

**Actualización del informe de evaluación de Trastuzumab deruxtecan
(Enhertu®) en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable o
metastásico HER2 positivo**

En Junio de 2022, el comité de medicamentos de Usa Humano de la EMA (CHMP) emitió un informe favorable al cambio de indicación de Enhertu®. Este informe de la SEOM es una adaptación del anteriormente realizado sobre este producto, que incluye esta nueva indicación y su evaluación. Todos aquellos aspectos que no han de variar respecto al informe emitido por la SEOM en abril de 2021, se han mantenido inalterados.

1- RESUMEN

El cáncer de mama (CM) es el tumor diagnosticado con mayor frecuencia a nivel mundial (11,7% del total de tumores diagnosticados en 2020), además de ser una de las principales causas de mortalidad en la mujer [1]. En el año 2020, se diagnosticaron en España 34.750 mujeres con CM, cifra superior a los 33.375 nuevos casos de CM para 2021 [1] y alineada al aumento de la esperanza de vida. El CM es también uno de los cánceres en los que un diagnóstico temprano puede conllevar a curación, y en el que, además, los avances terapéuticos hacen que su prevalencia sea cada vez mayor (prevalencia a los 5 años en 2020: 144.233 casos) [1], aunque entre el 6-10% de los nuevos diagnósticos se producen en estadios avanzados de la enfermedad [2].

A pesar de una supervivencia a los 5 años para estadios tempranos del 89,2%, la mortalidad global por CM sigue siendo muy elevada, con un porcentaje que se reduce hasta el 24% en estadios avanzados [1, 10].

El CM cuenta con diferentes subtipos tumorales cuyo pronóstico y tratamiento depende de los mismos. Específicamente, entre un 15-20% de los pacientes con CM presentan sobre expresión de HER2 (pacientes HER2+) [3, 4] cuyo manejo se basa en el uso de fármacos anti-HER2 [5-7].

En el contexto del CM avanzado o metastásico HER2+, las opciones terapéuticas basadas en quimioterapia están establecidas en la primera línea de tratamiento en base a la utilización de trastuzumab y pertuzumab en combinación con un taxano. Hasta la presente el estándar de segunda línea estaba seguido por Trastuzumab Emtansina (T-DM1®) en segunda línea, según recomiendan las guías, mientras que se reservaba a criterio clínico el tratamiento a partir de la tercera línea donde las alternativas ofrecen datos de eficacia más limitados. [4, 8, 9, 11,12,13].

En abril de 2021 la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) autorizó de modo condicional el uso de Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), un conjugado fármaco-anticuerpo con selectividad por células Her-2 positivas, para su uso hospitalario en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo no resecable o metastásico que hayan recibido dos o más tratamientos anti-HER2 previos. El carácter condicional de la autorización se debe a que la misma se basaba en el ensayo DESTINY-Breast-01, Fase II de una sola rama [14-15], con resultados que mostraban un alto porcentaje de respuesta y eficacia en el control de la enfermedad, pero requerían una validación posterior en un ensayo Fase III aleatorizado.

En abril de 2021, la SEOM emitió un informe experto que se mostraba favorable a garantizar el acceso al Enhertu® a las pacientes con cáncer de mama avanzado, Her-2 positivo, sin metástasis cerebrales activas

y que hubieran recibido las dos primeras líneas estándar en esta situación (primera con taxano + trastuzumab +/- pertuzumab y segunda con TDM-1®).

Previamente a la confirmación en un ensayo aleatorizado de la eficacia de Enhertu® en la indicación de tercera línea y posterior más arriba indicada, en marzo de 2022, se publicaron los resultados del ensayo DESTINY-Breast 03 [16] que compararon la eficacia y seguridad de Enhertu® frente a TDM-1® en segunda línea tras progresión a una línea previa de tratamiento para la enfermedad avanzada. Los resultados de este ensayo Fase 3 aleatorizado basaron la emisión, el 23 de junio de 2022, por parte del Comité para Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP) de una opinión favorable al cambio de la autorización de Enhertu® incluyendo a pacientes que han recibido uno o más tratamientos para enfermedad avanzada Her-2 positiva.

Este informe se centra en este cambio de indicación y en el ensayo que lo basa.

2- TÍTULO

Actualización del informe de evaluación de Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®, en adelante Enhertu) en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable o metastásico HER2 positivo.

3- FECHA DE EVALUACIÓN

Noviembre 2022

4- FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

Acceso a la ficha técnica de la AEMPS:

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201508001/FT_1201508001.pdf

4.1. Indicación terapéutica

Enhertu en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo no resecable o metastásico que han recibido una o más pautas previas dirigidas a HER2.

4.2 Posología y administración

La dosis recomendada de Enhertu es de 5,4 mg/kg administrada como una perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta presentar progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

La dosis inicial se debe administrar como una perfusión intravenosa de 90 minutos. Si la perfusión anterior se toleró bien, las dosis siguientes de Enhertu se pueden administrar como perfusiones de 30 minutos. Se pueden administrar antieméticos de acuerdo con la práctica médica local según la tolerancia del paciente para profilaxis o manejo de las náuseas y vómitos.

Tabla 1: Esquema de reducción de dosis

Esquema de reducción de dosis (la dosis inicial es de 5,4 mg/kg)	Dosis a administrar
Primera reducción de la dosis	4,4 mg/kg
Segunda reducción de la dosis	3,2 mg/kg
Reducciones posteriores de la dosis en caso necesario	Suspender el tratamiento

4.3 Resumen de aspectos clave del perfil de toxicidad y precauciones especiales de empleo

[Este resumen varía frente al del informe previo al basarse en la actualización producida por el informe de la EMA en junio de 2022]

Resumen del perfil de seguridad

[Este resumen pretende dar una imagen somera del perfil de tolerancia, para mayor información remítase a la ficha técnica del producto]

Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas (74,9 %), fatiga (51,5 %), vómitos (43,6%), alopecia (41,3%), estreñimiento (21 %), apetito disminuido (29,1%), anemia (29,5 %), neutropenia (37,3%), diarrea (24,8 %), trombocitopenia (33 %), leucopenia (25,5 %) y cefalea (20,1 %).

Las reacciones adversas de grado ≥ 3 , de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE v.4.03) observados en $> 5\%$ de las pacientes tratadas con Enhertu fueron neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, náuseas y fatiga.

En cuanto a los efectos adversos de especial interés como la neumonitis, en esta actualización, publicado el estudio DESTINYBreast-03, se estima que la misma ocurre el alrededor de 13,4% de las pacientes siendo $\geq G2$ en 9,7% (ver en el siguiente párrafo). La disfunción del ventrículo izquierdo aparece en alrededor del 13% de las pacientes tratadas con el fármaco y es $\geq G3$ en alrededor del 0,4% de los casos.

La frecuencia de aparición de náuseas y vómitos genera la necesidad de una profilaxis sistemática que ha de ser tomada en cuenta por los clínicos.

Se interrumpió la administración debido a reacciones adversas en alrededor del 15% de los pacientes tratados con Enhertu. La reacción adversa más frecuente asociada con la suspensión permanente fue la enfermedad pulmonar intersticial (9,4 %).

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial y/o neumonitis con Enhertu. Se han observado desenlaces mortales. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen inmediatamente si presentan tos, disnea, fiebre y/o cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis. Se debe investigar la evidencia de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis inmediatamente. Los pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis deben ser evaluados mediante imágenes radiográficas, preferiblemente una tomografía computarizada (TC). Se debe considerar la posibilidad de consultar a un neumólogo. Para la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis asintomática (grado 1), se debe considerar el tratamiento con corticoesteroides (p. ej., $\geq 0,5$ mg/kg de prednisolona o equivalente). El tratamiento con Enhertu se debe suspender hasta la recuperación a grado 0 y se puede reanudar de acuerdo con las instrucciones según ficha técnica. Para la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis sintomática (grado 2 o mayor), se debe iniciar rápidamente el tratamiento con corticoesteroides (p. ej., ≥ 1 mg/kg de prednisolona o equivalente) y continuar durante al menos 14 días o hasta la resolución completa de los hallazgos clínicos y de la TC de tórax. Después, reducir gradualmente la dosis durante al menos 4 semanas. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu en pacientes diagnosticados con enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis sintomática (grado 2 o mayor). Los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis pueden tener un mayor riesgo de presentar enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.

Neutropenia

Se han notificado casos de neutropenia, incluida neutropenia febril, en los estudios clínicos de Enhertu. Se deben controlar los hemogramas completos antes de iniciar el tratamiento con Enhertu y antes de cada dosis, y según esté clínicamente indicado. En función de la gravedad de la neutropenia, puede ser necesario interrumpir o reducir la dosis de Enhertu.

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Se deben realizar pruebas convencionales de la función cardíaca (ecocardiograma o MUGA) para evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Enhertu y a intervalos periódicos durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu si se confirma una FEVI menor del 40 % o una disminución absoluta mayor del 20 % respecto al valor basal. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática.

5- RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1 Escala ESMO de beneficio clínico

<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-342-1>

Basado en el estudio pivotal de aprobación en primera línea de Cortés et al NEJM [16]

Actualizado por última vez el 31 de mayo de 2022. Se trata del análisis de eficacia terapéutica en escenario de intención no curativa. Un estudio con rama control basado en resultados de PFS. La ganancia de PFS es de 17,5 meses con un grupo control en que el resultado de PFS es de 6,8 m. El formulario a utilizar es el 2b. El resultado primario en el score es de 3 quedando no modificado después del ajuste.

5.2 Valoración crítica de la metodología y de los ensayos disponibles.

A efectos de este informe, al igual que para la aprobación y posicionamiento terapéutico, el estudio más relevante es el citado Fase III de Cortés et al, estudio DESTINY-Breast03 [16]

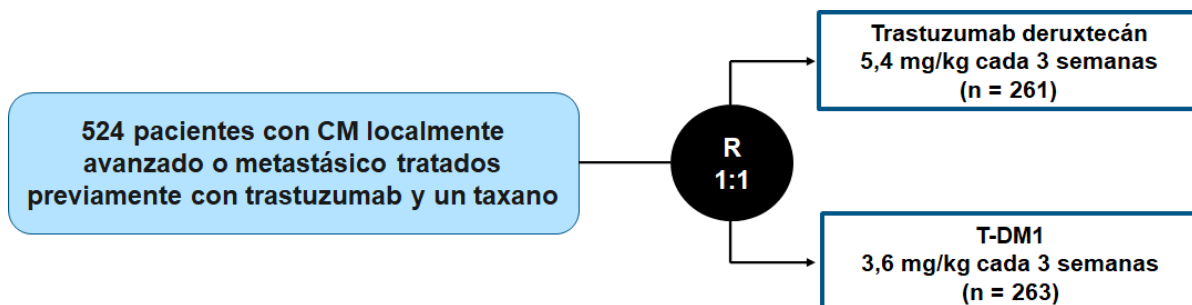
De manera pareja al informe previo, merece la pena resaltar las diferencias entre Enhertu y TDM-1 de cara a entender la posible actividad diferencial entre dos drogas aparentemente muy similares en estructura.

La estructura bioquímica de Enhertu está compuesta por un anticuerpo con la misma estructura que trastuzumab, un linker tetrapeptídico estable en plasma y selectivamente degradable por catepsinas que están sobre-representadas en células cancerosas y un agente citotóxico con diferencias a priori relevantes. Se trata de un inhibidor de la topoisomerasa I que, por un lado, debido a su pequeño tamaño, presenta un perfil de actividad favorable en cuanto a su capacidad de difundir a través de membranas y actuar en células cercanas a la célula diana (el llamado “efecto bystander”). Por otro lado, respecto a, por ejemplo, TDM-1, la ratio de moléculas de citotóxico por anticuerpo es mucho mayor (el doble).

Así pues, hay razones estructurales que establecen un racional correcto para el presente ensayo además de que las mismas tienen un importante refrendo tanto en estudios preclínicos y en el estudio fase I que precede al presente así como en el estudio Fase II que basó la aprobación previa de este fármaco tras progresión a TDM-1 [14,15,16-19]. Es de particular interés, tanto a los efectos de interpretar la razón de ser científica del estudio DESTINY-Breast03 como de cara al necesario seguimiento futuro que los resultados y la recomendación terapéutica que estos basan (ver más adelante), la actividad que T-Dxd presenta en tumores mamarios con baja sobre-expresión de Her-2 (los llamados *Her-2 low*). Así, la prueba científica del efecto *Bystander* y de la actividad incremental específica de la molécula citotóxica de T-Dxd ha quedado ampliamente refrendada por la comunicación de los resultados del estudio DESTINY-Breast04 en tumores con baja expresión de HER-2 [20].

DESTINY-Breast03 es un estudio de fase III que evalúa Enhertu frente a T-DM1 en pacientes adultas con CM metastásico y/o no resecable con sobreexpresión de HER2 tratadas previamente con trastuzumab y un taxano. Se trata por tanto de un estudio H2H en el que Enhertu se compara con el estándar de tratamiento en práctica clínica tras una pauta previa anti-HER2.

Las pacientes fueron aleatorizadas 1:1 a recibir 5,4 mg/kg de trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) por vía intravenosa (IV) una vez cada 3 semanas, o 3,6 mg/kg de T-DM1 IV una vez cada 3 semanas. Las pacientes se estratificaron según el estado de los receptores hormonales, el tratamiento previo con pertuzumab, los antecedentes de enfermedad visceral, y presencia o ausencia de metástasis cerebral.



Diseño del estudio DESTINY-Breast03.

Se incluyeron en el estudio pacientes con metástasis cerebrales tratadas y estables, asintomáticas que no requerían tratamiento con corticoesteroides o anticonvulsivos, si se habían recuperado del efecto tóxico agudo de la radioterapia.

A 21 de mayo de 2021 se realizó un análisis intermedio del estudio con los datos disponibles hasta esa fecha.

La variable principal de resultados fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por un Comité Independiente. Las variables secundarias fueron:

- Supervivencia global (OS)
- Tasa de respuesta objetiva (ORR) evaluada por un Comité Independiente y por el investigador
- Duración de la respuesta evaluada por un Comité Independiente y por el investigador
- Supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por el investigador

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

Se seleccionaron 699 pacientes, de las cuales 524 fueron aleatorizadas: 261 a Enhertu y 263 a T-DM1. 4 pacientes en el grupo de Enhertu y 2 en el grupo de T-DM1 no recibieron tratamiento.

Las características demográficas fueron representativas de la población con CM metastásico y estuvieron equilibradas entre grupos de tratamiento.

Las pacientes fueron predominantemente mujeres, con una mediana de edad de 54,3 años (rango 27,9 – 83,1 años) para Enhertu y 54,2 años (rango 20,2 – 83,0 años) para T-DM1. La región más representada fue Asia (~60%), seguida de Europa (~20%).

Características basales de las pacientes incluidas en el estudio DESTINY-Breast03

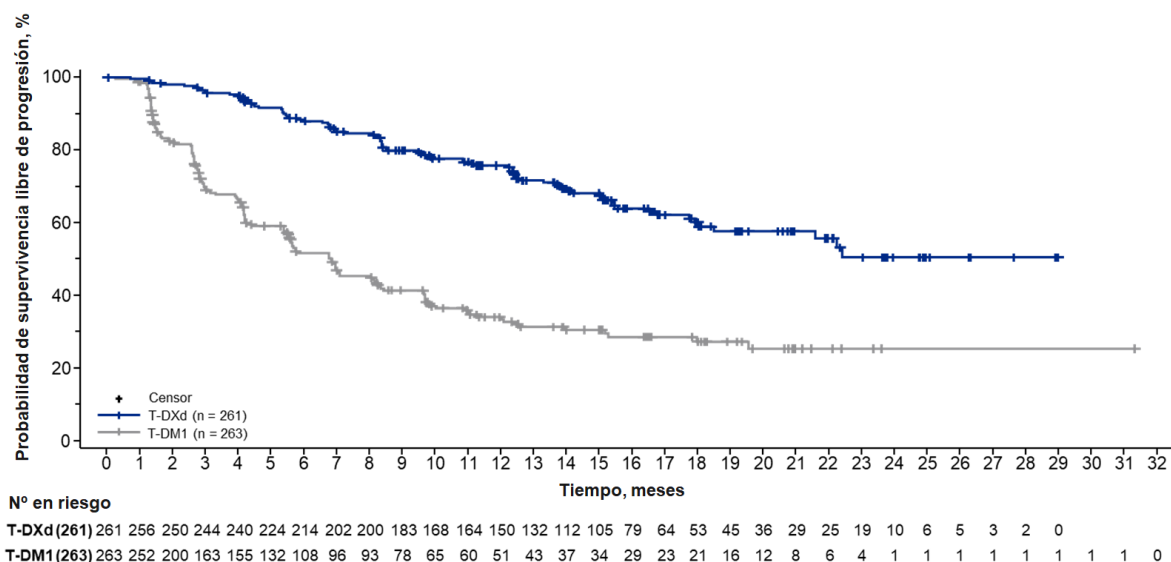
DESTINY-Breast03 [16-18]		
Características	Trastuzumab deruxtecán N=261	T-DM1 N=263
Edad (años); mediana (rango)	54,3 (27,9-83,1)	54,2 (20,2-83,0)
Mujer (%)	99,6	99,6
Región (%)		
Europa	20,7	19,0
Asia	57,1	60,8
Norte América	6,5	6,5
Resto del mundo	15,7	13,7
Estado HER2 (%)		
3+	89,7	88,2
2+ (ISH amplificado)	9,6	11,4
1+ / No evaluable / No examinado	0,4 / 0,4 / 0,0	0,0 / 0,4 / 0,0
ECOG (%)		
0	59,0	66,5
1	40,6	33,1
Receptor hormonal (%)		
Positivo	50,2	51,0
Negativo	49,8	49,0
Metástasis cerebral (%)		
Sí	23,8	19,8
No	76,2	80,2
Enfermedad visceral (%)		
Sí	70,5	70,3
No	29,5	29,7
Tratamiento previo para CM metastásico (%)		
Sí	92,0	89,0
No	8,0	11,0
Líneas previas de tratamiento en el contexto metastásico (%)		
0	0,8	1,1
1	49,8	46,8
2	21,5	24,7
3	13,4	13,3
4	5,7	7,2
≥5	8,8	6,8
Tratamiento previo (%)		
Trastuzumab	99,6	99,6
Pertuzumab	62,1	60,1
Otro anti-HER2		
Anti-HER2 TKI	16,1	13,7
Otro anticuerpo anti-HER2 o ADC	0,8	1,1

ADC: Antibody Drug Conjugate; **CM:** Cáncer de Mama; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group **HER:** Human Epidermal Growth Factor Receptor; **ISH:** hibridación in situ; **TKI:** tyrosine kinase inhibitors

Resultados: Beneficio clínico en supervivencia libre de progresión versus T-DM1

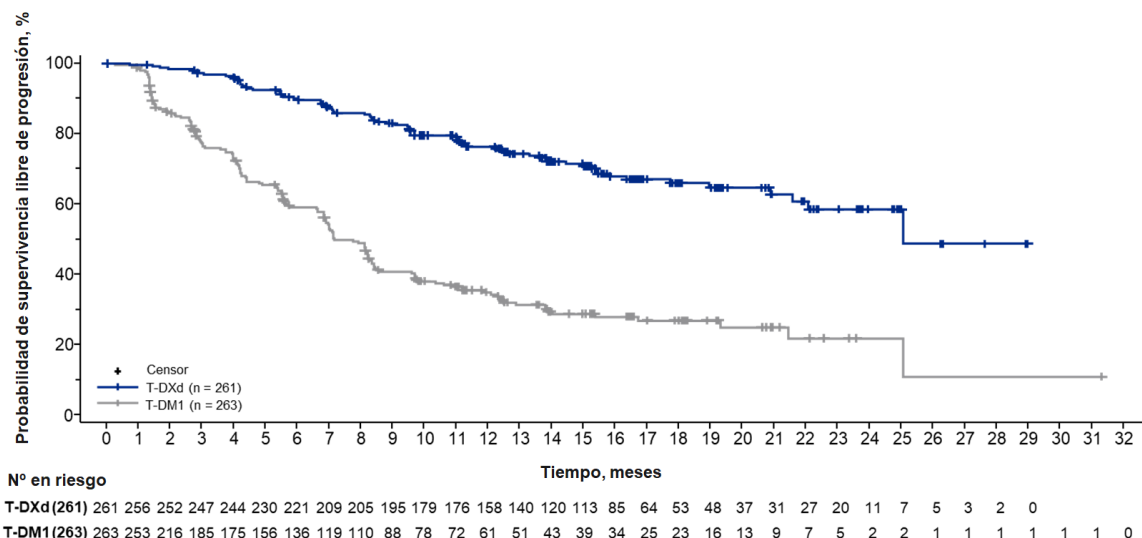
Los datos obtenidos del DESTINY-Breast03 muestran que Enhertu proporcionó una PFS superior evaluada por un Comité Independiente comparado con T-DM1 en pacientes con CM metastásico. La mediana de la PFS no se alcanzó para el grupo de trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) y fue 6,8 meses para el grupo T-DM1 (HR 0,28; IC 95% 0,22-0,37; $P=7,8 \times 10^{-22}$).

La tasa de PFS a 12 meses (IC 95%) fue 75,8% (69,8-80,7) para Enhertu versus 34,1% (27,7-40,5) para T-DM1 [16-18]. En el momento de corte de los datos y con una mediana de seguimiento de 15,5 meses, 84 (32,2%) pacientes tratadas con Enhertu versus 155 (58,9%) de las tratadas con T-DM1 habían sufrido progresión de la enfermedad.



Curva de la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por un Comité Independiente en el estudio DESTINY-Breast03

De forma concordante con el dato aportado por el Comité Independiente, Enhertu proporcionó una PFS significativamente superior a T-DM1 evaluada por el investigador. La mediana de la PFS fue 25,1 meses para el grupo de Enhertu y 7,2 meses para el grupo T-DM1 (HR 0,26; IC 95% 0,20-0,35; $P=6,5 \times 10^{-24}$), aportando 17,9 meses de supervivencia libre de progresión frente a T-DM1.

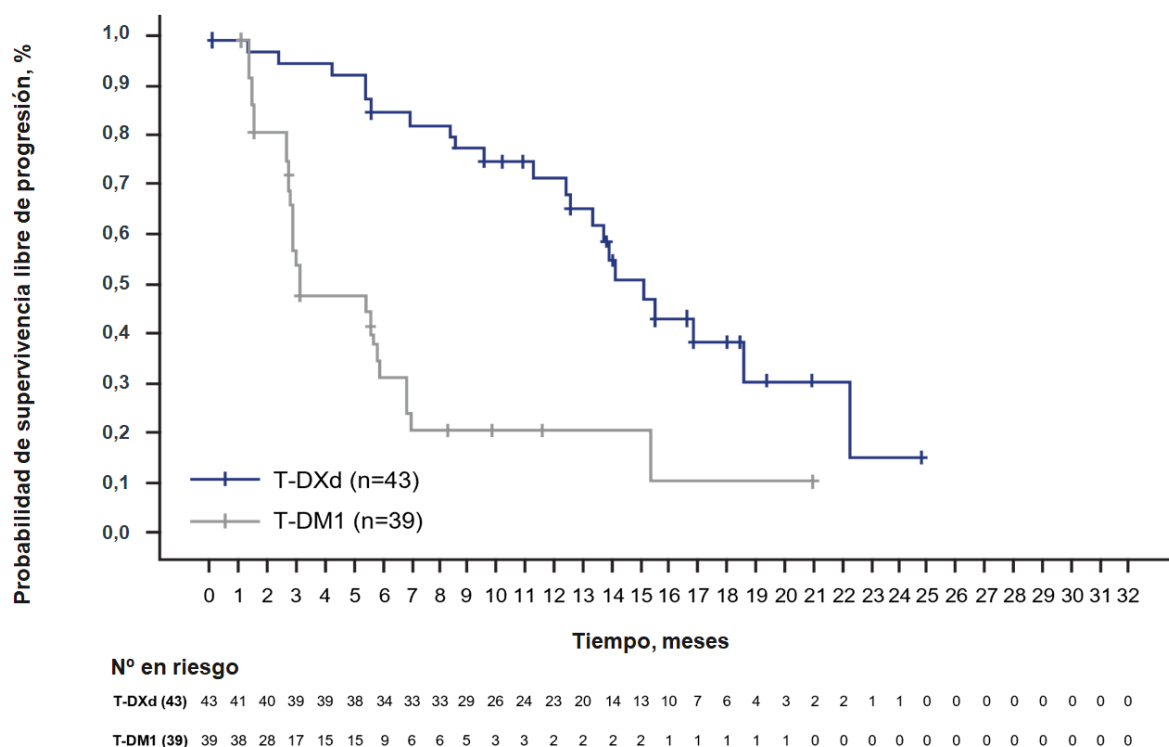


Curva de la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por el investigador en el estudio DESTINY-Breast03

La tasa de PFS a 12 meses evaluada por el investigador también fue superior para Enhertu frente a T-DM1: 76,3% (IC 95% 70,4-81,2) versus 34,9% (IC 95% 28,8-41,2) respectivamente.

Supervivencia libre de progresión en el subgrupo de pacientes con metástasis cerebral estables previamente tratadas

En el subgrupo de pacientes con metástasis cerebrales no activas (es decir, clínicamente estables que no requirieran tratamiento) la mediana de la PFS con Enhertu fue de 15,0 meses frente a 3,0 meses con T-DM1. Además, se observaron menores tasas de progresión de la enfermedad en el grupo de pacientes con metástasis cerebral tratadas con Enhertu frente a las pacientes tratadas con T-DM1 (48,8% vs. 69,2%, respectivamente).



Curva de la supervivencia libre de progresión (PFS) en pacientes con metástasis cerebral en el momento basal en el estudio DESTINY-Breast03

Supervivencia libre de progresión en el resto de subgrupos

En el análisis de subgrupos se observaron resultados consistentes, con Enhertu mostrando una PFS superior a T-DM1 en todos los subgrupos. Entre estos subgrupos, el HR fue de 0,31 (IC 95%: 0,22, 0,43) para las pacientes que habían recibido pertuzumab previo; 0,32 (IC 95%: 0,22, 0,46) para pacientes con estado receptor hormonal positivo; y 0,28 (IC 95%: 0,21, 0,38) para pacientes con metástasis viscerales basales, con resultados similares para pacientes que no habían recibido pertuzumab previamente (HR 0,30 [IC 95%: 0,19, 0,47]), pacientes con estado de receptor hormonal negativo (HR 0,30 [IC 95%: 0,20, 0,44]) y pacientes sin metástasis viscerales basales (HR 0,32 [IC 95%: 0,17, 0,58]).

		Número de eventos		Mediana PFS (meses, IC 95%)			HR (IC 95%)
		T-DXd	T-DM1	T-DXd	T-DM1		
Todos los pacientes		87/261	158/263	NE (18,5-NE)	6,8 (5,6-8,2)		0,2840 (0,2165-0,3727)
Estado del receptor hormonal	Positivo (n = 272)	46/133	84/139	22,4 (17,7-NE)	6,9 (4,2-9,8)		0,3191 (0,2217-0,4594)
	Negativo (n = 248)	41/126	73/122	NE (18,0-NE)	6,8 (5,4-8,3)		0,2965 (0,2008-0,4378)
Tratamiento previo con pertuzumab	Sí (n = 320)	57/162	98/158	NE (18,5-NE)	6,8 (5,4-8,3)		0,3050 (0,2185-0,4257)
	No (n = 204)	30/99	60/105	NE (16,5-NE)	7,0 (4,2-9,7)		0,2999 (0,1924-0,4675)
Enfermedad visceral	Sí (n = 384)	72/195	123/189	22,2 (16,5-NE)	5,7 (4,2-7,0)		0,2806 (0,2083-0,3779)
	No (n = 140)	15/66	35/74	NE (NE-NE)	11,3 (6,8-NE)		0,3157 (0,1718-0,5804)
Líneas previas de tratamiento	0-1 (n = 258)	46/132	75/126	22,4 (17,9-NE)	8,0 (5,7-9,7)		0,3302 (0,2275-0,4794)
	≥2 (n = 266)	41/129	83/137	NE (16,8-NE)	5,6 (4,2-7,1)		0,2828 (0,1933-0,4136)
Historial de metástasis cerebral	Sí (n = 114)	31/62	31/52	15,0 (12,6-22,2)	5,7 (2,9-7,1)		0,3796 (0,2267-0,6357)
	No (n = 410)	56/199	127/211	NE (22,4-NE)	7,0 (5,5-9,7)		0,2665 (0,1939-0,3665)
Metástasis cerebral en el momento basal	Sí (n = 82)	22/43	27/39	15,0 (12,5-22,2)	3,0 (2,8-5,8)		0,2465 (0,1341-0,4529)
	No (n = 442)	65/218	131/224	NE (22,4-NE)	7,1 (5,6-9,7)		0,2971 (0,2199-0,4014)

0,0 0,5 1,0 1,5 2,0
HR (T-DXd vs T-DM1)

Supervivencia libre de progresión (PFS) en subgrupos clave de pacientes en el estudio DESTINY-Breast03

Supervivencia global

En los primeros 12 meses de tratamiento con T-DM1 se observó una tasa de OS (IC 95%) del 85,9% (80,9-89,7) frente al 94,1% (90,3-96,4) con Enhertu. En el momento de corte de los datos, más del 80% de las pacientes seguían en el estudio, por tanto, no se dispone de la mediana de OS.

Tasa de respuesta objetiva

Los resultados del estudio DESTINY-Breast03 indican que la administración de Enhertu en pacientes previamente tratadas trastuzumab y un taxano alcanzaría una tasa de respuesta objetiva del 79,7% (IC 95% 74,3-84,4), frente al 34,2% (IC 95% 28,5-40,3) con T-DM1 (P<0,0001).

La respuesta completa con Enhertu sería alcanzada por el 16,1% de las pacientes, mientras que el 63,6% lograría una respuesta parcial (disminución del tamaño del tumor, o de su extensión en el cuerpo, en respuesta al tratamiento), frente al 8,7% y 25,5%, respectivamente, de las pacientes tratadas con T-DM1.

Al considerar el número de pacientes en las que la enfermedad permaneció estable, el porcentaje de control logrado por Enhertu ascendería al 96,6% de los pacientes versus el 76,8% para T-DM1.

El 1,1% de las pacientes tratadas con Enhertu experimentó progresión de la enfermedad como mejor respuesta frente al 17,5% de las pacientes tratadas con T-DM1.

Seguridad / Toxicidad

La mediana de la duración del tratamiento en el estudio DESTINY-Breast03 fue 14,3 meses (rango 0,7-29,8) para las pacientes tratadas con Enhertu y 6,9 meses (rango 0,7-25,1) para las tratadas con T-DM1. Este hecho, la exposición al tratamiento experimental de más del doble de tiempo frente al control, tiene una clara repercusión en la toxicidad que los tratamientos pueden generar en las pacientes.

El 99,6% de las pacientes en tratamiento con Enhertu y el 95,4% de las tratadas con T-DM1 presentaron algún efecto adverso (EA), siendo de grado 3 o superior en un 52,1% y 48,3% de las pacientes, respectivamente.

Los EA de cualquier grado más frecuentes (en $\geq 20\%$ de las pacientes) fueron: náusea (75,9% de las pacientes tratadas con trastuzumab deruxtecán y 30,3% de las pacientes tratadas con T-DM1), vómitos (49,0% y 10,0%), y fatiga (49,0% y 34,5%). Los EA de grado ≥ 3 más frecuentemente reportados en pacientes tratadas con trastuzumab deruxtecán fueron hematológicos e incluyeron neutropenia (19,1% versus 3,1% en pacientes tratadas con T-DM1) y trombocitopenia (7,0% vs 24,9% en pacientes tratadas con T-DM1) [16-18].

Principales efectos adversos reportados en $\geq 20\%$ de las pacientes incluidas en el estudio DESTINY-Breast03

Efectos adversos n (%)	Trastuzumab deruxtecán (n = 257)		T-DM1 (n = 261)	
	Cualquier grado	Grado 3/4	Cualquier grado	Grado 3/4
Cualquier efecto adverso	256 (99,6)	134 (52,1)	249 (95,4)	126 (48,3)
Disminución en el recuento de neutrófilos/neutropenia	110 (42,8)	49 (19,1)	29 (11,1)	8 (3,1)
Anemia	78(30,4)	15 (5,8)	37 (14,2)	11 (4,2)
Disminución en el recuento de células blancas / leucopenia	77 (30)	17 (6,6)	20 (7,7)	1 (0,4)
Disminución en el recuento de plaquetas/trombocitopenia	64 (24,9)	18 (7,0)	135 (51,7)	65 (24,9)
Náusea	187 (72,8)	17 (6,6)	72 (27,6)	1 (0,4)
Vómitos	113 (44,0)	4 (1,6)	15 (5,7)	1 (0,4)
Diarrea	61 (23,7)	1 (0,4)	10 (3,8)	1 (0,4)
Estreñimiento	58 (22,6)	0 (0,0)	25 (9,6)	0 (0,0)
Fatiga	115 (44,7)	13 (5,1)	77 (29,5)	2 (0,8)
Elevación AST	60 (23,3)	2 (0,8)	97 (37,2)	13 (5,0)
Elevación ALT	50 (19,5)	4 (1,6)	71 (27,2)	12 (4,6)
Disminución del apetito	67 (26,1)	3 (1,2)	33 (12,6)	0 (0,0)
Alopecia	93 (36,2)	1 (0,4)	6 (2,3)	0 (0,0)

Los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.03 (NCI-CTCAE v.4.03).

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

Sobre los EA de especial interés, no se observaron ILD de grado 4 o 5 en pacientes tratadas con trastuzumab deruxtecán y la mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2. Los descensos de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ocurrieron en 2,7% pacientes tratadas con trastuzumab deruxtecán y 0,4% de las tratadas con T-DM1. En el grupo de trastuzumab deruxtecán, todos los casos fueron asintomáticos y no se reportó ningún caso de fallo cardíaco.

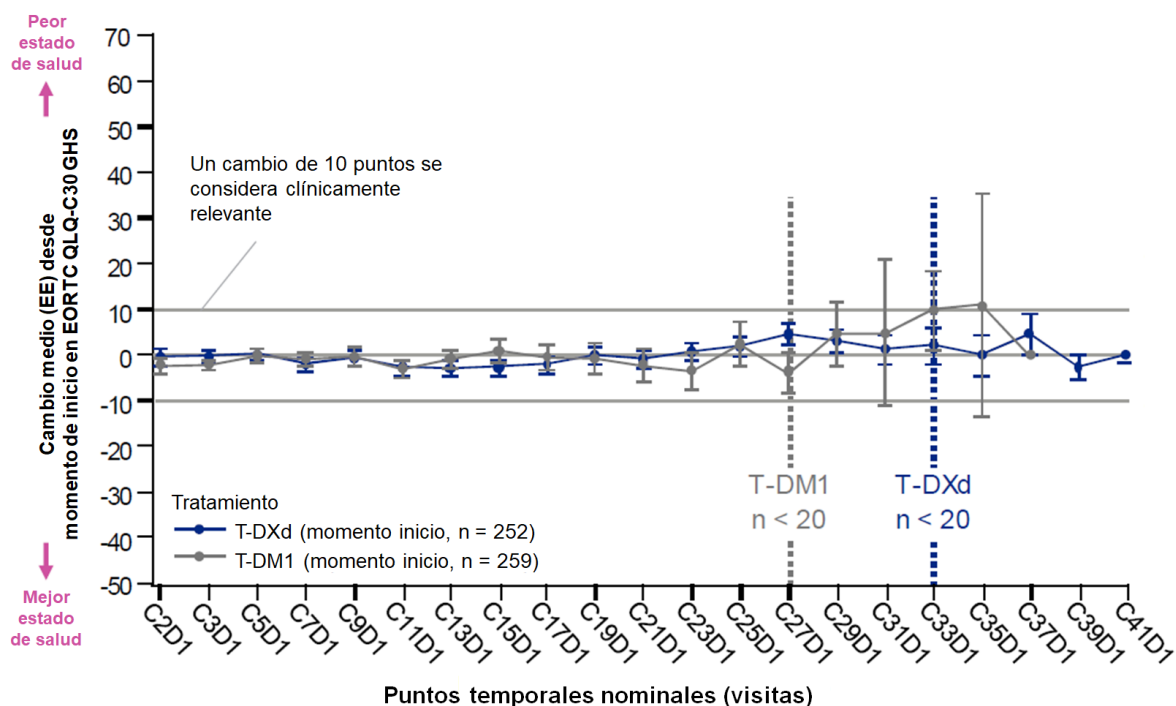
Efectos adversos de especial interés observados en el estudio DESTINY-Breast03

n (%)	Trastuzumab deruxtecán (n = 257)		T-DM1 (n = 261)	
	ILD	Descenso FEVI	ILD	Descenso FEVI
Grado 1	7 (2,7)	1 (0,4)	4 (1,5)	0
Grado 2	18 (7,0)	6 (2,3)	1 (0,4)	1 (0,4)
Grado 3	2 (0,8)	0	0	0
Grado 4	0	0	0	0
Grado 5	0	0	0	0
Cualquier grado	27 (10,5)	7 (2,7)	5 (1,9)	1 (0,4)

Los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.03 (NCI-CTCAE v.4.03). FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ILD: enfermedad intersticial pulmonar.

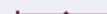
Resultados en salud reportados por los pacientes (PROs) y tiempo hasta hospitalización

Las pacientes tratadas con Enhertu mantuvieron su estado general de salud, medido a través de cambios en la escala EORTC QLQ-C30 GHS respecto al momento de inicio, mientras estaban en tratamiento.



Estado de salud general y calidad de vida en tratamiento

Enhertu mostró mejoras estadísticamente significativas frente a T-DM1 en el tiempo hasta deterioro definitivo (TDD) medido a través de varios PROs. En concreto, Enhertu mostró mejor TDD en síntomas de dolor y funcionamiento emocional en la escala EORTC QLQ-C30, síntomas de brazos en EORTC QLQ-BR45 y en la escala visual analógica (EVA) de EQ-5D-5L.

		Mediana TDD (IC 95%), meses		HR (IC 95%)		P valor nominal
		T-DXd (n = 261)	T-DM1 (n = 263)			
EORTC QLQ-C30	Estado de salud global	9.7 (7.3-12.5)	8.3 (7.0-10.3)		0.88 (0.70-1.11)	0.2829
	Síntomas de dolor	10.8 (8.3-14.0)	8.3 (6.6-9.8)		0.75 (0.59-0.95)	0.0146
	Funcionamiento físico	16.7 (14.5-NE)	10.3 (8.3-21.0)		0.77 (0.59-1.01)	0.0529
	Funcionamiento emocional	16.4 (14.1-19.9)	10.5 (9.0-13.8)		0.69 (0.53-0.89)	0.0049
	Funcionamiento social	11.1 (7.3-13.4)	9.0 (7.1-11.3)		0.90 (0.71-1.14)	0.3577
EORTC QLQ-BR45	Síntomas del brazo	11.1 (8.5-14.8)	7.0 (5.6-9.3)		0.70 (0.55-0.89)	0.0033
	Síntomas de la mama	26.4 (26.4-NE)	NE (NE-NE)		0.76 (0.53-1.09)	0.1329
EQ-5D-5L	EVA	13.2 (10.1-15.3)	8.5 (7.3-10.4)		0.77 (0.61-0.98)	0.0354

0.51.01.52.0

Favorece T-DXd (log₁₀) Favorece T-DM1

Tiempo hasta deterioro definitivo en resultados PRO de interés

Además, las pacientes tratadas con Enhertu mostraron un mayor tiempo hasta hospitalización desde el inicio del tratamiento que las pacientes tratadas con T-DM1.

Parámetro	Trastuzumab deruxtecán (n = 261)	T-DM1 (n = 263)
Sujetos con hospitalización, n (%)	18 (6,9)	19 (7,2)
Mediana (rango) de tiempo hasta la primera hospitalización, días	219,5 (0-723)	60,0 (0-399)
Mediana (rango) de duración de estancia en hospital, días	10,5 (1-181)	9,0 (2-25)
Muertes, n (%)	2 (0,8)	1 (0,4)
Alta a domicilio, n (%)	15 (5,7)	16 (6,1)
Alta en la atención sanitaria domiciliaria, n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)

Resultados relacionados con hospitalizaciones

5.3 Biomarcadores.

Ni los datos aportados en los estudios pivotaes ni datos previos preclínicos permiten anticipar potenciales biomarcadores de utilidad para distinguir poblaciones con beneficio incremental del fármaco.

Fuera de la amplificación o alta sobreexpresión de Her-2 no hay otros biomarcadores disponibles. A este respecto, de igual modo que ocurre con otros fármacos con un componente biológico de alta dependencia de expresión del receptor Her-2 como diana terapéutica (trastuzumab, pertuzumab, TDM-1), en el ensayo pivotal se insinúa una mayor actividad en pacientes con alta expresión de membrana de Her-2 (3+) sobre aquellos con menor expresión de membrana pero HER-2/NEU amplificado. Sin embargo, los resultados del estudio DESTINY-Breast04, realizado sobre pacientes con baja expresión del receptor, que ya han demostrado una actividad muy significativa ponen en contexto el valor de la intensidad de expresión del receptor.

5.4 Posicionamiento del fármaco

Los resultados del estudio DESTINY-Breast03 han cambiado con nitidez el algoritmo terapéutico de las pacientes con cáncer de mama Her-2 positivo metastásico. Excluyendo, en principio, a pacientes con metástasis cerebrales activas y aquellas en riesgo alto de toxicidad específica (neumonitis), hoy en día podemos afirmar que el estándar en pacientes tratadas para enfermedad avanzada con un esquema basado en taxano y trastuzumab (+/- pertuzumab) es el trastuzumab deruxtecán (Enhertu®).

Respecto a los resultados del estudio DESTINY-Breast03 cabe considerar la inferioridad de los resultados de la rama control con TDM-1 respecto a los que presentó este fármaco en su estudio de aprobación (el estudio EMILIA) [21]. Tal y como es discutido por los autores del estudio DESTINY-Breast03, TDM-1 consiguió una PFS de 9.6 m en el estudio EMILIA mientras que, frente a Enhertu, sólo consigue una PFS de 6.4 m. La única explicación racional al respecto es que la población de las pacientes de estudio EMILIA no contenía prácticamente a paciente pre-tratadas con pertuzumab, que entonces era un fármaco en desarrollo, esto hace hipotetizar que las pacientes del DESTINY-Breast03 son pacientes que han tenido la enfermedad más tiempo controlada con tratamientos anti-HER-2 y, con ello, puede ser que sean pacientes con enfermedad más agresiva y de mayor velocidad de progresión. Esta interpretación parece ser corroborada por los resultados de la rama de TDM-1 en estudio KATE-2 de comparación de TDM-1-Placebo frente a TDM-1-atezolizumab [22]. En cualquier caso, aún y teniendo en cuenta este “mal” resultado de la rama control, no parece ponerse en duda la superioridad de Enhertu frente a TDM-1 dada la magnitud de la diferencia.

Al respecto de la seguridad de Enhertu y de su impacto en la calidad de vida de las pacientes, los datos aportados, aun dejando claro que presenta un perfil de toxicidad claramente incremental frente a TDM-1, particularmente en lo que toca a toxicidad hematológica y digestiva (excepto en toxicidad plaquetar y hepática, en que es al revés) no parece que condiciona su posicionamiento como fármaco de elección en segunda línea. La toxicidad de Enhertu:

- Es coherente con los estudios previos en enfermas más tratadas.
- Está dentro de la toxicidad más frecuentemente manejada por los oncólogos médicos y no supone un reto excepcional para el uso del fármaco.
- Es coherente con el mecanismo de acción diferencial del fármaco respecto a TDM-1, es decir, la mayor cantidad de moléculas de quimioterapéutico liberadas por cada molécula del fármaco completo.
- Es coherente, en el estudio, con el mucho más prolongado tiempo de exposición al fármaco.
- No parece impactar negativamente en los parámetros recogidos de resultados de calidad de vida y percibidos por los pacientes.

A día de hoy el nicho terapéutico para el que se ha de considerar la utilización de T-DXd está bastante bien definido. Así, el fármaco ha demostrado actividad clínica en la indicación de pacientes con carcinoma de mama no resecable o metastásico, Her-2 positivo (según los criterios clásicos), tras progresión a al menos una línea de tratamiento previo incluyendo la misma trastuzumab y taxanos salvo que estén contraindicados. Las pacientes en que se ha demostrado esta actividad tenían un PS 0-1 y, en caso de tener metástasis cerebrales, estas estaban estables (tratadas y/o asintomáticas). Asimismo, se excluyen pacientes en riesgo de neumonitis intersticial.

Quedando claro cuál es el nicho potencial de indicación, los aspectos a considerar de cara a definir el posicionamiento terapéutico han de ser tres: la madurez/robustez de los resultados del ensayo pivotal, el equilibrio beneficio/toxicidad y el contexto comparativo con otras opciones terapéuticas.

5.5 Posicionamiento del fármaco en guías internacionales

FDA

Desde el 4 de mayo de 2022 Enhertu® está aprobado por la FDA para pacientes con carcinoma de mama irresecable o metastásico, Her-2 positivo, que hayan recibido al menos una línea de tratamiento previo

con un anti-Her-2 en la situación de enfermedad avanzada o haya recaído en menos de 6 meses después de recibirlo en adyuvancia.

Asimismo, desde el 5 de agosto de 2022 Enhertu® está aprobado por la FDA para pacientes con carcinoma de mama irresecable o metastásico, con baja expresión de Her-2, que hayan recibido al menos una línea de tratamiento previo con quimioterapia en la situación de enfermedad avanzada o haya recaído en menos de 6 meses después de recibirlo en adyuvancia.

NCCN

<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>

EMA y ESMO ver más arriba

5.6 Coste-oportunidad desde una vertiente clínica

a. Coste-oportunidad general

Tal y como ocurre con todos los aspectos del posicionamiento terapéutico de este fármaco su gran ventaja potencial parece ser el prolongado tiempo de control de la enfermedad y el aumento de supervivencia global.

Las alternativas existentes parecen ser menos eficaces en cuanto al control de la enfermedad en la mayor parte de las pacientes. Las pacientes que no accedan a tratamiento con Enhertu podrían perder la oportunidad de ver tanto su pervivencia global como su enfermedad controlada durante un periodo más prolongado de tiempo.

b. Balance beneficio / toxicidad

Tal y como se señala más arriba: Al respecto de la seguridad de Enhertu y de su impacto en la calidad de vida de las pacientes, los datos aportados, aun dejando claro que presenta un perfil de toxicidad claramente incremental frente a TDM-1, particularmente en lo que toca a toxicidad hematológica y digestiva (excepto en toxicidad plaquetar y hepática, en que es al revés) no parece que condiciona su posicionamiento como fármaco de elección en segunda línea. La toxicidad de Enhertu:

- Es coherente con los estudios previos en enfermas más tratadas.
- Está dentro de la toxicidad más frecuentemente manejada por los oncólogos médicos y no supone un reto excepcional para el uso del fármaco.
- Es coherente con el mecanismo de acción diferencial del fármaco respecto a TDM-1, es decir, la mayor cantidad de moléculas de quimioterapéutico liberadas por cada molécula del fármaco completo.
- Es coherente, en el estudio, con el mucho más prolongado tiempo de exposición al fármaco.
- No parece impactar negativamente en los parámetros recogidos de resultados de calidad de vida y percibidos por los pacientes.

Su toxicidad no parece condicionar negativamente su eficacia incremental demostrada

c. Definición de subgrupos

Fuera de la exclusión de pacientes con $PS \geq 2$, con metástasis cerebrales “activas” y de aquellas con riesgo basal aumentado de toxicidad intersticial pulmonar no parece que se pueda distinguir subgrupos dentro de la población general de pacientes Her-2 positivas con enfermedad avanzada tras al menos una línea de tratamiento con beneficio selectivo de esta intervención.

5.7 Valoración desde una perspectiva social

a. Innovación

El fármaco en estudio presenta mejoras desde un punto de vista estructural tal y como se ha descrito antes pero no representa una innovación disruptiva en el campo del cáncer de mama metastásico Her-2 positivo. De este modo, utiliza la misma diana terapéutica, la misma estrategia de diseño farmacológico que otros de su grupo y no parece disponer de un programa de descubrimiento de biomarcadores ambicioso asociado a su desarrollo. Así, si bien su aportación al control de la enfermedad será aditivo, no parece cambiar radicalmente el pronóstico global de las pacientes al respecto de las posibilidades de curación.

b. Impacto en calidad de vida de la enferma y sus cuidadores

Aunque los datos de valuación de calidad de vida son, a día de hoy, necesariamente por lo limitado de las herramientas de evaluación, la evidencia que existe a día de hoy parece favorecer el impacto positivo sobre la calidad de vida del fármaco evaluado.

c. Impacto para el sistema sanitario

No es posible una ponderación adecuada al no disponer este evaluador de los datos económicos al respecto. Desde una perspectiva de uso, T-Dxd exige utilización de tiempo de hospital de día como alternativa a otras terapias orales en su misma indicación. Asimismo exige monitorización trisemanal de parámetros clínicos y hematológicos y la supervisión de la posibilidad de neumonitis. Respecto a alternativas orales parece algo más gravoso en cuanto a uso del sistema sanitario. Su beneficio se derivará de la prolongación de la PFS, de la supervivencia global y de la tasa de respuesta que podrían disminuir sustancialmente el uso de los medios diagnósticos necesarios ante la sospecha de progresión.

d. Estimación del número de pacientes candidatas y beneficio esperado

En España se diagnosticaron 33.375 nuevos casos de cáncer de mama en 2021. De estos, entre el 15 y 20% son Her-2 positivos (5.000 – 6.600 casos). Se estima que entre el 5 y el 40% debutan con enfermedad metastásica (250-2600 casos) y, de los casos localizados, alrededor del 20-30% recaen posteriormente (951-1200 casos). Por tanto, cada año se diagnostican en España entre 1200 y 3800 casos de cáncer de mama Her-2 positivo metastásico, de estos, más del 90% reciben tratamiento en primera línea y alrededor del 72% (entre 800 y 2500 casos) lo recibirían en segunda línea, siendo esta la población de referencia para la administración de Enhertu en la actual indicación. [23- 27]

5.8 Aspectos en los que es necesaria más información

El fármaco en cuestión, Enhertu, y su desarrollo clínico, aún tienen varias cuestiones pendientes de resolver. Como siempre, la disponibilidad de biomarcadores o herramientas de otro tipo que nos permitan distinguir, aún, a la población de pacientes que no se benefician de esta intervención, es una cuestión de extrema importancia y no parece claro que el desarrollo del fármaco esté diseñado para ahondar en la misma.

Los hallazgos de actividad en tumores con baja expresión de Her-2 ha abierto un área de desarrollo que, si bien es esperanzadora, también genera cuestiones sobre los biomarcadores de utilidad.

Adicionalmente, como cada vez que se cambia el estándar en alguna línea temprana de tratamiento de cualquier enfermedad, se generan una serie de cuestiones sobre el algoritmo de terapias tras la progresión a la nueva intervención. Así, la utilidad de TDM-1 a la progresión a Enhertu, cuando ambos fármacos, por más que sus resultados de eficacia sean diversos, guardan tanta similitud estructural, es una cuestión sin resolver.

La caracterización de criterios claros para la selección de las pacientes en riesgo de neumonitis intersticial esta lejos, asimismo, de ser una cuestión clara o resuelta de cara al manejo clínico; y es esencial para la correcta utilización de Enhertu.

6. Conclusiones

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) ha demostrado de manera robusta y en base a una innovación estructural farmacológica bien justificada, una actividad comparativa netamente mejorada respecto al estándar, en lo que toca a las respuestas y control de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama avanzado, Her-2 positivo, con buena situación funcional, sin metástasis cerebrales activas, tras tratamiento con un regimen basado en trastuzumab y taxano para enfermedad metastásica.

Si bien bien nos faltan datos definitivos sobre la magnitud del cambio que esta intervención produce en el pronóstico global de la enfermedad frente a las alternativas terapéuticas, trastuzumab deruxtecan parece la opción terapéutica con mayor actividad para estas pacientes.

Trastuzumab deruxtecan requiere para su uso, una precaución especial con el riesgo de neumonitis farmacológica descartando para su tratamiento con este fármaco a pacientes en riesgo y haciéndose necesaria la monitorización preventiva de signos clínicos de esta condición.

Dada la evidencia de mejora frente a las alternativas terapéuticas estándares en esta indicación parece recomendable garantizar el acceso al fármaco a las pacientes con cáncer de mama avanzado, Her-2 positivo, con buena situación funcional, sin metástasis cerebrales activas y que hayan recibido una primera línea estándar en esta situación [taxano (si no está contraindicado) + trastuzumab +/- pertuzumab]

7.Recomendaciones finales

- Seleccionar adecuadamente a las pacientes en base a la ausencia de metástasis cerebrales activas sintomáticas que exijan tratamiento.
- Excluir a pacientes con antecedentes de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial.
- Monitorizar la aparición de síntomas de enfermedad pulmonar intersticial.
- Generar una base de datos nacional que recoja de manera sistemática los datos de eficacia y toxicidad de este fármaco tras su autorización dado el carácter condicional de la misma.

8. Bibliografía

1. SEOM, Las cifras del cáncer en España. 2022.
2. Albanell-Mestres, J., et al., Defining the optimal sequence for the systemic treatment of metastatic breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 2017. 19(2): p. 149-161.
3. Harbeck, N., et al., Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 2019. 5(1): p. 66.
4. Cadavid, A., et al., PDG3 Management of Metastatic Breast Cancer in Real-World Clinical Practice: Relevance of Targeted Therapy with Treatment Outcomes. *Value in Health*, 2020. 23: p. S521.
5. Gradishar, W.J., et al., Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2020. 18(4): p. 452-478.
6. López-Muñiz, J.C., et al., SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology*, 2019. 21(1): p. 31-45.
7. Cardoso, F., et al., 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*, 2020. 31(12): p. 1623-1649.
8. European Medicines Agency (EMA), Enhertu EPAR. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu>
9. Martínez C, C.A., Casado D, González M, Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico... ¿Gasto farmacéutico o inversión en salud? 8º Tendiendo Puentes. 24-27 de Noviembre 2020, 2020.
10. Baeyens-Fernández, J.A., et al., Trends in incidence, mortality and survival in women with breast cancer from 1985 to 2012 in Granada, Spain: a population-based study. *BMC cancer*, 2018. 18(1): p. 1-14.
11. Cameron D, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist*. 2010;15(9):924-34.
12. Murthy RK et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):597-609.
13. Saura C, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 20;38(27):3138-3149.
14. Modi, S., et al., Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020. 382(7): p. 610-621.
15. Modi, S, et al. Updated results from DESTINY-breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2 positive breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020. Abstract PD3-06.
16. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, Kim MH, Tseng LM, Petry V, Chung CF, Iwata H, Hamilton E, Curigliano G, Xu B, Huang CS, Kim JH, Chiu JWY, Pedrini JL, Lee C, Liu Y, Cathcart J, Bako E, Verma S, Hurvitz SA; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1143-1154. doi: 10.1056/NEJMoa2115022.
17. Ogita Y et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res*. 2016 Oct 15;22(20):5097-5108.
18. Ogita Y et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci*. 2016 Jul;107(7):1039-46.
19. Doi T et al Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1512-1522.
20. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, Tsurutani J, Ueno NT, Prat A, Chae YS, Lee KS, Niikura N, Park YH, Xu B, Wang X, Gil-Gil M, Li W, Pierga JY, Im SA, Moore HCF, Rugo HS, Yerushalmi R, Zagouri F, Gombos A, Kim SB, Liu Q, Luo T, Saura C, Schmid P, Sun T, Gambhire D, Yung L, Wang Y, Singh J, Vitazka P, Meinhardt G, Harbeck N, Cameron DA;

- DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 7;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690. Epub 2022 Jun 5.
21. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, Krop IE, Blackwell K, Hoersch S, Xu J, Green M, Gianni L. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):732-742. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30312-1. Epub 2017 May 16. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Aug;18(8):e433. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):e667.
 22. Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, Saura C, De Laurentiis M, Kim SB, Im SA, Wang Y, Salgado R, Mani A, Shah J, Lambertini C, Liu H, de Haas SL, Patre M, Loi S. Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1283-1295.
 23. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2021.
 24. SEOM. Informe de evaluación de fármacos: TDM-1. 2020.
 25. GEICAM. Proyecto El Álamo III. Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales españoles del grupo GEICAM. 2014 (www.geicam.org)
 26. Martin M, López- Tarruella S Emerging Therapeutic Options for Her-2 Positive Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016.
 27. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, Castro G Jr, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Al-Sakaff N, Lauer S, McFadden E, Leyland-Jones B, Bell R, Dowsett M, Jackisch C; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32616-2. Epub 2017 Feb 17. Erratum in: *Lancet*. 2019 Mar 16;393(10176):1100.

9. Declaración de conflicto de intereses

El autor de este informe ha recibido apoyo para viaje a un congreso por parte de la alianza Daichi-Sankyo/AstraZeneca. Asimismo, ha participado en varias iniciativas y foros de discusión académicos sobre el manejo de la enfermedad Her-2 positiva metastásica.