

**1. TRASTUZUMAB DERUXTECÁN (ENHERTU®) PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA IRRESECABLE O METASTÁSICO CON BAJA EXPRESIÓN DE HER2 (HER2 LOW)**

**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 HER2 low irreseccable 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.
- 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. Biomarcador predictivo para la selección de paciente: cáncer de mama HER2 low: HER2 1+ o 2+ determinado por técnicas inmunohistoquímicas sin amplificación por hibridación in situ.
- e. Aprobación EMA: Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CM HER2 low irreseccable 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. Nivel de evidencia: IB Puntuación en la escala de beneficio clínico de ESMO (ESMO-MCBS): 4.
- f. Aprobación FDA: Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CM HER2 low irreseccable 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.

## 1. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME 10/07/2023

## 2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia con mayor incidencia a nivel mundial, con 2,3 millones de nuevos casos en 2020, lo que supone un 12.5% del total, y la 5º en mortalidad, con 684.996 muertes al año. En mujeres, representa un 24,5% del total de neoplasias diagnosticadas (1) y en España, es también el más frecuente con 35.001 nuevos casos estimados para 2023 y 6.614 fallecimientos en 2021. Actualmente, existe una tendencia creciente con un incremento anual del 0,7%, igualmente se ha estimado que 1 de cada 8 mujeres españolas padecerán CM a lo largo de su vida (1).

En los países desarrollados la mayoría de los casos de CM se diagnostican en estadios localizados y, en esta fase, la enfermedad es potencialmente curable. Sin embargo, entre un 5-10% debutan con afectación metastásica al diagnóstico y alrededor de un 20-30% de los pacientes presentarán una recaída a distancia después de una enfermedad inicialmente localizada (2). Aproximadamente un 30% del cáncer de mama metastásico corresponde a enfermedad de novo, mientras que un 70% se trata de enfermedad recidivante (3). La enfermedad metastásica o localmente avanzada irresecable se considera incurable con tasas de supervivencia global (SG) a 5 años del 24% (1,2,3,4). El objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia, controlar los síntomas y mantener la calidad de vida (4).

El CM es una enfermedad biológicamente heterogénea, junto con la expresión de los receptores hormonales, la determinación de la expresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) es un marcador pronóstico y predictivo (5). Así el CM se clasifica en 3 grandes grupos: luminal (receptor hormonal positivo /HER2 negativo), HER2 positivo (HER2 3+) y triple negativo (receptor hormonal y HER2 negativo), con pronóstico y alternativas terapéuticas muy distintas.

La expresión de HER2 se determina por técnicas inmunohistoquímicas: los tumores HER2 positivo son aquellos con valor 3+ y los 2+ con amplificación positiva por hibridación in situ (ISH), representando el 15-20% de los CM. El resto de los pacientes con 0, 1+ y 2+ con ISH- se clasifican tradicionalmente como HER2 negativo (6).

La terapia dirigida anti-HER2 solo había demostrado eficacia en el grupo HER2 positivo (7). La llegada de nuevos anticuerpos conjugados frente a la proteína HER2, como trastuzumab deruxtecán, ha generado la reclasificación del CM al demostrar beneficio no únicamente en la enfermedad HER2 positiva, sino que también en aquellos tumores conocidos como HER2 low: HER2 1+ o 2+ con ISH no amplificado, que supone el 50-60% de las neoplasias de mama (7,8). La enfermedad HER2 low únicamente tiene capacidad predictiva de respuesta a trastuzumab deruxtecán, no siendo un marcador pronóstico (8,9,10).

En la enfermedad luminal tras la terapia hormonal de primera línea basada en la combinación con inhibidores de ciclinas, el beneficio, del tratamiento hormonal en combinación con terapia dirigida o la quimioterapia basada especialmente en capecitabina y taxanos, en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) es más bien modesto, siendo de alrededor 4-8 meses (11). En situación más avanzada, tras una mediana de tres líneas para la enfermedad avanzada, sacituzumab govitecan ofrece una SLP de 5.5 meses y SG de 14.5 meses en el estudio TROPICS-02 sin objetivarse diferencias entre población HER2 negativa (HER2 0) y HER2 low (1+/2+ y ISH negativo) (12).

Por otro lado, el pronóstico en la enfermedad triple negativa es mucho peor, siendo la SLP y SG en primera línea de 9.7 y 23 meses en el 35-40% de tumores que sobreexpresan PD-L1 (13), mientras que, en líneas posteriores la SLP es de 5.6 meses y la SG de 12.1 meses en base al estudio ASCENT con sacituzumab govitecan (14). Por tanto, existe una necesidad médica no cubierta en ambas situaciones, tanto tras la progresión a una primera línea de tratamiento quimioterápico en la enfermedad luminal, como en líneas posteriores en el CM triple negativo.

Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) es un anticuerpo conjugado de nueva generación, dirigido a HER2, diseñado para maximizar el efecto antitumoral (15). Está compuesto por un anticuerpo anti-HER2, con la misma secuencia de aminoácidos que trastuzumab, unido mediante un enlazador escindible a un citotóxico inhibidor de la topoisomerasa I. El conjugado enlazador-citotóxico es conocido como deruxtecán, un derivado del exatecán, aproximadamente 10 veces más potente que el SN-38, el metabolito activo del irinotecán. La función de la porción anticuerpo es unirse a HER2, expresado en la superficie de ciertas células tumorales. Después de unirse, el complejo trastuzumab deruxtecán se somete a internalización mediante endocitosis y posterior escisión intracelular del enlazador por medio de enzimas lisosómicas. Al liberarse, el citotóxico entra en el núcleo de la célula tumoral causando un daño irreparable en la doble cadena de ADN. Éste, a su vez, tiene la capacidad de atravesar la membrana de las células adyacentes, causando el mismo efecto apoptótico y actuando en tumores con expresión heterogénea de HER2 (15). Esta capacidad de atravesar membranas de células vecinas y aumentar su acción antitumoral es lo que se conoce como efecto bystander, lo que podría justificar su actividad en tumores con menor expresión de HER2 frente otras terapias anti-HER2. Actualmente, trastuzumab deruxtecán está aprobado en el tratamiento de pacientes adultos con CM HER2 positivo, localmente avanzado o metastásico que han recibido una o más pautas previas anti-HER2.

### 3. EFICACIA

El estudio DESTINY-Breast04 es un ensayo clínico aleatorizado, de dos ramas, abierto, de Fase III que incluyó pacientes con CM irreseccable o metastásico HER2 low (IHC 1+, IHC 2+ ISH-) (16). La determinación de la expresión de HER2 se realizó en muestras de tejido tumoral reciente o archivado con el anticuerpo VENTANA HER2/neu (4B5) IUO según un algoritmo adaptado de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 2018 (6).

La inclusión del ensayo se planificó para 494 pacientes con enfermedad receptor hormonal positiva y 63 pacientes con receptor hormonal negativa. Finalmente, 557 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a recibir trastuzumab deruxtecán o la opción elegida por el investigador entre capecitabina, eribulina, gemcitabina, 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 estado de HER2 low (IHC +1 frente a IHC 2+ e ISH-), el número de líneas de quimioterapia para la enfermedad metastásica (una frente a dos) y el estado del receptor hormonal (en población receptor hormonal positiva terapia previa con inhibidores CDK4/6 sí o no).

Los pacientes elegibles debían haber recibido una o dos líneas de quimioterapia en el contexto metastásico o haber recaído durante o dentro de los 6 meses posteriores tras el

fin de la quimioterapia adyuvante. Los pacientes con neoplasias receptor hormonal positivo debían haber recibido al menos una línea de terapia endocrina.

El objetivo principal del estudio fue la SLP en el grupo de pacientes con tumores receptor hormonal positivo. Los objetivos secundarios fueron la SLP en el global de pacientes y la SG en el grupo de pacientes receptor hormonal positivo y entre todos los pacientes. Otros objetivos secundarios fueron SLP evaluada por el investigador, respuesta objetiva confirmada, duración de la respuesta, y eficacia en los pacientes receptor hormonal negativo. Se midieron los resultados de calidad de vida con el cuestionario European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30), EORTC Quality of Life Breast Cancer questionnaire (QLQ-BR23), y EuroQol de cinco niveles y cinco dimensiones (EQ-5D-5L)(17).

Las características demográficas y clínicas basales fueron similares entre las dos ramas de tratamiento. De los 373 pacientes aleatorizados a la rama de trastuzumab deruxtecán y los 184 pacientes asignados a la rama control, 331 (88,7%) y 163 (88,6%), respectivamente formaron la cohorte receptor hormonal positivo. En la rama de elección clínica, los pacientes recibieron eribulina (51,1%), capecitabina (20,1%), nab-paclitaxel (10,3%), gemcitabina (10,3%) o paclitaxel (8,2%). De los 557 pacientes aleatorizados, la mediana de edad fue de 57 años (rango: 28 a 81); 23,5% tenían 65 años o más; 99,6% eran mujeres y 0,4% eran hombres; El 47,9% eran de raza caucásica, el 40% eran asiáticos y el 1,8% eran afroamericanos. Los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 (54,8%) o 1 (45,2%) al inicio del estudio; 57,6% eran HER2 1+ y 42,4% HER2 2+/ISH. El 69,8% tenía metástasis hepáticas, el 32,9% con metástasis pulmonares y el 5,7% metástasis cerebrales estables. Los pacientes recibieron una mediana de 3 líneas previas de terapia sistémica (rango: 1 a 9) con 57,6 % con 1 línea y 40,9 % con 2 regímenes previos de quimioterapia en el contexto metastásico; El 3,9% fueron progresores tempranos (progresión en el contexto neo/adyuvante). En pacientes con receptor hormonal positivo, la mediana de líneas previas de terapia endocrina fue de 2 (rango: 0 a 9) y el 70% recibieron inhibidores de CDK4/6. La mediana de tiempo de seguimiento para la supervivencia fue de 18,4 meses con un intervalo de confianza (IC) 95%: (17,7-18,9).

Para el objetivo principal del estudio, la mediana de SLP en los pacientes con receptor hormonal positivo fue de 10,1 meses (IC 95%: 9,5 - 11,5) en la rama de trastuzumab deruxtecán y 5,4 meses (IC95%: 4,4 - 7,1) en la rama de elección clínica con un Hazard Ratio (HR) de progresión de la enfermedad o muerte de 0,51 (IC 95%: 0,40 - 0,64,  $p < 0,001$ ) (Figura 1). La mediana de SG fue de 23,9 meses (IC 95%: 20,8 - 24,8) en la rama de trastuzumab deruxtecán y 17,5 meses (IC 95%: 15,2 - 22,4) en la rama control, con HR de 0,64 (IC del 95%, 0,48 a 0,86;  $P = 0,003$ ).

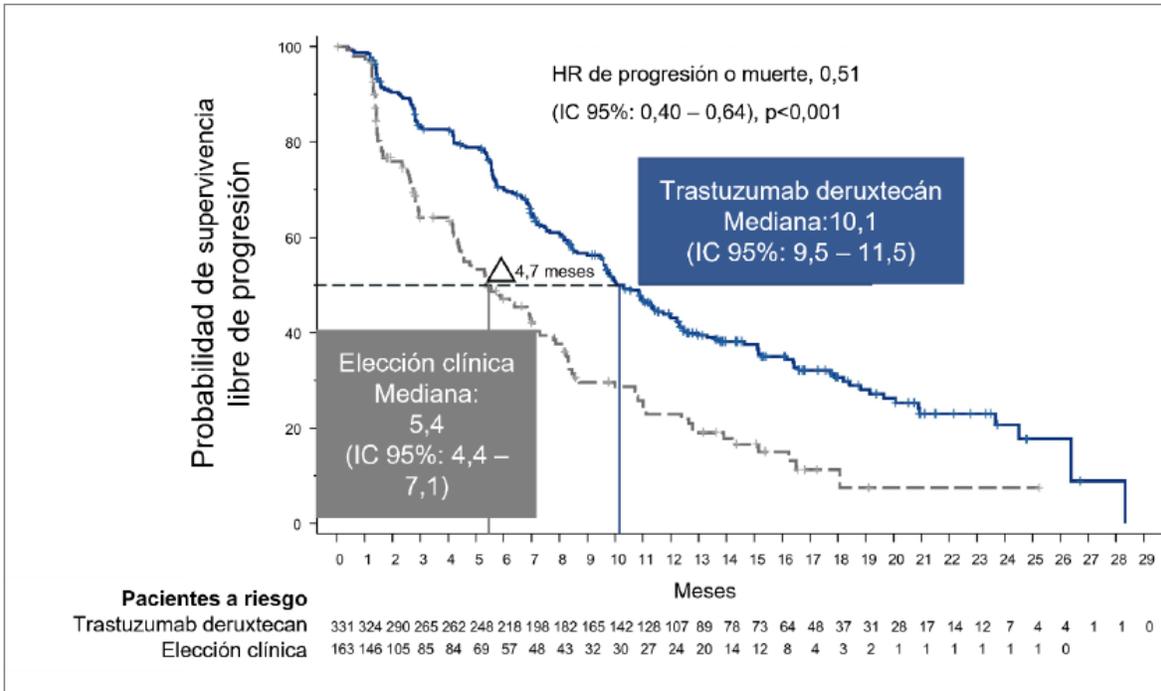


Figura 1 SLP en los pacientes con receptor hormonal positivo.  
HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza; SLP: Supervivencia Libre de Progresión.

En el total de pacientes, la mediana de SLP fue de 9,9 meses (IC 95%: 9,0 – 11,3) en la rama de pacientes tratados con trastuzumab deruxtecán y 5,1 meses (IC 95%: 4,2 - 6,8) en la rama de elección clínica; HR para progresión o muerte fue de 0,50 (IC 95%: 0,40 - 0,63; p<0,001). La mediana de SG fue de 23,4 meses (IC 95%: 20,0 - 24,8) en la rama de trastuzumab deruxtecán y 16,8 meses (IC 95%: 14,5 - 20,0) en la rama control, con HR de 0,64, (IC 95%, 0,49 - 0,84) p = 0,001).

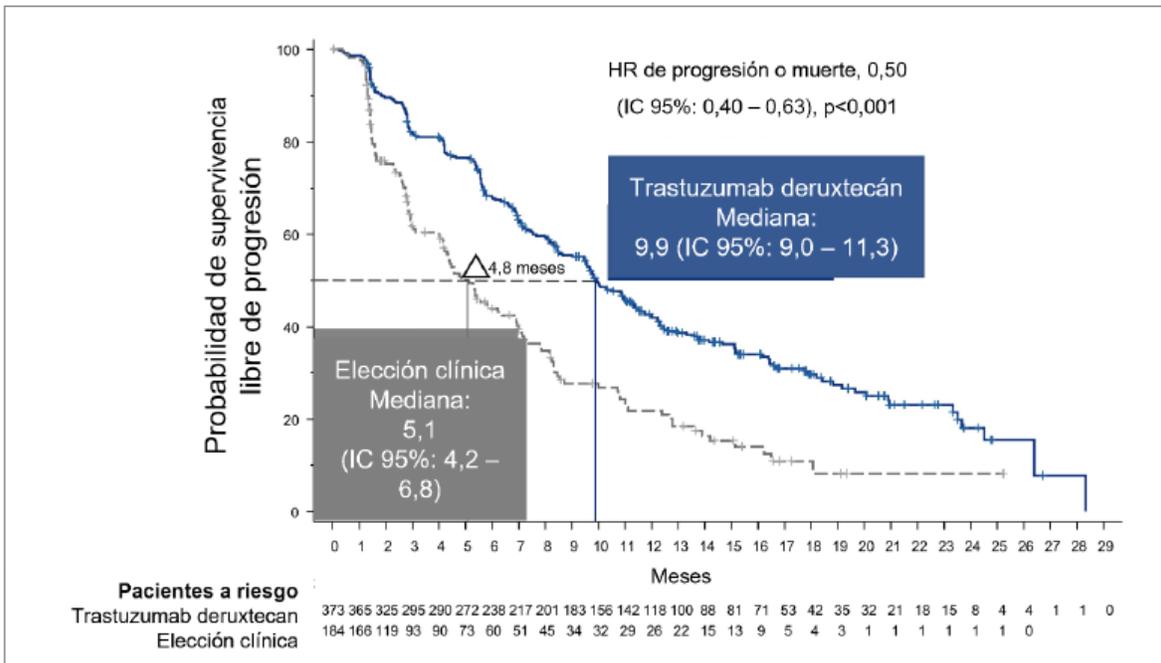


Figura 2. SLP en el total de pacientes.

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza; SLP: Supervivencia Libre de Progresión.

La mediana de SLP en el grupo receptor hormonal negativo fue de 8,5 meses (IC 95%: 4,3 – 11,7) en la rama de trastuzumab deruxtecán y de 2,9 meses (IC 95 %: 1,4 - 5,1) en la rama control, HR: 0,46 (IC 95%: 0,24 – 0,89). La mediana de SG fue de 18,2 meses (IC 95%: 13,6 - no evaluable) la rama de trastuzumab deruxtecán y 8,3 meses (IC 95%: 5,6 - 20,6) en la rama control con un HR de 0,48, (IC 95%: 0,24 - 0,95).

Se observó un beneficio consistente de SG y SLP en todos los subgrupos preespecificados, incluido el estado del receptor hormonal, el tratamiento previo con inhibidores de CDK4/6, el número de líneas previas de quimioterapia y el estado de HER2 1+ y HER2 2+/ISH-. En la rama de trastuzumab deruxtecán, la mediana de SLP fue de 10,3 meses entre los pacientes IHC 1+ y 10,1 meses entre aquellos HER2 2+ ISH-. Entre los pacientes que habían recibido tratamiento previo con inhibidores de CDK 4/6, la mediana de SLP fue de 10,0 meses y en los pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de CDK 4/6 fue de 11,7 meses en el grupo tratado con trastuzumab deruxtecán (18).

La tasa de respuestas objetivas (TRO) en el grupo de pacientes receptor hormonal positivo fue del 52,6% (IC 95%: 47,0 - 58,0) en la rama de trastuzumab deruxtecán y el 16,3% (IC 95%: 11,0 - 22,8) en la rama de elección clínica. La mediana de la duración de la respuesta fue de 10,7 meses en la rama de trastuzumab deruxtecán y 6,8 meses en la rama de elección clínica. En la población global del estudio, la TRO de la rama con trastuzumab deruxtecán fue de 52,3% (IC 95%: 47,1 - 57,4) frente a la rama control con un 16,3% (IC 95%: 11,3 - 22,5). Los porcentajes correspondientes en el grupo receptor hormonal negativo fueron del 50,0% (IC 95%: 33,8 - 66,2) y 16,7% (IC 95%: 3,6 - 41,4), respectivamente.

Las puntuaciones medias basales del estado de salud general de EORTC QLQ-C30 ( $\pm$  desviación estándar) fueron comparables entre los pacientes que recibieron trastuzumab deruxtecán ( $36,3 \pm 21,8$ ) y la rama de elección clínica ( $37,8 \pm 22,5$ ). Entre los pacientes que recibieron trastuzumab deruxtecán, el cambio medio desde el inicio se mantuvo estable en el estado de salud general y en la subescala de fatiga de EORTC QLQ-C3. La mediana de tiempo hasta deterioro de estado global de salud y calidad de vida fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab deruxtecán frente a tratamiento de elección clínica, 11,4 meses frente a 7,5 meses, a pesar de una mediana de duración más prolongada del tratamiento con trastuzumab deruxtecán (8,2 meses frente a 3,5 meses) (17).

#### 4. SEGURIDAD

La población de seguridad incluyó 371 pacientes en el grupo de trastuzumab deruxtecán y 172 pacientes en el grupo de elección clínica. La mediana de duración del tratamiento fue de 8,2 meses (rango, 0,2 a 33,3) y 3,5 meses (rango, 0,3 a 17,6) en los respectivos grupos. Un total del 99,5% de los pacientes en el grupo de trastuzumab deruxtecán y 98,3% en el grupo de elección clínica tuvo al menos un acontecimiento adverso. El porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos graves fue de 27,8% en el grupo de pacientes tratados con trastuzumab deruxtecán y 25,0% en el grupo de elección clínica.

El porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos de grado 3 o superior fue 52,6% en la rama de trastuzumab deruxtecán frente al 67,4% en la rama de elección clínica, pese al mayor tiempo de exposición al fármaco.

En la rama de trastuzumab deruxtecán los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de cualquier grado fueron, náuseas (73,0% de las pacientes), fatiga (47,7%) y alopecia (37,7%) que fueron más frecuentes que en la rama control (en 23,8%, 42,4% y 32,6%, respectivamente). Los acontecimientos adversos más comunes de grado 3 o superiores fueron neutropenia (13,7%), anemia (8,1%) y fatiga (7,5%), los porcentajes correspondientes en la rama control fueron 40,7%, 4,7% y 4,7%, respectivamente.

Referente a los acontecimientos adversos de interés, la neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial ocurrió en 45 pacientes (12,1%) que recibieron trastuzumab deruxtecán, 13 (3,5%) con un acontecimiento de grado 1, 24 (6,5%) con un grado 2, 5 (1,3%) con grado 3, y 3 (0,8%) con un acontecimiento de grado 5. Un evento grado 5 fue evaluado por un investigador como evento de grado 3 en un paciente que murió debido a una progresión de enfermedad y fue adjudicado por el Comité Independiente como un grado 5. En la rama control un paciente (0,6%) presentó enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis grado 1 relacionada con eribulina. En la rama de trastuzumab deruxtecán, la mediana del tiempo hasta el inicio de la enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis fue de 129 días (rango 26-710). En la rama de trastuzumab deruxtecán la disfunción ventricular izquierda se notificó en 16 pacientes (4,3%) (disminución de la fracción de eyección de grado 1 en 1 paciente, de grado 2 en 14 pacientes y de grado 3 en 1 paciente e insuficiencia cardíaca de grado 2 en 1 paciente y de grado 3 en 1 paciente).

Un total de 14 pacientes (3,8%) en la rama de trastuzumab deruxtecán y 5 pacientes (2,9%) en la rama control presentaron eventos adversos que se asociaron con la muerte. Las muertes relacionadas con el agente terapéutico en la rama de trastuzumab deruxtecán fueron debido a neumonitis (en 2 pacientes (0,5%)) y colitis isquémica, coagulación intravascular diseminada, disnea, neutropenia febril y sepsis (en 1 paciente (0,3%) cada uno). No hubieron muertes relacionadas con los agentes terapéuticos en la rama control.

La frecuencia de acontecimientos adversos asociados con la interrupción del tratamiento fue de 16,2% en los pacientes con trastuzumab deruxtecán y 8,1% en la rama de elección clínica; los pacientes con reducciones de dosis como consecuencia de acontecimientos adversos fue de 22,6% y 38,4%, respectivamente.

## **5. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:**

Aprobación EMA: Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CM HER2 low irreseccable 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. Nivel de evidencia: IA.

En este escenario, no curativo, para considerar que los resultados de nuevos tratamientos suponen una mejora sustancial, si se emplea la escala de beneficio clínico de ESMO (ESMO-MCBS), se debe obtener una puntuación de 4 ó 5 (19). La escala ESMO-MCBS v.1.1 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada, si bien su ajuste a cada situación concreta puede ser variable. Esta escala no incluye criterios de eficiencia. Para trastuzumab deruxtecán la puntuación ESMO-MCBS es de 4.

Aprobación FDA: Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CM HER2 low irreseccable 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

## 6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Trastuzumab deruxtecán ha demostrado en pacientes con CM irresecable o metastático HER2 low (IHC 1+, IHC 2+ ISH-) una reducción del riesgo de recidiva y de muerte del 50% y una mediana de SG de 23,4 meses, con una tasa de respuestas globales del 52.3%, mantenida en todos los subgrupos y sin asociarse a un impacto negativo en la calidad de vida (16,17,18).

En pacientes con CM localmente avanzado irresecable o metastático HER2 low que han recibido tratamiento con quimioterapia en el contexto metastático y se encuentran en progresión de enfermedad, en la actualidad no existe ningún estándar definido de tratamiento en el grupo de tumores receptor hormonal positivo, mientras que en la enfermedad triple negativo, el anticuerpo conjugado frente a TROP2 sacituzumab govitecan está indicado para el tratamiento de pacientes con CM triple negativo irresecable o metastático que hayan recibido dos o más tratamientos sistémicos previos, incluido al menos uno de ellos para la enfermedad avanzada (12).

Tras el impacto alcanzado con los inhibidores de ciclinas en primera línea de tratamiento del CM receptor hormonal positivo y HER2 negativo con SLP entre 24-30 meses y SG superando los 5 años (11), el escenario de las líneas posteriores con las estrategias actuales de tratamiento no es tan esperanzador. Más del 60% de pacientes continuarán con una línea de tratamiento endocrina tras la progresión a los inhibidores de ciclinas con SLP entre los 2-8 meses en pacientes seleccionados. El resto de pacientes tratados con quimioterapia, siendo las opciones más frecuentes capecitabina y taxanos, alcanzan SLP entre 4-6 meses (11). Tras la primera/segunda línea de quimioterapia, los pacientes tratados con quimioterapia de elección por el clínico en el estudio DESTINY-Breast04 alcanzaron SLP y SG de 5.4 y 17.5 meses, respectivamente (16). Por otro lado, en líneas más tardías la SLP y SG son de 5.5 y 13.9 meses en pacientes tratados con sacituzumab govitecan y de 4 y 12.3 meses en aquellos que recibieron quimioterapia según el criterio clínico (12).

Para el grupo de pacientes con enfermedad receptor hormonal y HER2 negativa (triple negativo), sacituzumab govitecan fue aprobado recientemente en base a los resultados del estudio fase III ASCENT, donde demostró una reducción en el riesgo de progresión y de muerte del 60% frente al tratamiento de elección por el clínico (12). Aunque la cohorte de receptores hormonales negativos fue pequeña en el ensayo DESTINY-Breast04, el 11.3% del total de la muestra, esta proporción de pacientes es representativa de la prevalencia en la población HER2 low. Los datos de eficacia no son comparables, debido a que, entre otros motivos, los pacientes incluidos dentro del estudio ASCENT fueron más pretratados. Tampoco conocemos si existen mecanismos de resistencia cruzados y la secuencia adecuada en el algoritmo terapéutico.

La eficacia descrita con trastuzumab deruxtecán en el estudio DESTINY-Breast04 es clínicamente relevante en términos de supervivencia y tasa de respuestas frente a un brazo control que representa de forma adecuada la práctica clínica habitual. Hasta su publicación, ningún agente había ofrecido una SLP superior a los 10 meses y tasas de respuesta objetivas mayores del 50% en líneas tardías de tratamiento. Por otro lado, son necesarios más datos de su actividad en pacientes con metástasis cerebrales activas. Además, hay que destacar que los datos de calidad de vida asociados otorgan una puntuación de 4 en la escala del beneficio clínico ESMO-MCBS v1.1 (19).

En cuanto al perfil de seguridad de trastuzumab deruxtecán, está caracterizado principalmente por eventos gastrointestinales y hematológicos, generalmente manejables, aunque con un 52.6% de acontecimientos adversos de grado  $\geq 3$ . Sin embargo,

trastuzumab deruxtecán duplica las interrupciones definitivas frente al brazo control. Destaca entre todos ellos la enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis, que aunque no difiere de lo descrito en otros estudios, numéricamente algo superior al estudio DESTINY-Breast03, supone la primera causa de interrupción definitiva de tratamiento y se asocia con eventos grado 5 en 3 pacientes (8). Es por ello, que son necesarios estudios que permitan caracterizar mejor e identificar a aquellos pacientes que presenten un mayor riesgo de desarrollo de este acontecimiento adverso.

Alrededor del 35-68% del CM metastásico podría ser clasificado como HER2 low en base a la literatura previa, sin embargo, uno de los principales problemas es la alta tasa de discordancia a nivel intra-interobservador debido a la subjetividad que implica su cuantificación (7,10). En el estudio DESTINY-Breast01 la tasa de discordancia fue del 30-60% entre el laboratorio local y el central (20).

Por otro lado, existe muy poca evidencia respecto a su evolución temporal, existen series retrospectivas que indican un cambio entre HER2 negativo a HER2 low en el 44% de las muestras y a la inversa en el 20% de los casos (21), así como su variabilidad en función de la localización de la biopsia analizada (visceral / no visceral). Es por ello, que se están desarrollando guías de consenso y nuevos biomarcadores más objetivos (11,22).

Además de lo comentado, existen estudios que han demostrado cierta eficacia de trastuzumab deruxtecán en CM HER2 negativo (HER2 0) tanto en población receptor hormonal positivo como negativo, lo que posiblemente genera la hipótesis de la necesidad de encontrar un biomarcador más preciso que identifique qué pacientes se benefician del fármaco, o si por el contrario, no es necesario dicho biomarcador debido a la marcada actividad del fármaco en la gran mayoría de tumores (23).

Las guías clínicas han posicionado trastuzumab deruxtecán como el tratamiento de elección en pacientes con CM HER2 low tratados con al menos una línea de quimioterapia previa. Las guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network) posicionan trastuzumab deruxtecán como tratamiento de preferencia (categoría 1) en pacientes con CM metastásico HER2 low (24).

Las guías ASCO ha reconocido que a las pacientes HER2 low que hayan recibido al menos una quimioterapia previa para la enfermedad metastásica, y refractarios a la terapia endocrina en tumores con receptores hormonales positivos, debe valorarse el tratamiento con trastuzumab deruxtecán (25).

Las guías SEOM-SOLTI-GEICAM indican el uso de trastuzumab deruxtecán en pacientes que hayan recibido al menos una quimioterapia previa para la enfermedad metastásica con receptores hormonales positivos y refractarios a la terapia endocrina (nivel de evidencia I,A), mientras que en enfermedad receptor hormonal negativa posicionan trastuzumab deruxtecán como alternativa, con una menor evidencia científica, a sacituzumab govitecan en particular cuando el perfil de seguridad (diarrea y neutropenia para sacituzumab govitecan, emesis y neumonitis para trastuzumab deruxtecán) es tenido en cuenta (nivel de evidencia I,B) (26).

Con los datos actuales, trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) en monoterapia estaría recomendado para el tratamiento de pacientes adultos con CM receptor hormonal positivo HER2 low, determinado en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, preferible lo más próximo a la progresión de enfermedad más reciente, 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 y como alternativa a sacituzumab govitecan

en CM receptor hormonal negativo HER2 low teniendo en cuenta el perfil de seguridad de ambos fármacos y la mayor evidencia científica de este último.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- 1: Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. 2023. [Internet]. [Consultado 10 de junio de 2023]. Disponible en: [https://seom.org/images/Las cifras del Cancer en Espana 2023.pdf](https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf)
2. Márquez-Rodas I, Pollán M, Escudero MJ, Ruiz A, Martín M, Santaballa A. Frequency of breast cancer with hereditary risk features in Spain: Analysis from GEICAM "El Álamo III" retrospective study. *PLoS One*. 2017;12(10):0184181.
3. Baeyens-Fernández JA, Molina-Portillo E, Pollán M, Rodríguez-Barranco M, Del Moral R, Arribas-Mir L. 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):1-14.
4. Mestres JA, Molins AB, Martínez LC, López-Muñiz JIC, Gil EC, de Juan Ferré A. Defining the optimal sequence for the systemic treatment of metastatic breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2017;19(2):149-61
5. Archer S, Eliopoulos A, Spandidos D, D Barnes, I O Ellis, R W Blamey. Expression of ras p21, p53 and c-erbB-2 in advanced breast cancer and response to first line hormonal therapy. *Br J Cancer*. 1995;72(5):1259–66.
6. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2105–22.
7. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 10;38(17):1951-62.
8. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1143-1154. doi: 10.1056/NEJMoa2115022. PMID: 35320644..
9. Álvarez I, Guerrero-Zotano A, Tibau A, Falo C, Hernández M, Miguel A. Features and survival outcomes of HER2-low patients from a prospective registry of unresectable locally advanced or metastatic breast cancer: GEICAM/2014-03 (RegistEM). San Antonio Breast Cancer Symposium. 6-10 de dicimebre 2022.
10. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2021;7(1):1.
11. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-1495.
12. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2022 Oct 10;40(29):3365-3376.
13. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):217-226.
14. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1529-1541.

15. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(19):1783–91.
16. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20.
17. Ueno NT, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Tokunaga E, Prat A, Tsurutani J. Patient-reported outcomes (PROs) from DESTINY-Breast04, a randomized phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice in patients with HER2-low metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2022 Sep:S632-S633.
18. Harbeck N, Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M. Trastuzumab Deruxtecan vs Treatment of Physician's Choice in Patients With HER2-Low Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer: Subgroup Analyses From DESTINY-Breast04. *Cancer Res* 2023 83 (5\_Supplement): P1-11-01.
19. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol*. 2017 Oct;28(10):2340–66.
20. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):610-621.
21. Tarantino P, Gandini S, Nicolò E, Trillo P, Giugliano F, Zagami P. Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. *Eur J Cancer*. 2022 Mar;163:35-43.
22. Tarantino P, Viale G, Press MF, Hu X, Penault-Llorca F, Bardia A. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol*. 2023 Aug;34(8):645-659.
23. Dieras V, Deluche E, Lusque A, Pistilli B, Bachelot T, Pierga JY. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) for advanced breast cancer patients (ABC), regardless HER2 status: A phase II study with biomarkers analysis (DAISY). *Cancer Res* (2022) 82 (4\_Supplement): PD8-02.
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 4.2023 – March 23, 2023 .
25. Moy B, Rumble RB, Carey LA. Chemotherapy and Targeted Therapy for HER2-Negative Metastatic Breast Cancer that is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative Expert Panel. *Journal of Clinical Oncology*. 2022.40;26:3088-90.
26. Garcia-Saenz JA, Blancas I, Echavarría I, Hinojo C, Margeli M, Moreno F. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023 May 6.

## 8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

- Honorarios como asesor científico: Novartis, Astra-Zeneca, Daiichi Sankyo, Gilead.
- Honorarios como consultor: Roche, Novartis, Astra-Zeneca, Daiichi Sankyo, A-Z Seagen.
- Honorarios como ponente: Roche, Novartis, Seagen, Pfizer, Astra-Zeneca, Daiichi Sankyo, Lilly.