

INFORME SEOM

Ampliación indicación Trastuzumab Deruxtecán en cáncer de mama metastásico de baja expresión de Her-2. Estudio Destiny Breast 06

1. INFORME DE ACTUALIZACIÓN DE INDICACIÓN DE TRASTUZUMAB DERUXTECÁN (ENHERTU®) PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA IRRESECABLE O METASTÁSICO CON BAJA (HER2-LOW) O MUY BAJA EXPRESIÓN DE HER2 (HER2-ULTRALOW). INDICACIÓN EN POBLACIÓN QUE HA RECIBIDO AL MENOS UN TRATAMIENTO DE BASE HORMONAL EN EL CONTEXTO METASTÁSICO, NO HA RECIBIDO QUIMIOTERAPIA PREVIA Y NO ES CANDIDATA A UNA NUEVA TERAPIA HORMONAL COMO TRATAMIENTO DE ELECCIÓN.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.

a. Nombre del fármaco (genérico y comercial): trastuzumab deruxtecán (Enhertu®)

b. Indicación: Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama con receptores hormonales (RH) positivos, con baja expresión de HER2 o muy baja expresión de HER2 no resecable o metastásico que han recibido al menos un tratamiento endocrino en el contexto metastásico y para quienes no se considera adecuado el tratamiento endocrino como siguiente línea de tratamiento.

c. Dosificación: La dosis recomendada es de 5,4 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: cáncer de mama HER2-low: HER2 1+ o 2+ determinado por técnicas inmunohistoquímicas sin amplificación por hibridación in situ; cáncer de mama HER2-ultralow definido como IHC 0 con tinción de la membrana débil o incompleta en $\leq 10\%$ de las células tumorales (IHC $>0 < 1+$).

e. Aprobación EMAⁱ: Enhertu como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con:

- cáncer de mama con receptores hormonales (RH) positivos, con baja expresión de HER2 o muy baja expresión de HER2 no resecable o metastásico que han recibido al menos un tratamiento endocrino en el contexto metastásico y para quienes no se considera adecuado el tratamiento endocrino como siguiente línea de tratamiento.

Nivel de evidencia: IA. Puntuación en la escala de beneficio clínico de ESMO (ESMO-MCBS): 3.

f. Aprobación FDAⁱⁱ: Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) en monoterapia está indicado en pacientes adultas con cáncer de mama irresecable o metastásico con receptor hormonal (HR) positivo, HER2-low (IHC 1+ o IHC 2+/ISH-) o HER2- ultralow (IHC 0 con

tinción de membrana), según lo determinado por una prueba aprobada por la FDA, que ha progresado con una o más terapias endocrinas en el entorno metastásico.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME 08/09/2025

4. INTRODUCCIÓN

Antecedentes y resumen de indicación de Enhertu® en esta población

Según consta en el informe SEOM de fecha 10 de julio de 2023 [https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_Enhertu_mama_mestastasio_HER2_Low.pdf], en Base al estudio Destiny Breast 04ⁱⁱⁱ, trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) en monoterapia estaba recomendado para el tratamiento de pacientes adultos con CM receptor hormonal positivo HER2 low irresecable o metastásico que recibieron quimioterapia previa en el entorno metastásico o desarrollaron recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la quimioterapia adyuvante, seleccionando pacientes con buena situación funcional (ECOG 0-1), con función cardíaca normal, sin antecedentes o síntomas actuales de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.

El presente informe discute los resultados del Estudio Destiny Breast 06^{iv} que, con un perfil coherente en seguridad, confirma el beneficio clínico de trastuzumab deruxtecán en población similar no pretratada con quimioterapia en el contexto metastásico.

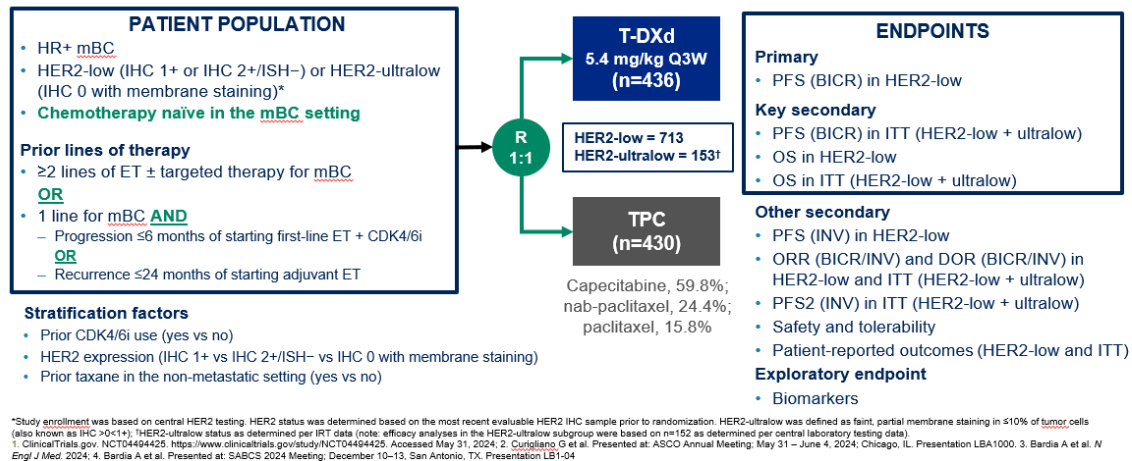
No se presentarán en este informe los aspectos generales del cáncer de mama ni de características farmacológicas ni de seguridad el fármaco ya que no varían respecto al informe previo.

Estudio Destiny Breast 06

Diseño del estudio

El estudio DESTINY-Breast06 es un ensayo clínico abierto, multicéntrico y de fase 3 en pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y baja expresión de HER2 (HER2-low; puntuación de 1+ o 2+ en el análisis inmunohistoquímico [IHC] y resultados negativos en la hibridación in situ) o con muy baja expresión de HER2 (HER2-ultralow; IHC 0 con tinción de membrana definido como IHC >0 y <1+) (siendo esta población HER2-ultralow nueva respecto al estudio DB-04) que habían recibido una o más líneas de terapia hormonal y sin quimioterapia previa para el cáncer de mama metastásico. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir trastuzumab deruxtecán o la quimioterapia elegida por el investigador.

El criterio de valoración u objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP; según una revisión central independiente y enmascarada) en las pacientes con enfermedad con HER2-low. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia libre de progresión entre todos los pacientes que se sometieron a aleatorización (HER2-low y HER2-ultralow: población por intención de tratar o ITT), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta (DoR), la supervivencia global (SG) y la seguridad.



Se planificó aleatorizar a aproximadamente 850 pacientes en este estudio: 700 pacientes con HER2-low (IHC 2+/ISH- e IHC 1+) y 150 pacientes con HER2-ultralow IHC > 0 < 1+. Este último grupo de pacientes (Her2 ultralow) es un grupo sin una unanimidad de la comunidad científica en la determinación del biomarcador dentro de los consensos actualmente en vigor.^v

Las pacientes fueron aleatorizadas en una proporción de 1:1 a recibir trastuzumab deruxtecán (Trastuzumab deruxtecan) o la opción elegida por el investigador (capecitabina, paclitaxel, o nab-paclitaxel). Los pacientes asignados a trastuzumab deruxtecán recibieron tratamiento por vía intravenosa cada 3 semanas a una dosis de 5,4 mg por kilogramo de peso corporal; la terapia asignada por criterios clínicos se administró de acuerdo a las pautas autorizadas establecidas.

La aleatorización fue estratificada según el uso previo de inhibidores de CDK4/6 (sí o no), la expresión de Her2 (IHC 1+, IHC 2+ e ISH negativo, o IHC 0 con tinción de membrana) y el uso previo de taxanos (sí o no) para el tratamiento de la enfermedad no metastásica.

Los pacientes eran elegibles si habían presentado progresión de la enfermedad tras recibir al menos dos líneas previas de terapia endocrina para la enfermedad metastásica. Los pacientes que habían recibido una línea previa de terapia endocrina para la enfermedad metastásica también eran elegibles si habían presentado recurrencia de la enfermedad dentro de los 24 meses posteriores al inicio de la terapia endocrina adyuvante o si habían presentado progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses posteriores al inicio de la terapia endocrina de primera línea más un inhibidor de CDK4/6 para el tratamiento de la enfermedad metastásica. Los pacientes elegibles no podían haber recibido quimioterapia para la enfermedad avanzada o metastásica. El estudio excluyó a los pacientes con quimioterapia previa para la enfermedad avanzada o metastásica, a los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis que requirieran tratamiento con corticosteroides o enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis en el momento de la selección, enfermedad cardiovascular no controlada o significativa, metástasis cerebrales no tratadas y sintomáticas o estado funcional del ECOG >1

El diseño estadístico del tamaño muestral se basa en un objetivo primario: Supervivencia libre de progresión (SLP) en la población Her-2 low (excluía ultralow); y con una hipótesis que esperaba un aumento de la misma de 5,5 meses (rama control) a 10 meses (rama experimental)ⁱⁱⁱ (según protocolo del estudio publicado como información suplementaria a la principal).

Los objetivos de SLP en la población por intención de tratar (ITT) y los de supervivencia tanto en población Her-2 low como ITT eran objetivos secundarios. Merece la pena resaltar con los objetivos en la población Her-2 ultralow eran objetivos exploratorios sin una hipótesis estadística formal asociada.

5. EFICACIA

Resultados

Población incluida

Fueron aleatorizados un total de 866 pacientes en 324 centros, 436 pacientes fueron asignados para recibir trastuzumab deruxtecán y 430 pacientes fueron asignados para recibir quimioterapia (el 59,8 % recibió capecitabina, el 24,4 % nab-paclitaxel y el 15,8 % paclitaxel). Se incluyó a un total de 713 pacientes en la población con HER2-low y a 153 en la población con HER2-ultralow. Las características demográficas y clínicas de los pacientes al inicio del estudio fueron similares en las dos ramas del ensayo destacando la práctica ausencia de población de raza africana (<1%). El 53% de los pacientes vinieron de Europa, de los cuales 55 pacientes eran pacientes españoles reclutados en 12 centros nacionales (Información disponible en clinicaltrials.gov).

Las pacientes habían recibido una mediana de 2 líneas previas (rango, 1 a 5) de terapia endocrina para la enfermedad metastásica.

Alrededor de un 90% de las pacientes habían recibido previamente un inhibidor de CDK4/6 para la enfermedad metastásica. Un total de 584 pacientes (67,4%) habían recibido terapia endocrina más un inhibidor de CDK4/6 como tratamiento de primera línea para la enfermedad metastásica, y 217 pacientes (25,1%) habían recibido terapia endocrina más un inhibidor de CDK4/6 como tratamiento de segunda línea; 636 pacientes (73,4%) habían recibido fulvestrant como agente único o terapia combinada para la enfermedad metastásica.

Alrededor de un 30% de las pacientes habían recibido otros tratamientos dirigidos junto con el tratamiento endocrino distinto a los inhibidores de CDK4/6 (inhibidores de mTOR, inhibidores de PI3K o inhibidores de PARP). Alrededor de un 3,0 % de las pacientes en cada rama del estudio presentaba enfermedad ósea única al inicio. Como nota al respecto quedaban excluidas las pacientes con enfermedad ósea blástica única al considerarse no medible. Una de las razones que pueden explicar la escasa representación de pacientes con enfermedad ósea única es la necesidad de determinar el estatus de Her-2 en biopsia de la enfermedad metastásica de modo centralizado.

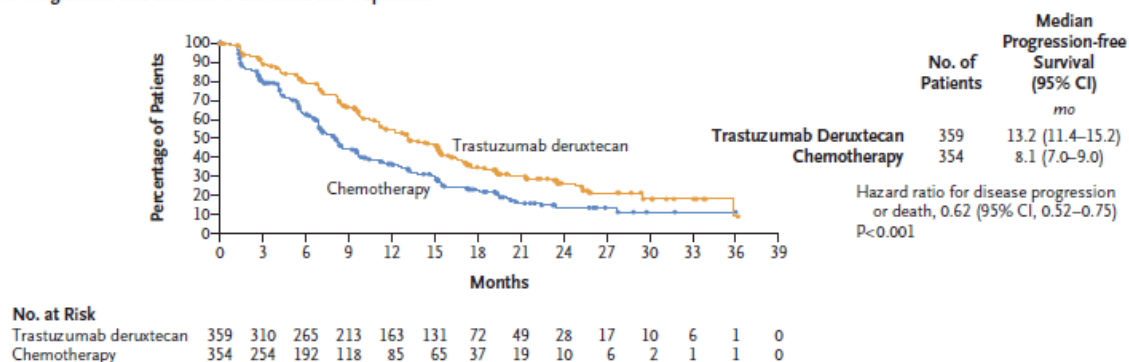
De manera relevante, un 30% de las pacientes presentaban resistencia endocrina primaria, definida como recaída en contexto de adyuvancia de enfermedad precoz durante los primeros 24 meses de tratamiento hormonal o progresión durante los 6 primeros meses de tratamiento con terapia endocrina e inhibidores de CDK4/6 en situación de enfermedad avanzada.

Es muy relevante plantear dos cuestiones en este punto al respecto de las reivindicaciones que se han asociado a la aprobación de las agencias reguladoras tras este ensayo. Por un lado, el lector se ha de plantear si esta población de pacientes incluida en el estudio se puede considerar, hoy en día, como candidata a tratamiento con quimioterapia, es decir, no candidata a otro tratamiento de base hormonal. La segunda es que, si bien en el diseño del estudio se planteó el tratamiento con Trastuzumab deruxtecan “tras dos líneas de tratamiento hormonal en la enfermedad metastásica” haciéndose la excepción de la enfermedad con resistencia endocrina primaria exhibida en el contexto de adyuvancia (que era considerada una línea), el fármaco ha quedado aprobado tras una línea de tratamiento hormonal, siguiendo la reivindicación de los autores del artículo en su discusión.

Resultados de eficacia

Para el **objetivo primario** del estudio, la mediana de SLP en los pacientes HER2-low fue de 13,2 meses (IC 95%: 11,4 – 15,2) en el grupo de Trastuzumab deruxtecan y 8,1 meses (IC95%: 7,0 – 9,0) en el grupo de quimioterapia con un Hazard Ratio (HR) de progresión de la enfermedad o muerte de 0,62 (IC 95%: 0,52 - 0,75, $p<0,001$), cumpliéndose de este modo el objetivo primario del estudio.

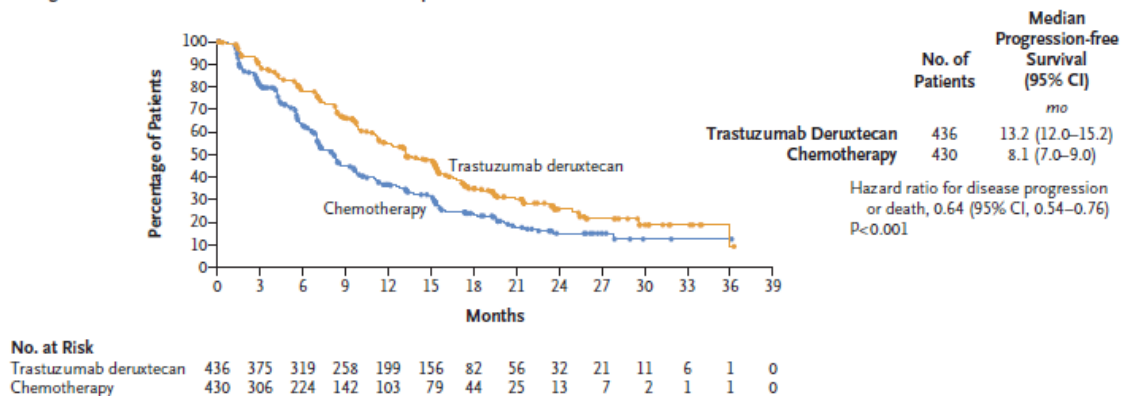
A Progression-free Survival in the HER2-Low Population



Como consideración, el lector ha de recordar que la hipótesis de diseño del estudio anticipaba unas SLP de 5,5 y 10 meses respectivamente a las ramas control y con trastuzumab deruxtecán. Esta discrepancia entre las hipótesis y los resultados, sin restar relevancia ni significación a los mismos llama a analizar si la población del estudio verdaderamente es la población en la que se quería investigar la eficacia de la innovación y, por otro lado, a ponderar el efecto de las clasificaciones moleculares actuales respecto a aquellas de los ensayos que basaban las hipótesis y el efecto de las mismas.

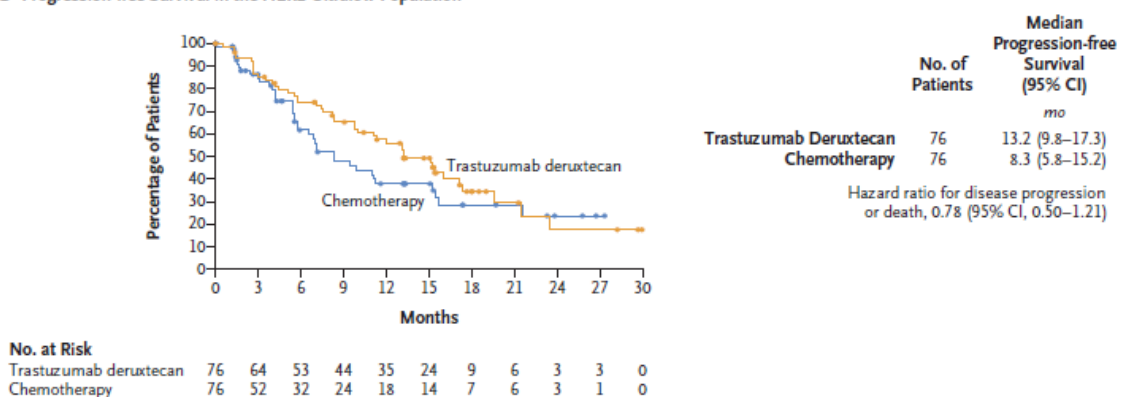
La SLP en población ITT (objetivo secundario), incluyendo pacientes HER2-low y HER2-ultralow, la mediana de SLP fue de 13,2 meses (IC 95%: 12,0 – 15,2) en el grupo de pacientes que recibieron Trastuzumab deruxtecan y 8,1 meses (IC 95%: 7,0 – 9,0) en el grupo de quimioterapia. El HR para progresión o muerte fue de 0,64 (IC 95%: 0,54 - 0,76; $p<0,001$), reduciendo el riesgo de muerte en un 36% frente al tratamiento de elección clínica.

B Progression-free Survival in the Intention-to-Treat Population



La eficacia en la población **exploratoria** preespecificada HER2-ultralow fue similar a la de las poblaciones con HER2-low y en la población total del estudio. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 13,2 meses (IC del 95 %, 9,8 a 17,3) en el grupo de trastuzumab deruxtecán y de 8,3 meses (IC del 95 %, 5,8 a 15,2) en el grupo de quimioterapia (HR para progresión de la enfermedad o muerte: 0,78; IC del 95 %, 0,50 a 1,21).

C Progression-free Survival in the HER2-Ultralow Population

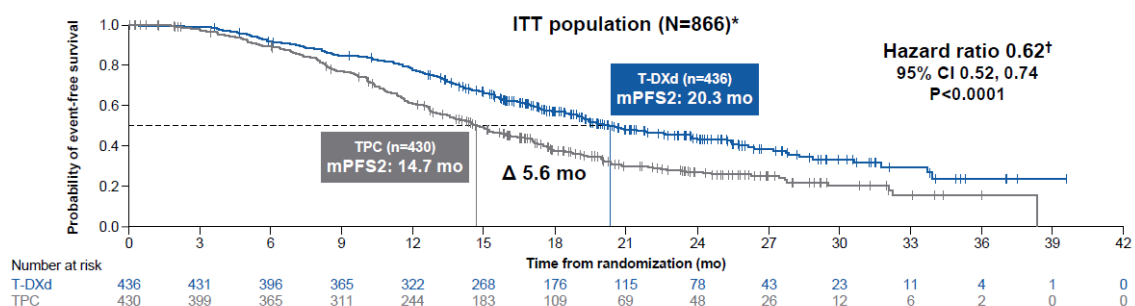


Es notorio en esta gráfica que, a diferencia de la SLP en las dos poblaciones previas (Her-2 low e ITT) en que la separación de las curvas se da desde un inicio, en la población Her-2 ultralow esta separación no se da hasta, aproximadamente, la evaluación de los 6 meses. Esto implica que los resultados de diferencia se basan en una población en riesgo particularmente exigua (53 y 32 pacientes en las ramas de intervención y control respectivamente) y que el mecanismo biológico de actividad diferencial entre ambos abordajes terapéuticos pudiera diferir del de las poblaciones que incluyen pacientes Her-2 low.

Al respecto de la supervivencia global, sin diferencias estadísticamente significativas en el momento de este reporte (primer análisis interino por protocolo) en la población HER2-low los datos de SG presentaron una madurez del 37,9% (136 muertes entre 359 pacientes) en el grupo de trastuzumab deruxtecán y del 41,2% (146 muertes entre 354 pacientes) en el grupo de quimioterapia. Lo cual indica que aún es temprano para obtener conclusiones.

Aunque la supervivencia global en la población con HER2-low con un HR:0,83 (IC 95%: 0,66 - 1,05) indicó una tendencia a favor del tratamiento con trastuzumab deruxtecán, no cruzó el umbral de significancia estadística preespecificado por protocolo. La SG estimada a los 12 meses fue del 87,6% en el grupo de trastuzumab deruxtecán y del 81,7% en el grupo de quimioterapia. Los resultados provisionales de SG en la población ITT, incluyendo tanto pacientes HER2-low como HER2-ultralow, fueron comparables a los de la población con HER2-low; con una mediana de SG de 28,9 meses (IC del 95 %: 26,4; 32,7) para trastuzumab deruxtecán y de 27,4 meses (IC del 95 %: 23,9; 29,9) para quimioterapia, mostrando un HR de progresión o muerte de 0,81 (IC del 95 %: 0,66; 1,01). En general, el 20,1% de las pacientes de la población HER2-low (17,9% en la población ITT) asignadas a quimioterapia recibieron trastuzumab deruxtecán tras la interrupción del tratamiento del ensayo. El protocolo especifica además un segundo análisis interino, y el análisis final de la supervivencia global con un mayor seguimiento, ambos pendientes y que serán muy informativos.

En este sentido y en espera de datos maduros de supervivencia global, son interesantes los datos comunicados por los autores^{vi} sobre la SLP 2 o SLP post-progresión a la terapia en tratamiento. La mediana de SLP2 en el grupo de trastuzumab deruxtecán fue de 20,3 meses frente a 14,7 meses en el grupo de quimioterapia ($p<0,0001$), mostrando una diferencia estadística y clínicamente significativa de 5,5 meses, con un HR de 0,61 (IC del 95 %: 0,51; 0,73). Las curvas de Kaplan Meier (KM) se separaron precozmente y permanecieron separadas, por lo que los pacientes con trastuzumab deruxtecán tienen un tiempo más largo hasta la segunda progresión con la terapia de siguiente línea.



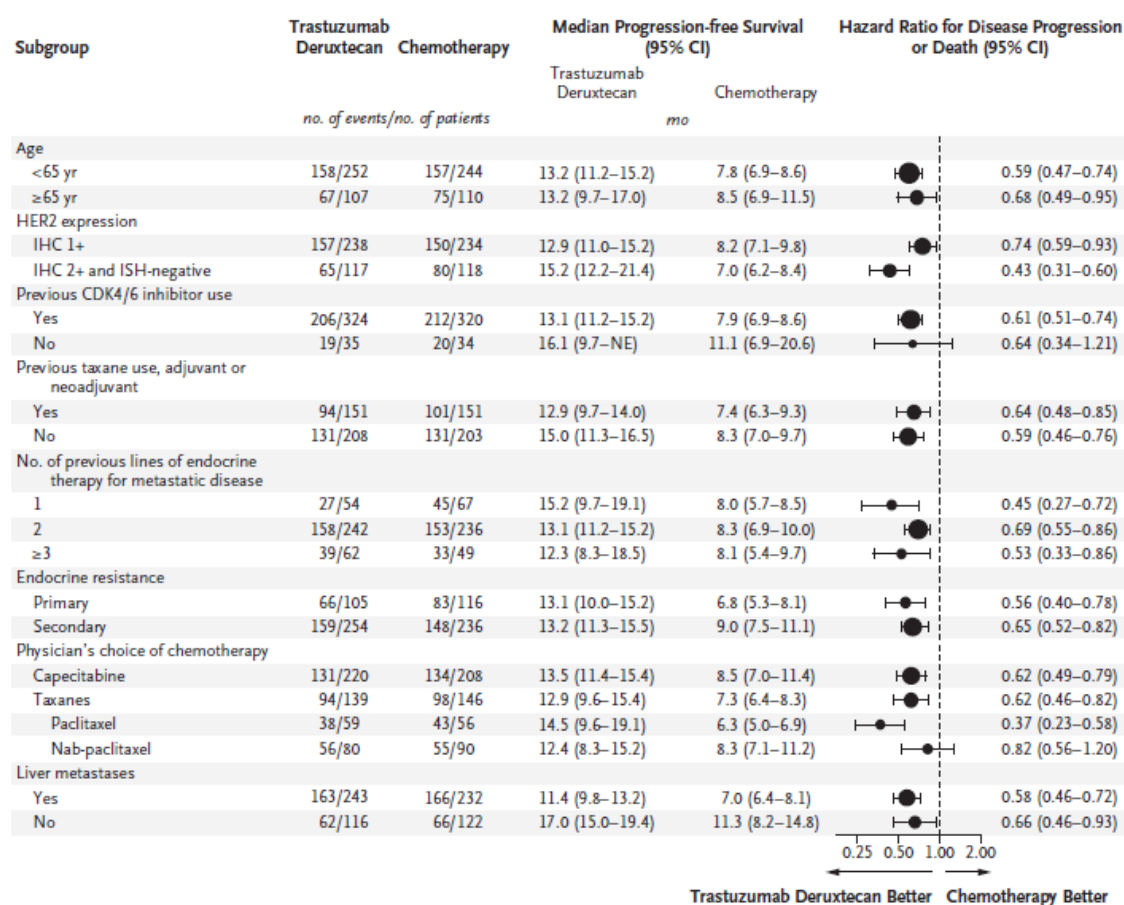
**de los pacientes que recibieron tratamiento inmediatamente después tras la progresión (n=608), los regímenes incluyeron quimioterapia (66.7%), tratamiento endocrino (26.0%), ADC (7.8%), y terapia dirigida en monoterapia (2.5%).*

Respecto a los datos de respuesta al tratamiento, el porcentaje de pacientes con Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) en el grupo de pacientes HER2-low fue del 56,5% (IC 95%: 51,2 – 61,7) en el grupo de trastuzumab deruxtecán y 32,2% (IC 95%: 27,4 – 37,3) en grupo de quimioterapia. La mediana de la duración de la respuesta fue de 14,1 meses en el grupo de trastuzumab deruxtecán y 8,6 meses en el grupo control. En la población ITT trastuzumab deruxtecán presentó una TRO de 57,3% (IC 95%: 52,5 – 62,0), la quimioterapia presentó una TRO de 31,2% (IC 95%: 26,8 – 35,8). La mediana de duración de la respuesta en esta población fue de 14,3 meses con trastuzumab deruxtecán y de 8,6 meses con quimioterapia.

Los resultados en la población con HER2-ultralow fueron similares a los de las poblaciones con HER2-low y en la población total del estudio: la respuesta objetiva

confirmada fue del 61,8 % (IC del 95 %, 50,0 a 72,8) con trastuzumab deruxtecán y del 26,3 % (IC del 95 %, 16,9 a 37,7) con quimioterapia.

El análisis de subgrupos mostró unos resultados consistentes en todos los estudiados excepto en el pequeño grupo de pacientes no pre-tratados con inhibidores de CDK 4/6 (ver abajo Forrest Plot). Este subgrupo, por tener sólo 35 y 34 pacientes respectivamente en las ramas de intervención y control no permite obtener conclusiones, pero subraya la necesidad de contextualizar los resultados obtenidos en la población del estudio con aquella que, en la práctica clínica, va a ser candidata a quimioterapia o es considerada resistente a tratamientos de base hormonal.



6. SEGURIDAD

El perfil de seguridad de trastuzumab deruxtecán observado en DESTINY-Breast06 se corresponde con el reflejado en ensayos anteriores como DESTINY-Breast04, DESTINY -Breast03, DESTINY -Breast02 y DESTINY -Breast01.

En total, se incluyeron 851 pacientes en el análisis de seguridad: 434 en el grupo de trastuzumab deruxtecán y 417 en el grupo de quimioterapia. La mediana de duración del tratamiento fue de 11,0 meses (rango, 0,4 a 39,6) y 5,6 meses (0,1 a 35,9) en los dos grupos, respectivamente. La incidencia de eventos adversos que ocurrieron durante el período de tratamiento fue similar en los dos grupos (98,8% en el grupo de trastuzumab deruxtecán y 95,2% en el grupo de quimioterapia). Los tres eventos

adversos relacionados con el tratamiento más comunes fueron náuseas, fatiga y alopecia en el grupo de trastuzumab deruxtecán y fatiga, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar y neutropenia en el grupo de quimioterapia. Se notificaron eventos adversos de grado 3 o superior en el 52,8 % de los pacientes del grupo de trastuzumab deruxtecán y en el 44,4 % de los del grupo de quimioterapia; los tres eventos adversos de grado 3 o superior más frecuentes que se produjeron en ambos grupos de tratamiento fueron neutropenia, leucopenia y anemia. Igualmente, hubo eventos adversos asociados a reducciones de dosis en el 24,7 % de los pacientes del grupo de trastuzumab deruxtecán y en el 38,6 % de los del grupo de quimioterapia. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento aparecieron en el 14,3 % de los pacientes del grupo de trastuzumab deruxtecán y en el 9,4 % de los del grupo de quimioterapia. La frecuencia de eventos adversos graves fue del 20,3 % y el 16,1 %, respectivamente en ambos grupos. Se reportaron eventos adversos mortales en el 2,5 % de los pacientes del grupo de trastuzumab deruxtecán y en el 1,4 % de los del grupo de quimioterapia; al igual que eventos adversos fatales relacionados con el medicamento en 5 pacientes (1,2%) que recibieron trastuzumab deruxtecán y en ninguno de los que recibieron quimioterapia.

La enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis relacionada con el fármaco se presentó en 49 pacientes (11,3%) que recibieron trastuzumab deruxtecán, incluidos 7 (1,6%) con un evento de grado 1, 36 (8,3%) con un evento de grado 2, 3 (0,7%) con un evento de grado 3 y 3 (0,7%) con un evento de grado 5. De estos pacientes, se informó que 20 se habían recuperado, 2 se habían recuperado con secuelas y 3 se habían recuperado en el momento del corte de los datos. En el grupo de quimioterapia apareció enfermedad pulmonar intersticial en 1 paciente (0,2%) que fue un evento de grado 2 que se resolvió después de la interrupción del tratamiento. El tiempo medio hasta la aparición de enfermedad pulmonar intersticial relacionada con el fármaco adjudicada en el grupo de trastuzumab deruxtecán fue de 141 días (rango, 37 a 835). Este evento adverso sigue requiriendo, pues, un seguimiento estrecho y una valoración estricta en su probabilidad de aparecer antes de someter a las pacientes al tratamiento.

Se notificó disfunción ventricular izquierda en 35 pacientes (8,1%) del grupo de trastuzumab deruxtecán y en 16 pacientes (3,8%) del grupo de quimioterapia. En el grupo de trastuzumab deruxtecán, la frecuencia de disfunción ventricular izquierda se debió principalmente a una fracción de eyección reducida, que fue de grado 1 en gravedad en 1 paciente, de grado 2 en 31 pacientes y de grado 3 en 3 pacientes. No apareció insuficiencia cardíaca en ningún paciente del grupo de trastuzumab deruxtecán, pero sí lo hizo en 3 pacientes (0,7%) del grupo de quimioterapia (un evento de cada uno de los grados 2, 3 y 4). Los datos ampliados del impacto en forma de resultados percibidos por el paciente se han publicado recientemente avalando el impacto positivo general del uso de trastuzumab deruxtecán.^{vii}

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO

Aprobaciones por agencias reguladoras

Aprobación EMA: Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HR+, HER2-low o HER2-ultralow, irresecable o metastásico, que han recibido al menos una línea de hormonoterapia en el contexto metastásico y que no son candidatos a recibir nueva

hormonoterapia como siguiente línea de tratamiento. Esta aprobación se basa en los resultados del estudio DESTINY-Breast06.

Valoración de la magnitud del beneficio clínico de ESMO (MCBS): Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) ha obtenido una categoría 3 de MCBS para el tratamiento en pacientes adultos con cáncer de mama HR+, HER2-low o HER2-ultralow, irresecable o metastásico, que han recibido al menos una línea de hormonoterapia en el contexto metastásico y no son candidatos a recibir nueva hormonoterapia como siguiente línea de tratamiento. ^{viii}

Nivel de evidencia y grado de recomendación ESMO: En las ESMO Living Guidelines (2024), para pacientes con cáncer de mama HR+, HER2-low o HER2-ultralow con progresión a hormonoterapia y que no son candidatas a continuar tratamiento endocrino, trastuzumab deruxtecán recibe una recomendación IA (fuerte) y un nivel de evidencia 1, basado en los resultados del estudio DESTINY-Breast06.

Aprobación FDA: El 27 de enero de 2025, la FDA aprobó trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HR+, HER2-low o HER2-ultralow, irresecable o metastásico, que han recibido terapia endocrina previa. Esta aprobación se fundamenta también en los resultados del estudio DESTINY-Breast06.

8. CONCLUSIÓN Y CUESTIONES ABIERTAS

Dentro de la indicación de las agencias reguladoras los datos aquí discutidos del estudio Destiny Breast 06 permiten afirmar que, en pacientes con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos y Her-2 no amplificado, trastuzumab deruxtecán:

1- es una opción prioritaria a la quimioterapia convencional con **evidencia robusta** en la población de pacientes que reúnen **todas** las siguientes características:

- Pacientes que han recibido dos tratamientos de base endocrina en el contexto metastásico o han recibido una línea previa de tratamiento de base endocrina en el contexto metastásico y han presentado recaída durante los dos primeros años de tratamiento endocrino adyuvante tras el tratamiento de la enfermedad precoz o han presentado progresión en los primeros seis meses de una primera línea de combinación de tratamiento endocrino e inhibidores de CDK 4/6.
- Presentan Her-2 low (1+ o 2+ sin amplificación según los criterios de la ASCO-CAP).
- Han sido pre-tratados con inhibidores de CDK 4/6.
- No presenta una condición de riesgo de neumonitis intersticial.
- No presenta enfermedad con afectación exclusiva ósea blástica o de carácter indolente.
- No es candidata a otro tratamiento de base endocrina.

2- es una opción prioritaria a la quimioterapia convencional con **evidencia inicial suficiente pero que requiere mayor generación de evidencia** en las siguientes poblaciones de pacientes:

- Poblaciones Her-2 ultralow según la definición del estudio
- Poblaciones que cumplen los demás criterios, pero no han sido pretratadas con inhibidores de CDK 4/6

- Población con enfermedad con afectación exclusiva ósea blástica o de carácter indolente.

Es muy relevante considerar que la población definida por las agencias reguladoras incluye pacientes que, en el contexto actual de la rápida aparición de alternativas terapéuticas de base endocrina guiadas por biomarcadores de selección individualizada y que no estaban representadas en el estudio, no serían candidatas a una quimioterapia y, por tanto, tampoco lo serían, potencialmente a un tratamiento con trastuzumab deruxtecán. Esto quiere decir que el futuro uso de trastuzumab deruxtecán en el mundo real probablemente no va a darse en la misma población de pacientes del estudio Destiny Breast 06 y, por tanto, los resultados no necesariamente reflejarán aquellos reportados en el estudio.

Así, el criterio de selección crítico del estudio “no candidatas a terapia de base endocrina” es, a día de hoy, un criterio muy complejo de objetivar y condiciona la reproducibilidad futura de los resultados del estudio Destiny Breast 06 ya que la multiplicidad de opciones actuales para la población candidata a terapias posteriores de base endocrina^{vii} no estabacapturada en el estudio.

Adicionalmente, parece particularmente relevante un esfuerzo de la comunidad médica y científica internacional por homogeneizar y estandarizar la caracterización de la población de pacientes ultralow y la generación de evidencia adicional de eficacia de trastuzumab deruxtecán en esta población.

RECOMENDACIÓN DE LA SEOM SOBRE EL USO DE TRASTUZUMAB DERUXTECAN EN EL CONTEXTO DE LA AUTORIZACIÓN REGULATORIA TRAS EL ESTUDIO DESTINY BREASTS 06

Así las cosas, la Sociedad Española de Oncología Médica recomienda:

- 1- Que se apruebe la financiación en España el uso de trastuzumab deruxtecán siguiendo los criterios de la EMA
- 2- Que el uso del fármaco sea restringido a su indicación por profesionales especialistas en oncología médica altamente cualificados para el manejo del cáncer de mama con capacidad para poner en el contexto de cada paciente los resultados obtenidos por el ensayo clínico publicado, minimizar el riesgo de toxicidades y optimizar los resultados. Esto es en particular relevante en el contexto de lo cambiante del panorama terapéutico de las pacientes elegibles, la existencia de alternativas terapéuticas no representadas en el estudio y la dificultad de la definición del criterio regulatorio “no candidatas a otro tratamiento de base endocrina”.
- 3- Que esta indicación de trastuzumab deruxtecán sea objeto de revisión futura en base a:
 - a. Los resultados maduros de impacto en supervivencia global.
 - b. La generación de consenso en la definición del subgrupo Her-2 ultralow.
 - c. La generación de datos de calidad de evidencia del uso del fármaco en vida real, prospectivos, auditados y generados de manera cooperativas por los profesionales de oncología médica españoles.
- 4- Que se priorice la introducción clínica del fármaco en el sistema sanitario en base a programas que impliquen la necesidad de recopilación de datos de uso del fármaco en vida real.

- 5- Que, en todo caso, **se priorice la generación de nueva evidencia a través de la investigación clínica** y, siempre que sea posible, se remita a las pacientes a ensayos clínicos.

9. BIBLIOGRAFÍA

ⁱ Agencia Europea del Medicamento (EMA). Enhertu® EPAR. [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_es.pdf

ⁱⁱ [FDA approval](#)

ⁱⁱⁱ 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. PMID: 35665782; PMCID: PMC10561652.

^{iv} Bardia A, Hu X, Dent R, Yonemori K, Barrios CH, O'Shaughnessy JA, Wildiers H, Pierga JY, Zhang Q, Saura C, Biganzoli L, Sohn J, Im SA, Lévy C, Jacot W, Begbie N, Ke J, Patel G, Curigliano G; DESTINY-Breast06 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Dec 5;391(22):2110-2122. doi: 10.1056/NEJMoa2407086. Epub 2024 Sep 15. PMID: 39282896.

^v Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, Saphner TJ, Spears PA, Allison KH. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2023 Aug 1;41(22):3867-3872. doi: 10.1200/JCO.22.02864. Epub 2023 Jun 7. PMID: 37284804.

^{vi} Bardia A et al. *N Engl J Med*. 2024; 4. Bardia A et al. Presented at: SABCS 2024 Meeting; December 10–13, San Antonio, TX. Presentation LB1-04

^{vii} *Patient-reported outcomes with trastuzumab deruxtecan in hormone receptor-positive, HER2-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer: results from the randomized DESTINY-Breast06 trial* Hu, X. et al. *ESMO Open*, Volume 10, Issue 5, 105082

^{viii} ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline, v1.2 April 2025

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

En los últimos cinco años:

- Honorarios como asesor científico: Gilead, Menarini-Stemline y Ellipses Pharma.
- Honorarios como ponente: Gilead, Lilly, Menarini-Stemline y Pierre-Fabre.
- Ayuda para asistencia a Congresos/ Viajes: Roche, Novartis, Gilead, Pfizer, Astra-Zeneca, Daiichi Sankyo y Menarini-Stemline.