

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-182/V1/16102023

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) en monoterapia en adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2 positivo avanzado que han recibido una pauta previa con trastuzumab

Fecha de publicación: 16 de octubre de 2023

## Índice

Introducción.....	1
Trastuzumab Deruxtecán (Enhertu®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Estudio principal: DESTINY-Gastric02 (DS8201-A-U205, NCT04014075) (T-DXd en segunda línea, 2L).....	3
Ensayo de apoyo: DESTINY-Gastric01 (DS8201 A J202, NCT03329690) (T-DXd en tercera línea o posterior, 3L).....	6
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	8
Evaluaciones por otros organismos.....	9
Seguridad (24,25,26).....	9
Valoración del beneficio clínico.....	11
Discusión.....	11
Conclusión.....	16
Grupo de expertos.....	18
Anexo.....	19
Referencias.....	25

## Introducción

El cáncer gástrico (CG) es el quinto tumor más frecuente a nivel mundial y la cuarta causa de muerte por cáncer (1), con grandes diferencias geográficas en su incidencia. Las tasas más altas se reportan en el este de Asia. China es el país con mayor incidencia del mundo y en Japón es el cáncer más frecuente en hombres. En Europa central y oriental la tasa de incidencia es de 11,3 por 100.000 habitantes (2). En España, la incidencia estimada de CG para 2023 será de 6932 casos (4231 en hombres y 2701 en mujeres) (3) siendo el 12º tumor más frecuente. En 2021, el CG fue la sexta causa principal de muerte por cáncer en España con 4838 muertes reportadas (2959 en hombres y 1879 en mujeres) (3). Más de la mitad de los pacientes con CG (46-57%) son diagnosticados con metástasis (4,5) y la mayoría presentarán una



enfermedad irreseccable al diagnóstico (6). El pronóstico en este contexto es pobre. La supervivencia a 5 años para el CG avanzado o metastásico oscila entre el 5 y el 20%, con una mediana de supervivencia inferior a un año (4).

Si bien, históricamente el CG se ha estudiado como una única entidad, se puede clasificar en dos tipos tumorales según su ubicación anatómica (proximal y distal), seis subtipos histológicos (7) y cuatro subtipos moleculares (8,9). Desde un punto de vista histológico, la mayoría de los CG son adenocarcinomas (85-90%) (10). El término "tumor de la unión gastroesofágica" refleja la frecuente dificultad de determinar la ubicación primaria de los cánceres del esófago distal y gástrico proximal. Ambos presentan una historia natural, respuesta a la terapia y pronóstico general similares a las del CG (11). Según la clasificación de Siewert, el adenocarcinoma (ADC) de la unión gastroesofágica (UGE) se divide en tres subtipos (tipo I, II y III) cada uno requiriendo un abordaje quirúrgico distinto (12). A menudo, el cáncer de la UGE (CUGE) se agrupa con el CG en los ensayos clínicos aleatorizados (10). No obstante, el sistema TNM lo clasifica con el cáncer de esófago o gástrico en función de su localización. Los factores de riesgo y las características a nivel molecular del CG y del CUGE hacen necesario considerarlos como una misma entidad (8,13). Entre los factores de riesgo de CG se incluyen el ser de sexo masculino (la incidencia es el doble), infección por *Helicobacter pylori* (riesgo seis veces mayor), la edad, el tabaquismo, la gastritis atrófica, la gastrectomía parcial y la enfermedad de Ménétrier (14).

Se consideran factores pronósticos en el CG y de la UGE (CG/CUGE), más allá de la clasificación por estadios según el sistema TNM y las características histológicas de la enfermedad, el grado de diferenciación, la localización del tumor primario, el estado nutricional y funcional del paciente y las comorbilidades (15).

El HER2, un receptor de tirosina-cinasa que pertenece a la familia de los EGFR (receptores del factor de crecimiento epidérmico), está asociado con el incremento en la división, proliferación, diferenciación y apoptosis de las células tumorales (16,17). Se encuentra sobreexpresado en casos de CG/CUGE (17,18), lo cual podría resultar en tumores con mayor capacidad proliferativa e invasora (17). Mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHC) y de hibridación con fluorescencia in situ (FISH), se ha sugerido que la sobreexpresión de HER2/amplificación en pacientes con ADC gástrico está en torno al 10-20% (4). La sobreexpresión de HER2 positiva se define como IHC 3+ o IHC 2+/FISH positivo.

El CG avanzado incluye dos situaciones clínicas distintas: el CG localmente avanzado no reseccable y la enfermedad metastásica (19). Los objetivos del tratamiento en pacientes con cáncer avanzado son reducir o aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia. Las opciones de tratamiento dependen de la extensión de la enfermedad, situación clínica y comorbilidades del paciente.

Las guías europeas y españolas más recientes publicadas para el manejo del ADC gástrico o de la UGE avanzado (4,10,20) recomiendan la quimioterapia. El esquema de tratamiento de quimioterapia recomendado en primera línea es una combinación de un derivado del platino (cisplatino u oxaliplatino) con fluoropirimidinas (5-fluorouracilo (5FU) o capecitabina) en pacientes con buen estado funcional (4,10) y en los ADC HER2 amplificado/sobreexpresado añadir terapia dirigida con trastuzumab (4). En la Unión Europea (UE) se han aprobado nivolumab y pembrolizumab como primera línea, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino. Nivolumab y quimioterapia ha sido aprobado en pacientes adultos con ADC gástrico, de la UGE o de esófago avanzado o metastásico HER2 negativo y con CPS  $\geq 5$  (21). Pembrolizumab y quimioterapia ha sido aprobado en pacientes adultos con ADC de la UGE o de esófago HER2 negativo y con CPS  $\geq 10$  (22). Cabe destacar que los pacientes con resultado del marcador HER2 amplificado/sobreexpresado fueron excluidos de los estudios.

Alrededor del 50% de los pacientes con CG son candidatos para recibir tratamiento de segunda línea, siendo solo un 20% en el caso de terceras líneas (10). Los pacientes con progresión después de un régimen de primera línea que incluye terapia anti-HER2, suelen tener un mal pronóstico. Ramucirumab (anticuerpo monoclonal antiangiogénico) en combinación con paclitaxel está aprobado para tratar el CG/CUGE en segunda línea independientemente de la expresión de HER2 (23). Otras opciones de tratamiento en la configuración de segunda línea o subsiguientes incluyen paclitaxel, docetaxel e irinotecán. Pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento de tumores gástricos irreseccables o metastásicos con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H, por sus siglas en inglés) o con

deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR, por sus siglas en inglés) que han progresado durante o después de al menos un tratamiento previo (22). Trastuzumab deruxtecán en monoterapia es la primera terapia dirigida anti-HER2 aprobada en la UE para el tratamiento del ADC gástrico o de la UGE avanzado positivo para HER2 en pacientes que han recibido una pauta previa con trastuzumab (24).

Al igual que en el resto de los pacientes con cáncer, el tratamiento de soporte y el enfoque psicosocial constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes. Se debe asesorar a los pacientes sobre el impacto de la obesidad, estilos de vida y nutrición.

Las opciones de tratamiento con sus características principales pueden encontrarse en el anexo 1, tabla 1.

## Trastuzumab Deruxtecán (Enhertu®)

Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2-positivo avanzado que han recibido una pauta previa con trastuzumab (24).

Enhertu® (trastuzumab deruxtecán) se presenta en viales de 100 mg, en forma de polvo para concentrado para solución para perfusión.

La dosis recomendada de T-DXd es de 6,4 mg/kg administrada como una perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Antes de cada dosis se recomienda administrar premedicación para la prevención de las náuseas y los vómitos.

## Farmacología

T-DXd es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2. Es un anticuerpo IgG1 humanizado dirigido a HER2 unido a deruxtecán, un inhibidor de la topoisomerasa I (DXd) que se une mediante un enlazador escindible formado por tetrapéptidos. El conjugado anticuerpo-fármaco es estable en plasma. La función de la porción anticuerpo es unirse a HER2, expresada 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, DXd atraviesa la membrana, daña el ADN y origina la muerte celular por apoptosis (24).

Los estudios in vitro indican que la porción de anticuerpo de T-DXd, que tiene la misma secuencia de aminoácidos que trastuzumab, también se une a Fc $\gamma$ RIIIa y C1q del complemento (24).

En base a las evidencias disponibles, T-DXd puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

## Eficacia

La eficacia de T-DXd en el tratamiento de pacientes adultos con ADC gástrico o de la UGE HER2-positivo (ADC G/UGE HER2+) avanzado que han recibido al menos una pauta previa con trastuzumab se basa en los resultados finales del estudio pivotal DS8201-A-U205 (DESTINY Gastric02) y del estudio de apoyo DS8201-A-J202 (DESTINY Gastric01).

### Estudio principal: DESTINY-Gastric02 (DS8201-A-U205, NCT04014075) (T-DXd en segunda línea, 2L) (24,25,26)

La eficacia y la seguridad de T-DXd en pacientes con ADC G/UGE HER2+ localmente avanzado o metastásico con progresión a un tratamiento de primera línea con un régimen que incluyera trastuzumab (post-trastuzumab), se basa en los resultados finales del ensayo DESTINY-Gastric02, de fase II, multicéntrico, abierto y de un solo grupo realizado en

centros de Europa y Estados Unidos (EE.UU.). La sobreexpresión de HER-2 para la inclusión en el estudio se determinaba sobre una muestra posterior a la progresión tras un tratamiento que incluía trastuzumab. La sobreexpresión de HER2 positiva se determinó en un laboratorio central y se definió como IHC 3+ o IHC 2+/FISH positivo.

Se incluyeron pacientes adultos con estado funcional de 0 o 1 según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG PS) y con función de órganos adecuada. Se excluyeron del estudio pacientes con antecedentes o enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis no infecciosa activa en tratamiento con corticoides, pacientes con enfermedades pulmonares graves intercurrentes o con neumonectomía previa y pacientes con infecciones activas. También se excluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa o no controlada o con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <50%, y aquellos con metástasis cerebrales activas, pacientes que habían recibido radioterapia previa, cirugía u otros tratamientos para el control de los síntomas, incluyendo corticosteroides o anticonvulsivantes, en las 4 semanas previas a la aleatorización. No participaron mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

La dosis de T-DXd se basó en el peso corporal, 6,4 mg/kg como infusión intravenosa cada 3 semanas (día 1 de un ciclo de 21 días) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o retirada del consentimiento. En los pacientes con retraso de más de 28 días desde la fecha prevista de administración de T-DXd se suspendió definitivamente el tratamiento.

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuestas objetivas (TRO) confirmada (respuesta completa [RC] más respuesta parcial [RP]) evaluada por revisión centralizada independiente (RCI) según los criterios RECIST v1.1. Las variables secundarias fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la duración de la respuesta (DR) evaluadas por RCI, la TRO y SLP evaluadas por el investigador y la supervivencia global (SG). La tasa de control de la enfermedad (DCR, por sus siglas inglés) definida como la proporción de sujetos con RC, RP o enfermedad estable (EE) fue una variable exploratoria.

Se incluyeron 79 pacientes en el estudio. Las características demográficas y de la enfermedad al inicio fueron: mediana de edad 60,7 años (intervalo 20,3 a 77,8); el 41,8% eran  $\geq 65$  años y 5,1%  $\geq 75$  años, el 72,2% eran hombres; el 87,3% de raza blanca, el 5,1% asiáticos y el 1,3% de raza negra o afroamericanos. El 36,7% tenía un estado funcional ECOG de 0 y el 63,3% un ECOG de 1; el 34,2% presentaban ADC gástrico y el 65,8% ADC de UGE. En cuanto a la expresión de HER2, el 86,1% eran IHC 3+ y el 12,7% eran IHC 2+/FISH positivo; y el 63,3% tenía metástasis hepáticas. No hubo pacientes con gastrectomías completas, el 11,4% recibió tratamiento perioperatorio a una gastrectomía parcial y el 92,4% había recibido una línea de tratamiento sistémico previa para la enfermedad localmente avanzada o metastásica.

Se realizó un primer corte de datos el 09 de abril de 2021 y una actualización con fecha de corte de datos el 08 de noviembre de 2021. A fecha del primer corte de datos, 56 (70,9%) habían suspendido el tratamiento, 39 (48,4%) pacientes lo suspendieron por progresión de la enfermedad, 9 (11,4%) por efectos adversos (EA), 2 (2,5%) por fallecimiento y 6 (7,6%) por otros motivos.

En la tabla 1 se presentan los resultados actualizados de las principales variables de eficacia del corte de 08-noviembre-2021, con una mediana de seguimiento de 10,2 meses.

**Tabla 1.** Resultados de eficacia en DESTINY-Gastric02 (Conjunto de análisis completo\*)

Parámetro de eficacia	DESTINY Gastric02
Corte de datos, fecha 8 de noviembre de 2021	
<b>Variable principal:</b>	
<b>Tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada† n (%) (IC 95%)‡</b>	33 (41,8) (30,8, 53,4)
Respuesta completa (RC), n (%)	4 (5,1)
Respuesta parcial (RP), n (%)	29 (36,7)
Enfermedad estable (EE), n (%)	31 (39,2)
Progresión de la enfermedad (PE), n (%)	13 (16,5)
Tasa control de la enfermedad (DCR=RC+RP+EE), n (%)	64 (81,0)
<b>Duración de la respuesta (DR)</b>	
Mediana DR§, meses (IC 95%)¶	8,1 (5,9, NE)
<b>Supervivencia global (SG)</b>	
Eventos, n (%)	46 (58,2)
Mediana SG, meses (IC 95%)¶	12,1 (9,4, 15,4)
Tasa de SG a 6 meses, % (IC 95%)	77,8 (66,8, 85,6)
Tasa de SG a 12 meses, % (IC 95%)	50,6 (38,4, 61,5)
Tasa de SG a 18 meses, % (IC 95%)¶	35,1 (22,1, 48,4)
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP)</b>	
Eventos, n (%)	51 (64,6)
Mediana, meses (IC 95%)¶	5,6 (4,2, 8,3)
Tasa de SLP a 6 meses, % (IC 95%)	48,9 (36,6, 60,2)
Tasa de SLP a 12 meses, % (IC 95%)	20,0 (9,4, 33,3)

DRC = tasa control de la enfermedad (DCR = RC+RP+EE); DR = duración de la respuesta; EE = enfermedad estable; IC = intervalo de confianza; NE = No estimable; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; T-DXd = trastuzumab deruxtecán; TRO = tasa de respuestas objetivas (TRO = RC+RP).

\* Incluye a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de trastuzumab deruxtecán.

† Evaluada mediante una revisión central independiente (RCI).

‡ Calculado con el método de Clopper-Pearson.

§ Según la estimación de Kaplan-Meier. Pacientes con respuesta (RC+RP) = 33.

¶ Calculada mediante el método de Brookmeyer Crowley.

### Análisis de subgrupos

El Forest-Plot del análisis de subgrupos para la variable principal (TRO confirmada evaluada por RCI) a fecha del primer corte de datos (09-abril-2021), se muestra en la figura 1 del anexo: región, edad, sexo, ECOG PS, estado de HER2, ubicación del tumor primario, subtipo histológico, número de sitios metastásicos, terapia adyuvante/neoadyuvante previa, tratamiento previo con nivolumab o pembrolizumab, tratamiento previo con inhibidores de puntos de control inmunitario u otra terapia inmuno-oncológica, presencia de metástasis hepática al inicio, insuficiencia renal al inicio e insuficiencia hepática al inicio del estudio. Los resultados del análisis de subgrupos son descriptivos. Aparte del carácter exploratorio del análisis de subgrupos, la falta de grupo control y el reducido número de pacientes en cada

subgrupo, hace que no sea posible inferir causalidad de cualquier posible diferencia. No es posible determinar si el beneficio clínico se debe a la actividad del propio fármaco o a la susceptibilidad de ese subtipo de pacientes.

### Inmunogenicidad

Hubo 5 (6,6%) pacientes con anticuerpo antifármaco (ADA) positivos al inicio, 2 (2,7%) desarrollaron ADA durante el tratamiento con T-DXd y no hubo pacientes con muestras positivas para anticuerpos neutralizantes (NAb).

### Ensayo de apoyo: DESTINY-Gastric01 (DS8201 A J202, NCT03329690) (T-DXd en tercera línea o posterior, 3L) (24,25,27)

La eficacia y la seguridad de T-DXd en pacientes adultos con ADC G/UGE HER2+ localmente avanzado o metastásico que habían progresado tras recibir al menos dos tratamientos previos (un derivado de fluoropirimidina [5FU o capecitabina] y un derivado de platino [oxaliplatino o cisplatino]) y trastuzumab, se evaluó en el ensayo clínico DESTINY-Gastric01, de fase II, multicéntrico, abierto y aleatorizado, realizado en centros de Japón y Corea del Sur. Los pacientes se dividieron en 3 cohortes según el estado de HER2 y el tratamiento previo con trastuzumab. Los pacientes de la “cohorte primaria” debían haber progresado a 2 o más líneas previas (trastuzumab o un biosimilar de trastuzumab, una fluoropirimidina y un derivado de platino) y constituye la población de apoyo a la indicación evaluada en este informe. Los pacientes con HER2 IHC 2+/FISH-negativo o IHC 1+ y que no habían recibido tratamiento previo con trastuzumab se inscribieron en la cohorte exploratoria 1 no aleatorizada y en la cohorte exploratoria 2, respectivamente, estas 2 cohortes no son objeto de la indicación evaluada.

La población de interés es la “cohorte primaria” del estudio DESTINY-Gastric01 que presentaban tumores HER2 positivos confirmados a nivel central (IHC 3+ o IHC 2+ / FISH positivo).

Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir T-DXd en monoterapia a la dosis de 6,4 mg/kg cada 3 semanas (N = 126) o el tratamiento elegido por el médico (TPC, por sus siglas en inglés, *treatment of physician's choice*). En el grupo TPC se incluyeron 62 pacientes, 55 recibieron tratamiento con irinotecán y 7 con paclitaxel. El investigador tuvo que preseleccionar el tratamiento TPC antes de la aleatorización. El estado de HER2 se confirmó a partir de la muestra tumoral archivada más reciente o en una nueva muestra de tejido, es decir, antes o después del trastuzumab. La elección de irinotecán y paclitaxel como comparadores en el brazo de control (TPC) se considera adecuada y acorde con la práctica clínica en la UE.

La aleatorización se estratificó por región (Japón o Corea del Sur), ECOG PS (0 o 1) y estado de HER2 (IHC 3+ o IHC 2+/FISH-positivo).

Las evaluaciones clínicas se realizaron en la selección y cada 6 semanas ( $\pm$  7 días) a partir del día 1 del ciclo 1 hasta la progresión de la enfermedad, el inicio de un nuevo tratamiento contra el cáncer, la muerte o la retirada del consentimiento.

Las terapias previas requeridas para la aleatorización en la “cohorte primaria” (es decir, una fluoropirimidina, un derivado de platino y trastuzumab) y la elección de irinotecán o paclitaxel como controles activos para el brazo de comparación, se basan en las guías clínicas japonesas de tratamiento del CG en tercera línea o posterior (28,29).

Se excluyeron del estudio pacientes con enfermedad o con antecedentes de EPI/neumonitis que había requerido tratamiento con corticosteroides, pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa y pacientes con metástasis cerebrales activas. Se administró el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, muerte, retirada del consentimiento o toxicidad inaceptable. La variable principal de eficacia fue la TRO evaluada por RCI de acuerdo con los criterios RECIST v1.1 (solo para la cohorte primaria). La SG, la SLP, la DR, la DCR evaluadas por RCI y la TRO confirmada evaluada por el investigador fueron variables secundarias.

Las características demográficas y de la enfermedad basales en la población por intención de tratar (ITT) estuvieron equilibradas entre ambos grupos de tratamiento. Todos los pacientes eran asiáticos (100%), en su mayoría de Japón (T-DXd: 79,4%; TPC: 80,6%), con mediana de edad de 65,5 años para el brazo de T-DXd y de 66,0 años para el brazo de TPC, mayoritariamente hombres (T-DXd: 76,2%; TPC: 75,8%), ECOG de 0 (T-DXd: 49,2%; TPC 48,4%) o 1 (T-DXd: 50,0%; TPC 51,6%). En cuanto a las características de la enfermedad, había predominio de pacientes con cáncer en estadio IV (T-DXd: 96,0%; TPC: 100,0%), la mayoría tenían CG (T-DXd: 86,5%; TPC: 88,7%) y en menor proporción CUGE (T-DXd: 13,5%; TPC: 11,3%). En el 61,1% de los pacientes del brazo T-DXd y en el 74,2% del brazo TPC, el cáncer se clasificó como “avanzado inoperable”, y en el 38,9% y en el 25,8%, respectivamente como “avanzado postoperatorio”. El subtipo histológico intestinal fue predominante (T-DXd: 70,6%; TPC: 61,3%).

En relación con el tratamiento o intervención previa: el 44,1% de los pacientes (T-DXd: 47,6%; TPC: 37,1%) se había sometido a cirugía oncológica previa, un 16,5% gastrectomía total (T-DXd: 17,5%; TPC: 14,5%); un 21,8% gastrectomía parcial (T-DXd: 23,8%; TPC: 17,7%) y el 11,7% con cirugía de “otro” cáncer (T-DXd: 11,1%; TPC: 12,9%). El 12,8% de los pacientes recibió radioterapia previa (T-DXd: 11,1%; TPC: 16,1%) y el 21,3% había recibido tratamiento adyuvante/neoadyuvante previo (T-DXd: 23,8%; TPC: 16,1%). La mediana del número de regímenes previos en el entorno metastásico o localmente avanzado excluyendo la radiación y la cirugía fue de 2,0 (rango: 2 a 9) en el brazo T-DXd y 2,0 (rango: 2 a 5) en el brazo TPC (incluyendo terapias para enfermedad localmente avanzada o metastásica o para terapia neoadyuvante o adyuvante si había progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses desde el final de la terapia). Una mayor proporción de pacientes había recibido 4 o más regímenes previos en el brazo T-DXd que en el brazo TPC (20,6 % vs. 9,7%, respectivamente). Los tratamientos previos más frecuentes fueron: trastuzumab o un biosimilar (100,0% en ambos brazos según el protocolo), capecitabina (T-DXd: 74,6%; TPC: 66,1%), cisplatino (T-DXd: 63,5%; TPC: 59,7%), paclitaxel (T-DXd: 68,3%; TPC: 74,2%), ramucirumab (T-DXd: 74,6%; TPC: 66,1%) y oxaliplatino (T-DXd: 49,2%; TPC: 43,5%). El 27,0% de los pacientes del brazo T-DXd y el 24,2% en el brazo TPC habían recibido nivolumab.

Se realizó un primer corte de datos el 08 de noviembre de 2019 (análisis principal de eficacia) y una actualización posterior con fecha de corte de 03 de junio de 2020 (análisis descriptivo).

Los resultados de la variable principal de eficacia para T-DXd (n = 126) vs. TPC (n = 62) fueron: una TRO confirmada del 39,7% (IC 95%: 31,1; 48,8) vs. 11,3% (IC 95%: 4,7; 21,9), respectivamente, valor  $p < 0,0001$ . La tasa de RC fue del 7,9% vs. 0% y la tasa de RP fue del 31,7% vs. 11,3%, en el brazo de T-DXd y TPC, respectivamente. La mediana de DR fue de 12,5 meses (IC 95%: 5,6; no alcanzada) con T-DXd vs. 3,9 meses (IC 95%: 3,0; 4,9) con TPC; la mediana de SG fue de 12,5 meses (IC 95%: 9,6; 14,3) vs. 8,4 meses (IC 95%: 6,9; 10,7), respectivamente; HR 0,59; IC 95%: 0,39; 0,88, valor  $p = 0,0097$ ; y la mediana de SLP fue de 5,6 meses (IC 95%: 4,3; 6,9) vs. 3,5 meses (IC 95%: 2,0; 4,3), respectivamente; HR 0,47; IC 95%: 0,31; 0,71 (24, 25). Las curvas de Kaplan-Meier para SG y SLP se muestran en la figura 2 del anexo (27).

Un análisis actualizado de la SG preespecificado con 133 eventos de muerte, también mostró beneficio en supervivencia de T-DXd en comparación con TPC (mediana de la SG de 12,5 meses (IC 95%: 10,3; 15,2) en el grupo de T-DXd y de 8,9 meses (IC 95%: 6,4; 10,4) en el grupo de TPC [HR 0,60]).

### Análisis de subgrupos

En la figura 3 del anexo se muestra el Forest-Plot del análisis de subgrupos para la variable secundaria SG del estudio DESTINY-Gastric01 (27). Los resultados del análisis de subgrupos son descriptivos. Los resultados se muestran consistentes con el resultado global en la mayoría de los subgrupos. Los pacientes sin gastrectomía total aparentan un posible menor beneficio. Se presentó un posible mayor beneficio en pacientes con IHC3+ en la determinación de HER2.

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

Las principales limitaciones relacionadas con la eficacia de T-DXd en monoterapia en CG/CUGE HER2+ avanzado tras una primera línea con quimioterapia y trastuzumab, derivan del propio diseño del ensayo principal DESTINY-Gastric02 de un solo brazo, abierto, con un número limitado de pacientes. La elección de una variable intermedia (TRO) como variable principal de eficacia supone otra limitación, lo que impide conocer el beneficio real en variables con mayor relevancia clínica (SLP, SG). Además, estudios con otros fármacos en este contexto sugieren que la TRO no siempre se corresponde con una mejora importante de la SLP y la SG.

Con respecto a los objetivos que deben evaluarse en segunda línea, no se ha podido demostrar una clara correlación entre TRO y SG, para que se puedan usar como variable subrogada de la SG ni de SLP (30). El carácter exploratorio del ensayo genera incertidumbres y limita la interpretación de los resultados obtenidos.

De acuerdo con el perfil de pacientes incluidos en el ensayo DESTINY-Gastric02, no se dispone de datos en pacientes con peor estado funcional (ECOG  $\geq 2$ ), ni en pacientes con metástasis cerebrales activas, con enfermedad autoinmune activa, ni en pacientes con inmunodeficiencia o en tratamiento con esteroides sistémicos en las 4 semanas previas, tampoco de pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa o no controlada o con FEVI  $< 50\%$  o con comorbilidades importantes y los datos en pacientes  $\geq 75$  años son muy limitados. Aún siendo una población seleccionada de pacientes, refleja la población de pacientes candidata para recibir T-DXd en práctica clínica.

No se han presentado estudios de dosis-respuesta que justifiquen la posología propuesta, más alta en el CG. El estudio de fase I J101 de búsqueda de dosis permitió establecer, las dosis de 5,4 mg/kg y 6,4 mg/kg para siguientes ensayos (31).

Los resultados de T-DXd en el ensayo DESTINY-Gastric01 en población asiática en tercera línea o posterior podrían no ser extrapolables en pacientes occidentales con CG/CUGE HER2+ avanzado en segunda línea. Resultados de otros ensayos clínicos en segunda línea no muestran diferencias en SLP en población asiática vs. no asiática, pero sí en SG, más favorable en población asiática (30).

Una comparación directa de los estudios DESTINY-Gastric01 y DESTINY-Gastric02 no parece adecuada por las importantes diferencias en el diseño y metodología, así como por las diferencias en las poblaciones estudiadas relacionadas con la edad, el sexo, la función renal y hepática, las características basales de los pacientes y de la enfermedad al inicio del estudio, los tratamientos previos y las diferencias étnicas (población asiática vs. occidental). En cuanto a los datos de toxicidad de T-DXd, también hay diferencias en la frecuencia de EA  $\geq$  grado 3, EAG y EA asociados con la muerte, que en gran medida podrían deberse a las diferencias ya comentadas de las poblaciones estudiadas, que no permite una comparación adecuada de los perfiles de seguridad, si bien, el perfil de seguridad de T-DXd, es consistente con el perfil de toxicidad puesto de manifiesto en otras indicaciones autorizadas y no se han generado nuevos problemas de seguridad. La mayoría de los EA fueron gastrointestinales o hematológicos. Los EA hematológicos se informaron con mayor frecuencia en el brazo T-DXd del estudio DESTINY-Gastric01, siendo la principal diferencia en el perfil de toxicidad entre las 2 poblaciones.

Dado que T-DXd ha obtenido una autorización condicional en pacientes con CG/CUGE, la aprobación definitiva está condicionada a presentar datos de eficacia y seguridad de un ensayo clínico de fase III, DS-8201-A-U306 (DESTINY-Gastric04), aleatorizado, multicéntrico, abierto, de dos brazos de tratamiento, que compara T-DXd 6,4 mg/kg frente a la combinación ramucirumab+paclitaxel en segunda línea en pacientes con ADC G/UGE HER2+ metastásico y/o no rese-cable que han progresado en o después de un régimen que contiene trastuzumab y en el que se incluyen pacientes de la UE y de EE.UU. La variable principal del estudio es la SG. Se prevé que la inscripción en el estudio (aproximadamente 490 pacientes) finalice en diciembre de 2024 y el primer informe esté disponible para el cuarto trimestre de 2025.



## Evaluaciones por otros organismos

Previo a la aprobación de la EMA, la FDA aprobó en enero de 2021 T-DXd en el tratamiento de pacientes con CG HER2+ en base a los resultados del ensayo DESTINY-Gastric01 (38).

En Francia, la Haute Autorité de Santé (HAS) ha recomendado autorizar el acceso anticipado de T-DXd durante un año, renovable, para el tratamiento del ADC-G/UGE HER2+ localmente avanzado o metastásico, en pacientes que han recibido un régimen previo basado en trastuzumab, al considerar que T-DXd cubre una necesidad médica insuficientemente cubierta (39). Posteriormente, la HAS ha publicado un informe en el que considera que T-DXd en monoterapia es un tratamiento de tercera línea para pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2+ que han recibido previamente al menos dos líneas de tratamiento que incluyen trastuzumab. También concluye que, en el estado actual del expediente, no tiene cabida como tratamiento de segunda línea (40). El NICE ha decidido suspender la evaluación por el momento, a la espera que el Titular de la autorización de comercialización (TAC) aporte más datos para poder realizar una adecuada evaluación (41).

## Seguridad (24,25,26)

Los datos de seguridad de T-DXd en CG/CUGE proceden de la población del estudio pivotal DESTINY-Gastric02 (n=79). Como información adicional, se proporcionaron datos de seguridad del estudio DESTINY-Gastric01 (n=125 del brazo T-DXd y n=62 del brazo TPC) y de un conjunto agrupado de 3 estudios en pacientes con ADC G/UGE HER2+ que recibieron la dosis recomendada de 6,4 mg/kg por vía intravenosa una vez cada 3 semanas (n=229, 125 pacientes del estudio DESTINY-Gastric01, 79 del estudio DESTINY-Gastric02 y 25 pacientes del estudio J101 de fase I). Los pacientes del ensayo DESTINY-Gastric02 tenían características ligeramente peores en comparación con los pacientes del brazo T-DXd de DESTINY-Gastric01 con respecto a: carga tumoral, proporción de sujetos con ECOG PS 1, metástasis hepáticas y  $\geq 2$  sitios metastásicos. Por el contrario, otras características iniciales fueron peores en el brazo T-DXd de DESTINY-Gastric01 que en DESTINY-Gastric02: edad  $\geq 65$  años, función renal normal, función hepática normal, terapia anticancerosa sistémica previa (mediana de 3 frente a 1).

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco en pacientes con CG.

En cuanto a los resultados de seguridad del estudio pivotal DESTINY-Gastric02 (n=79), se notificaron efectos adversos (EA) en todos los pacientes (100%), en el 93,7% fueron EA relacionados con el tratamiento (EART), en el 50,6% EA de grado  $\geq 3$  (26,6% EART) y en el 36,7% EA graves (EAG) (10,1% EART graves). La mediana de duración del tratamiento fue de 4,34 meses (rango: 0,7 a 15,9 meses) y la mediana de ciclos fue de 6 (rango, 1 a 22). El 29,1% de los pacientes continuaban con el tratamiento del estudio en el momento del primer corte de datos. Del 70,9% de los pacientes que habían suspendido el tratamiento, el 49,4% fue por progresión de la enfermedad, 11,4% por EA, 2 (2,5%) pacientes habían fallecido, y el 8,6% lo suspendió por otros motivos.

Los EART que ocurrieron con mayor frecuencia ( $\geq 10\%$ ) con T-DXd fueron: náuseas (58,2%), astenia (46,8%), vómitos (32,9%), diarrea (27,8%), neutropenia (25,3%), disminución del apetito (22,8%), alopecia (21,5%), anemia (19,0%), trombocitopenia (19,0%), estreñimiento (12,7%) y pérdida de peso (10,1%). Los EA de grado  $\geq 3$  más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) con T-DXd fueron: anemia (13,9%), disminución del recuento de neutrófilos (7,6%), náuseas (7,6%) y neutropenia (5,1%). Los EAG más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) con T-DXd fueron: náuseas (5,1%), vómitos (3,8%), EPI, neumonía, insuficiencia renal aguda, progresión de neoplasia maligna y dolor abdominal (2,5% cada uno).

Los EA definidos como de especial interés (EAEI) con T-DXd en el ensayo DESTINY-Gastric02 fueron: EPI/neumonitis y reducción de la FEVI. En el ensayo T-DXd no se asoció con reacciones graves relacionadas con la infusión (IRR). En el 11,4% de los pacientes se comunicó EPI, estando relacionadas con T-DXd el 7,6%. En el 1,3% fueron EPI de grado  $\geq 3$ , en el 2,5% EPI graves, en el 6,3% se asociaron con discontinuación del tratamiento, en el 1,3% con reducciones de dosis y

un paciente (1,3%) falleció por EPI. No hubo pacientes con reducción de la FEVI en el estudio. Se notificó un evento de sangrado mayor (hemorragia tumoral) dentro de los 14 días posteriores al inicio de una trombocitopenia de grado  $\geq 3$ .

Se informaron 10 (12,7%) muertes por EA (8 muertes durante el estudio y 2 muertes finalizado el estudio), de estas, un paciente (1,3%) falleció por un EA relacionado con T-DXd en el ensayo DESTINY-Gastric02. Un 15,2% de los pacientes discontinuaron el tratamiento por EA (8,9% EART), en el 24,1% se redujo la dosis por EA (19,0% EART) y el 21,5% interrumpieron el tratamiento (8,9% EART). Las discontinuaciones del tratamiento por EA fueron principalmente: 6,3% EPI, y accidente cerebrovascular, colitis, hepatotoxicidad y náuseas (1,3% cada uno) y 2 (2,6%) pacientes por COVID-19. Los motivos más frecuentes para reducir la dosis por EA fueron: 5,1% neutropenia, 4,8% disminución del apetito, 8,9% náuseas, 3,8% astenia, 2,5% neutropenia febril, 5,1% pérdida de peso y 1,3% diarrea y las interrupciones de alguna dosis de T-DXd por EA: anemia y vómitos (3,8% cada una), neutropenia, leucopenia, y astenia (1,3% cada uno).

En el análisis actualizado con fecha de corte de datos de 8 de noviembre de 2021 (26), tras una mediana de duración del tratamiento de 4,3 meses, en los 79 (100%) pacientes se notificaron EA (95% EART), 44 (56%) con EA grado  $\geq 3$  (30% EART), 33 (42%) EAG (13% EART). Los EA grado  $\geq 3$  más frecuentes fueron anemia (14%), náuseas y disminución del recuento de neutrófilos (8% cada uno) y disminución del recuento de glóbulos blancos (6%). En el 19% los EA llevaron a suspender el tratamiento (13% EART), en el 22% se redujo la dosis por EA (18% EART) y en el 29% se interrumpió alguna dosis por EA (10% EART). Los EAG más frecuentes fueron la neumonitis (4%), EPI (3%) y las náuseas (3%). Los EA más frecuentes que llevaron a suspender el tratamiento fueron EPI/neumonitis (10%). Un paciente (1%) falleció por EPI y otro (1%) por neumonitis relacionadas con T-DXd.

Como ya se ha comentado, la población del estudio DESTINY-Gastric01 estaba más pretratada y con peor situación basal, siendo más frecuentes los EA de cualquier tipo que en el estudio DESTINY-Gastric02. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,60 meses (rango: 0,7 a 29,7 meses) con T-DXd, 2,76 meses (rango: 0,5 a 11,3) con irinotecán y 4,60 meses (rango: 0,9 a 13,1) con paclitaxel, la mediana de ciclos fue de 6 (rango, 1 a 41) con T-DXd. Se comunicaron EA en todos los pacientes (100%) del brazo de T-DXd y en el 98,4% del brazo TPC, siendo EART en el 97,6% vs. 90,3%, respectivamente. En el 85,6% del brazo de T-DXd y 56,5% del brazo TPC fueron EA de grado  $\geq 3$  (EART: 75,2% vs. 43,5%). Se reportaron EAG en el 44,8% del brazo de T-DXd vs. 25,8% en el brazo TPC (EART graves: 24,0% vs. 8,1%) y 8 pacientes (6,4%) con T-DXd vs. 2 (3,2%) con TPC fallecieron por un EA. En el brazo de T-DXd, la muerte por EA se relacionó con el tratamiento en un paciente (0,8%) vs. ningún paciente en el brazo TPC. Un 17,6% de los pacientes en el brazo T-DXd vs. 6,5% en el brazo TPC discontinuaron el tratamiento por EA (EART: 11,2% vs. 4,8%), la dosis se redujo a causa de EA en el 32,0% del brazo T-DXd vs. 33,9% en el brazo TPC (EART: 30,4% vs. 33,9%), el 63,2% vs. 37,1% interrumpieron alguna dosis por EA tratamiento (EART: 52,0% vs. 30,6%), respectivamente.

Los EART que ocurrieron con mayor frecuencia ( $\geq 10\%$ ) en cualquiera de los dos grupos de tratamiento del ensayo DESTINY-Gastric01 fueron, para T-DXd vs. TPC: neutropenia (64,0% vs. 35,5%), náuseas (57,6% vs. 40,3%), disminución del apetito (52,8% vs. 40,3%), astenia (52,8% vs. 38,7%), anemia (40,8% vs. 21,0%), trombocitopenia (39,2% vs. 6,5%), leucopenia (38,4% vs. 35,5%), diarrea (25,6% vs. 29,0%), alopecia (22,4% vs. 14,5%), linfopenia (23,2% vs. 1,6%), vómitos (20,8% vs. 6,5%), EPI (12,8% vs. 0%), pérdida de peso (12,8% vs. 6,5%) y estreñimiento (8,8% vs. 12,9%). Los EA de grado  $\geq 3$  más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) fueron para T-DXd vs. TPC: disminución del recuento de neutrófilos (49,6% vs. 22,6%), anemia (38,4% vs. 22,6%), disminución del recuento de glóbulos blancos (20,8% vs. 11,3%), disminución del apetito (16,8% vs. 12,9%), disminución del recuento de linfocitos (12,0% vs. 1,6%), disminución del recuento de plaquetas (11,2% vs. 3,2%), astenia (7,2% vs. 3,2%), náuseas (5,6% vs. 1,6%) e hipopotasemia (4,0% vs. 6,5%). Los EAG más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) fueron, para T-DXd vs. TPC: disminución del apetito (10,4% vs. 1,6%), EPI (5,6% vs. 0%), neumonitis (4,0% vs. 0%), anemia (3,2% vs. 3,2%), deshidratación (3,2% vs. 0%), hemorragia tumoral (2,4% vs. 0%), colangitis (2,4% vs. 1,6%), ictericia colestásica (2,4% vs. 1,6%), pirexia (2,4% vs. 1,6%) y aumento de la creatinina (0% vs. 3,2%). En el 16,0% de los pacientes se comunicaron EPI con T-DXd (EART: 12,8%), en el 2,4% EPI de grado  $\geq 3$ , en el 5,6% EPI graves, en el 6,4% se asociaron

con discontinuación del tratamiento y en el 4,8% con interrupciones del tratamiento. No se comunicaron muertes por EPI. No hubo pacientes con reducción de la FEVI en el estudio.

En un paciente se comunicó un evento de sangrado mayor (hemorragia tumoral) dentro de los 14 días posteriores al inicio de una trombocitopenia de grado  $\geq 3$ . En dos pacientes se comunicó sepsis de grado  $\geq 3$  dentro de los 14 días posteriores al inicio de la neutropenia o neutropenia febril.

No hubo información adicional de seguridad de la población agrupada de diferentes ensayos clínicos.

## Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS v.1.1 (32) aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. Para valorar el beneficio clínico de T-DXd en monoterapia en ADC G/UGE HER2+ avanzado con los resultados del ensayo DESTINY-Gastric02, utilizando el formulario 3 para estudios de un solo brazo cuando el resultado primario es la SLP o TRO, con  $SLP \geq 3$  meses, pero  $< 6$  meses y  $TRO \geq 40\%$  pero  $< 60\%$ , T-DXd obtendría una puntuación de "2". En población asiática utilizando el formulario 2a con los resultados del estudio DESTINY-Gastric01 (27) T-DXd obtiene una puntuación de "4" (33). La escala ESMO-MCBS utilizando el formulario 2a asigna a ramucirumab en monoterapia con los resultados del estudio REGARD (34), una puntuación de "1" (35). Cuando aplicamos esta metodología utilizando el formulario 2a para la asociación de ramucirumab+paclitaxel y los resultados del estudio RAINBOW (36), se obtiene una puntuación de "2" (37). Los niveles 4 y 5 de una escala de 5 puntos corresponden a una magnitud sustancial de beneficio clínico, en tanto que los niveles 1-3 beneficio clínico de no relevante a moderado.

Con los datos presentados hasta el momento hay incertidumbre del beneficio en supervivencia de T-DXd en monoterapia en pacientes con CG/CUGE HER2+ avanzado que han recibido una pauta previa con trastuzumab. La magnitud de las respuestas (TRO del 41,8% en el estudio DESTINY-Gastric02 y del 39,7% en el estudio DESTINY-Gastric01) y la duración de las mismas (8,1 y 12,5 meses, respectivamente) serían compatibles con la obtención de un beneficio relevante en variables finales orientadas al paciente como la supervivencia y la calidad de vida, teniendo presente que los pacientes que progresan después de un régimen de primera línea que incluye una terapia anti-HER2 tienen mal pronóstico y que los regímenes de quimioterapia hasta ahora utilizados no alcanzan estas tasas. Las TRO de los tratamientos actualmente utilizados en segunda línea (paclitaxel, docetaxel, o irinotecán en monoterapia, FOLFIRI [ácido folínico, fluorouracilo e irinotecán] o ramucirumab en combinación con paclitaxel) después del tratamiento de primera línea que incluye una terapia anti-HER2 oscilan entre el 3% al 28%, las medianas de SLP son de entre un mes a 4 meses y las medianas de SG de entre 4 meses a 10 meses (25), con tasas de supervivencia a 5 años que oscilan entre 10% y el 30%.

T-DXd es la primera terapia dirigida anti-HER2 aprobada en la UE para el tratamiento del ADC G/UGE HER2+ avanzado después de la progresión al tratamiento estándar en primera línea con quimioterapia (fluoropirimidina+ derivado de platino) y trastuzumab y que mantiene la expresión de HER2.

## Discusión

El CG localmente avanzado irreseccable o metastásico tiene un mal pronóstico (4) y sigue planteando un reto epidemiológico importante, ya que el tratamiento actual está lejos de ser satisfactorio, con medianas de supervivencia menores de un año en países no asiáticos solo con quimioterapia (5). La quimioterapia con cisplatino+5-FU o cisplatino+capecitabina junto con trastuzumab ha mejorado la supervivencia en pacientes con ADC G/UGE avanzado/metastásico HER2+ (42).

Hasta la aprobación de T-DXd, las opciones de tratamiento recomendadas en la guía ESMO en segunda línea en CG/CUGE avanzado/metastásico con sobreexpresión de HER2 (IHC 3+ o IHC 2+ FISH+) (4) son ramucirumab en combi-

nación con paclitaxel en pacientes sin contraindicaciones para la quimioterapia o antiangiogénicos y con ECOG 0-1 que no hubieran recibido taxanos en primera línea y con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino y fluoropirimidina. La combinación, ha mostrado mejorar la TRO, la SLP y la SG, en el ensayo de fase III RAINBOW (36), con un modesto aumento de la supervivencia frente a paclitaxel. En el ensayo RAINBOW, menos del 10% de los pacientes incluidos había recibido trastuzumab. En pacientes con contraindicación para la quimioterapia una opción sería ramucirumab en monoterapia y para aquellos con contraindicaciones para antiangiogénicos, se recomendarían los taxanos o irinotecán en pacientes con buen estado funcional (4). Ramucirumab en monoterapia solo se ha comparado con el MTS (estudio REGARD) (34). A pesar de su mejor perfil de efectos adversos en comparación con la quimioterapia, la eficacia reducida de la monoterapia con ramucirumab (aumento de SG de 1,4 meses) hace que no sea el fármaco de elección en la práctica clínica. En el estudio REGARD, no se analizó la sobreexpresión de HER2, por lo que existe incertidumbre sobre el uso de ramucirumab en pacientes HER2+. Paclitaxel, docetaxel e irinotecán tienen una eficacia similar, pero con un perfil de toxicidad diferente (43,44), con estos regímenes se obtiene una SG de entre 4 y 6 meses comparada con los dos meses que se obtiene con el MTS (45,46,47). Si bien, los taxanos (paclitaxel [48], docetaxel [49]) e irinotecán (50) no tienen indicación autorizada en CG/UGCE en segunda línea, docetaxel en combinación con cisplatino y 5-FU está autorizado para el tratamiento de pacientes con ADC gástrico metastásico, incluyendo ADC de la UGE, que no hayan recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica (48). Los ensayos con docetaxel e irinotecán en monoterapia demostraron ventaja en supervivencia incluyendo pacientes con ECOG 2 (14-26%) y permiten la administración trisemanal. También se ha utilizado el esquema FOLFIRI (5-FU-leucovorina-irinotecán), pero hay datos limitados para recomendar este régimen (51). En pacientes con CG con MSI-H/dMMR se recomienda pembrolizumab en segunda línea (4). La guía ESMO fue actualizada antes de la aprobación de T-DXd.

Los datos de eficacia de T-DXd en GC/CUGE HER2+ avanzado después de un régimen previo con quimioterapia y trastuzumab se basa en los resultados del estudio pivotal DESTINY-Gastric02 (U205) y del estudio DESTINY-Gastric01 (J202) (25). La terapia adyuvante previa con un régimen que contiene trastuzumab se consideró una línea de tratamiento si el paciente había progresado durante o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante. A fecha del primer corte de datos del estudio pivotal DESTINY-Gastric02 (U205) 9 de abril de 2021, la TRO confirmada por RCI (variable principal) en pacientes que habían recibido al menos una dosis de T-DXd 6,4 mg/kg (n=79) fue del 38,0%, con mediana de DR de 8,1 meses. En una actualización posterior (8 de noviembre de 2021), la TRO fue del 41,8% (IC 95%: 30,8, 53,4) y la DR se mantuvo en 8,1 meses (rango: 5,9 a no estimable). Con una mediana de duración del seguimiento de 5,9 meses (rango: 0,7 a 15,4), la mediana de SG fue de 12,1 meses (IC 95%: 8,6, NE) y la mediana de SLP de 5,6 meses (IC 95%: 4,2, 8,3). Estos resultados muestran que T-DXd puede tener actividad en esta población de pacientes con importante sintomatología asociada y con opciones terapéuticas limitadas. Dado que el estado de HER2 puede cambiar después del tratamiento con trastuzumab, la determinación se realizó con muestras recientes, considerando HER2+ si IHC 3+ o IHC 2+ y evidencia de amplificación de HER2 por ISH, basadas en esta nueva biopsia tumoral obtenida después de la progresión durante o después de un régimen de primera línea que contiene trastuzumab. Todos los pacientes incluidos en el estudio pivotal tenían alta expresión del HER2. Los criterios de inclusión/exclusión del estudio DESTINY-Gastric02 definen claramente una población de pacientes (de la UE y EE.UU.) con progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento que incluye trastuzumab con buen estado funcional (ECOG PS 0-1). En cuanto a los análisis de subgrupos del ensayo DESTINY-Gastric02, aparte de su carácter exploratorio y el pequeño número de pacientes incluidos, la falta de grupo control dificulta inferir causalidad de posibles diferencias. No es posible distinguir si se debe a la actividad del propio fármaco o a la susceptibilidad de ese subtipo de pacientes.

En cuanto a los resultados del ensayo DESTINY-Gastric01 (J202), la cohorte de interés en esta evaluación es la "cohorte primaria" (N=188), en la que los sujetos fueron aleatorizados para recibir monoterapia con T-DXd a la dosis propuesta (6,4 mg/kg cada 3 semanas, N=126) o el TPC (irinotecán o paclitaxel, N=62). A fecha de corte de datos, de 3 de junio de

2020, la TRO confirmada (variable principal) fue del 39,7% para la cohorte primaria en comparación con el 11,3% para el grupo TPC (52). En la población por intención de tratar (ITT) la mediana de DR fue de 12,5 meses (IC 95%: 5,6, NE) en los 50 sujetos que obtuvieron respuesta en el grupo de T-DXd vs. 3,9 meses (IC 95%: 3,0, 4,9) en el grupo de TPC. La mediana de SG fue de 12,5 y 8,9 meses para los brazos de T-DXd y TPC respectivamente (HR 0,59; IC 95%: 0,39, 0,88) y mediana de SLP de 5,6 frente a 3,5 meses, respectivamente. Estos resultados, teniendo en cuenta que los estudios son difícilmente comparables, parecen mejores que los obtenidos en el ensayo pivotal en población europea y americana, en línea con los resultados de estudios previos, que muestran un mejor pronóstico en pacientes asiáticos con CG que en pacientes no asiáticos. Si bien, no está claro hasta qué punto las diferencias predicen un efecto de tratamiento diferente. El análisis de subgrupos presenta un mayor beneficio en pacientes con gastrectomía total, aunque estos pacientes están poco representados. En el resto (pacientes sin gastrectomía total), el beneficio podría ser algo inferior, pero esto se debería comprobar en estudios adicionales. También se muestra una posible diferencia a favor de pacientes con IHC3+ para HER2; la interacción es dudosa y habrá que tenerla en cuenta para valorar estudios similares. Por el momento, su aplicabilidad para establecer el escenario de utilidad del fármaco presenta incertidumbre.

Respecto a la seguridad de T-DXT en la indicación evaluada (estudio DESTINY-Gastric02, U205), los datos presentados se consideran suficientes para evaluar el perfil de seguridad. Un 6,3% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 12 meses. Todos (100%) los pacientes expuestos a T-DXd 6,4 mg/kg habían experimentado EA (96,5% EART), el 72,9% EA de grado  $\geq 3$  (57,2% EART), el 40,2% EAG (17,9% EART), el 16,6% suspendió el fármaco del estudio por EA (10,4% EART) (25). En la población occidental en 2L (U205) hubo, en comparación con la población asiática con 3L+ (J202), frecuencias más bajas de EA de grado  $\geq 3$  y EAG, y menos reducciones de dosis por EA, con una frecuencia similar de discontinuaciones de dosis de T-DXd entre las dos poblaciones y en el mismo rango que las observadas con la dosis de 5,4 mg/kg. En general, la frecuencia de EAG con T-DXd fue alta tanto en J202 como en U205. La frecuencia de EA asociados con desenlace de muerte fue el doble en la población occidental en 2L en comparación con la asiática con 3L+ (12,7% vs. 6,4%), al igual que las muertes durante el tratamiento (11,4% vs. 6,4%), sin embargo, 6/10 muertes en U205 se debieron a progresión de la enfermedad o COVID-19. No hubo diferencias entre los dos estudios (U205 y J202) en términos de EART asociados con un resultado de muerte; de hecho, tales eventos se informaron solo en un paciente en cada estudio (EPI en el estudio U205 y neumonía en el brazo T-DXd del estudio J202). Los EA con resultado de muerte en el brazo de TPC de J202 ocurrieron en el 3,2%. Si bien, la falta de grupo control en el estudio U205 hace imposible inferir causalidad de cualquier posible diferencia, no es posible distinguir si se debe al propio fármaco o a la susceptibilidad de este grupo de pacientes.

La EPI es el EART más importante, frecuente y conocido de T-DXd, en el estudio U205 se informaron en el 11,8% de los pacientes, casi todos los casos considerados relacionados con T-DXd (10,9%). La EPI como motivo de interrupción ocurrió con la misma frecuencia en las dos poblaciones de estudio expuestas a T-DXd (6,4% en J202 vs. 6,3% en U205) y fue la causa principal de interrupción del fármaco en ambos estudios. La mayoría de los EART de EPI fueron de bajo grado (grado 1 o 2 en 13/16 sujetos en el brazo T-DXd de J202 y 5/6 sujetos en U205). Se ha observado una mayor incidencia de EPI/neumonitis de grado 1 y 2 dando lugar a un aumento de la suspensión definitiva del tratamiento en pacientes con insuficiencia renal moderada (24).

La mayoría de los EA y los EART fueron gastrointestinales o hematológicos. Estas son reacciones adversas conocidas de los inhibidores de la topoisomerasa y están en línea con lo que se espera en este grupo de pacientes con ADC G/UGE en segunda línea en un entorno paliativo. En la población occidental en 2L se informaron frecuencias más bajas de EA hematológicos y mayor frecuencia de EA gastrointestinales en comparación con la población asiática en 3L+. La población asiática (brazo T-DXd de J202) tuvo una frecuencia alta (12 pacientes, 9,6%) de hemorragias en comparación con la población occidental (3 pacientes, 3,8%), que está en línea con la mayor frecuencia de trombocitopenia en la población asiática. Se desconocen los factores responsables de la toxicidad hematológica más pronunciada observada en la población japonesa y asiática.

La insuficiencia hepática leve al inicio del estudio, principalmente en el estudio U205, se asoció con una mayor incidencia de EA y EAG, incluidos EART y EA asociados con la muerte, en comparación con los pacientes con una función hepática normal al inicio. Sin embargo, el tamaño de la muestra fue pequeño ( $n=14$ ) y 5/6 muertes no estaban relacionadas con la insuficiencia hepática o el fármaco del estudio. Los datos no sugieren que T-DXd tenga un perfil de seguridad diferente en sujetos con insuficiencia hepática leve al inicio. En los pacientes con insuficiencia renal moderada basal que recibieron T-DXd 6,4 mg/kg, se observó una mayor incidencia de reacciones adversas graves en comparación con aquellos con una función renal normal (24). Se debe controlar estrechamente a los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave para detectar EA incluidos EPI/neumonitis de grado 1 y 2 (24).

En el estudio con comparador DESTINY-Gastric01, los pacientes con T-DXd tuvieron un 30% más de EA de grado  $\geq 3$  y un 20% más de EAG (en términos absolutos) que el brazo TPC.

Los pacientes  $\geq 75$  años en tratamiento con T-DXd estuvieron muy poco representados en los estudios. En general, presentaron un peor perfil de seguridad en comparación con los pacientes  $< 75$  años.

Aunque la actividad y la eficacia de T-DXd observadas en el estudio DESTINY-Gastric02 (U205) en pacientes adultos con ADC G/UGE HER2-positivo avanzado que han recibido un régimen previo basado en trastuzumab y en el estudio comparativo de apoyo DESTINY-Gastric01 en pacientes con enfermedad avanzada que habían progresado tras recibir al menos dos regímenes previos justifican su aprobación condicional, se necesitan datos de eficacia adicionales en el contexto de una autorización condicional. Para su confirmación se espera disponer de los resultados del ensayo de fase III DS-8201-A-U306 DESTINY-Gastric04 multicéntrico, de 2 brazos, aleatorizado, abierto, en pacientes con ADC G/UGE HER2-positivo metastásico y/o no reseccable que ha progresado durante o después de un régimen que contiene trastuzumab, que el TAC se ha comprometido a presentar. Los resultados finales del estudio no estarán hasta finales de 2025.

El grupo alemán AIO comparó en un estudio de fase III, multicéntrico, el tratamiento con irinotecán respecto al mejor tratamiento de soporte (MTS), en pacientes con CG/CUGE metastásico que habían progresado durante o antes de los 6 meses de la primera línea de quimioterapia y con un ECOG-PS 0-2. Se informó una mejora de los síntomas relacionados con el tumor en el 50% de los pacientes del brazo de tratamiento y en el 7% del brazo de control y la mediana de SG fue de 4,0 meses (IC 95%: 3,6-7,5) con irinotecán y de 2,4 meses (IC 95%: 1,7-4,9) con el MTS (HR 0,48; IC 95%: 0,25-0,92;  $p=0,012$ ) con el 100% eventos de 40 pacientes. En los 19 pacientes evaluables en el grupo de irinotecán no hubo respuestas objetivas, el 53% fue enfermedad estable y 47% fueron progresiones de la enfermedad (46). En el estudio COUGAR-02 de fase III en población occidental con ECOG PS 0-2 se aleatorizaron 168 pacientes a recibir docetaxel o el MTS, tras una mediana de seguimiento de 12 meses (96% eventos), la mediana de SG (variable principal) en el grupo de docetaxel fue de 5,2 meses (IC 95%: 4,1-5,9) y de 3,6 meses en el grupo de control (HR 0,67; IC 95%: 0,49-0,92;  $p = 0,01$ ) con beneficio estadísticamente significativo en la disfagia y el control del dolor abdominal (44). El docetaxel se asoció a mayor incidencia de neutropenia grado 3-4, infección y neutropenia febril (7% vs 0%) (44). En el estudio de Kang en población asiática, se aleatorizaron 199 pacientes a recibir docetaxel o irinotecán a criterio del investigador vs. MTS, la mediana de SG (variable principal) fue de 5,3 meses en los pacientes tratados con quimioterapia y de 3,8 meses en el grupo control (HR: 0,66; IC 95%: 0,49-0,89;  $p = 0,007$ ), sin que se observaran diferencias en cuanto a supervivencia entre los pacientes que habían recibido docetaxel y los que habían recibido irinotecán (5,2 meses vs 6,5 meses;  $p = 0,116$ ) (47). El estudio WJOG 4007 de fase III que compara irinotecán y paclitaxel no encontró diferencias en supervivencia (mediana de SG de 9,5 meses con paclitaxel y de 8,4 meses con irinotecán, HR 1,13; IC 95%: 0,86-1,49;  $p=0,38$ ) ni en tasa de respuesta, con mejor perfil de seguridad para paclitaxel (44).

Se debe tener en cuenta que en ninguno de los ensayos clínicos se han estudiado biomarcadores potenciales predictores de respuesta, como el VEGFR2, VEGF o el HER2, para identificar aquellos que puedan permitir seleccionar la población que más pueda beneficiarse de un tratamiento.

En el análisis de subgrupos del ensayo REGARD, que compara ramucirumab en monoterapia con placebo, el beneficio en el subgrupo de pacientes occidentales (europeos, norteamericanos y australianos) no llegó a confirmarse, lo cual no sucede en el RAINBOW, donde ramucirumab se adiciona al tratamiento base de paclitaxel. En el ensayo REGARD la mediana de SG en el grupo de ramucirumab fue de 5,2 meses vs. 3,9 meses en el brazo de placebo (HR 0,77; IC 95%: 0,60-0,99;  $p=0,047$ ) y la mediana de SLP fue de 2,1 meses para ramucirumab y 1,3 meses para el placebo (HR 0,48; IC 95%: 0,4-0,6), estadísticamente significativa. La TRO (RC o RP) fue significativamente mayor en el brazo de ramucirumab (49% vs. 23%) (34). La supervivencia que se alcanza con ramucirumab en monoterapia (5,2 meses) es inferior a la que alcanza paclitaxel en el ensayo RAINBOW (7,36 meses) sin que eso pueda justificarse por una diferencia en los factores pronósticos en las poblaciones. En el estudio RAINBOW, los resultados en pacientes con CG/CUGE avanzado que habían progresado durante la primera línea (con platino-fluoropirimidina) o en los 4 meses siguientes fueron favorables a la combinación de ramucirumab+paclitaxel frente a paclitaxel, con mediana SG de 9,6 meses frente a 7,4 meses, respectivamente (HR 0,81; IC 95%: 0,68-0,96;  $p=0,016$ ) y la mediana de SLP fue de 4,4 meses vs. 2,9 meses, respectivamente (HR 0,64; IC 95%: 0,54-0,75) (36). También fue superior la tasa de respuestas (28% vs. 16%;  $p=0,0001$ ) y la tasa de control de la enfermedad (80% vs 64%,  $p<0,0001$ ) (36). Aunque el perfil de toxicidad de ramucirumab parece manejable respetando las recomendaciones, hay que tener especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Los efectos adversos más frecuentes fueron astenia, hipertensión, leucopenia, neutropenia, epistaxis y eventos tromboembólicos. Hay gran incertidumbre en lo que se refiere a la seguridad en pacientes con comorbilidades y ECOG > 1 ya que son poblaciones que no se han incluido en los ensayos. La presencia de cirrosis hepática podría comprometer la seguridad de ramucirumab. Cuando ramucirumab se combina con paclitaxel, se añaden los propios de cada uno de ellos con aparición de eventos gastrointestinales, edema periférico, proteinuria, hipertensión, tos, hipoalbuminemia, sangrado o hemorragia, trombocitopenia, neutropenia y leucopenia.

Los ensayos que evalúan las combinaciones de trastuzumab de segunda línea, lapatinib y trastuzumab emtansina, no lograron demostrar diferencias estadísticamente significativas a favor del brazo experimental en pacientes con CG positivo para HER2 que habían progresado con trastuzumab (53,54,55,56). En la fase aleatorizada del ensayo clínico TyTAN, 261 pacientes asiáticos con CG HER2 positivo fueron aleatorizados, 132 para recibir paclitaxel + lapatinib vs. 129 paclitaxel en monoterapia. La mediana de la SG fue de 11 meses para paclitaxel + lapatinib frente a 8,9 meses para paclitaxel en la población ITT, sin diferencia estadísticamente significativa (HR 0,84;  $p=0,2088$ ) (57). Esta combinación no está actualmente autorizada en Europa.

En el ensayo de fase III KEYNOTE-061, la monoterapia con pembrolizumab no mejoró la supervivencia en comparación con la quimioterapia (paclitaxel) en el cáncer gastroesofágico con PD-L1 (CPS)  $\geq 1$  en segunda línea (58) pero un análisis exploratorio de subgrupos sugirió un beneficio en el CG avanzado con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) (59). La mediana de SG fue de 9,1 meses (IC 95%: 6,2-10,7) con pembrolizumab y de 8,3 meses (IC 95%: 7,6-9,0) con paclitaxel (HR 0,82, IC 95%: 0,66-1,03;  $p=0,0421$ ) y la mediana de SLP fue de 1,5 meses (IC 95%: 1,4-2,0) con pembrolizumab y de 4,1 meses (IC 95%: 3,1-4,2) con paclitaxel (HR 1,27; IC 95%: 1,03-1,57) (60). En una actualización a 2 años del ensayo, pembrolizumab no mejoró significativamente la SG, pero se asoció con tasas más altas de SG a los 24 meses que paclitaxel y fue mayor a mayor positividad de PD-L1 en los pacientes con CG/CUGE (61). En el análisis post hoc donde se incluyeron todos los pacientes con tumores MSI-H, 27 de 514 (5,3%), se observó que, con una mediana de seguimiento de 7,9 meses, la mediana de SG no se había alcanzado con pembrolizumab vs. 8,1 meses (IC 95%: 2,0-16,7) en la rama de paclitaxel (HR 0,42; IC 95%: 0,13-1,31) y la TRO con pembrolizumab vs. paclitaxel en tumores con MSI-H fue 47% (7 de 15) vs. 17% (2 de 12), respectivamente (59).

En el ensayo de fase II KEYNOTE-158, la monoterapia con pembrolizumab en pacientes con CG con MSI-H previamente tratados mostró TRO (variable principal) del 45,8% con una mediana de duración de la respuesta aún no alcanzada, una mediana de SLP de 11 meses y mediana de SG no alcanzada en el momento del corte de datos (62), resultados que no se habían conseguido con la quimioterapia, por lo que pembrolizumab sería el tratamiento recomendado en pacientes con CG avanzado con MSI-H/dMMR previamente tratado (4). En cuanto a la seguridad, hay menor toxicidad

derivada de no usar la quimioterapia, que sería la alternativa a pembrolizumab en CG en este contexto. El CG/CUGE con MSI-H/dMMR debería considerarse una entidad distinta del resto de tumores gástricos, y por tanto su abordaje terapéutico debe diferenciarse del que se utiliza en CG/CUGE sin inestabilidad de microsatélites (MSS; del inglés, *microsatellite stable*) o con el sistema MMR funcional (pMMR; del inglés, *proficient MMR*).

No existen ensayos clínicos de no inferioridad o equivalencia entre las distintas alternativas disponibles en segunda línea. La comparación con otros esquemas siempre será de tipo exploratorio y se encontraría con la deficiencia metodológica de una comparación indirecta no ajustada. Una comparación entre estudios no sería adecuada por el diferente diseño y metodología, heterogeneidad de los pacientes con diferentes factores pronósticos y las limitaciones propias de cada estudio, como principales características diferenciales. Además, en este caso, hay que sumar que se trata de una población seleccionada por un marcador molecular, lo que dificulta aún más este tipo de comparación, puesto que las alternativas se evaluaron en la población general o con MSI-H/dMMR.

De la evidencia presentada, tanto para T-DXd como para los distintos agentes quimioterápicos, no cabe inferir superioridad para ninguno de ellos. El estado funcional se confirma como un factor importante al decidir el tratamiento en segunda línea, tanto como factor pronóstico como predictor (63,64,65). La elección de la segunda línea y subsiguientes debe realizarse teniendo en cuenta la toxicidad esperada, las características individuales y los tratamientos previos. La terapia menos tóxica debería usarse en aquellos pacientes con peores condiciones clínicas con el objetivo de aumentar su calidad de vida. T-DXd, es por el momento el único fármaco aprobado en pacientes con tumores CG/CUGE avanzados HER2+ (IHC 3+ o IHC 2+ FISH+) (documentado previamente al inicio) que han recibido una pauta previa con trastuzumab, si bien, ha recibido una autorización condicional, por lo que se necesitan datos de eficacia adicionales en el contexto de esta autorización.

## Conclusión

Trastuzumab deruxtecán en monoterapia ha recibido una autorización condicional para el tratamiento de pacientes adultos con ADC gástrico o de la UGE HER2-positivo avanzado que han recibido una pauta previa con trastuzumab en base a los resultados del ensayo pivotal DESTINY-Gastric02 (U205) de fase II en población occidental, alcanzando TRO confirmada por RCI (variable principal) del 41,8% (5,1% RC y 36,7% RP) y mediana de DR de 8,1 meses (rango: 5,9 a no estimable). La mediana de SG fue de 12,1 meses (IC 95%: 8,6, NE) y la mediana de SLP de 5,6 meses (IC 95%: 4,2, 8,3). En el ensayo de apoyo en población asiática DESTINY-Gastric01 (J202), las TRO confirmadas por RCI fueron del 39,7% con T-DXd (7,9% RC y 32,5% RP) y del 11,3% con la quimioterapia a elección del investigador (paclitaxel o irinotecán) (0% RC y 11,3% RP), mediana de DR de 12,5 vs. 3,9 meses, mediana de SG de 12,5 vs. 8,9 meses (HR 0,59) y mediana de SLP de 5,6 vs. 3,5 meses (HR 0,47), respectivamente. Estos resultados muestran que T-DXd tiene actividad en esta población de pacientes con importante sintomatología asociada y con opciones terapéuticas limitadas.

El perfil de toxicidad de T-DXd en la indicación evaluada es consistente y está en línea con la experiencia previa en otras indicaciones, sin que hayan surgido nuevos problemas de seguridad. En el estudio principal (U205) se notificaron EA en todos los pacientes (100%), en el 93,7% EART, 53,2% EA de grado  $\geq 3$ , en el 36,7% EAG (10,1% EART graves), un 15,2% de los pacientes discontinuaron el tratamiento por EA (8,9% EART), en el 24,1% se redujo la dosis por EA (19,0% EART) y el 21,5% interrumpieron el tratamiento (8,9% EART). Se informaron 10 (12,7%) muertes por EA, un paciente (1,3%) falleció por un EA relacionado con T-DXd. Los EAG más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) con T-DXd fueron: náuseas, vómitos, EPI, neumonía, insuficiencia renal aguda, progresión de neoplasia maligna y dolor abdominal. La EPI/neumonitis es un importante factor de riesgo identificado asociado con el tratamiento con T-DXd. En el estudio de apoyo con comparador DESTINY-Gastric01, en tercera línea, los pacientes con T-DXd tuvieron un 30% más de EA de grado  $\geq 3$  y un 20% más de EAG (en términos absolutos) que con TPC.

De acuerdo con el perfil de pacientes incluidos en el ensayo DESTINY-Gastric02, no se dispone de datos en pacientes con peor estado funcional (ECOG  $\geq 2$ ), pacientes con metástasis cerebrales activas o con enfermedad autoinmune



activa, pacientes con inmunodeficiencia o en tratamiento con esteroides sistémicos en las 4 semanas previas, tampoco de pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa o no controlada o con FEVI <50% ni de pacientes con comorbilidades importantes. Los datos en pacientes  $\geq 75$  años son muy limitados. Aun siendo una población muy seleccionada de pacientes, refleja la población que en práctica clínica serían candidatos a recibir T-DXd en nuestro entorno.

Con respecto a las alternativas que se usan en la actualidad (ramucirumab en combinación con paclitaxel, paclitaxel, docetaxel e irinotecán, no específicas en CG/CUGE HER2+), la ausencia de ensayos clínicos controlados que las comparen con T-DXd, la variabilidad de la población y el diferente diseño y metodología de los estudios, impide realizar una comparación directa para establecer si hay o no diferencias entre ellos, y hay cierta incertidumbre sobre su uso en pacientes HER2+.

La elección de la segunda línea y posterior debe realizarse teniendo en cuenta la toxicidad esperada, las características individuales y los tratamientos previos. Por el momento, con los datos disponibles, T-DXd en monoterapia sería una opción de tratamiento en pacientes no candidatos a recibir otra terapia activa, que presenten ADC gástrico o de la UGE avanzado HER2 positivo que hayan recibido tratamiento previo que incluya trastuzumab. El tratamiento puede mantenerse hasta progresión radiológica confirmada, progresión clínica o toxicidad inaceptable, lo que suceda antes. El carácter exploratorio del estudio y las incertidumbres relacionadas con la eficacia en la indicación evaluada, como la naturaleza no controlada del ensayo, el tamaño limitado de la muestra, un solo brazo de tratamiento y una variable intermedia como variable principal, dificultan estimar la magnitud o incluso la relevancia del beneficio clínico real, principalmente en términos de SG o SLP.

Como parte del compromiso adquirido por el TAC, la autorización definitiva de T-DXd en la indicación evaluada en este informe, está supeditada a los resultados finales del estudio de fase III DS-8201-A-U306 (DESTINY-Gastric04), actualmente en marcha.

Los pacientes con CG/CUGE que vayan a recibir tratamiento con T-DXd deben tener tumores HER2-positivos documentados, definidos como IHC 3+ o IHC 2+ FISH+. El estado de HER2 debe determinarse utilizando métodos precisos y validados. Dada la posibilidad de que se haya perdido la sobreexpresión de HER2 durante el tratamiento previo con trastuzumab, si es posible, resulta conveniente determinar de nuevo la sobreexpresión de HER2 tras la progresión, antes de decidir el tratamiento con T-DXd.

En los pacientes HER2+ no candidatos a trastuzumab no estaría indicado T-DXd.

## Grupo de expertos

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación española de gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), la Sociedad Española de patología digestiva (SEPD), el Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española Contra el Cáncer (aecc) y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

## Anexo

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas.

Nombre	Enhertu® (trastuzumab deruxtecán) (24)	Cyramza® (ramucirumab) + paclitaxel (23)	Cyramza® (ramucirumab) (¡Error! Marcador no definido.¡Error! Marcador no definido.)	Docetaxel (48)	Paclitaxel (47)	Irinotecán (49)	Keytruda® (pembrolizumab) (22)
<b>Presentación</b>	Enhertu® 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión 1 vial Tras la reconstitución, un vial de 5 ml de solución contiene 20 mg/ml de trastuzumab deruxtecán	Cyramza® 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión 1 vial de 10 ml 1 vial de 50 ml Paclitaxel 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG 1 vial de 5 ml 1 vial de 16,7 ml 1 vial de 50 ml	Cyramza® 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión 1 vial de 10 ml 1 vial de 50 ml	Docetaxel 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión 1 vial de 2 ml 1 vial de 8 ml 1 vial de 16 ml Docetaxel 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG. 1 vial de 1 ml Docetaxel 80 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión EFG. 1 vial de 4 ml Docetaxel 160 mg/8 ml concentrado para solución para perfusión EFG. 1 vial de 8 ml	Paclitaxel 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG 1 vial de 5 ml 1 vial de 16,7 ml 1 vial de 50 ml	Irinotecán 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG 1 vial de 2 ml 1 vial de 5 ml 1 vial de 25 ml	Keytruda 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión 1 vial de 4 ml
<b>Posología</b>	Trastuzumab deruxtecán 6,4 mg/kg en perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días)	Ramucirumab 8mg/kg días 1 y 15 Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15. Ciclos cada 28 días	Ramucirumab 8 mg/kg día 1 Ciclos cada 14 días	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclos cada 21 días	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15. Ciclos cada 28 días	Irinotecán 300 mg/m <sup>2</sup> día 1 Ciclos cada 21 días	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	- Adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER2-positivo avanzado que han recibido una pauta previa con trastuzumab. -Cáncer de mama.	- Cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino y fluoropirimidina.	- Tratamiento de pacientes adultos con CG o de la UGE avanzado con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino o fluoropirimidinas, para quienes el tratamiento en combinación con paclitaxel	- Cáncer de mama. - Cáncer de pulmón no microcítico. - Cáncer de próstata. - Cáncer de cabeza y cuello. - En combinación con cisplatino y 5-fluorouracilo está tratamiento de pacientes con CG metastásico, incluido el de la UGE, que no han recibido previamente quimioterapia	- Carcinoma de ovario. - Carcinoma de mama. - Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. - Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA. Sin indicación en CG y de la UGE	- Cáncer colorrectal. Sin indicación en CG y de la UGE	Pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con cáncer gástrico, de intestino delgado o biliar, con <b>MSI-H o dMMR</b> irreseccable o metastásico que ha progresado durante o después de al menos un trata-

			<p>no es apropiado.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En cáncer colorrectal.</li> <li>- En cáncer de pulmón no microcítico.</li> <li>- En carcinoma hepatocelular.</li> </ul>	<p>para la enfermedad metastásica.</p>			<p>miento previo.</p> <p><i>Otras indicaciones autorizadas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Tipos de cáncer con MSI-H o dMMR,</li> <li>*cáncer colorrectal</li> <li>*cáncer no colorrectal (cáncer de endometrio, cáncer gástrico, de intestino delgado o biliar)</li> <li>- Melanoma.</li> <li>- Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)</li> <li>-Linfoma de Hodgkin clásico (LHc)</li> <li>- Carcinoma urotelial.</li> <li>-Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC)</li> <li>-Carcinoma de células renales (CCR)</li> <li>- Carcinoma de esófago</li> <li>- Cáncer de mama triple negativo (CMTN)</li> <li>- Cáncer de endometrio.</li> <li>- Cáncer de cuello uterino.</li> </ul>
<b>Efectos adversos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropenia, anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia.</li> <li>- Hipocalemia.</li> <li>- Apetito disminuido.</li> <li>- Cefalea, mareo.</li> <li>- Enfermedad pulmonar intersticial, disnea, tos, infección del tracto respiratorio superior.</li> <li>- Epistaxis.</li> <li>- Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, estomatitis.</li> <li>- Transaminasas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fatiga, astenia.</li> <li>- Neutropenia.</li> <li>- Leucopenia.</li> <li>- Trombocitopenia.</li> <li>- Hipoalbuminemia.</li> <li>- Hipertensión.</li> <li>- Epistaxis.</li> <li>- Hemorragia GI.</li> <li>- Estomatitis.</li> <li>- Diarrea.</li> <li>- Proteinuria.</li> <li>- Edema periférico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fatiga, astenia.</li> <li>- Neutropenia.</li> <li>- Leucopenia.</li> <li>- Diarrea.</li> <li>- Epistaxis.</li> <li>- Hipertensión.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutropenia.</li> <li>- Leucopenia.</li> <li>- Trombocitopenia.</li> <li>- Infecciones.</li> <li>- Anemia.</li> <li>- Náuseas.</li> <li>- Mialgia.</li> <li>- Sdme. mano-pie.</li> <li>- Neuropatía.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia.</li> <li>- Leucopenia.</li> <li>- Neutropenia.</li> <li>- Náuseas.</li> <li>- Vómitos.</li> <li>- Anorexia.</li> <li>- Neuropatía.</li> <li>- ↑ AST, ALT.</li> <li>- Hiponatremia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrea.</li> <li>- Náuseas.</li> <li>- Vómitos.</li> <li>- Anorexia.</li> <li>- Leucopenia.</li> <li>- Neutropenia.</li> <li>- Anemia.</li> <li>- ↑ AST y ALT.</li> <li>- Hiponatremia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neumonía.</li> <li>- Anemia.</li> <li>- Trombocitopenia, neutropenia, linfopenia.</li> <li>- Reacción asociada a la perfusión.</li> <li>- Hipotiroidismo, hipertiroidismo.</li> <li>- Apetito disminuido.</li> <li>- Hiponatremia, hipocalemia, hipocalcemia.</li> <li>- Insomnio.</li> <li>- Cefalea, mareos, neuropatía periférica, letargia, disgueusia.</li> </ul>

	<p>elevadas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alopecia.</li> <li>- Dolor musculoesquelético.</li> <li>- Astenia, fatiga, pirexia.</li> <li>- Fracción de eyección disminuida.</li> <li>- Pérdida de peso</li> </ul>						<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ojo seco.</li> <li>- Arritmia cardíaca.</li> <li>- Hipertensión.</li> <li>- Disnea, tos, neumonitis.</li> <li>- Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, colitis, sequedad boca.</li> <li>- Hepatitis.</li> <li>- Prurito, erupción, reacciones cutáneas, alopecia.</li> <li>- Dolor musculoesquelético, artralgia.</li> <li>- Fatiga, astenia, edema, pirexia, aumento: ALT, AST, FA, bilirrubina, creatinina.</li> </ul>
<b>Utilización de recursos*</b>	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día	Administración en Hospital de día
<b>Conveniencia**</b>	1 administración IV cada 3 semanas	3 administraciones IV cada 4 semanas	1 administración IV cada 2 semanas	1 administración IV cada 3 semanas	3 administraciones IV cada 4 semanas	1 administración IV cada 3 semanas	<p>1 administración IV cada 3 semanas o cada 6 semanas</p> <p>La administración de pembrolizumab se podrá realizar hasta la progresión radiológica confirmada, progresión clínica, toxicidad inaceptable, -lo que suceda antes-, o hasta un máximo de 35 ciclos.</p>
<b>Otras características diferenciales</b>	HER2 positiva (IHC 3+ o IHC 2+ FISH+)	Evaluar la función hepática antes del inicio del tratamiento.		En la práctica clínica se restringe a pacientes con ECOG 0-1			Se restringe a pacientes con ECOG 0-1 y con MSI-H/dMMR en la indicación evaluada en el informe

\* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

\*\* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; CG = cáncer gástrico; CUGE = carcinoma de la unión gastroesofágica; CM = cáncer de mama; CMTN = cáncer de mama triple negativo; dMMR = deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos; EFG = especialidad farmacéutica genérica; FA = fosfatasa alcalina; HER2 = receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico; IV = intravenoso; MSI-H = inestabilidad



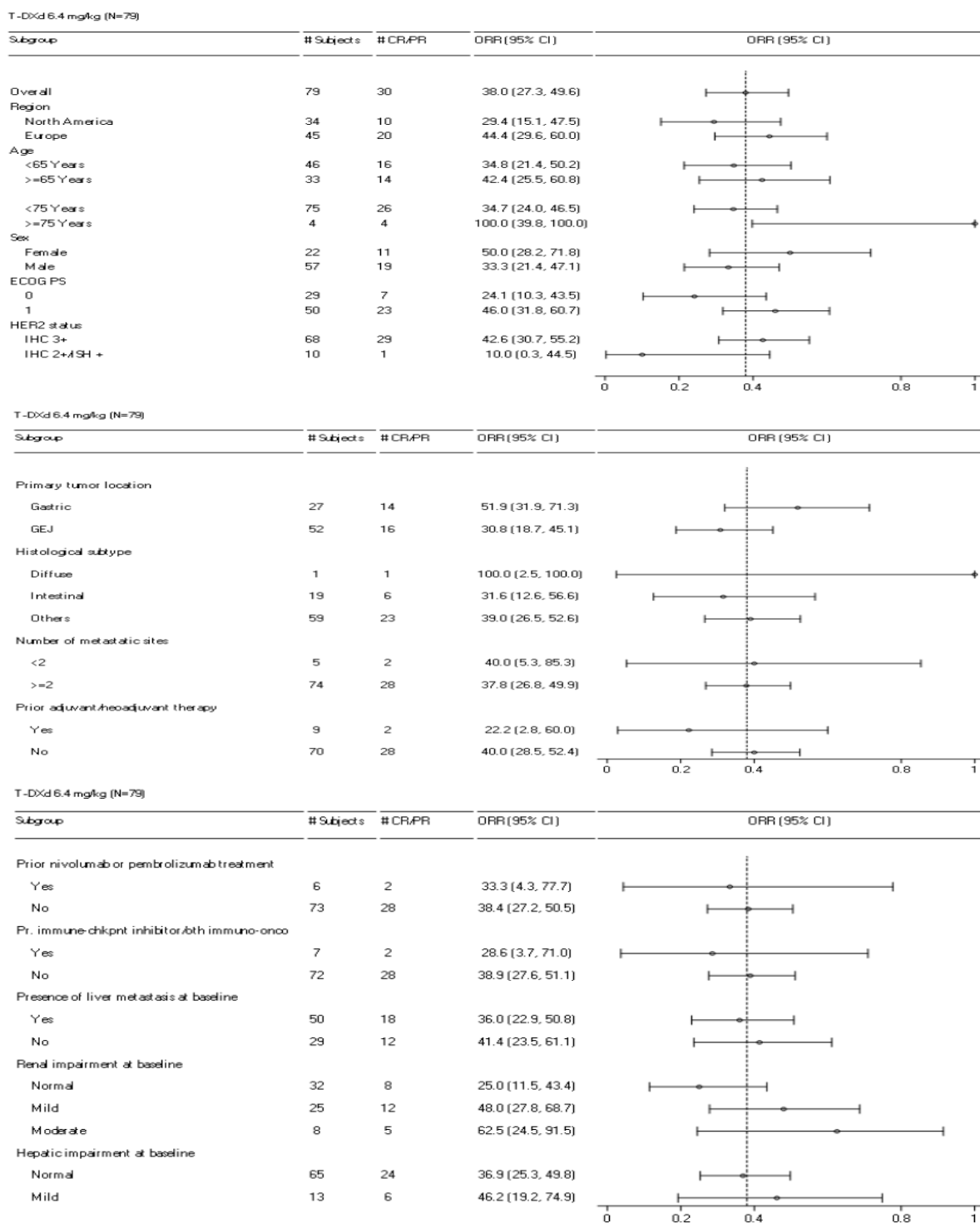
---

de microsatélites alta; QT = quimioterapia.

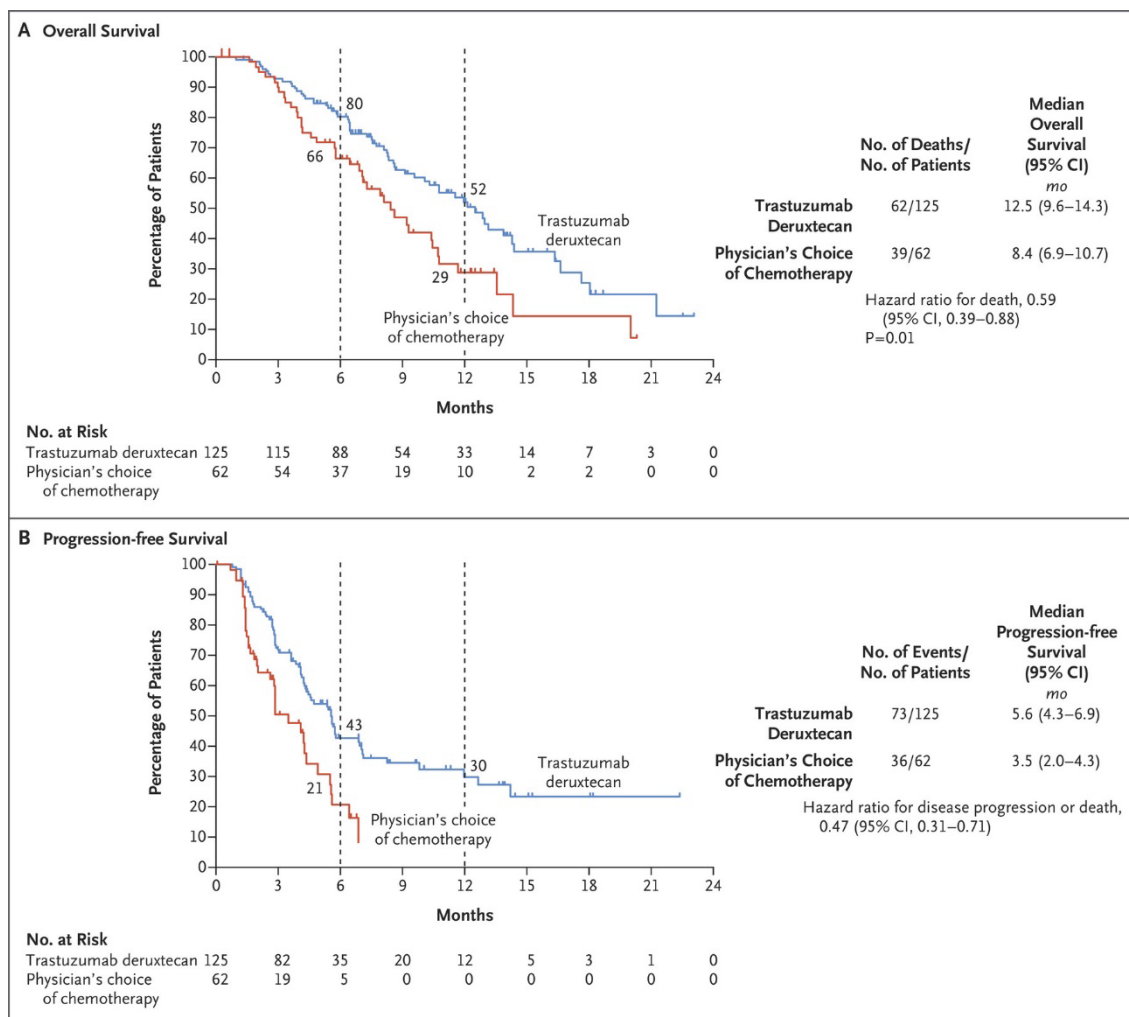


**Figura 1.** Forest-Plot del análisis de subgrupos de la tasa de respuestas objetivas evaluada por revisión central independiente en el ensayo DESTINY-Gastric02 en pacientes que recibieron al menos una dosis de T-DXd. Fecha de corte de datos de 09-abril-2021 (25).

**Figure 8.1: Forest Plot of Confirmed Objective Response Rate by Independent Central Review by Subgroup (Full Analysis Set)**



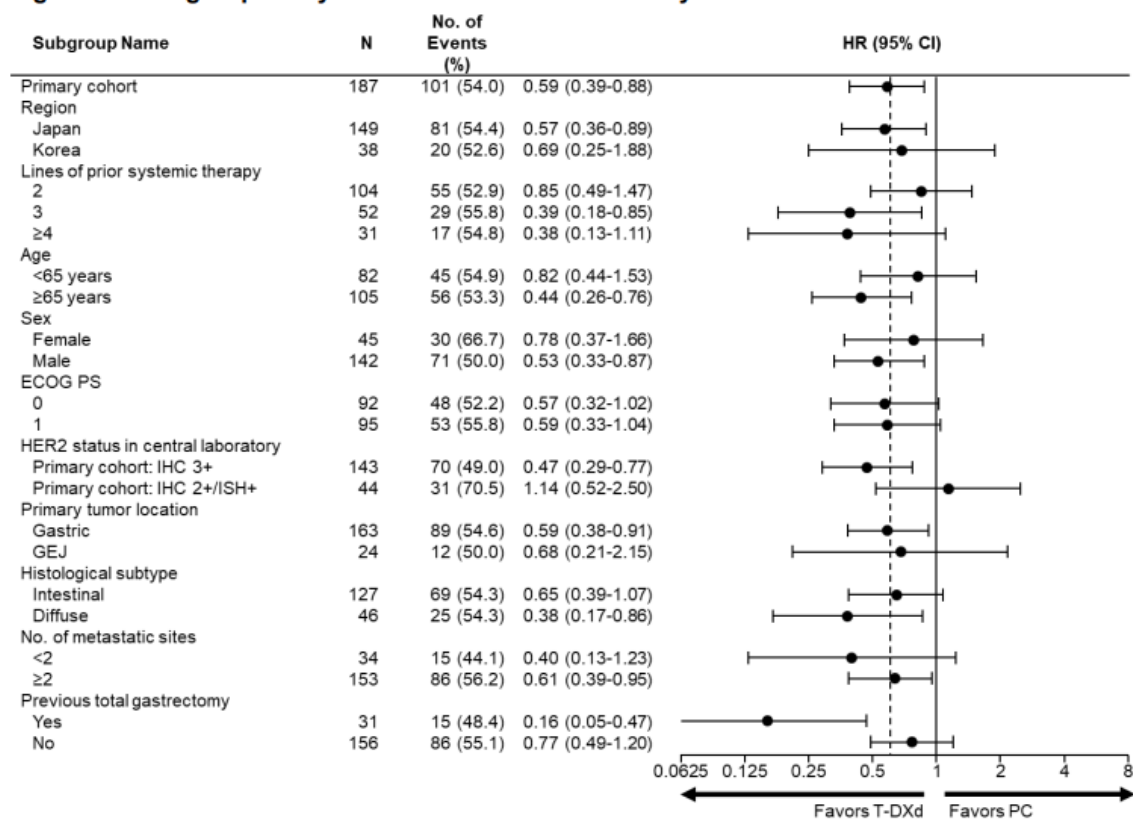
**Figura 2.** Curvas de Kaplan-Meier de SG y SLP del estudio DESTINY-Gastric01 (27).





**Figura 3.** Forest Plot del análisis de subgrupos de la SG en la cohorte primaria del estudio. Poblacion ITT. Estudio DESTINY-Gastric01 (27).

**Figure S6. Subgroup Analyses of OS With T-DXd and Physician's Choice.**



ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GEJ, gastroesophageal junction; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hazard ratio; ICR, independent central review; IHC, immunohistochemistry; *ISH*, in situ hybridization; OS, overall survival; PC, physician's choice; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

## Referencias

1. Sung H, et al., Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021. 71(3): p. 209-249.
2. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization (WHO). Stomach. Globocan 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>
3. 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](https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf)
4. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Oct;33(10):1005-1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004.
5. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*. 2020 Aug 29;396(10251):635-648. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.
6. ICO-ICSP Praxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer gástrico y de unión esófago-gástrica 2ª edición: 2019. Disponible en: [https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/C\\_GASTRIC\\_espanol\\_ISBN.pdf](https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/C_GASTRIC_espanol_ISBN.pdf)
7. Bosman FT, et al., WHO classification of tumours of the digestive system. Vol. 3. 2010, IARC WHO Classification of Tumours: World Health Organization.
8. Network, C.G.A.R. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*, 2014. 513(7517): 202-9.
9. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim KM, Ting JC, Wong SS, et al., Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*, 2015. 21(5): 449-56. doi: 10.1038/nm.3850.
10. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). *ClinTranslOncol*. 2020;22(2):236-244. doi:10.1007/s12094-019-02259-9
11. Wijnhoven BP, Siersema PD, Hop WC, van Dekken H, Tilanus HW. Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity. Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. *Br J Surg*. 1999;86(4):529-535. doi:10.1046/j.1365-2168.1999.01082.x
12. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. Kardiocarcinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation [Cardia cancer: attempt at a therapeutically relevant classification]. *Chirurg*. 1987 Jan;58(1):25-32.
13. Thun M, et al. Framework for understanding cancer prevention. In Schottenfeld and Fraumeni *Cancer Epidemiology and Prevention*, Fourth Edition (pp. 1193-1204). 2017: Oxford University Press.
14. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20: 633-649
15. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en carcinoma de células escamosas de esófago avanzado, recurrente o metastásico irreseccable tras una quimioterapia previa de combinación basada en fluoropirimidina y platino. PT/V2/52-2021. Fecha de publicación: 28 de marzo de 2022. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT\\_52-2021-Opdivo.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_52-2021-Opdivo.pdf)
16. Wang HB, Liao XF, Zhang J. Clinicopathological factors associated with HER2-positive gastric cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(44):e8437. doi: 10.1097/MD.00000000000008437. Erratum in: *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(52):e9530.
17. Boku N. HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2014 Jan;17(1):1-12. doi: 10.1007/s10120-013-0252-z.
18. Battaglin F, Naseem M, Puccini A, Lenz HJ. Molecular biomarkers in gastro-esophageal cancer: recent developments, current trends and future directions. *Cancer Cell Int*, 18: 99-99, 2018
19. Salati M, Di Emidio K, Tarantino V, Cascinu S. Second-line treatments: moving towards an opportunity to improve survival in advanced gastric cancer? *ESMO Open*, 2: 2017.
20. Muro K, Lordick F, Tsushima T, Pentheroudakis G, Baba E, Lu Z, et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic oesophageal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2019 Jan 1;30(1):34-43. doi: 10.1093/annonc/mdy498.
21. Ficha técnica de Opdivo® (nivolumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf)



22. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf)
23. Ficha técnica de Cyramza® (ramucirumab). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_es.pdf)
24. Ficha técnica de Enhertu® (trastuzumab deruxtecán). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_es.pdf)
25. European Public Assessment Report (EPAR). Enhertu® (trastuzumab deruxtecán). Procedure No EMEA/H/C/005124/II/0012. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0012-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
26. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, Chau I, Park H, Siena S, Lonardi S et al. Trastuzumab deruxtecán in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023 Jun 14; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00215-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00215-2)
27. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecán in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(25):2419-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2004413
28. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* 2021 Jan;24(1):1-21. doi: 10.1007/s10120-020-01042-y.
29. Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach. *J Gastric Cancer.* 2019 Mar;19(1):1-48 <https://doi.org/10.5230/jgc.2019.19.e8>.
30. Shitara K, Matsuo K, Muro K, Doi T, Ohtsu A. Correlation between overall survival and other endpoints in clinical trials of second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014; 17: 362-370. doi: 10.1007/s10120-013-0274-6.
31. European Public Assessment Report (EPAR). Enhertu® (trastuzumab deruxtecán). N° Procedimiento: EMEA/H/C/005124/0000. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enhertu-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enhertu-epar-public-assessment-report_en.pdf)
32. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017;28(11):2901-2905.
33. ESMO Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-243-1>
34. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383 (9911):31-39.
35. ESMO Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-32-1>
36. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15 (11):1224-1235. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)
37. ESMO Scorecards. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-31-1>
38. FDA approves fam-trastuzumab deruxtecán-nxki for HER2-positive gastric adenocarcinomas. News release. FDA. January 15, 2021. Disponible en: <https://bit.ly/3FEsLw3>
39. Haute Autorité de Santé (HAS). Enhertu (trastuzumab déruxtecán) - Cancer de l'estomac. Décision d'accès précoce- Mis en ligne le 15 sept. 2022. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3359829/fr/enhertu-trastuzumab-deruxtecán-cancer-estomac](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3359829/fr/enhertu-trastuzumab-deruxtecán-cancer-estomac)
40. Haute Autorité de Santé (HAS). ENHERTU (trastuzumab déruxtecán) – Adénocarcinome gastrique ou de la jonction oesogastrique (JOG). AVIS SUT LES MÉDICAMENTS. 2023. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3447975/fr/enhertu-trastuzumab-deruxtecán-adenocarcinome-gastrique-ou-de-la-jonction-oesogastrique-jog](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3447975/fr/enhertu-trastuzumab-deruxtecán-adenocarcinome-gastrique-ou-de-la-jonction-oesogastrique-jog)
41. NICE. Trastuzumab deruxtecán for treating HER2-positive unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer after a prior anti-HER2 based regimen [ID3933]. In development [GID-TA10815]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10815>
42. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9742):687-697.

43. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8(8):CD004064.
44. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(35):4438-44. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.48.5805>
45. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):78-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332238>
46. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer.* 2011;47(15):2306-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742485>
47. Kang JH, Lee S II, Lim DH, Park K-W, Oh SY, Kwon H-C, et al. Salvage Chemotherapy for Pretreated Gastric Cancer: A Randomized Phase III Trial Comparing Chemotherapy Plus Best Supportive Care With Best Supportive Care Alone. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1513-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412140>
48. Ficha técnica de paclitaxel. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66997/FT\\_66997.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66997/FT_66997.html)
49. Ficha técnica de Taxotere® (docetaxel). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/95002005/FT\\_95002005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/95002005/FT_95002005.html)
50. Ficha técnica de irinotecán. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65899/FT\\_65899.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65899/FT_65899.html)
51. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3520-3526.
52. van Cutsem E, Di Bartolomeo M, Smyth E, et al. Primary analysis of a phase II single-arm trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in western patients (Pts) with HER2-positive (HER2p) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer who progressed on or after a trastuzumab-containing regimen. *Ann Oncol.* 2021;32(suppl 5):S1283-S1346.
53. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer. *Lancet.* 2020;396(10251):635-648.
54. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, et al. Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study). *J Clin Oncol.* 2020 Jun 10;38(17):1919-1927. doi: 10.1200/JCO.19.03077.
55. Ter Veer E, van den Ende T, Creemers A, de Waal L, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. Continuation of trastuzumab beyond progression in HER2-positive advanced esophagogastric cancer: a meta-analysis. *Acta Oncol.* 2018 Dec;57(12):1599-1604. doi: 10.1080/0284186X.2018.1503421.
56. Guan Z, Xu B, DeSilvio ML, Shen Z, Arpornwirat W, Tong Z, Lorvidhaya V, Jiang Z, Yang J, Makhson A, Leung WL, Russo MW, Newstat B, Wang L, Chen G, Oliva C, Gomez H. Randomized trial of lapatinib versus placebo added to paclitaxel in the treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 1;31(16):1947-53. doi: 10.1200/JCO.2011.40.5241.
57. Satoh T, Xu RH, Chung HC, Sun GP, Doi T, Xu JM et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol.* 2014 Jul 1;32(19):2039-49. doi: 10.1200/JCO.2013.53.6136.
58. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10142):123-133.
59. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Taberero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2021 Jun 1;7(6):895-902. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0275
60. European Public Assessment Report de Keytruda® (pembrolizumab). Procedimiento N°. EMEA/H/003820/II/0109. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0109-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0109-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
61. Fuchs CS, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandala M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial. *Gastric Cancer.* 2022 Jan;25(1):197-206. doi: 10.1007/s10120-021-01227-z.



62. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10.
63. Catalano V, Graziano F, Santini D, D'Emidio S, Baldelli AM, Rossi D, Vincenzi B, Giordani P, Alessandrini P, Testa E, Tonini G, Catalano G. Second line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer: who may benefit? *Br J Cancer* 2008; 99(9): 1402- 1407.
64. Lee J, Lim T, Uhm JE et al. Prognostic model to predict survival following first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2007; 18: 886-891.
65. Wilson D, Hiller L, Geh JI. Review of second line chemotherapy for advanced gastric adenocarcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17(2): 81-90.