

Informe de Evaluación de trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) para el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo

1- RESUMEN

El cáncer de mama (CM) es el tumor diagnosticado con mayor frecuencia a nivel mundial (11,7% del total de tumores diagnosticados en 2020), además de ser una de las principales causas de mortalidad en la mujer [1]. En el año 2020, se diagnosticaron en España 32.953 mujeres con CM, cifra superior a la de 2019 y con tendencia creciente de 33.375 nuevos casos de CM para 2021 [1] alineada al aumento de la esperanza de vida. El CM es también uno de los cánceres en los que un diagnóstico temprano puede conllevar a curación, y en el que, además, los avances terapéuticos hacen que su prevalencia sea cada vez mayor (prevalencia a los 5 años en 2020: 144.233 casos) [1], aunque entre el 6-10% de los nuevos diagnósticos se producen en estadios avanzados de la enfermedad [2].

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

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

En el contexto del CM avanzado o metastásico HER2+, las opciones terapéuticas basadas en quimioterapia están establecidas en las 2 primeras líneas de tratamiento (trastuzumab y pertuzumab en combinación con un taxano como primera línea, seguido por T-DM1 en segunda línea) según recomiendan las guías, mientras que se reserva a criterio clínico el tratamiento a partir de la tercera línea donde las alternativas ofrecen datos de eficacia más limitados. [4, 8, 9, 11,12,13]

Por ello hay una necesidad de disponer de nuevas terapias, preferentemente selectivas para células con dependencia de la vía de señalización de Her-2, que permitan el adecuado tratamiento de los pacientes con CM HER2+ en fases avanzadas, tanto para seguir avanzando en las posibilidades de control prolongado desde el debut de la enfermedad metastásica como, particularmente a día de hoy, más allá de las dos primeras líneas de tratamiento.

Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) es un conjugado fármaco-anticuerpo con selectividad por células Her-2 positivas que ha recibido en diciembre de 2020 la aprobación condicionada por parte de Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) y autorizado por esta agencia el 20 de marzo de 2021, sin comercializar aún, para su uso hospitalario en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo no resecable o metastásico que hayan recibido dos o más tratamientos anti-HER2 previos. El carácter condicional de la autorización se debe a que la misma se basa en el ensayo DESTINY-

Breast01, Fase II de una sola rama [14], con resultados que muestran un alto porcentaje de respuesta y eficacia en el control de la enfermedad pero requieren una validación posterior en un ensayo Fase III randomizado cuyos resultados están pendientes.

El estudio DESTINY-Breast01 demuestra actividad de Trastuzumab-Deruxtecan (T-Dxd) con tasas de respuesta global del 61% y una mediana de duración de la respuesta inicialmente reportada como de 14,8 meses y recientemente actualizada a 20,8 meses [15] en pacientes previamente pretratados con una media de 6 líneas previas que en todos los casos incluían Trastuzumab y TDM-1.

Dado el carácter de necesidad médica no cubierta en que T-Dxd ha demostrado una tasa de respuestas más alta que ningún otro abordaje terapéutico previo y manteniendo en todo momento 1- el carácter de recomendación condicionada a los resultados definitivos del estudio Fase III en marcha y, 2- la necesaria precaución relacionada con los potenciales efectos tóxicos de gravedad, parece claro el beneficio que las pacientes pueden derivar de este tratamiento en forma de control de la enfermedad duradero, mejoría de los síntomas y de la calidad de vida asociada.

2- TÍTULO

Informe de evaluación de Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable o metastásico HER2 positivo.

3- FECHA DE EVALUACIÓN

Abril 2021

4- FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

Acceso a la ficha técnica de la AEMPS:

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

4.1. Indicación terapéutica

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

4.2 Posología y administración

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

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

Tabla 1: Esquema de reducción de dosis

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

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

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas (79,9 %), fatiga (60,3 %), vómitos (48,7 %), alopecia (46,2 %), estreñimiento (35,9 %), apetito disminuido (34,6 %), anemia (33,8 %), neutropenia (32,5 %), diarrea (30,8 %), trombocitopenia (23,1 %), tos (21,4 %), leucopenia (20,5 %) y cefalea (20,1 %).

Las reacciones adversas de grado ≥ 3 , de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE v.4.03), más frecuentes náuseas (6,8 %), fatiga (6,4 %), leucopenia (5,6 %), linfopenia (5,1 %), vómitos (4,3 %), trombocitopenia (4,3 %), hipocalcemia (3,4 %), enfermedad pulmonar intersticial (3,0 %), diarrea (2,6 %), neutropenia febril (1,7 %), disnea (1,7 %), dolor abdominal (1,3 %), apetito disminuido (1,3 %) y alanina aminotransferasa elevada (1,3 %). En el 2,6 % de los pacientes, la enfermedad pulmonar intersticial produjo la muerte.

Se interrumpió la administración debido a reacciones adversas en el 27 % de los pacientes tratados con Enhertu. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la interrupción de la administración fueron neutropenia (14,5 %), anemia (3,4 %), infección del tracto respiratorio superior (3,0 %), leucopenia (3,0 %), enfermedad pulmonar intersticial (2,6 %), trombocitopenia (2,6 %) y fatiga (2,1 %). Se redujo la dosis en el 15 % de los pacientes tratados con Enhertu. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la reducción de la dosis fueron fatiga (3,8 %), náuseas (3,4 %) y neutropenia (3,4 %). Se suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa en el 12 % de los pacientes tratados con Enhertu. La reacción adversa más frecuente asociada con la suspensión permanente fue la enfermedad pulmonar intersticial (9,4 %).

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial y/o neumonitis con Enhertu. Se han observado desenlaces mortales. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen inmediatamente si presentan tos, disnea, fiebre y/o cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis. Se debe investigar la evidencia de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis inmediatamente. Los pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis deben ser evaluados mediante imágenes radiográficas, preferiblemente una tomografía computarizada (TC). Se debe considerar la posibilidad de consultar a un neumólogo. Para la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis asintomática (grado 1), se debe considerar el tratamiento con corticosteroides (p. ej., $\geq 0,5$ mg/kg de prednisolona o equivalente). El tratamiento con Enhertu se debe suspender hasta la recuperación a grado 0 y se puede reanudar de acuerdo con las instrucciones según ficha técnica. Para la enfermedad pulmonar

intersticial/neumonitis sintomática (grado 2 o mayor), se debe iniciar rápidamente el tratamiento con corticoesteroides (p. ej., ≥ 1 mg/kg de prednisona o equivalente) y continuar durante al menos 14 días o hasta la resolución completa de los hallazgos clínicos y de la TC de tórax. Después, reducir gradualmente la dosis durante al menos 4 semanas. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Enhertu en pacientes diagnosticados con enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis sintomática (grado 2 o mayor). Los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis pueden tener un mayor riesgo de presentar enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis.

Neutropenia

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

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Se ha observado una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con los tratamientos dirigidos a HER2. En los 234 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo no resecable o metastásico que recibieron Enhertu 5,4 mg/kg, se notificaron tres casos (1,3 %) de disminución asintomática de la FEVI, de los cuales 2 (0,9 %) fueron de grado 2 y 1 (0,4 %) fue de grado 3. La frecuencia observada de disminución de la FEVI según los parámetros de laboratorio (ecocardiograma o ventriculografía nuclear [MUGA]) fue de 37 (16,9 %); todos los casos fueron de grado 2. No se observaron disminuciones de la FEVI a valores menores del 40 % ni disminuciones absolutas mayores al 20 % respecto al valor basal. No se ha estudiado el tratamiento con Enhertu en pacientes con una FEVI menor del 50 % antes de iniciar el tratamiento.

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

5- RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1 Escala ESMO de beneficio clínico

<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-164-1>

Basado en el estudio pivotal de aprobación de Modi et al NEJM [14]
Actualizado por última vez el 15 de diciembre de 2020. Se trata del análisis de eficacia terapéutica en escenario de intención no curativa. Un estudio sin rama control, de un solo brazo, basado en resultados de respuesta objetiva de 60.9% con una duración media de 14,8 meses y una PFS de 16, 4 meses. El formulario a utilizar es el 3. El resultado primario en el score sería de 3 pero el mismo queda actualizado a 2 en base al ajuste por toxicidad.

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

A efectos de este informe, al igual que para la aprobación y posicionamiento terapéutico, el estudio más relevante es el citado Fase II (Modi et al, NEJM, [14]) con su actualización en forma de comunicación oral en el congreso de San Antonio del pasado diciembre [15].

Como nota previa a la crítica al estudio se ha de señalar la razón de ser de la prueba clínica de un producto farmacéutico con una estructura bioquímica a priori similar al TDM-1 (trastuzumab emtansina) en un escenario de indicación en que, previsiblemente, la mayoría de las pacientes estarán pre-tratadas inmediatamente con este producto. Las razones que subyacen a esta aparente contradicción son dos. Por un lado la ya establecida certeza de que las pacientes con tumores Her-2 positivos se siguen beneficiando, más allá de la progresión a una terapia que combine agentes quimioterápicos con biológicos con Her-2 como diana, del cambio de agente de quimioterapia y mantenimiento del agente biológico (básicamente demostrado para anticuerpos anti Her-2 como trastuzumab o análogos, no para pertuzumab). Por otro lado, la estructura bioquímica de T-Dxd está compuesta por un anticuerpo con la misma estructura que trastuzumab, un linker tetrapeptídico estable en plasma y selectivamente degradable por catepsinas que están sobre-representadas en células cancerosas y un agente citotóxico con diferencias a priori relevantes. Se trata de un inhibidor de la topoisomerasa I que, por un lado, debido a su pequeño tamaño, presenta un perfil de actividad favorable en cuanto a su capacidad de difundir a través de membranas y actuar en células cercanas a la célula diana (el llamado “efecto bystander”). Por otro lado, respecto a, por ejemplo, TDM-1, la ratio de moléculas de citotóxico por anticuerpo es mucho mayor (el doble).

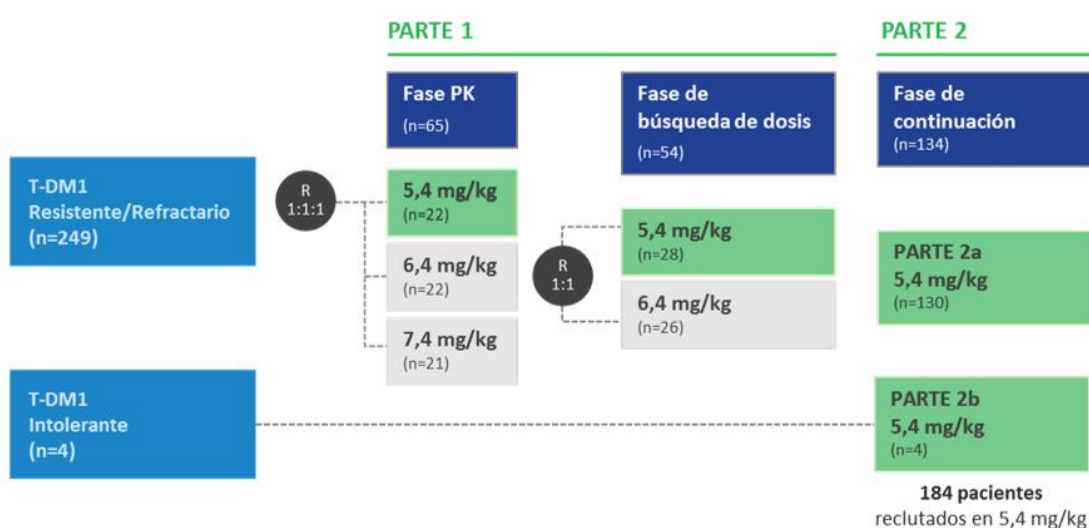
Así pues, hay razones estructurales que establecen un racional correcto para el presente ensayo además de que las mismas tienen un primer refrendo tanto en estudios preclínicos como en el estudio fase I que precede al presente [16-19]. Es de particular interés, tanto a los efectos de interpretar la razón de ser científica del estudio DESTINY-Breast01 como de cara al necesario seguimiento futuro que los resultados y la recomendación terapéutica que estos basan (ver más adelante), la actividad que T-Dxd presenta en tumores mamarios con baja sobre-expresión de Her-2 (los llamados *Her-2 low*). Así, la prueba científica del efecto *Bystander* y de la actividad incremental específica de la molécula citotóxica de T-Dxd depende, en gran parte, de la demostración madura (en ensayos clínicos en marcha) de la eficacia en tumores Her-2 *low*. Esta actividad, en los ensayos previos aludidos, ha redundado en tasas de respuesta de alrededor del 44%.

La población elegida por los investigadores del ensayo DESTINY-Breast01 es la de pacientes con cáncer de mama avanzado Her-2 positivo pre-tratado. Como criterios de elegibilidad más relevantes, la amplificación Her-2 (3+ o ISH positiva), el tratamiento previo con TDM-1, la exclusión de pacientes con metástasis cerebrales “activas” (no tratadas o sintomáticas) y la de pacientes con neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial no infecciosa en bases esto último al perfil esperado de toxicidad según los estudios previos.

El diseño del estudio es el de Fase II, sin rama control y con una primera parte de definición de dosis óptima. Es decir, un estudio Fase II “precoz”. Estas características son, a la postre, las que han redundado en la necesidad de refrendo de los resultados del ensayo y en la consecuente aprobación condicional del uso del fármaco.

El estudio fue estructurado en dos partes (figura siguiente): (i) estudio de la farmacocinética del fármaco e identificación de la dosis más adecuada del mismo, y (ii) evaluación de la seguridad y la eficacia de la dosis recomendada (5,4 mg/kg) en dos cohortes de pacientes:

- pacientes que habían progresado (resistente/refractario) a T-DM1 (que suponen la inmensa mayoría de la población,
- pacientes que abandonaron el tratamiento (intolerante) con T-DM1 por causas no relacionadas con la progresión de la enfermedad (p.e. toxicidad)



El motivo principal por el que el estudio DESTINY-Breast01 fue diseñado en 2 partes se debe a la necesidad de confirmar la máxima dosis tolerada (MTD) testada en el estudio de fase 1 [18,19]. En este estudio, no se alcanzó la MTD y por tanto no se pudo determinar la dosis recomendada para el estudio fase 2 (R2PD).

De cara al análisis de eficacia y toxicidad relevante para este informe nos centraremos en las 184 pacientes tratadas a la dosis elegida para su desarrollo clínico (5,4 mg/kg). De las cuales, las características de la población son las siguientes.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Patients (N=184)
Age	
Median (range) — yr	55.0 (28.0–96.0)
≥65 yr — no. (%)	44 (23.9)
Female sex — no. (%)	184 (100)
Race — no. (%)†	
Asian	70 (38.0)
White	101 (54.9)
Other	9 (4.9)
Missing data	4 (2.2)
Region — no. (%)	
Europe	68 (37.0)
Asia	63 (34.2)
North America	53 (28.8)
ECOG performance-status score — no. (%)‡	
0	102 (55.4)
1	81 (44.0)
2	1 (0.5)
Hormone-receptor status — no. (%)	
Positive	97 (52.7)
Negative	83 (45.1)
Unknown	4 (2.2)
HER2 expression — no. (%)§	
IHC 3+	154 (83.7)
IHC 1+ or 2+, ISH-positive	28 (15.2)
Missing data	2 (1.1)
Median sum of diameters of target lesions (range) — cm	5.5 (1.2–24.5)
Median no. of previous cancer regimens (range)	6 (2–27)
Previous systemic cancer therapy — no. (%)	
Trastuzumab	184 (100)
Trastuzumab emtansine¶	184 (100)
Pertuzumab	121 (65.8)
Other anti-HER2 therapy	100 (54.3)
Hormone therapy	90 (48.9)
Other systemic therapy	183 (99.5)
Best response to trastuzumab emtansine therapy — no. (%)	
Complete or partial response or stable disease	79 (42.9)
Progressive disease	66 (35.9)
Could not be evaluated	39 (21.2)

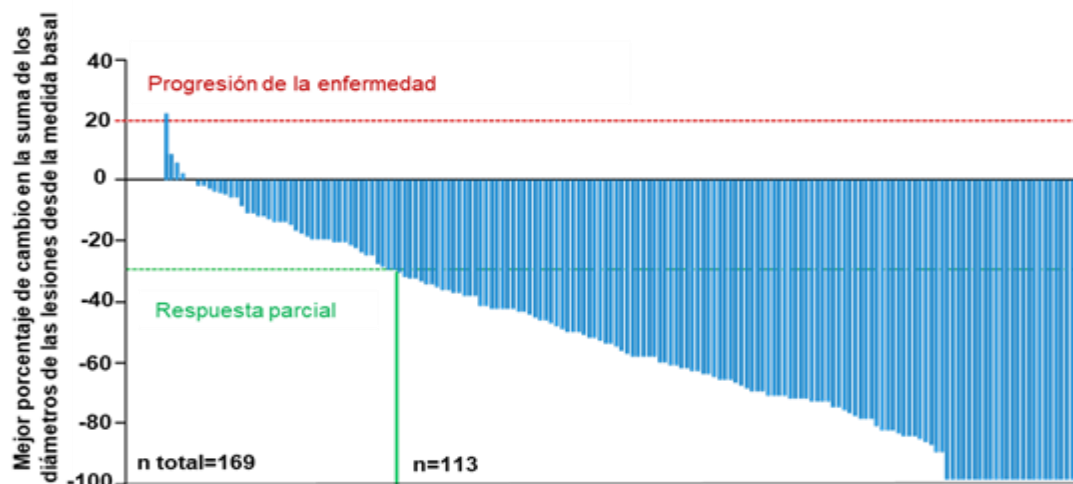
El estudio está diseñado con la tasa de respuesta global con revisión central como endpoint principal siendo objetivos secundarios: PFS, Supervivencia global, tasa de respuesta según investigadores locales, tasa de control de la enfermedad (respuesta global + enfermedad estable), tasa de beneficio clínico (tasa de control de la enfermedad con enfermedad estable > 6 meses), seguridad y farmacocinética. No se reporta estudio de calidad de vida.

Del análisis de la población estudiada (las 184 pacientes que recibieron 5,4 mg/kg) son remarcables, de cara a las conclusiones del estudio:

- El buen estado general basal de la población (55% PS=0)
- La positividad de receptores hormonales en la mitad de la población (52%)
- El alto número de líneas previas (media de 6, rango 2 a 27)
- Todas las pacientes estaban retratadas con trastuzumab y TDM-1 y el 66% con pertuzumab.
- Respecto a la respuesta previa a TDM-1, el 35% nunca respondieron al fármaco.

La dosis de 5,4 mg/kg fue elegida como el equilibrio óptimo entre dosis y toxicidad confirmándose la relación lineal entre ambas y en base no solo a los datos de este estudio sino a los demás del desarrollo clínico del fármaco.

En la población estudiada la respuesta objetiva alcanza una muy llamativa tasa del 60.9 %



La tasa de control de la enfermedad fue del 97,3 % y la tasa de beneficio clínico del 76,1%.

LA PFS media fue de 16,4 meses con una duración media de la respuesta de 14,8 meses.

El análisis de subgrupos no permite discriminar una eficacia diferencial en los estudiados. Existen dos actualizaciones posteriores al estudio DESTINY-Breast01, en sendos cortes posteriores de la base de datos, comunicados en sendos congresos. El resumen de las actualizaciones es el siguiente.

DESTINY-Breast01		
Fecha de corte	Agosto 2019 [20]	Junio 2020 [15]
Tiempo de seguimiento, mediana (rango)	11,1 meses (0,7-19,9)	20,5 meses (0,7-31,4)
Pacientes que continúan en tratamiento, n (%)	79 (42,9)	37 (20,1)
Tasa de respuesta objetiva ^a , n (%)	112 (60,9) (IC 95%: 53,4-68%)	113 (61,4) (IC 95%: 54-68,5%)
Respuesta completa	11 (6)	12 (6,5)
Respuesta parcial	101 (54,9)	101 (54,9)
Enfermedad estable	67 (36,4)	66 (35,9)
Progresión de la enfermedad	3 (1,6)	3 (1,6)
No evaluable	2 (1,1)	2 (1,1)
Tasa de control de la enfermedad, n (%)	179 (97,3) (IC 95%: 93, 8%- 99, 1%)	
Tasa de beneficio clínico, n (%)	140 (76,1) (IC 95%: 69,3%- 82,1%)	
Duración de la respuesta, mediana	14,8 meses (IC 95%: 13,8-16,9)	20,8 meses (IC 95%: 15-NE)
Tiempo de respuesta ^b , mediana	1,6 meses (IC 95%: 1,4-2,6)	

Supervivencia libre de progresión ^c , mediana	16,4 meses (IC 95%: 12,7-NE)	19,4 meses (IC 95%: 15-NE)
Supervivencia global	-	24,6 meses (IC 95%: 23,1-NE)

aTasa de respuesta objetiva: suma del número de pacientes con respuesta completa o parcial según los criterios RECIST versión 1.1 evaluados por una unidad de imagen independiente centralizada.

bTiempo hasta la respuesta: tiempo transcurrido entre la fecha de inclusión del paciente en el estudio hasta la fecha de la primera documentación de respuesta objetiva (completa o parcial) según el criterio del investigador.

cSupervivencia libre de progresión: tiempo transcurrido entre la fecha de la primera dosis del tratamiento y la primera documentación objetiva de enfermedad progresiva según los criterios RECIST versión 1.1 en una unidad de radiología independiente o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero.

NE: No estimable.

En lo que toca a la toxicidad reportada, los aspectos más relevantes para entender el perfil de seguridad del fármaco:

- El 35,5% de los pacientes interrumpieron alguna dosis por toxicidad, el 23,4% redujeron su dosis por este motivo y el 15,2% interrumpieron definitivamente el tratamiento por efectos secundarios.
- Las muertes por toxicidad durante el tratamiento fueron cuatro: shock hemorrágico, deterioro general, fallo multiorgánico y neumonía.
- 25 pacientes (13,6%) tuvieron neumonitis intersticial por T-Dxd, la mayor parte grado 1 o 2 (10,9 %). Cuatro pacientes murieron por enfermedad pulmonar intersticial durante el seguimiento atribuyéndose dos de estas muertes al fármaco.

Principales efectos adversos reportados $\geq 20\%$ de los pacientes incluidos en el estudio DESTINY-Breast01.

Efectos adversos	Cualquier grado n (%)	Grado 3/4 n (%)
Cualquier efecto adverso	183 (99,5)	96 (52,2)
Náuseas	143 (77,7)	14 (7,6)
Fatiga	91 (49,5)	11 (6,0)
Alopecia	89 (48,4)	1 (0,5)
Vómitos	84 (45,7)	8 (4,3)
Estreñimiento	66 (35,9)	1 (0,5)
Disminución en el recuento de neutrófilos/neutropenia	64 (34,8)	38 (20,7)
Disminución del apetito	57 (31,0)	3 (1,6)
Anemia	55 (29,9)	16 (8,7)
Diarrea	54 (29,3)	5 (2,7)
Disminución en el recuento de células blancas / leucopenia	39 (21,2)	12 (6,5)
Disminución en el recuento de plaquetas/trombocitopenia	39 (21,2)	8 (4,3)

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

5.3 Biomarcadores.

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

Fuera de la necesidad de la amplificación o alta sobreexpresión de Her-2 no hay otros biomarcadores disponibles. A este respecto, de igual modo que ocurre con otros fármacos con un componente biológico de alta dependencia de expresión del receptor Her-2 como diana terapéutica (trastuzumab, pertuzumab, TDM-1), en el ensayo pivotal se insinúa una mayor actividad en pacientes con alta expresión de membrana de Her-2 (3+) sobre aquellos con menor expresión de membrana pero HER-2/NEU amplificado. Las diferencias no son significativas pero se sugiere un desarrollo sin clínico sin biomarcadores de ayuda más allá del antedicho para esta población de pacientes.

5.4 Posicionamiento del fármaco

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

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

Una de las características más relevantes a la hora de evaluar la aportación real de T-Dxd a las pacientes es la certeza del beneficio. La misma sólo puede provenir de ensayos clínicos que dispongan de una rama control donde se compare la actividad del nuevo fármaco con las alternativas disponibles y que, a su vez, informe de las características de la población en estudio en lo que toca a su pronóstico etc, minimizando, de este modo, el riesgo de sesgo de selección que tienen los estudios de una sola rama en los que no sabemos hasta qué punto unos resultados muy positivos en la población a estudio se deben más a la selección que a la intervención. Adicionalmente, estos estudios clínicos confirmatorios han de tener como objetivo y end-point primario alguno con consolidado impacto directo sobre la duración y calidad de vida de las pacientes, cosa que la tasa de respuesta no tiene entre sus atributos.

Así, en principio no se debe adelantar la autorización de uso de nuevos fármacos a aquellos cuyos datos se basen en, como es el caso, ensayos Fase II de una sola rama con la tasa de respuesta como objetivo.

Contra este criterio se ha de ponderar la facilitación acelerada del acceso a fármacos en poblaciones huérfanas de posibilidades terapéuticas, cuando el riesgo de toxicidad no sea elevado y en espera de datos más maduros.

Comparar los datos de eficacia del DESTINY-Breast01 con las alternativas terapéuticas existentes es muy complejo tanto por la heterogeneidad de las poblaciones cuando se

comparan a lo largo del tiempo y con criterios que no son homogéneos y, máxime, teniendo en cuenta, como se ha dicho, que estamos comparando ensayos Fase III randomizados adecuadamente diseñados para una aprobación convencional con una Fase II de una sola rama con la tasa de respuesta como endpoint primario.

Con estas muy remarcables limitaciones, la garantía de acceso acelerado de las pacientes a T-Dxd tendría sentido si los parámetros de eficacia fueran contundentemente diferenciales y en espera de confirmación del fase III.

Dicho esto, dos parámetros de eficacia parecen ser claramente diferentes: la tasa de respuestas y la PFS. La tasa de respuestas de T-Dxd, de alrededor del 60% es llamativamente más alta que la de sus alternativas. Si consideramos los estudios más recientes de los fármacos desarrollados en esta indicación (lapatinib en combinación, TDM-1, neratinib en combinación, tucatinib en combinación) [11-13,21,22] las tasas de respuesta de estos ensayos están entre el 9 y el 41%. Por otro lado, la PFS de T-Dxd, de 19,4 meses en la última actualización, es comparativamente mucho mayor a las demás intervenciones en que, en sus mejores cifras, están entre 6 y 8,8 meses.

En lo que toca a la supervivencia global, sin embargo, las cifras comunicadas en las actualizados del estudio DESTINY-Breast01, de 24,6 meses, no parece existir una diferencia radical con las reportadas en los estudios, más maduros, de sus competidores, que oscilan entre los 21 y los 23 meses en los mejores casos.

Es bien sabido que la supervivencia global por sí misma, siendo un buen objetivo, el más robusto, no es perfecto ya que, en el contexto de dar a las pacientes la mejor calidad de vida posible, no es lo mismo conseguir una supervivencia prolongada en base a la concatenación de múltiples tratamientos de corta duración de eficacia frente a la posibilidad de un tratamiento con larga PFS. Por eso son muy esperanzadores los resultados con T-Dxd; pero han de ser objeto de vigilancia estrecha antes de una aprobación definitiva.

Como parte de las carencias del ensayo DESTINY-Breast 01, no podemos introducir en la ecuación de decisión los datos de calidad de vida, que serían de gran utilidad.

Al respecto de la toxicidad, los datos generales de T-Dxd son muy favorables si hacemos la excepción de la enfermedad pulmonar intersticial que ha de ser objeto de valoración en cuanto al riesgo antes de empezar el tratamiento (excluyendo pacientes con enfermedad pulmonar previa o con neumonitis rásicas extensas) y en cuanto a la vigilancia de los síntomas específicos durante la terapia para detener el tratamiento en caso de aparecer. Se ha de decir que con los últimos fármacos introducidos en el arsenal terapéutico de los oncólogos en el área de cáncer de mama, el seguimiento y detección precoz de la neumonitis farmacológica comienza a introducirse en la rutina asistencial más habitual.

Así, el acceso al fármaco se ha de considerar dentro del programa de investigación clínica que promocionan sus fabricantes

	DESTINY-Breast01 NCT03248492	DESTINY-Breast02 NCT03523585	DESTINY-Breast03 NCT03529110	DESTINY-Breast04 NCT03734029
Diseño	Fase II , dos partes, brazo único, abierto, multicéntrico	Fase III , aleatorizado, abierto, multicéntrico	Fase III , aleatorizado, abierto, multicéntrico	Fase III , aleatorizado, abierto, multicéntrico
Tratamiento	Trastuzumab deruxtecán cada 3 semanas	Trastuzumab deruxtecán (5,4 mg/kg) vs criterio del investigador	Trastuzumab deruxtecán (5,4 mg/kg) vs T-DM1 (3,6 mg/kg) cada 3 semanas	Trastuzumab deruxtecán (5,4 mg/kg) vs criterio del investigador
Población	Pacientes con CM no resecable y/o metastásico HER2+ previamente tratados con T-DM1	Pacientes con CM HER2+ no resecable y/o metastásico previamente tratados con terapias anti-HER2 estándar, incluido T-DM1	Pacientes con CM HER2+ no resecable y/o metastásico previamente tratados con trastuzumab y un taxano	Pacientes con CM HER2 low, no resecable y/o metastásico tratados previamente con 1-2 líneas de quimioterapia
Pacientes (n)	253	600	500	540
Variable principal evaluada	Tasa de respuesta objetiva (ORR) según evaluación centralizada	Supervivencia libre de progresión (PFS) según evaluación centralizada	Supervivencia libre de progresión (PFS) según evaluación centralizada	Supervivencia libre de progresión (PFS) según evaluación centralizada

5.5 Posicionamiento del fármaco en guías internacionales

FDA

Desde el 20 de diciembre de 2019 Enhertu® está aprobado por la FDA para pacientes con carcinoma de mama irresecable o metastásico, Her-2 positivo, que hayan recibido al menos dos líneas de tratamiento previo.

NCCN

https://www.researchgate.net/publication/340497745_Breast_Cancer_Version_32020_NCCN_Clinical_Practice_Guidelines_in_Oncology

En la actualización de su guía versión 3 de 2020 se incluye entre las alternativas terapéuticas para cáncer de mama Her-2 positivo metastásico tras taxano-trastuzumab-pertuzumab y TDM-1.

EMA

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu#authorisation-details-section>

La agencia europea, siguiendo el informe del CHMP de 10 de diciembre de 2020, garantizó aprobación a Trastuzumab-deruxtecan el 18 de enero de 2021 para su uso en pacientes con cáncer de mama Her-2 positivo metastásico tras dos líneas previas de tratamiento. Esta aprobación queda condicionada a la presentación, antes de marzo de 2022, de los resultados de estudio DS-8201-A-U301 (DESTINY-Breast 02).

ESMO

<https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/consensus-recommendations-advanced-breast-cancer-abc-5>

En sus guías de tratamiento de cáncer de mama avanzado considera al Trastuzumab deruxtecan una posibilidad de tratamiento, en los países en que tenga aprobación, tras progresión a dos líneas previas.

5.6 Coste-oportunidad desde una vertiente clínica

a. Coste-oportunidad general

Tal y como ocurre con todos los aspectos del posicionamiento terapéutico de este fármaco su gran ventaja potencial parece ser el prolongado tiempo de control de la enfermedad que, en caso de confirmarse los datos del Fase II, puede producir y el escaso número de pacientes que no derivan ningún beneficio del mismo.

Las alternativas existentes parecen ser menos eficaces en cuanto al control de la enfermedad en la mayor parte de las pacientes. Una vez más, en caso de confirmarse los resultados, las pacientes que no accedan a tratamiento con T-Dxd podrían perder la oportunidad de ver su enfermedad controlada durante un periodo prolongado de tiempo comparable al conseguido en líneas previas por otros fármacos.

b. Balance beneficio / toxicidad

Si se excluyen a aquellas pacientes con riesgo de toxicidad pulmonar y en caso de confirmarse en los estudios restantes el perfil de toxicidad presentado en el estudio DESTINY-Breast01, el perfil de toxicidad de T-Dxd parece adecuado y no se diferencia de manera sustancial de otros fármacos usados para estas pacientes. Es imperativo, sin embargo, disponer de estudios de calidad de vida que permitan recoger de la manera más adecuada posible, la aportación de la intervención desde la perspectiva de las pacientes.

Así pues, trastuzumab deruxtecan, correctamente administrado y supervisado por oncólogos expertos, parece presentar un perfil de toxicidad favorable.

c. Definición de subgrupos

Fuera de la exclusión de pacientes con metástasis cerebrales “activas” y de aquellas con riesgo basal aumentado de toxicidad intersticial pulmonar no parece que se pueda distinguir subgrupos dentro de la población general de pacientes Her-2 positivas con enfermedad avanzada tras dos líneas de tratamiento con beneficio selectivo de esta intervención.

5.7 Valoración desde una perspectiva social

a. Innovación

El fármaco en estudio presenta mejoras desde un punto de vista estructural tal y como se ha descrito antes pero no representa una innovación disruptiva en el campo del cáncer de

mama metastásico Her-2 positivo. De este modo, utiliza la misma diana terapéutica, la misma estrategia de diseño farmacológico que otros de su grupo y no parece disponer de un programa de descubrimiento de biomarcadores ambicioso asociado a su desarrollo. Así, si bien su aportación al control de la enfermedad será aditivo, no parece cambiar radicalmente el pronóstico global de las pacientes.

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

El desarrollo a día de hoy de la molécula no permite evaluar su impacto de una manera adecuada ya que no tenemos datos de calidad de vida ni estudios que incluyan resultados reportados por pacientes. Es imperativo su evaluación futura incluido el periodo post-autorización.

c. Impacto para el sistema sanitario

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

d. Estimación del número de pacientes candidatas y beneficio esperado

La definición de estos aspectos requiere el desarrollo más avanzado del fármaco, en particular respecto al beneficio esperado ya que no se puede valorar de forma comparativamente adecuada en un ensayo Fase II. Respecto al número de pacientes potencialmente tratables no dispongo de fuentes de datos fidedignas al respecto

5.8 Aspectos en los que es necesaria más información

Tal y como queda dicho se hacen imperativos datos confirmatorios de la actividad del fármaco de modo comparativo, que permitan valorar la población de estudio con una perspectiva comparativa adecuada. Los estudios en marcha (ver tabla más arriba) permitirán aportar luz al respecto y definir de manera definitiva la indicación y posicionamiento terapéutico del fármaco en base a su beneficio y toxicidad correctamente valoradas.

Parece muy recomendable la generación de una base de datos nacional que recoja de manera sistemática los datos de eficacia y toxicidad de este fármaco tras su autorización dado el carácter condicional de la misma.

6. Conclusiones

Trastuzumab deruxtecan ha demostrado de manera preliminar y en base a una innovación estructural farmacológica bien justificada, una actividad sin precedentes en lo que toca a las respuestas y control de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama avanzado, Her-2 positivo, sin metástasis cerebrales activas, tras tratamiento con regímenes basados en trastuzumab y TDM-1 y que han recibido una media de seis líneas previas de tratamiento para enfermedad metastásica.

Si bien no parece modificar de manera sustancial el pronóstico global de la enfermedad frente a las alternativas terapéuticas, y pendiente de datos de estudios comparativos diseñados adecuadamente, trastuzumab deruxtecan parece la opción terapéutica con mayor actividad para estas pacientes.

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

Dada la escasez de alternativas terapéuticas estándares en esta indicación, y en espera de los datos del estudio DESTINY-Breast02, parece recomendable garantizar el acceso al fármaco a las pacientes con cáncer de mama avanzado, Her-2 positivo, sin metástasis cerebrales activas y que hayan recibido las dos primeras líneas estándar en esta situación (primera con taxano + trastuzumab +/- pertuzumab y segunda con TDM-1). Es imperativo revisar esta recomendación a la luz de los resultados del Fase III.

7. Recomendaciones finales

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

8. Bibliografía

1. SEOM, Las cifras del cáncer en España. 2021.
2. Albanell-Mestres, J., et al., Defining the optimal sequence for the systemic treatment of metastatic breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 2017. 19(2): p. 149-161.
3. Harbeck, N., et al., Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 2019. 5(1): p. 66.
4. Cadavid, A., et al., PDG3 Management of Metastatic Breast Cancer in Real-World Clinical Practice: Relevance of Targeted Therapy with Treatment Outcomes. *Value in Health*, 2020. 23: p. S521.
5. Gradishar, W.J., et al., Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2020. 18(4): p. 452-478.
6. López-Muñiz, J.C., et al., SEOM clinical guidelines in advanced and recurrent breast cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology*, 2019. 21(1): p. 31-45.
7. Cardoso, F., et al., 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*, 2020. 31(12): p. 1623-1649.
8. European Medicines Agency (EMA), Enhertu EPAR. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu>
9. Martínez C, C.A., Casado D, González M, Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico... ¿Gasto farmacéutico o inversión en salud? 8º Tendiendo Puentes. 24-27 de Noviembre 2020, 2020.

10. Baeyens-Fernández, J.A., et al., Trends in incidence, mortality and survival in women with breast cancer from 1985 to 2012 in Granada, Spain: a population-based study. *BMC cancer*, 2018. 18(1): p. 1-14.
11. Cameron D, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist*. 2010;15(9):924-34.
12. Murthy RK et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):597-609.
13. Saura C, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 20;38(27):3138-3149.
14. Modi, S., et al., Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020. 382(7): p. 610-621.
15. Modi, S, et al. Updated results from DESTINY-breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-Dxd) in HER² positive breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium 2020. Abstract PD3-06.
16. Ogitani Y et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res*. 2016 Oct 15;22(20):5097-5108.
17. Ogitani Y et al. Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity. *Cancer Sci*. 2016 Jul;107(7):1039-46.
18. Doi T et al Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1512-1522.
19. Tamura, K., et al., Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol*, 2019. 20(6): p. 816-826.
20. Krop IE, et al , [Fam-] trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) in subjects with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with T-DM1: A phase 2, multicenter, open-label study (DESTINY-Breast01). Presented at: 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2019; San Antonio, Texas. Abstract GS1-03
21. Krop IE et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):743-754.
22. Krop IE et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7):689-99.

9. Declaración de conflicto de intereses

El autor de este informe no tiene ningún conflicto de intereses relevante a declarar.