por RCIE en la población ITT del estudio DESTINY-Breast03 (corte datos: 21-mayo-21)





CI = confidence interval; CNS = central nervous system; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NE = not estimable; T-DM1 (trastuzumab emtansine); T-DXd (trastuzumab deruxtecan)

Lns. Of Pr. Sys. Thpy. Not Inc. Horm. Thpy. = Lines of prior systemic therapy not including hormone therapy

Lns. Of Sys. Thpy. Pr. To Pert. Trt. = Lines of systemic therapy prior to pertuzumab treatment

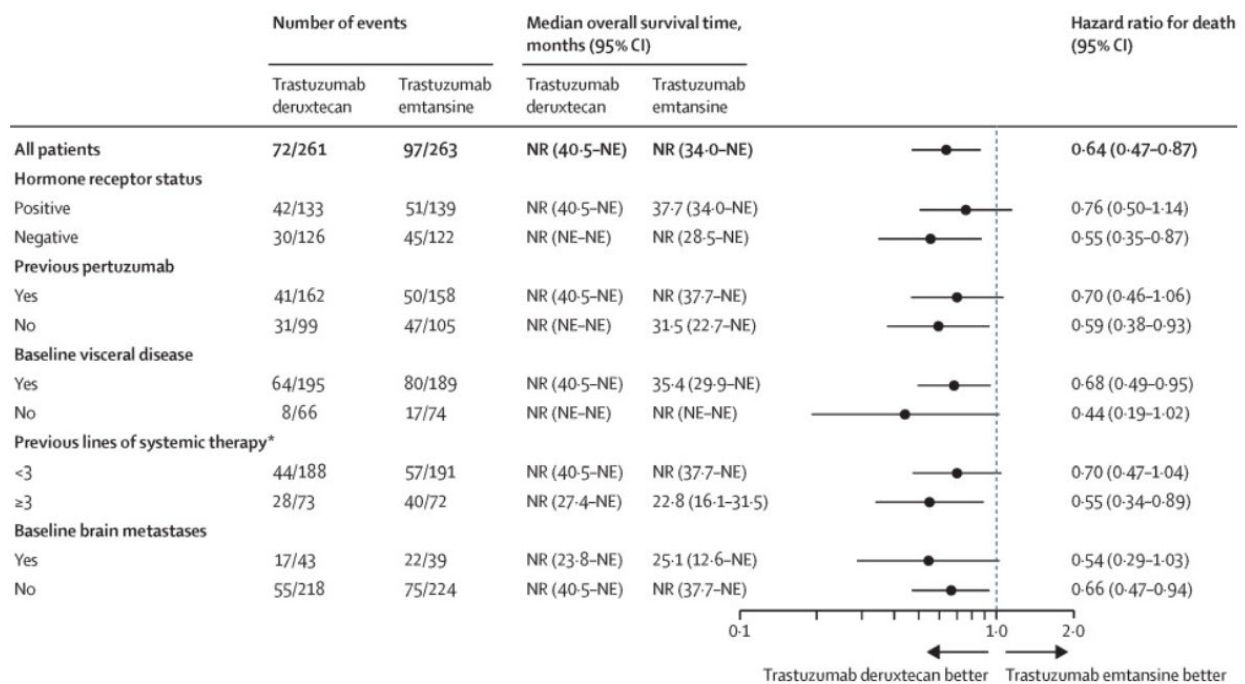
Subgroup values were derived from baseline.

Hazard ratio is from the unstratified Cox proportional hazard model.

Data cut-off date: 21 May 2021

Source: Figure 14.2.1.3.1

Figura 3. Forest Plot del análisis de subgrupos de la SLP por RCIE en la población ITT del estudio DESTINY-Breast03. Corte de datos: 25-julio-22 (17).



REFERENCIAS

- ¹ International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory: Cancer Today (GLOBOCAN) 2020: New Global Cancer Data. ARCI: OMS. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>.
- ² Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
- ³ Prat A, Pineda E, Adamo B, Galván P, Fernández A, Gaba L, Díez M, Viladot M, Arance A, Muñoz M. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015 Nov;24 Suppl 2:S26-35.
- ⁴ National Comprehensive Cancer Network [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - Breast Cancer. Version 4.2022. Disponible en: [NCCN.org](https://www.nccn.org).
- ⁵ 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12-39. Disponible en: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(20\)43129-1/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(20)43129-1/fulltext)
- ⁸ 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.
- ⁹ Santa-Maria CA, Nye L, Mutonga MB, et al. Management of metastatic HER2 positive breast cancer: Where are we and where do we go from here? *Oncology*. 2016; 30(2):148-55.
- ¹⁰ National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [Internet]. Cancer stat facts: female breast cancer subtypes 2020 Oct. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>.
- ¹¹ Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021; 32(12):1475-1495.
- ¹² Giordano SH, Temin S, Chandarlapaty 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.
- ¹³ Ficha técnica Enhertu[®] (trastuzumab deruxtecan) [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_es.pdf (actualización 25/10/2022).
- ¹⁴ European Public Assessment Report (EPAR). Enhertu[®] (trastuzumab deruxtecan). N^o Procedimiento: EMEA/H/C/005124/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enhertu-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ¹⁵ European Public Assessment Report (EPAR). Enhertu[®] (trastuzumab deruxtecan). N^o Procedimiento: EMEA/H/C/005124/II/0014. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0014-epar-assessment-report-variation_en.pdf (25 octubre 2022)
- ¹⁶ Cortés J, Kim SB, Chung WP et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022 24;386(12):1143-1154
- ¹⁷ Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jan 14;401(10371):105-117. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5.
- ¹⁸ Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) de Evaluación de Fármacos: Trastuzumab deruxtecan (Enhertu[®]) para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_trastuzumab_deruxtecan_mama_her2_positivo.pdf.
- ¹⁹ ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale | Evaluation Forms v1.1. Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/ESMOMCBS/Scale-Evaluation-Forms-v1.0-v1.1/ScaleEvaluation-Forms-v1.1>
- ²⁰ ESMO-MCBS v1.1. Disponible en: <https://www.esmo.org/content/download/117390/2059164/1/ESMO-MCBS-Version-1-1-Evaluation-Form-2b-PFS-More-Than-6-Months.pdf>.
- ²¹ ESMO-MCBS v1.1. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-342-1>.

²² 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.

²³ U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA grants regular approval to fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for breast cancer. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-regular-approval-fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki-breast-cancer>.

²⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after trastuzumab and a taxane [TA862]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta862/resources/manage-d-access-agreement-pdf-11373006493>.

²⁵ Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(7):597-609. doi:10.1056/NEJMoa1914609.

²⁶ ICO-ICS PRAXIS. ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de mama. Actualización marzo 2022. Disponible en: <https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professional/s/documents/arxiu/ICOPraxi-Mama-Cast.pdf>.

²⁷ Verma S, Miles D, Gianni L, et al; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012; 367(19):1783-91.

²⁸ Dzimitrowicz H, Berger M, Vargo C, et al. T-DM1 activity in metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers that received prior therapy with trastuzumab and pertuzumab. *J Clin Oncol.* 2016; 34(29):3511-17.

²⁹ Noda-Narita S, Shimomura A, Kawachi A, et al. Comparison of the efficacy of trastuzumab emtansine between patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancers previously treated with combination trastuzumab and pertuzumab and with trastuzumab only in Japanese population. *Breast Cancer.* 2019; 26(4):492-8.

³⁰ Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, et al. Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(10):1283-95.

³¹ Vici P, Pizzuti L, Michelotti A, et al. A retrospective multicentric observational study of trastuzumab emtansine in HER2 positive metastatic breast cancer: a real-world experience. *Oncotarget.* 2017; 8(34):56921-31.

³² Fabi A, De Laurentiis M, Caruso M, et al. Efficacy and safety of T-DM1 in the “common-practice” of HER2+ advanced breast cancer setting: a multicenter study. *Oncotarget.* 2017; 8(38):64481-9.

³³ Yokoe T, Kurozumi S, Nozawa K, et al. Clinical benefit of treatment after trastuzumab emtansine for HER2-positive metastatic breast cancer: a real-world multi-centre cohort study in Japan (WJOG12519B). *Breast Cancer.* 2021; 28:581-91.

³⁴ Pérez-García JM, Vaz Batista M, Cortez P, Ruiz-Borrego M, Cejalvo JM, de la Haba-Rodríguez J, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with central nervous system involvement from HER2-positive breast cancer: The DEBBRAH trial. *Neuro Oncol.* 2023 Jan 5;25(1):157-166

³⁵ Cortés J, Kim S, Chung W, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (TDM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Ann Oncol.* 2021;32(suppl_5):S1283-S1346.

³⁶ Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) de Evaluación de Fármacos: Actualización del informe de evaluación de Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable o metastásico HER2 positivo. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_ENHERTU_nueva_indicacion.pdf.

³⁷ Modi S., Saura C., Yamashita T., et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610–621.

³⁸ Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open.* 2022 Aug;7(4):100553. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100553. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35964548; PMCID: PMC9375150.

³⁹ Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2585-2592. doi:10.1200/JCO.2011.35.6725.

⁴⁰ Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination With Trastuzumab in Women With ErbB2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010 28:7, 1124-1130. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.21.4437>.