

1. TÍTULO

Informe de evaluación de la indicación de Trastuzumab deruxtecan (ENHERTU®) en el adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2-positivo avanzado (Ensayo Clínico DESTINY-Gastric04).

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.:

- a) Nombre del fármaco (genérico y comercial): Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®).
- b) Indicación: Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) 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 línea previa de tratamiento con trastuzumab.
- c) Dosificación: La dosis recomendada es de 6,4 mg/kg administrada como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta presentar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado como una perfusión intravenosa de 90 minutos. Si la perfusión es bien tolerada, las dosis siguientes se pueden administrar como perfusiones de 30 minutos. Se deben de administrar antieméticos profilácticos debido a su riesgo emetógeno.
- d) Biomarcadores predictivos para la selección de pacientes: adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2-positivo, según determinación por técnicas inmunohistoquímicas (IHC) +/- amplificación por hibridación in situ (ISH). Se considera HER2-positivo si IHC 3+, o 2+ con ISH-positivo. Si es posible, se recomienda la determinación en re-biopsia hecha a la progresión de la primera línea.
- e) Aprobación EMA, con nivel de evidencia-recomendación IA, con score 4 en la escala de beneficio clínico ESMO-MCBS v2.0 (beneficio sustancial).

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Noviembre 2025.

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) representa el quinto tumor más frecuente a nivel mundial y la quinta causa de muerte por cáncer, hecho que traduce una letalidad considerable(1). Existe una variación geográfica importante, en nuestro medio se sitúa como causa nº 12 en incidencia, según el informe SEOM *Las cifras del cáncer en España 2025*. Por otra parte, el cáncer de la unión gastroesofágica (CUGE) es un tumor raro, aunque frecuentemente letal. Datos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados (SEER) de Estados Unidos muestran una disminución en la incidencia global del cáncer gástrico en los últimos 10 años, al contrario que pasa con el CUGE(2). Aunque el cáncer gástrico ha sido históricamente estudiado como una única entidad, se puede clasificar en dos tipos tumorales según situación anatómica (proximal y distal), seis subtipos histológicos y cuatro subtipos moleculares(3). Estas diferencias se sustentan en una carcinogénesis secundaria a diferentes factores de riesgo, así como en las características intrínsecas a cada individuo. Los factores de riesgo que contribuyen al cáncer gástrico proximal serían comparables a las del CUGE, y por ello ambos tipos tumorales comparten similitudes desde un punto de vista molecular.

El pronóstico de los pacientes con CG/CUGE avanzado es pobre, con una supervivencia de aproximadamente un 5-7% a los 5 años(4–6). Dadas las diferencias moleculares, el tratamiento de la enfermedad avanzada considera en primer lugar la expresión de la proteína HER2, y divide a los pacientes en HER2-positivo vs. HER2-negativo. Debe también tenerse en cuenta la posible pérdida de expresión de las proteínas del sistema de reparación de errores de emparejamiento (MMR), la co-expresión del punto de control inmunológico PD-L1, y la de la proteína Claudina 18.2 (CLDN18.2).

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(7,8). Se encuentra sobreexpresado en casos de CG/CUGE, lo cual podría resultar en tumores con mayor capacidad proliferativa e invasora. 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.

Primera línea de tratamiento para pacientes con CG/CUGE HER2-positivo

En aquellos casos HER2-positivo, el primer tratamiento de elección se basa en un doblete de platino y fluoropirimidina más el anticuerpo específico trastuzumab (**estudio fase 3 TOGA**)(9). Las guías ESMO además aconsejan añadir inmunoterapia con Pembrolizumab, en los casos de co-expresión de HER2 y PD-L1 (**estudio fase 3 KEYNOTE-811**)(10). A la progresión a esta primera línea de tratamiento, y dada la heterogeneidad del CG/CUGE, se aconseja la re-biopsia(11). La progresión puede deberse a la pérdida de expresión tumoral de HER2 (teoría de la evolución clonal tumoral) o a la aparición de mecanismos de resistencia primaria o secundaria(12).

En el estudio TOGA, la mediana (m)SLP fue de 6.7 meses en el grupo de trastuzumab vs. 5.5 meses en el grupo control (HR 0.71, p 0.0002). En el post-hoc análisis de los pacientes HER2-positivos del estudio TOGA, y la mSG fue de 16.0 meses en el grupo con

trastuzumab vs. 11.8 meses en el grupo control (HR 0.65). En el análisis final del estudio KEYNOTE-811, y considerando los casos HER2 positivos y PD-L1 CPS ≥ 1 , la mPFS fue de 10.9 meses en el grupo de pembrolizumab/trastuzumab vs. 7.3 meses en el grupo de trastuzumab (HR 0.72); la mSG fue de 20.1 meses en el grupo de pembrolizumab/trastuzumab vs 15.7 meses en el grupo de trastuzumab (HR 0.79). Los resultados de ambos estudios son consistentes y demuestran eficacia “on target” (Fig.1A).

Segunda línea de tratamiento para pacientes con CG/CUGE HER2-positivo

Aproximadamente la mitad de los pacientes con CG/CUGE son candidatos a recibir un tratamiento de segunda línea. Actualmente, la segunda línea disponible para pacientes con CG/CUGE, independiente del biomarcador, debe realizarse con quimioterapia basada en taxanos o irinotecan, siendo la mejor opción la combinación de paclitaxel y ramucirumab, en base al **estudio fase 3 RAINBOW**(13). En este estudio, la mSLP fue de 4.4 meses en el grupo experimental (paclitaxel-ramucirumab) vs. 2.9 meses en el grupo control (paclitaxel), HR 0.63, $p < 0.0001$. La mSG fue de 9.6 meses en el grupo experimental vs. 7.4 meses en el grupo control (HR 0.80, $p 0.017$). Este pronóstico mejora en el caso de los pacientes afectos de CG/CUGE HER2-positivo, gracias a la posibilidad de recibir tratamiento mediante una estrategia de precisión. El estudio fase 3 DESTINY-Gastric04 demuestra cómo la terapia dirigida con Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) mejora la supervivencia de los pacientes, frente hasta el entonces estándar paclitaxel-ramucirumab(14), por lo que supone la terapia de elección según guías ESMO(4) (Fig.1B).

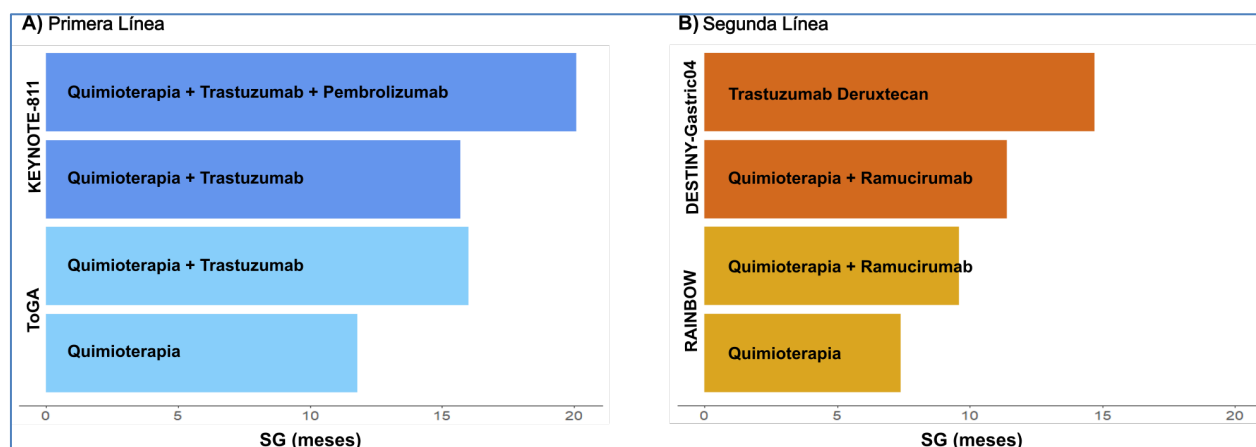


Figura 1. Supervivencia Global (SG) de los pacientes con CG/CUGE HER2-positivo, en primera línea (1A) y segunda línea (1B) de tratamiento, según los estudios pivotaes TOGA, KEYNOTE-811, RAINBOW y DESTINY-Gastric04.

La SG de los brazos de “quimioterapia + trastuzumab” de los estudios de primera línea TOGA y KEYNOTE-811 es similar, hecho que da consistencia al estudio KEYNOTE-811, y por lo que se valora el beneficio de añadir pembrolizumab en estos pacientes.

Las diferencias en SG entre los dos brazos “quimioterapia + ramucirumab” de los estudios de segunda línea RAINBOW y DESTINY-Gastric04 se deben en parte a que más del 25% de los pacientes del brazo control del DESTINY-Gastric04 fueron tratados con T-DXd a la progresión del estudio.

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(15) 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 FcγRIIIa y C1q del complemento. En base a las evidencias disponibles, T-DXd puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

La eficacia de T-DXd en el tratamiento de pacientes adultos con CG/CUGE HER2-positivo avanzado que han recibido al menos una pauta previa con trastuzumab se basa en los resultados finales del **estudio fase 3 DESTINY-Gastric04**(14), que demuestra cómo el tratamiento con T-DXd es más eficaz que el hasta ahora estándar paclitaxel-ramucirumab en todos los términos de eficacia (SG, SLP, TRO). La mSLP fue de 6.7 meses en el grupo de T-DXd vs. 5.6 meses en el grupo control (HR 0.74, p 0.007). La mSG de los pacientes tratados con T-DXd alcanzó los 14.7 meses, vs. los 11.4 meses del grupo control (HR 0.55, p 0.004) (Fig. 1B). Los resultados de este estudio son consistentes con los previamente publicados en los **estudios fase 2 DESTINY-Gastric02 y DESTINY-Gastric01**(16,17).

En España, T-DXd está actualmente autorizado y con financiación expresa en el contexto del cáncer de mama, tanto para el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo (en 2ª línea) como para el tratamiento del cáncer de mama HER2-low (en 2ª línea). La eficacia de T-DXd en HER2-low se basa en el efecto *bystandar*, la capacidad de este fármaco para destruir no sólo las células tumorales HER2-positivas sino también las células tumorales vecinas que no expresan HER2 en su superficie. El efecto *bystandard* es secundario tanto al *linker* del T-DXd, capaz de activar las proteasas extracelulares, como al efecto altamente destructivo de la topoisomerasa DXd, dado la que induce muerte celular inmunogénica(18). Este efecto es trascendental en el contexto del CG/CUGE, teniendo en cuenta su heterogeneidad tumoral.

5. EFICACIA

El estudio fase 3 DESTINY-Gastric04 es un estudio fase 3 internacional, abierto, randomizado, dirigido a pacientes afectos de CG/CUGE HER2-positivo que habían progresado a una primera línea de quimioterapia y trastuzumab. Este estudio demuestra la superioridad de T-DXd frente al estándar de tratamiento previo en términos de SG. Esta eficacia se demuestra también en todos los demás términos de eficacia tales como SLP y TRO. La toxicidad reportada es aceptable, y consistente con los anteriores datos de toxicidad reportados en otros estudios.

Criterios de inclusión

Pacientes con CG/CUGE HER2-positivo, status tras progresión a primera línea con quimioterapia y trastuzumab. Determinación de HER2 central en la re-biopsia, es decir, nueva biopsia tumoral obtenida tras la progresión a la primera línea de tratamiento.

Los demás criterios de inclusión/exclusión fueron acorde a un estudio de estas características. Se excluyeron expresamente a pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis, consistente con la toxicidad del fármaco. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previa inclusión en el estudio.

Tratamientos de estudio

Los pacientes fueron aleatorizados con una ratio 1:1 a recibir T-DXd intravenoso (6.4 mg/kg en el día 1, ciclos de 21 días) vs. paclitaxel (80 mg/m² días 1, 8 y 15) + ramucirumab (8mg/kg días 1 y 15, ciclos de 28 días).

La aleatorización se estratificó en función del estado de HER2 (IHC 3+ vs. IHC2+/ISH positivo), de la región geográfica [Asia (excluyendo China) vs. Europa oeste vs. China-resto del mundo], y del tiempo a la progresión durante la primera línea de tratamiento (<6 meses vs. ≥ 6 meses).

El tratamiento se administró de forma continuada hasta progresión de la enfermedad, retirada del consentimiento informado por parte del paciente, decisión del médico responsable, o toxicidad inaceptable.

Objetivos principales y secundarios, seguridad y análisis estadísticos

El objetivo principal fue la SG. Los objetivos secundarios incluyeron la SLP, la TRO, la tasa de control de la enfermedad y la duración de la respuesta. También se analizaron objetivos exploratorios, incluyendo calidad de vida y análisis de subgrupos.

Los efectos adversos (EA) se gradaron acorde a los Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0. Se consideraron EA de especial interés la enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis y la disfunción ventricular, que fueron evaluados por un comité independiente.

El análisis de eficacia primaria (SG entre ambos grupos) se basó en una prueba de rango logarítmico estratificada (factores de estratificación arriba descritos) a un nivel de significación bilateral global de 0.05. Se planificó un análisis intermedio preespecificado tras la finalización del reclutamiento y la documentación de aproximadamente 237 fallecimientos (70% del total). El análisis final se planificó tras aproximadamente 339 fallecimientos, aunque se planificó como solamente necesario si no se observaba ninguna diferencia significativa en la SG del análisis intermedio. Para controlar la multiplicidad debida a la evaluación de múltiples variables de valoración, la variable principal (SG) y las variables secundarias SLP y TRO se evaluaron jerárquicamente.

Resultados

El análisis publicado(14), con *data-cutoff* el 24 octubre 2024, corresponde al primer análisis intermedio pre-especificado. En este análisis intermedio se logra demostrar la superioridad para la SG, por lo que se convierte en el análisis principal del estudio.

Tras evaluación central de HER2 y de los criterios de inclusión, se incluyeron 494 pacientes (Mayo 2021 – Octubre 2024). Los pacientes fueron aleatorizados al brazo de T-DXd (246 pacientes) vs. al brazo de paclitaxel-ramucirumab (248 pacientes). Las características demográficas y clínicas están bien balanceadas (Tabla 1). La mayoría de pacientes presentan expresión de HER2 por IHC 3+ ($\geq 80\%$), aproximadamente el 75% de habían progresado tras ≥ 6 meses de tratamiento de primera línea. Algo $>$ del 50% de los pacientes son de raza europea. A destacar que se incluyó un 6-7% de pacientes con metástasis a nivel del sistema nervioso central (SNC).

En la fecha del presente análisis (data-cutoff 24 octubre 2024), aproximadamente un 20% de los pacientes en cada brazo todavía continuaban en tratamiento.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*		
Characteristic	Trastuzumab Deruxtecan (N= 246)	Ramucirumab + Paclitaxel (N= 248)
Age		
Median (range) — yr†	63.2 (21.1–84.1)	64.3 (31.9–87.0)
Distribution — no. (%)		
<65 yr	140 (56.9)	130 (52.4)
≥65 yr	106 (43.1)	118 (47.6)
Male sex — no. (%)	187 (76.0)	205 (82.7)
Race — no. (%)‡		
White	116 (47.2)	130 (52.4)
Black	0	2 (0.8)
Asian	101 (41.1)	97 (39.1)
Other	28 (11.4)	19 (7.7)
Multiple	1 (0.4)	0
Primary tumor location — no. (%)		
Stomach	153 (62.2)	149 (60.1)
Gastroesophageal junction	93 (37.8)	99 (39.9)
ECOG performance-status score — no. (%)§		
0	97 (39.4)	88 (35.5)
1	148 (60.2)	158 (63.7)
2	1 (0.4)	1 (0.4)
Missing data	0	1 (0.4)
Geographic region, as a stratification factor — no. (%)¶		
Asia, excluding mainland China	57 (23.2)	60 (24.2)
Western Europe	140 (56.9)	139 (56.0)
Mainland China or rest of world	49 (19.9)	49 (19.8)
Region — no. (%)		
Asia, including mainland China	97 (39.4)	95 (38.3)
Europe	123 (50.0)	140 (56.5)
Rest of world	26 (10.6)	13 (5.2)
HER2 status — no. (%)**		
IHC 2+ and ISH-positive	39 (15.9)	40 (16.1)
IHC 3+	207 (84.1)	208 (83.9)
Time to progression during first-line therapy — no. (%)		
<6 mo	61 (24.8)	61 (24.6)
≥6 mo	185 (75.2)	187 (75.4)

Table 1. (Continued.)		
Characteristic	Trastuzumab Deruxtecan (N= 246)	Ramucirumab + Paclitaxel (N= 248)
No. of metastatic sites — no. (%)		
<2	73 (29.7)	75 (30.2)
≥2	173 (70.3)	173 (69.8)
Liver metastases — no. (%)	147 (59.8)	158 (63.7)
Brain metastases — no. (%)	16 (6.5)	18 (7.3)
Previous treatment with an immune checkpoint inhibitor — no. (%)	39 (15.9)	38 (15.3)

Tabla 1. Principales características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el ensayo fase 3 DESTINY-Gastric04.

Eficacia

En la fecha del análisis, un 50.4% (n=124) de pacientes del brazo de T-DXd y un 57.3% (n=142) de pacientes del brazo de paclitaxel-ramucirumab habían fallecido. La duración de la mediana de seguimiento para este análisis fue de 16.8 meses [intervalo de confianza (IC) del 95%: 14.0-20.0] en el brazo de T-DXd y de 14.4 meses (IC 95%: 13.1-19.7).

La SG fue significativamente superior en el brazo de T-DXd vs. brazo de paclitaxel-ramucirumab [**mSG 14.7 meses (CI 95%: 12.1-16.6) vs. 11.4 (IC 95%: 9.9-15.5)**]; **ratio de riesgo de muerte (HR) de 0.70 (IC 95%: 0.55-0.90), p 0.004 (Fig. 2A)**. Este hallazgo cruza el límite O'Brien-Fleming pre-establecido en el análisis estadístico (< 0.0228).

La SG estimada a los 6 meses fue del 83.5% en el brazo de T-DXd vs. 74.4% en el brazo de paclitaxel-ramucirumab. **La SG estimada a los 12 meses fue del 57.6% en el brazo de T-DXd vs. 48.9% en el brazo de paclitaxel-ramucirumab.** La SG estimada a los 24 meses fue del 29.0% en el brazo de T-DXd vs. 13.9% en el brazo de paclitaxel-ramucirumab.

La SLP fue también significativamente superior en el brazo de T-DXd vs. brazo de paclitaxel-ramucirumab [mSLP 6.7 meses (CI 95%: 5.6-7.1) vs. 5.6 (IC 95%: 4.9-5.8)]; HR de 0.74 (IC 95%: 0.59-0.92), p 0.007 (Fig. 2B). Este hallazgo cruza el límite O'Brien-Fleming pre-establecido en el análisis estadístico (< 0.0185).

La TRO fue del 44.3% (IC 95%: 37.8-50.9) en el brazo de T-DXd vs. 29.1% (IC 95%: 23.4-35.5) en el brazo de paclitaxel-ramucirumab. La mediana de la duración de la respuesta fue de 7.4 meses (IC 95%: 5.7-10.2) en el brazo de T-DXd vs. 5.3 meses (IC 95%: 4.1-5.7) en el brazo de paclitaxel-ramucirumab (Fig. 2C).

Dado el todavía corto seguimiento del estudio, los análisis de subgrupos son todavía preliminares y no podemos establecer conclusiones maduras. De todas formas, en todos los casos, la mediana de beneficio beneficia al brazo de tratamiento con T-DXd (Fig. 3).

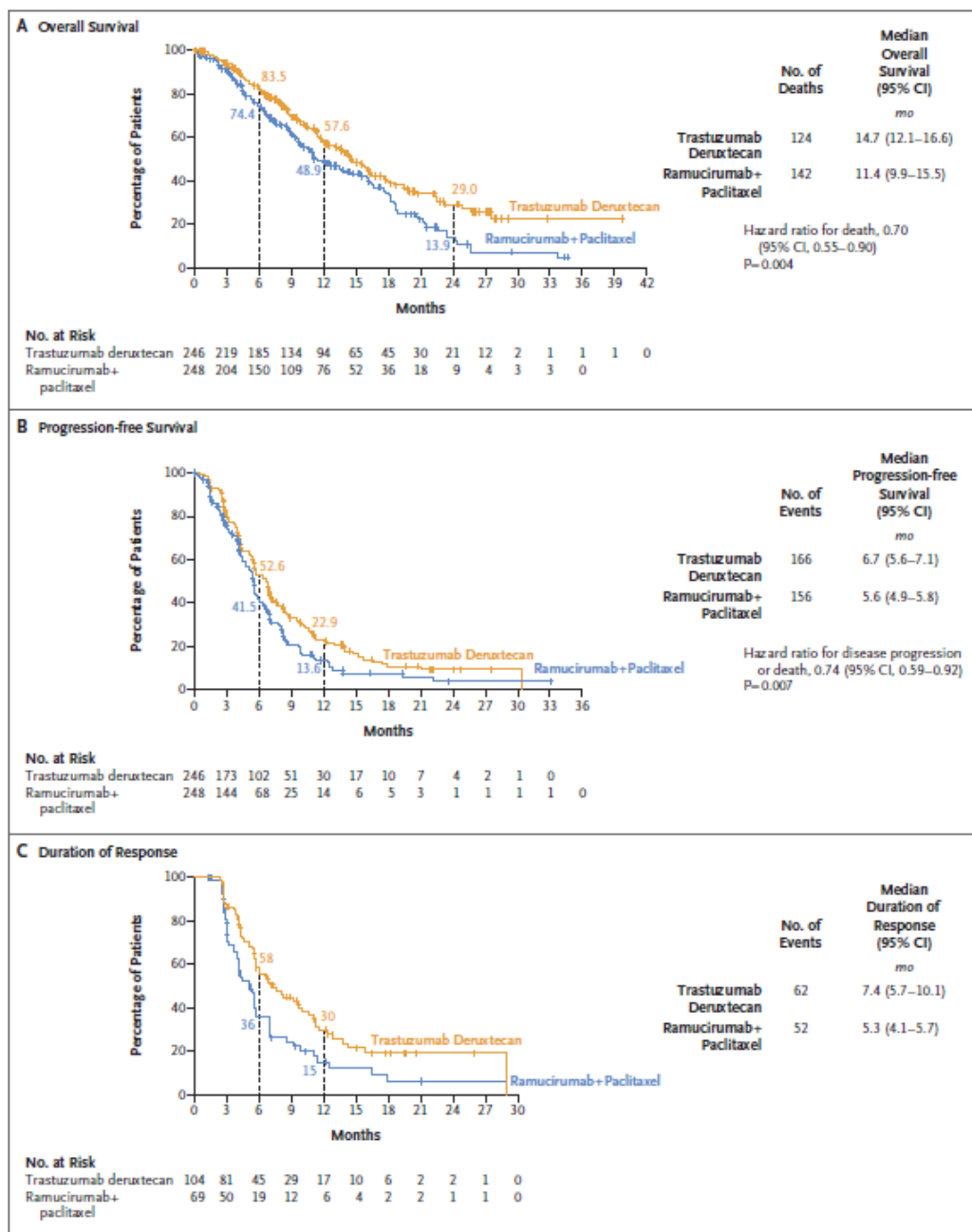


Figura 2. Supervivencia Global (SG), Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y duración de la respuesta de los pacientes tratados en el ensayo fase 3 DESTINY-Gastric04.

Eficacia según terapias subsecuentes

Al acabar el tratamiento del estudio, el 51.2% (n=126) de pacientes del brazo de T-DXd y el 47.6% (n=118) de pacientes del brazo de paclitaxel-ramucirumab habían recibido una terapia posterior (terapia de 3ª línea). El 25.8% de los pacientes que habían recibido paclitaxel-ramucirumab dentro del ensayo DESTINY-Gastric04 recibieron T-DXd como tratamiento de 3ª línea. Este hecho ha podido impactar negativamente en los resultados del estudio DESTINY-Gastric04. De hecho, se reporta un **análisis del modelo de tiempo de fallo estructural que preserva la supervivencia** ajustándola a aquellos pacientes que reciben una 3ª línea con anticuerpos conjugados anti-HER2 (en ambos brazos). **La mediana estimada de SG es muy superior en los pacientes del brazo de T-DXd vs. los del brazo de paclitaxel ramucirumab: mSG no estimable (NE) (IC 95%: 18.8-NE) vs. 15.5 (IC 95%: 10.8-NE) meses, respectivamente, con una HR 0.64.**

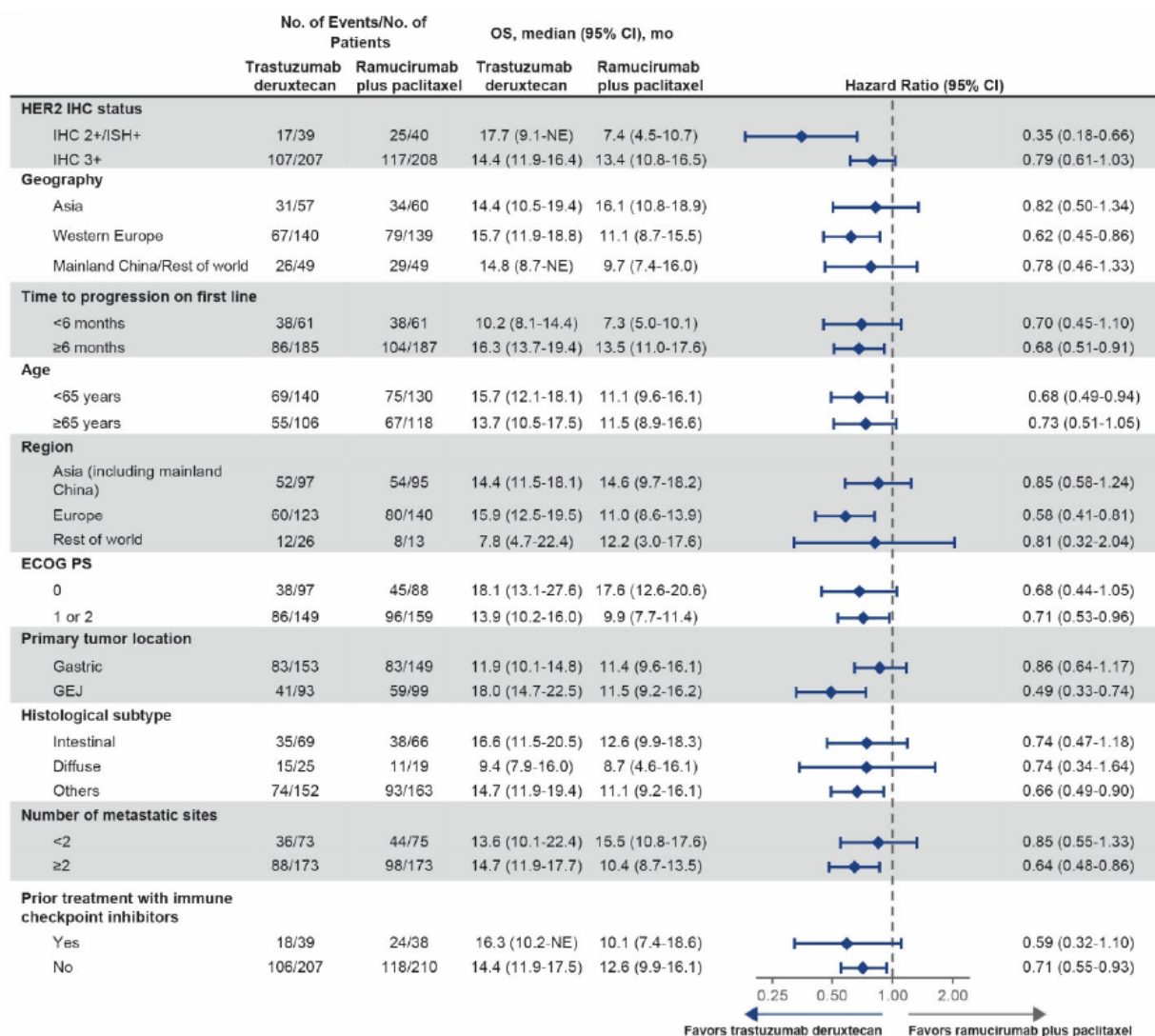


Figura 3. Análisis de subgrupos para la Supervivencia Global (SG).

Calidad de vida

Los cuestionarios de calidad de vida que completaron los pacientes reflejaron que la calidad de vida se mantuvo durante todo el curso de tratamiento de forma similar en ambos brazos (escala analógica visual *EuroQol 5-Dimension 5-Level* y escala *Functional Assessment of Cancer Therapy–Gastric subscale*).

Limitaciones del estudio

Los resultados del presente estudio podrían verse limitados por el hecho de ser un estudio aleatorizado abierto (no ciego). Este hecho se debe a que los tratamientos evaluados se administran de forma diferente: T-DXd se administra en ciclos de 21 días, mientras que el paclitaxel-ramucirumab se administra en ciclos de 28 días. Por otro lado, aunque se requería confirmar la positividad de HER2 en una re-biopsia, el resultado podría no ser siempre cierto dada la heterogeneidad tumoral de este tipo de cáncer. Por último, los resultados de eficacia de determinados subgrupos con un número de pacientes pequeños (por ejemplo, región geográfica “Asia”) debe considerarse de forma prudente, precisamente porque podría verse sesgado por el insuficiente número de pacientes.

Fuentes secundarias de evidencia

Los resultados del presente estudio fase 3 DESTINY-Gastric04 son coherentes con los previamente descritos en el estudio aleatorizado fase 2 DESTINY-Gastric01 (en población asiática) y en el estudio fase 2 DESTINY-Gastric02 (en población europea). En conjunto, los resultados apoyan y dan solidez a la magnitud de beneficio del tratamiento con T-DXd en el contexto del CG/CUGE refractario a primera línea.

6. SEGURIDAD

La mediana de duración del tratamiento fue de 5.4 meses (rango, 0.7-30.3) en el brazo de T-DXd y de 4.6 meses (rango, 0.9-34.9) en el brazo de paclitaxel-ramucirumab. Se incluyen en el análisis de seguridad 244 pacientes del brazo de T-DXd y 233 pacientes del brazo de paclitaxel-ramucirumab, lo que corresponde al 99.1% y al 93.9% de los pacientes incluidos, respectivamente.

Fueron reportados un 93.0% y un 91.4% de efectos adversos en los brazos de T-DXd y paclitaxel-ramucirumab, respectivamente. Fueron reportados un 18.4% y un 17.6% de efectos adversos serios relacionados con el fármaco en los brazos de T-DXd y paclitaxel-ramucirumab, respectivamente. En cuanto a los efectos adversos grado ≥ 3 relacionados, ocurrieron en un 50.5% y en un 54.1% de los casos, respectivamente. Los efectos adversos grado ≥ 3 relacionados más frecuentes (ocurridos en $\geq 10\%$ de los pacientes, independiente del brazo de tratamiento) fueron la neutropenia, la anemia y la leucopenia (Tabla 2).

Los efectos adversos se relacionaron con la discontinuación del tratamiento en el 11.5% de los pacientes tratados en el brazo de T-DXd y en el 13.3% de los pacientes tratados con paclitaxel-ramucirumab; y se produjeron un 31.1% y un 36.1% de reducciones de dosis, respectivamente. Los efectos adversos se relacionaron con la interrupción de dosis

en un 38.5% y en un 51.1%, respectivamente. Los efectos adversos relacionados asociados con la muerte se reportan en un 1.6% (n=4) y en un 0.9% (n=2) de los pacientes del brazo de T-DXd y de paclitaxel-ramucirumab, respectivamente.

Los efectos adversos de especial interés, la enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis y la disfunción ventricular, fueron evaluados por comité independiente. El efecto adverso “enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis” ocurrió en el 13.9% (n=34) de los pacientes tratados con T-DXd y en el 1.3% (n=3) de los pacientes tratados con paclitaxel-ramucirumab. En el primer caso, la mayoría fueron grados 1-2, y sólo un paciente hizo un grado 3. El efecto adverso “disfunción ventricular” ocurrió en el 2.5% (n=6) de los pacientes tratados con T-DXd y en el 1.7% (n=4) de los pacientes tratados con paclitaxel-ramucirumab.

Event	Trastuzumab Deruxtecan (N=244)		Ramucirumab + Paclitaxel (N=233)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients with event (percent)</i>			
Any drug-related adverse event	227 (93.0)	122 (50.0)	213 (91.4)	126 (54.1)
Fatigue†	117 (48.0)	17 (7.0)	88 (37.8)	6 (2.6)
Neutropenia‡	117 (48.0)	70 (28.7)	114 (48.9)	83 (35.6)
Nausea	108 (44.3)	12 (4.9)	33 (14.2)	0
Anemia§	76 (31.1)	34 (13.9)	77 (33.0)	32 (13.7)
Decreased appetite	71 (29.1)	5 (2.0)	42 (18.0)	3 (1.3)
Leukopenia¶	65 (26.6)	18 (7.4)	52 (22.3)	29 (12.4)
Thrombocytopenia	65 (26.6)	21 (8.6)	32 (13.7)	7 (3.0)
Diarrhea	63 (25.8)	3 (1.2)	47 (20.2)	5 (2.1)
Alopecia	59 (24.2)	0	62 (26.6)	0
Aminotransferase level increased**	53 (21.7)	5 (2.0)	22 (9.4)	1 (0.4)
Vomiting	49 (20.1)	7 (2.9)	16 (6.9)	1 (0.4)
Interstitial lung disease or pneumonitis††	34 (13.9)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)
Weight decreased	27 (11.1)	3 (1.2)	9 (3.9)	1 (0.4)
Constipation	26 (10.7)	0	12 (5.2)	0
Lymphopenia‡‡	25 (10.2)	5 (2.0)	13 (5.6)	3 (1.3)
Stomatitis§§	12 (4.9)	1 (0.4)	33 (14.2)	1 (0.4)
Neuropathy¶¶	6 (2.5)	0	68 (29.2)	8 (3.4)
Epistaxis	4 (1.6)	0	30 (12.9)	1 (0.4)
Hypertension	1 (0.4)	0	36 (15.5)	19 (8.2)

Tabla 2. Principales efectos adversos relacionados.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Aprobaciones por agencias reguladoras (EMA y FDA)

T-DXd está aprobado para pacientes con CG/CUGE HER2-positivo avanzado en progresión a terapia previa con trastuzumab.

Nivel de evidencia y grado de recomendación ESMO

Las guías ESMO actualizadas recomiendan el tratamiento de los pacientes HER2-positivos en progresión a una 1ª línea (basada en quimioterapia y trastuzumab) con una 2ª línea basada en T-DXd, con un **grado de recomendación IA**. Se aconseja corroborar el estado de HER2 a la progresión de la 1ª línea siempre que sea posible, mediante valoración sobre una nueva biopsia (re-biopsia).

Magnitud de beneficio clínico ESMO (MCBS):

Las guías ESMO actualizadas traducen la eficacia de T-DXd según el ensayo DESTINY-Gastric 04 en una magnitud de beneficio clínico **ESMO MCBS v2.0 score de 4** (beneficio sustancial).

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El pronóstico de los pacientes con CG/CUGE avanzado es pobre y las opciones terapéuticas escasas(4,6). El CG/CUGE es un tumor heterogéneo y a día de hoy el tratamiento sistémico incluye la quimioterapia y distintas terapias dirigidas/inmunoterapia en base a 4 biomarcadores moleculares (HER2, MMR, PD-L1 y CLDN18.2). El valor pronóstico de HER2 es controvertido, aunque es claramente un biomarcador predictivo de respuesta a terapias anti-HER2(11).

Para los pacientes HER2-positivos, el algoritmo terapéutico(4,6) en 1ª línea establece la necesidad de tratamiento con quimioterapia más el anticuerpo dirigido trastuzumab (+/- pembrolizumab, en función de la co-expresión de PD-L1, aunque esta indicación no está financiada en España. En la 2ª línea de tratamiento, el estudio fase 3 DESTINY-Gastric04(14) demuestra claramente cómo el tratamiento con el anticuerpo conjugado T-DXd mejora el pronóstico de estos pacientes, frente al hasta ahora estándar de tratamiento, paclitaxel-ramucirumab. En el contexto del CG/CUGE metastásico, la SLP es un surrogado validado de la SG(19), hecho que se corrobora en el estudio DESTINY-Gastric04. **La eficacia de T-DXd se demuestra tanto en SG** (objetivo primario del estudio), **como en todos los demás objetivos de eficacia secundarios** (SLP, TRO, duración de respuesta,...). El papel predictor de la tasa de respuesta objetiva y duración de la misma es más controvertido, pero considerando al CG/CUGE como uno de los tumores más sintomáticos, dada la localización del mismo y la rápida progresión, demostrar eficacia en términos de respuesta representa también un hito de gran importancia. En el estudio DESTINY-Gastric04, el tratamiento con T-DXd muestra un **perfil de toxicidad aceptable**, con una toxicidad consistente y en línea con la experiencia previa en otras indicaciones, y sin diferencias en cuanto al nivel de la calidad de vida de los pacientes.

Además, la eficacia no sólo se demuestra en términos de “medianas” de SG y de SLP, sino que también se reportan diferencias clínicamente muy significativas en cuanto a la tasa de largos supervivientes a 12 y 24 meses. A los 24 meses, por ejemplo, un 29% de los pacientes tratados con T-DXd están vivos, frente a un 13.9% de los pacientes tratados con paclitaxel-ramucirumab. Debe considerarse además que aproximadamente el 25% de los pacientes tratados con paclitaxel-ramucirumab durante el ensayo DESTINY-Gastric04, fueron posteriormente tratados con T-DXd (fuera del ensayo), hecho que impacta negativamente en la positividad del estudio. El análisis exploratorio que ajusta la supervivencia obviando este sesgo, demuestra un beneficio todavía mayor del tratamiento con T-DXd, con una HR 0.64.

Los resultados de este ensayo son coherentes con los de los ensayos previos, DESTINY-Gastric01 y 02(16,17), hecho que da consistencia a los mismos.

En un esfuerzo por mostrar la eficacia de T-DXd, y aunque las comparaciones entre ensayos deben analizarse con precaución, se han superpuesto las gráficas de SG y de SLP de los ensayos DESTINY-Gastric04 y RAINBOW (Fig. 4), en las que puede verse claramente el beneficio que ofrece el tratamiento con T-DXd.

Las diferencias en SG de los brazos de “quimioterapia-ramucirumab” entre los estudios DESTINY-Gastric04 y RAINBOW podrían deberse a:

- 1) Diferencias en cuanto a la población diana. En el estudio RAINBOW se incluyeron pacientes independiente de selección molecular, HER2-positivos y negativos. El papel de HER2 como factor pronóstico es controvertido, aunque la discusión es relativa a un efecto negativo vs. inexistente(20). Este hecho favorecería al brazo de “quimioterapia-ramucirumab” del estudio RAINBOW, por lo que este hecho no puede explicar dichas diferencias.
- 2) Diferencias en cuanto a los años de reclutamiento. Aunque actualmente se acepta como normal la tercera línea de tratamiento en un 25-50% de los casos, hace 10 años no se consideraba, y solamente el 40% de los pacientes podía acceder a una 2ª línea de tratamiento (21–23). Este hecho explicaría en parte la mayor SG de los pacientes del estudio DESTINY-Gastric04.
- 3) El tratamiento con T-DXd a la progresión. Algo más del 25% de los pacientes aleatorizados en el brazo control del estudio DESTINY-Gastric04 reciben tratamiento con T-DXd a la progresión del mismo. Este hecho explicaría la mayor SG de los pacientes del brazo “quimioterapia-ramucirumab” del estudio DESTINY-Gastric04, además de impactar negativamente en las diferencias de SG entre los dos brazos del mismo estudio. De hecho, el análisis exploratorio que ajusta la SG obviando este sesgo lo demuestra claramente.

Estas diferencias no se objetivan en cuanto a la SLP, hecho que da consistencia a lo expuesto previamente.

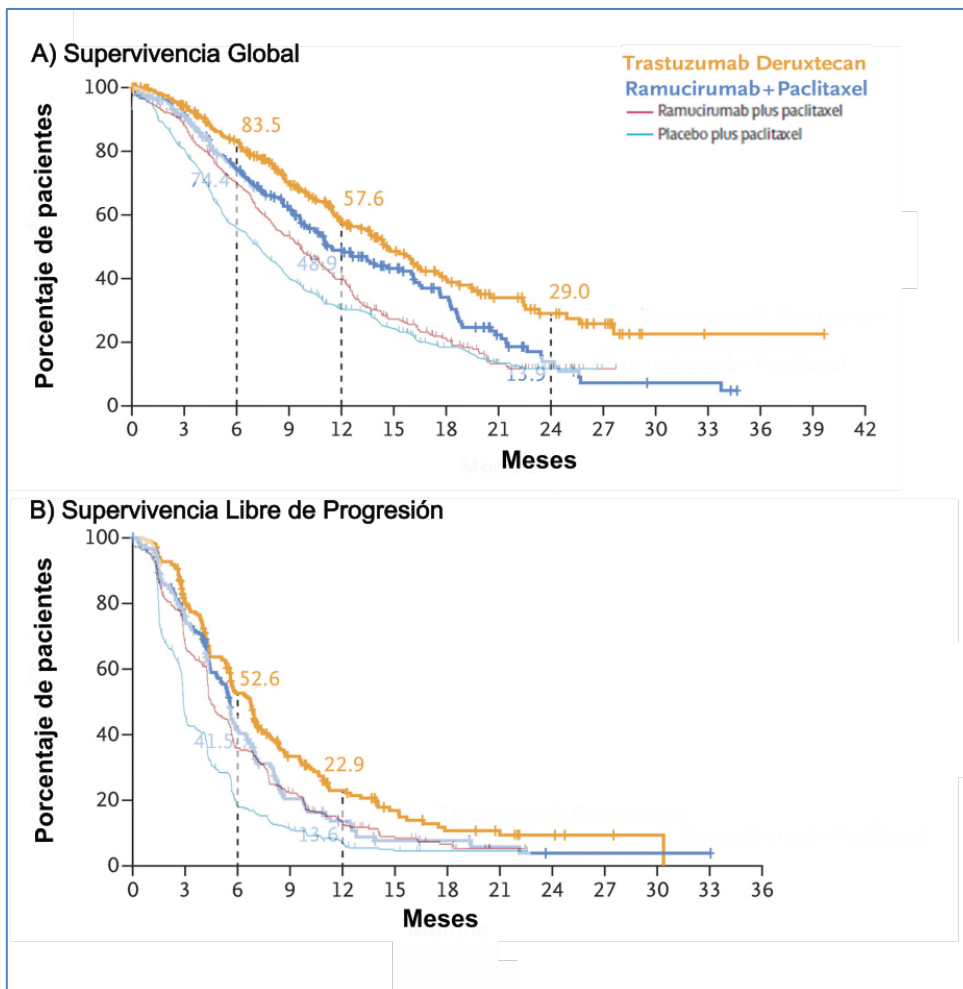


Figura 4. Superposición de las gráficas de Supervivencia Global (SG) y Supervivencia Libre de Progresión (SLP) de los ensayos DESTINY-Gastric04 y RAINBOW. Los porcentajes son relativos a las gráficas del estudio DESTINY-Gastric04. Para la SG, la credibilidad a partir de los 30 meses (DESTINY-Gastric04) y 21 meses (RAINBOW) es dudosa, dado que aplica a menos de 10 pacientes. Para la SLP, la credibilidad a partir de los 21 meses (DESTINY-Gastric04) y 18 meses (RAINBOW) es dudosa, dado que aplica a menos de 10 pacientes.

A los 12 meses, la SG de los pacientes tratados con T-DXd (DESTINY-Gastric04 brazo experimental) es del 57.6%, la de los pacientes tratados con paclitaxel-ramucirumab es del 48.9% (DESTINY-Gastric04 brazo control) o del 40% (RAINBOW brazo experimental), y la de los pacientes tratados con paclitaxel es del 30% (RAINBOW-brazo control).

A los 6 meses, la SLP de los pacientes tratados con T-DXd (DESTINY-Gastric04 brazo experimental) es del 52,6%, la de los pacientes tratados con paclitaxel-ramucirumab es del 41.5% (DESTINY-Gastric04 brazo control) o del 36% (RAINBOW brazo experimental), y la de los pacientes tratados con paclitaxel es del 17% (RAINBOW-brazo control).

RECOMENDACIÓN DE SEOM SOBRE EL USO DE TRASTUZUMAB DERUXTECAN TRAS EL ESTUDIO DESTINY-GASTRIC04:

En conclusión, en vista de la evidencia presentada, SEOM recomienda la administración de trastuzumab deruxtecan en los pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica HER2-positivo avanzado en progresión a primera línea con trastuzumab.

Para corroborar el estado de HER2 en el momento de la progresión se recomienda realizar una nueva biopsia (re-biopsia), siempre que sea posible.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229–63.
2. Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, Dorant E, van Den Brandt PA. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol*. 2000 Aug;29(4):645–54.
3. Cancer Genome Atlas Research Network, Analysis Working Group: Asan University, BC Cancer Agency, Brigham and Women's Hospital, Broad Institute, Brown University, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature*. 2017 Jan 12;541(7636):169–75.
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):1005–20.
5. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Oct;33(10):992–1004.
6. Rivera F, Longo F, Martín Richard M, Richart P, Alsina M, Carmona A, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (2023). *Clin Transl Oncol*. 2024 Nov;26(11):2826–40.
7. Wang HB, Liao XF, Zhang J. Clinicopathological factors associated with HER2-positive gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov 3;96(44):e8437.
8. Boku N. HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2014;17(1):1–12.
9. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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 Aug 28;376(9742):687–97.
10. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2023 Dec 9;402(10418):2197–208.
11. Alsina Maqueda M, Teijo Quintáns A, Cuatrecasas M, Fernández Aceñero MJ, Fernández Montes A, Gómez Martín C, et al. Biomarkers in gastroesophageal cancer 2025: an updated consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) and the Spanish Society of Pathology (SEAP). *Clin Transl Oncol*. 2025 Sep;27(9):3580–94.
12. Nakamura Y, Kawazoe A, Lordick F, Janjigian YY, Shitara K. Biomarker-targeted therapies for advanced-stage gastric and gastro-oesophageal junction cancers: an emerging paradigm. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Aug;18(8):473–87.
13. 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 - The Lancet Oncology [Internet]. [cited 2025 Jan 29]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70420-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70420-6/fulltext)

14. Shitara K, Van Cutsem E, Gümüş M, Lonardi S, de la Fouchardière C, Coutzac C, et al. Trastuzumab Deruxtecan or Ramucirumab plus Paclitaxel in Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2025 Jul 24;393(4):336–48.
15. Doi T, Shitara K, Naito Y, Shimomura A, Fujiwara Y, Yonemori K, 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. *The Lancet Oncology*. 2017 Nov 1;18(11):1512–22.
16. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2419–30.
17. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, Chau I, Park H, Siena S, et al. Trastuzumab deruxtecan 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 Jul;24(7):744–56.
18. Tsao LC, Wang JS, Ma X, Sodhi S, Ragusa JV, Liu B, et al. Effective extracellular payload release and immunomodulatory interactions govern the therapeutic effect of trastuzumab deruxtecan (T-DXd). *Nat Commun*. 2025 Apr 2;16(1):3167.
19. Oba K, Paoletti X, Bang YJ, Bouché O, Ducreux M, Michiels S, et al. Progression-free survival (PFS) as a surrogate endpoint for overall survival (OS) in advanced/recurrent gastric cancer (AGC) treatment: Individual-patient-data (IPD) based meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15_suppl):e16506–e16506.
20. Janjigian YY, Werner D, Pauligk C, Steinmetz K, Kelsen DP, Jäger E, et al. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis. *Annals of Oncology*. 2012 Oct 1;23(10):2656–62.
21. Hess LM, Michael D, Mytelka DS, Beyrer J, Liepa AM, Nicol S. Chemotherapy treatment patterns, costs, and outcomes of patients with gastric cancer in the United States: a retrospective analysis of electronic medical record (EMR) and administrative claims data. *Gastric Cancer*. 2016 Apr;19(2):607–15.
22. Fanotto V, Uccello M, Pecora I, Rimassa L, Leone F, Rosati G, et al. Outcomes of Advanced Gastric Cancer Patients Treated with at Least Three Lines of Systemic Chemotherapy. *Oncologist*. 2017 Dec;22(12):1463–9.
23. Cotes Sanchís A, Gallego J, Hernandez R, Arrazubi V, Custodio A, Cano JM, et al. Second-line treatment in advanced gastric cancer: Data from the Spanish AGAMENON registry. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235848.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

En los últimos cinco años:

- Asesoría científica (honorarios personales): Amgen, AstraZeneca, BeOne Medicines, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Jazz Pharmaceuticals, LEO Pharma, Merck Sharp & Dohme, Novartis.
- Ponente (honorarios personales): Astellas, AstraZeneca, BeOne Medicines, Bristol Myers Squibb, Jazz Pharmaceuticals and Merck Sharp & Dohme.