INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-291/V1/17072024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de trastuzumab deruxtecan (Enhertu®) en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, cuyos tumores tienen una mutación activadora de HER2 (ERBB2) y que requieren terapia sistémica tras quimioterapia basada en platino con o sin inmunoterapia

Fecha de publicación: 17 de julio de 2024

Índice

Introducción 1
Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) 2
Farmacología 3
Eficacia 4
Seguridad 6
Discusión 7
Conclusión 8
Grupo de expertos 10
Anexo 11
Referencias 20

Introducción

El cáncer de pulmón supone la primera causa de muerte por cáncer en los países desarrollados. En España, representa el 12% de todas las neoplasias malignas y el 20% de la mortalidad, siendo el tabaco su principal causa responsable (1,2).

El cáncer de pulmón con presencia de la mutación en *HER-2* constituye el 3% del cáncer del pulmón no microcítico (CPNM) de estirpe no escamosa, estando asociado a pacientes de sexo femenino, no fumadores y edad más joven. Su presencia es un factor de mal pronóstico, condicionando una mayor incidencia de enfermedad cerebral (3,4).

Aunque la terapia dirigida frente a la amplificación de *HER-2* ha transformado el tratamiento de los pacientes con cáncer de mama y gástrico, no existe terapia dirigida aprobada para pacientes con CPNM.

El tratamiento de elección de estos pacientes en estadio localmente avanzado no candidato a tratamiento de quimiorradioterapia radical y/o metastásico viene condicionado en base a la expresión de *PD-L1*. En pacientes altos expresores (*PD-L1* ≥50%), independientemente del subtipo histológico, pembrolizumab (5), atezolizumab (6) y cemiplimab (7)

han demostrado una mayor supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en comparación con quimioterapia basada en platino, con mejor perfil de tolerancia y calidad de vida de los pacientes.

La combinación de quimioterapia e inmunoterapia (KEYNOTE 189, KEYNOTE 407, IMpower 150, IMpower 130, IMpower 131, IMpower 132, CheckMate 9LA, POSEIDON, EMPOWER-Lung 3), ha demostrado también un beneficio en tasa de respuesta (TRO), supervivencia y un perfil de toxicidad manejable sin detrimento en la calidad de vida frente a la quimioterapia, en ambos subtipos histológicos (escamoso y adenocarcinoma), independientemente de la expresión de *PD-L1* (8-11).

Sin embargo, los datos existentes muestran una eficacia limitada del tratamiento con inmunoterapia en pacientes portadores de alteraciones de *HER-2*, con una TRO en torno al 7-27%, sobre todo en segunda y/o sucesivas líneas tras quimioterapia basada en platino (12,13).

Diferentes estrategias con terapia anti-*HER2* se han estudiado en el escenario del CPNM irresecable y/o metastásico. Los ensayos clínicos de combinación de quimioterapia con trastuzumab tuvieron resultados decepcionantes, sobre todo en relación con la dificultad de definir la alteración genómica responsable de la respuesta a la terapia dirigida, más allá de lo observado en cáncer de mama y tumores gástricos con la sobre-expresión y/o amplificación de *HER-2* (14).

De forma similar, los estudios con inhibidores tirosín-quinasa (TKIs) (afatinib, dacomitinib, neratinib, pirotinib y poziotinib) y/o anticuerpos monoclonales (pertuzumab) frente a *HER-2* han resultado inconsistentes, con una TRO del 0-30% y una mediana de SLP de 5,5-6,9 meses. Estos resultados mejoraron con el empleo trastuzumab emtansina (TDM1) en este escenario, aumentando la TRO al 44%, pero con una corta mediana de duración de respuesta (DoR) de 4 meses (15,16).

Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) es un anticuerpo conjugado (ADC) consistente en la unión de un anticuerpo monoclonal frente a *HER-2* humanizado junto con un inhibidor de la topoisomerasa 1, formulación que induce una potente acción citotóxica con daño directo de DNA y apoptosis celular (Tabla A1) (17). Resultados preliminares de este ADC en un estudio de fase I (NCT02564900), que incluyó a 11 pacientes con CPNM portadores de la mutación de *HER-2*, demostraron una TRO del 72,7%. Asímismo en estudios preclínicos se observó la capacidad preclínica del fármaco de internalización a través del receptor *HER-2* cuando éste está mutado, independientemente de la sobre-expresión de la proteína, lo que ha condicionado el desarrollo de ensayos clínicos de fase II específicos en esta población para demostrar su eficacia y seguridad (18,19).

Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®)

Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, cuyos tumores tienen una mutación activadora de HER2 (ERBB2) y que han progresado a tratamiento de quimioterapia basada en platino con o sin inmunoterapia. Indicación objeto del presente informe.

Enhertu está indicado también en los siguientes escenarios:

- Cáncer de Mama: trastuzumab deruxtecán (T-DXd) está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER-2 positivo irresecable o metastásico que ha recibido uno ó más tratamientos previos anti-HER2.
- Asímismo, trastuzumab deruxtecán (T-DXd) está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama irresecable o metastásico HER-2 low, previamente tratado con quimioterapia en el escenario metastásico o que ha progresado durante o tras 6 meses de haber completado la quimioterapia adyuvante.

- Cáncer gástrico: trastuzumab deruxtecán (T-DXd) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastro-esofágica HER-2 positivo que ha recibido un tratamiento previo con trastuzumab.

Un vial de polvo para concentrado por solución para infusión contiene 100 ml de trastuzumab deruxtecán (T-DXd). Tras reconstitución, un vial de 5 ml de solución contiene 20 mg/ml de trastuzumab deruxtecán (T-DXd). Enhertu® se presenta en polvo para concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril). Es un polvo liofilizado de color blanco a blanco amarillento.

La dosis recomendada de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) para las indicaciones de cáncer de mama y CPNM es de 5,4 mg/Kg administrados por vía intravenosa cada 3 semanas (ciclos de 21 días) hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad. En la indicación de tratamiento para cáncer gástrico, la dosis recomendada es de 6,4 mg/Kg, con las mismas recomendaciones previamente descritas. La dosis inicial de tratamiento debería ser administrada en infusión intravenosa de 90 minutos. Si no existe reacción secundaria, las siguientes dosis podrían administrase en 30 minutos.

Dado el poder emetógeno de trastuzumab deruxtecán (T-DXd), éste debería ser precedido de tratamiento antiémetico basado en la combinación de 2 ó 3 fármacos (por ejemplo, dexametasona asociada a antagonistas de 5-HT3 y/o NK1).

Existe la posibilidad de reducción de dosis hasta en dos ocasiones de acuerdo al desarrollo de toxicidad secundaria (enfermedad pulmonar intersticial difusa (ILD, por sus siglas en inglés)/neumonitis, neutropenia +/- neutropenia febril y/o descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ó FEVI) (20). No se recomienda escalada de dosis en caso de reducción de tratamiento previa.

No se requiere ajuste de dosis de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) en pacientes con edad >= 65 años, aunque no existen datos de seguridad en pacientes >= 75 años y/o población < 18 años. Tampoco se necesita ajuste de dosis en caso de disfunción hepática, descrita como niveles de Bilirrubina <= 1.5 veces el límite superior de la normalidad (sin tener en cuenta el valor de AST) ni insuficiencia renal leve (ClCr > 60 ml/min) o moderada (ClCr 30-60 ml/min), aunque se ha descrito un aumento de toxicidad (sobre todo grado 1-2 ILD/neumonitis) en pacientes con disfunción renal moderada. No existen datos de seguridad en pacientes con insuficiencia renal severa.

Farmacología

Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2. Es un anticuerpo IgG1 humanizado dirigido a HER2 unido a deruxtecán (DXd), un inhibidor de la topoisomerasa I que se une mediante un enlazador escindible formado por tetrapéptidos. El conjugado anticuerpo-fármaco es estable en plasma. La función de la porción anticuerpo es unirse a HER2, expresada en la superficie de ciertas células tumorales. Después de unirse, el complejo T-DXd se somete a internalización y escisión del enlazador intracelular por medio de enzimas lisosomales que se regulan al alza en las células cancerosas. Al liberarse, DXd que atraviesa la membrana, daña el ADN y origina la muerte celular por apoptosis. DXd es un derivado del exatecán, aproximadamente 10 veces más potente que el SN-38, el metabolito activo del irinotecán.

Además, la estructura química de DXd permite poder atravesar la membrana celular, lo que facilita su diseminación en el microambiente tumoral y el alcance de células tumorales vecinas, independientemente del nivel de expresión de HER2, a diferencia de otros citotóxicos, efecto conocido como “bystander effect”.

Los estudios in vitro indican que la porción de anticuerpo de T-DXd también se une a FcγRIIIa y C1q del complemento. El anticuerpo es un mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos en las células de CM humanas que sobreexpresan HER2. Además, el anticuerpo inhibe la señalización a través de la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3-K) en las células de CM mama humanas que sobreexpresan HER2.

En base a las evidencias disponibles, se considera que T-DXd puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Eficacia

El estudio DESTINY-Lung01 (21) es un ensayo clínico de fase II, abierto, internacional y multicéntrico, que se desarrolló para evaluar la eficacia y el perfil de seguridad de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) a la dosis de 6,4 mg/Kg cada 3 semanas hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad en pacientes adultos con CPNM no escamoso irresecable o metastásico avanzado portadores de la sobre-expresión o mutación de *HER-2* refractarios a tratamiento previo quimioterapia basada en platino con o sin inmunoterapia.

Los pacientes elegibles debían tener al menos una lesión medible de acuerdo a los criterios RECIST 1.1. y un ECOG 0-1. Los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas, que no requerían tratamiento con esteroides o anticonvulsionantes orales, pudieron ser incluidos.

La determinación de la alteración de *HER-2* debió ser centralizada, usando como técnica uniforme la IHQ (Ventana) para la sobre-expresión y la NGS Oncomine (Thermo Fisher) para la mutación, ambos métodos validados por la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) y el Colegio Americano de Patólogos (CAP).

Como principales criterios de exclusión, no pudieron incluirse en este estudio a los pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales y/o ADC anti-*HER-2* (no así los que hubieran recibido TKIs, por ejemplo, afatinib, pirotinib o poziotinib) o historia previa de ILD/neumonitis no infecciosa que hubiera requerido tratamiento sintomático con esteroides.

El objetivo principal del estudio fue la TRO, medida por un comité revisor independiente al equipo investigador de acuerdo a los criterios RECIST 1.1. Como objetivos secundarios, se incluyeron la DoR, la tasa de control de enfermedad (DCR), SLP y SG. Finalmente, se incluyeron como objetivos exploratorios, el tiempo transcurrido hasta la respuesta y otros potenciales biomarcadores en este escenario.

Entre el 30 de mayo de 2018 y el 21 de julio de 2020 se incluyeron un total de 91 pacientes con CPNM portadores de la mutación de *HER-2*. El número mediano de tratamientos previos recibidos fue de 2: un 95% había recibido quimioterapia basada en platino y un 66% inmunoterapia (inhibidores de *PD-1* +/- *PD-L1*). Sólo 13 pacientes (14%) habían estado expuestos a tratamiento con TKIs frente a *HER-2*.

Las principales características clínicas de los pacientes incluidos fueron: edad mediana de 60 años, 66% sexo femenino, 57% de pacientes nunca fumadores y un 36% de los mismos tenían afectación del SNC (Tabla A2 del Anexo).

En relación con el objetivo primario, de los 91 pacientes incluidos, 50 (55%) alcanzaron respuesta, con una DCR del 92%, independientemente del número y tipo de tratamiento previo (incluyendo inmunoterapia), así como de la presencia de enfermedad cerebral (hubieran o no recibido tratamiento previo con radioterapia). La mediana de DoR fue de 9,3 meses y el tiempo mediano hasta conseguir esta respuesta fue de 1,5 meses (Tabla A3 del Anexo).

Aunque la totalidad de pacientes incluidos (n=91) fueron positivos para la mutación de *HER-2*, también pudo analizarse la sobre-expresión de la proteína (IHQ) en 53 pacientes y la amplificación del gen (FISH) en 45 pacientes, resultando positivo el resultado en 44 y 2 pacientes, respectivamente. Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) fue efectivo en términos de TRO independientemente del tipo de mutación de *HER- 2* (las más frecuentes-86%-inserciones del exón 20), así como de la co-presencia de sobre-expresión y/o amplificación.

Como objetivos secundarios, se analizaron la SLP, alcanzando una mediana de 8,2 meses en el total de la población (7,1 meses en pacientes con afectación del SNC), y una SG de 17,8 meses (13,8 meses en pacientes con metástasis cerebrales) (Figuras A1 y A2 del Anexo).

El estudio DESTINY-Lung02 (22) es un estudio de fase II, doble ciego, multicéntrico y randomizado que evalúa la eficacia y seguridad de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) a la dosis previamente testada en el estudio DESTINY-Lung 01, 6,4 mg/Kg cada 3 semanas, frente a la dosis inferior de 5,4 mg/Kg según el mismo esquema, en pacientes con CPNM metastásico *HER-2* mutados previamente tratados con quimioterapia basada en platino.

Como principales criterios de inclusión de este estudio, se permitió la determinación de la mutación de *HER-2* por un laboratorio local (aunque existió una confirmación central retrospectiva mediante NGS Oncomine Thermo Fisher), los pacientes debían haber recibido >=1 línea de tratamiento previo (quimioterapia basada en platino) y la existencia de >=1 lesión medible según criterios RECIST 1.1.

Como principales criterios de exclusión, no fueron elegibles los pacientes con la existencia de alteraciones genómicas potencialmente drogables (*EGFR, BRAF, METex14, ALK, ROS-1, RET* y *NTRK*), la presencia de compresión medular o metástasis cerebrales clínicamente activas, así como una historia previa o sospecha de ILD/neumonitis no infecciosa.

Un total de 152 pacientes fueron randomizados 2:1 a recibir trastuzumab deruxtecán (T-DXd) a dosis de 5,4 mg/Kg (n=102) versus 6,4 mg/Kg (n=50) cada 3 semanas hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad. La randomización fue estratificada de acuerdo a haber recibido o no tratamiento de inmunoterapia previo.

El objetivo primario del estudio fue la TRO. Como objetivos secundarios se analizaron la DCR, DoR, SLP y SG. Asimismo, se definieron objetivos exploratorios de eficacia basados en tiempo hasta respuesta, mejor porcentaje de cambio en sumatorio de diámetros de lesiones dianas y biomarcadores.

Las principales características de la población incluida (Tabla A4 del Anexo) fueron similares entre ambas cohortes y con los pacientes tratados en el estudio DESTINY-Lung01: edad mediana en torno a 60 años, sexo femenino, ECOG 0-1, histología de Adenocarcinoma, población nunca fumadora y presencia de afectación del SNC en un 34,3-44%. La totalidad de los pacientes incluídos había recibido quimioterapia basada en platino, con un 73.5-78% de pacientes que habían recibido también tratamiento de inmunoterapia (concurrente o secuencial).

En el DESTINY-Lung02, la TRO fue del 49% para los pacientes tratados a la dosis de 5,4 mg/Kg versus 56% para los tratados a la dosis de 6,4 mg/Kg, con una DCR de más del 90% en ambas cohortes (Tabla A5 del Anexo). Las respuestas fueron observadas independientemente del número de tratamientos previos recibidos, de la existencia de enfermedad en SNC y del tipo de mutación de *HER-2* (de nuevo, las mayoritarias en un 93% de los casos, fueron inserciones en el exón 20). La mediana de DoR y el tiempo hasta la misma fueron de 16,8 y 1,8 meses, respectivamente, para los pacientes tratados con trastuzumab deruxtecán (T-DXd) a 5,4 mg/Kg versus no alcanzada (NE) y 1,6 meses, entre los pacientes tratados a la dosis de 6,4 mg/Kg.

Con una mediana de seguimiento de 11,5 meses para los pacientes tratados con trastuzumab deruxtecán (T-DXd) a la dosis de 5,4 mg/Kg y de 11,8 meses para los de la dosis de 6,4 mg/Kg, la SLP fue del 45% versus 53% (mediana de 9,9 meses frente a 15,4 meses), con una tasa de SG del 67% versus 73% (mediana de 19,5 meses frente a NE), respectivamente (Figuras A3 y A4 del Anexo).

Los datos de eficacia del estudio DESTINY-Lung01, junto con estos resultados del análisis interino del estudio DESTINY-Lung02, condicionaron la aprobación acelerada de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) en CPNM irresecable y/o metastásico *HER-2* mutado previamente tratado por la EMA a la dosis de 5,4 mg/Kg cada 3 semanas, a la espera de datos actualizados de supervivencia con mayor seguimiento y nuevos ensayos clínicos en marcha, para evaluar la seguridad y eficacia de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) en combinación con quimioterapia +/- inmunoterapia (DESTINY-Lung03), o comparándose con la quimio-inmunoterapia (DESTINY-Lung04) en el escenario del CPNM irresecable y/o metastásico *HER-2* mutado no previamente tratado.

Seguridad

En el estudio DESTINY-Lung01 se evaluó la seguridad de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) a la dosis de 6,4 mg/Kg cada 3 semanas de acuerdo a los CTCAE versión 5, siendo la ILD/neumonitis particularmente estudiada por un comité evaluador independiente.

De los 91 pacientes analizados, el 97% desarrolló al menos un evento adverso. De entre la toxicidad más frecuente (>= 20%), destacaron la gastrointestinal, hematológica, disminución de apetito y alopecia, siendo mayoritariamente de grado 1-2 (Tabla A6 del Anexo).

Se describieron eventos secundarios severos (> ó = grado 3) en el 46% de los casos, siendo la toxicidad más frecuente en este contexto la neutropenia (19%) y la anemia (10%). 13 pacientes tuvieron una toxicidad fatal o de grado 5, dos de ellas relacionadas con el tratamiento de trastuzumab deruxtecán (T-DXd).

Un 25% de los pacientes requirió discontinuación de tratamiento, siendo la principal causa responsable la neumonitis (13%) y/o ILD (5%). Se requirió reducción de dosis en un 34% de casos, en este caso siendo las principales causas la náusea y astenia. Por último, la interrupción del tratamiento aconteció en 29 pacientes (32%), relacionado en este caso con la neutropenia (13 pacientes) y neumonitis (5 pacientes).

Un análisis específico e independiente fue realizado en el evento adverso neumonitis, presente en el 26% de los pacientes. La mediana de tiempo al inicio del mismo fue de 141 días y la duración mediana del evento adverso fue de 43 días. El desarrollo de neumonitis supuso una discontinuación de tratamiento en 16/24 pacientes y una interrupción en 8/24 pacientes. Casi la totalidad de los casos (21/24) fue tratada con esteroides de acuerdo a las guías de práctica clínica en este contexto. A pesar de ello, dos eventos fatales de muerte tóxica fueron atribuidos a ello.

Precisamente esta elevada proporción de toxicidad pulmonar secundaria, a pesar de los excelentes resultados de eficacia de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) en el estudio DESTINY-Lung01, condujeron al desarrollo del estudio DESTINY-Lung02, para testar la eficacia y, sobre todo, seguridad de este fármaco a un nivel de dosis inferior.

La seguridad en el estudio DESTINY-Lung02 fue también testada en base al análisis de eventos adversos según CTCAE versión 5.0., de nuevo con foco de especial interés en el análisis de ILD/neumonitis por un comité central independiente.

En este estudio, la mediana de duración de tratamiento con trastuzumab deruxtecán (T-DXd) fue de 7,7 y 8,3 meses, respectivamente, entre los pacientes tratados a la dosis de 5,4 mg/Kg y 6,4 mg/Kg.

El 98% de los pacientes tratados de forma global desarrollaron algún evento adverso en relación con el tratamiento. Los más comunes (Tabla A7 del Anexo) fueron nausea (67,3% versus 82%), neutropenia (42,6% versus 56%), astenia (44,6% versus 50%) y pérdida de apetito (39,6% versus 50%). La toxicidad severa (> ó = grado 3) fue del 38,6% para los pacientes tratados a la dosis de 5,4 mg/Kg, frente a 58% para los pacientes tratados con 6,4 mg/Kg, siendo las más representativas la neutropenia (18,8% versus 36%) y la anemia (10,9% versus 16%).

Esta mayor frecuencia de eventos adversos descrita con la dosis de 6,4 mg/Kg condujo, de nuevo, a una mayor frecuencia de discontinuación de tratamiento, reducción de dosis e interrupción definitiva del mismo frente a los pacientes tratados a la dosis de 5,4 mg/Kg (Tabla A8 del Anexo). En todos los casos, la toxicidad más comúnmente asociada fue la ILD (5,9% versus 8%) y la neumonitis (5% versus 4%), con una muerte tóxica relacionada en cada brazo. Sólo se comunicó un evento cardiológico (0,7%) de descenso de la FEVI en la cohorte de pacientes con tratamiento de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) a dosis de 5,4 mg/Kg, siendo otros eventos cardiovasculares descritos la miocarditis (2%) e hipertensión arterial (3%).

Como aconteció en el estudio DESTINY-Lung01, la ILD/neumonitis fue evaluada por un comité central independiente. La tasa de esta toxicidad fue del 12,9% en los pacientes tratados con trastuzumab deruxtecán (T-DXd) a la dosis de 5,4

mg/Kg versus 28% en los que recibieron la dosis de 6,4 mg/Kg, siendo esta probabilidad mayor en caso de haber recibido tratamiento previo con inmunoterapia (14,9% versus 7,4% a la dosis de 5,4 mg/Kg, 28,2% versus 27,3% a la dosis de 6,4 mg/Kg) (Tabla A9 del Anexo).

Otros potenciales factores asociados con el desarrollo de ILD/neumonitis fueron una historia previa de tabaquismo y haber recibido un tratamiento previo de radioterapia (en cualquier localización). La mediana de tiempo al desarrollo de esta toxicidad fue de 83,5-88 días, siendo tratado con esteroides según las guías de práctica clínica en el 84,6% versus 71,4% de los casos, respectivamente, recuperándose en el 59% de los casos de forma global.

La menor proporción de ILD/neumonitis descrita en el estudio DESTINY-Lung02 a la dosis de 6,4 mg/Kg, en comparación con lo previamente descrito en el estudio DESTINY-Lung01 con el mismo nivel de dosis, probablemente se debiera a la implementación de guías de recomendación específica para el diagnóstico y/o tratamiento de esta toxicidad (23).

Discusión

Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) representa una nueva opción de tratamiento para pacientes con CPNM avanzado que presentan mutación en *HER-2* en progresión a tratamiento con quimioterapia basada en platino con o sin inmunoterapia, población que represen sólo el 2-3% del CPNM no escamoso y que tiene características de mal pronóstico (eficacia limitada al tratamiento estándar con quimioterapia basada en platino +/- inmunoterapia, ya sea concurrente o secuencial, así como una proporción elevada de enfermedad metastásica cerebral, tanto a nivel basal como a lo largo de la historia natural de esta enfermedad).

Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) representa, además en la actualidad, la única opción de tratamiento dirigido para los pacientes con CPNM avanzado *HER-2* mutado tras múltiples intentos de implementación de tratamiento anti-*HER-2* en base a TKIs (afatinib, dacomitinib, neratinib, pirotinib, poziotinib), anticuerpos monoclonales (trastuzumab, pertuzumab) e incluso ADCs (TDM1), con resultados pobres en TRO y DoR entre el 28-44% y 4,6-6,9 meses, respectivamente, con una SLP mediana en torno a 6 meses (24). Esto se debe, probablemente, a la falta de conocimiento sobre la diana terapéutica para *HER-2* en cáncer de pulmón (mutación) frente a otros tumores sólidos (sobre-expresión y/o amplificación), al no disponer de técnicas analítica de NGS.

En el estudio DESTINY-Lung01, trastuzumab deruxtecán (T-DXd) a la dosis de 6,4 mg/Kg cada 3 semanas aportó a los pacientes con CPNM no escamoso avanzado en progresión tras quimioterapia basada en platino una ORR del 55%, una duración de la misma de 9,3 meses y una SLP de 8,2 meses, incluyendo a pacientes con enfermedad cerebral asintomática y/o previamente tratados con inmunoterapia. Los datos preliminares de SG ofrecen una supervivencia mediana de 17,8 meses en este contexto.

Estos datos de eficacia se acompañaron de un perfil de toxicidad aceptable, destacando una tasa de eventos secundarios severos (> ó = grado 3) del 46%, sobre todo, neutropenia y anemia. Un 25% de los pacientes requirió discontinuación de tratamiento, con una necesidad de reducción de dosis del 34% y una probabilidad final de interrupción del tratamiento por eventos adversos del 32%, en todos los casos mayoritariamente debido al desarrollo de ILD/neumonitis, que fue responsable de dos eventos fatales, a pesar del tratamiento sintomático recomendado de esteroides.

Recientemente se han publicado los datos de este estudio para pacientes con sobre-expresión de *HER-2* por IHQ (3 ó 2 +): en su cohorte 1, 49 pacientes fueron tratados con trastuzumab deruxtecán (T-DXd) a la dosis de 6,4 mg/Kg, con una TRO del 26,5% y una tasa de ILD/neumonitis del 20%, mientras que en la cohorte 1A, 41 pacientes se trataron con la dosis de 5,4 mg/Kg, en este caso con una TRO del 34,1% y una toxicidad pulmonar del 5% (25). Estos resultados ponen de manifiesto, a diferencia de los resultados previamente publicados con otras opciones de tratamiento anti-*HER-2*, la

potencial capacidad inhibitoria de este ADC más allá del CPNM *HER-2* mutado, lo que requerirá de ensayos clínicos confirmatorios.

El estudio DESTINY-Lung02 se diseñó precisamente para testar la eficacia y seguridad de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) a un nivel de dosis inferior 5,4 mg/Kg versus lo previamente explorado. Este estudio demuestra un perfil de eficacia similar entre ambos niveles de dosis en términos de TRO (49% vs 56%), DoR (16,8 meses vs NE), mediana de PFS (9,9 meses vs 15,4 meses) y a pesar de un corto seguimiento de 11,65 meses, también en la mediana de SG (19,5 meses vs NE). Asimismo, trastuzumab deruxtecán (T-DXd) a la dosis de 5,4 mg/Kg demostró mejor perfil de toxicidad, con menor tasa de eventos adversos severos (38,6% vs 58%), incluyendo ILD/neumonitis (12,9% vs 28%), independiente de haber recibido o no tratamiento de inmunoterapia previo, lo que condicionó menor tasa de reducción de dosis, discontinuación e interrupción del tratamiento (Tabla A10 del Anexo).

Ambos estudios tienen, como importantes limitaciones a tener en cuenta, ser ensayos clínicos sin brazo control comparador y con un número limitado de pacientes incluidos, lo que plantea, en la actualidad, retos futuros de difícil abordaje a considerar sobre cómo interpretar y/o generalizar los resultados de seguridad y eficacia obtenidos.

La fisiopatología del desarrollo de esta toxicidad pulmonar es desconocida. Estudios preclínicos indican la capacidad de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) como ADC de producir daño citotóxico y proinflamatorio en el tejido pulmonar. Su incidencia en CPNM es similar a lo descrito en los estudios de cáncer de mama (DESTINY-Breast03) pero superior a lo acontecido en cáncer gástrico o de la unión gastro-esofágica (DESTINY-Gastric02), en probable relación con un nivel inferior de saturación de oxígeno y presencia de comorbilidad pulmonar y renal de los pacientes con cáncer de pulmón (26).

Los datos de eficacia y mejor perfil de toxicidad de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) a la dosis de 5,4 mg/Kg cada 3 semanas en este estudio han llevado a la aprobación de este fármaco por la EMA para pacientes con CPNM no escamoso avanzado portadores de la mutación de *HER-2* en progresión tras quimioterapia basada en platino con o sin inmunoterapia, concurrente o secuencial, hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad. De la misma forma, ponen de manifiesto la necesidad de testar de forma obligatoria a todos los pacientes con CPNM no escamoso en estadio IV previo a la decisión de la primera línea de tratamiento de acuerdo a las guías de consenso entre la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP), siendo la tecnología más recomendable en este escenario la NGS (27).

En conclusión, y dada la ausencia de estudios randomizados comparativos y de opciones de tratamiento dirigido aprobadas en este escenario, los datos de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) en los estudios DESTINY-Lung01 y 02 avalan la propuesta de indicación de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) en monoterapia para el tratamiento de pacientes con CNMP avanzado que presentan la mutación de *HER-2*, tras un tratamiento previo con quimioterapia basada en platino y/o inmunoterapia, a la dosis de 5,4 mg/Kg frente a 6,4 mg/Kg cada 3 semanas hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad, por un mejor perfil de seguridad, sobre todo debido a una menor incidencia de ILD/neumonitis, apareciendo su recomendación en las guías de tratamiento de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO-NCCN), con una puntuación de 3 en la escala ESMO (v1.1) de valoración de beneficio clínico (28-30).

Conclusión

Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) es el primer ADC aprobado en CPNM y representa también la primera terapia dirigida frente a *HER-2* aprobada para pacientes con CPNM avanzado portadores de esta mutación y previamente tratados con quimioterapia basada en platino, con ó sin inmunoterapia, a la dosis de 5,4 mg/Kg cada 3 semanas hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad, con un balance favorable de eficacia/seguridad frente al tratamiento estándar (inmunoterapia, si no previa, o docetaxel) en este escenario clínico de mal pronóstico (31).

En el estudio DESTINY-Lung01, trastuzumab deruxtecán (T-DXd) a la dosis de 6,4 mg/Kg cada 3 semanas aportó una TRO del 55%, una duración de la misma de 9,3 meses y una SLP de 8,2 meses, incluyendo a pacientes con enfermedad cerebral asintomática y/o previamente tratados con inmunoterapia. Los datos preliminares de SG ofrecen una supervivencia mediana de 17,8 meses en este contexto.

Estos datos de eficacia se acompañaron de un perfil de toxicidad aceptable, destacando una tasa de eventos secundarios severos (> ó = grado 3) del 46%, sobre todo, neutropenia y anemia. Un 25% de los pacientes requirió discontinuación de tratamiento, con una necesidad de reducción de dosis del 34% y una probabilidad final de interrupción del tratamiento por eventos adversos del 32%, en todos los casos mayoritariamente debido al desarrollo de ILD/neumonitis, que fue responsable de dos eventos fatales, a pesar del tratamiento sintomático recomendado de esteroides.

El estudio DESTINY-Lung02 a una dosis inferior de 5,4 mg/Kg, demostró un perfil de eficacia similar entre ambos niveles de dosis en términos de TRO (49% vs 56%), DoR (16,8 meses vs NE), mediana de PFS (9,9 meses vs 15,4 meses) y a pesar de un corto seguimiento de 11,65 meses, también en la mediana de SG (19,5 meses vs NE). Asimismo, trastuzumab deruxtecán (T-DXd) a la dosis de 5,4 mg/Kg demostró mejor perfil de toxicidad, con menor tasa de eventos adversos severos (38,6% vs 58%), incluyendo ILD/neumonitis (12,9% vs 28%), independiente de haber recibido o no tratamiento de inmunoterapia previo.

En conclusión, y dada la ausencia de estudios aleatorizados comparativos y de opciones de tratamiento dirigido aprobadas en este escenario, y teniendo en cuenta los datos de los estudios DESTINY-Lung01 y 02, trastuzumab deruxtecán (T-DXd) actualmente es la única opción de tratamiento para pacientes con CPNM avanzado que presentan la mutación de *HER-2*, tras un tratamiento previo con quimioterapia basada en platino y/o inmunoterapia, hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Jesús Corral Jaime. Jefe de Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Jerez

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figuras A1 y A2: Resultados de eficacia en términos de SLP y SG en estudio DESTINY-Lung01 (28).

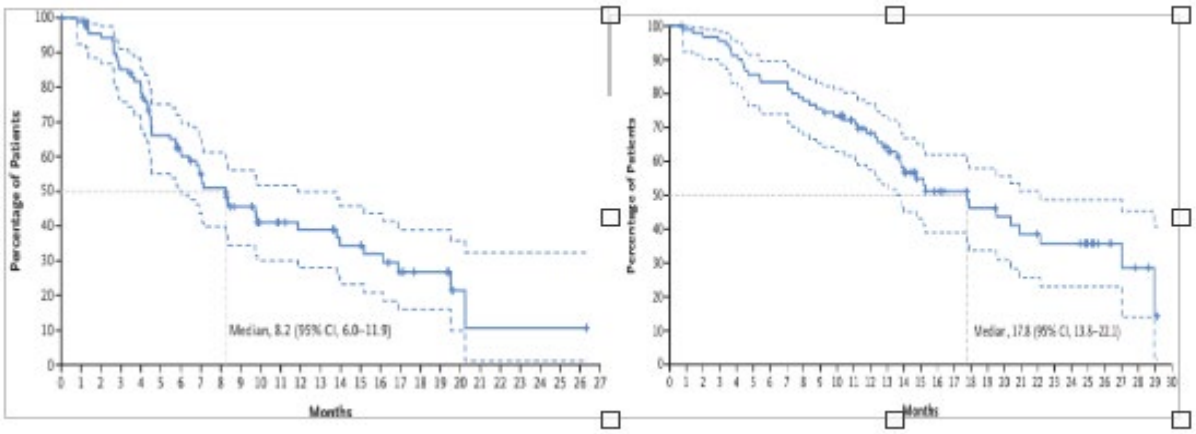

Figura A3: Curvas de SLP de los pacientes según nivel de dosis de tratamiento en DESTINY-Lung02 (2).

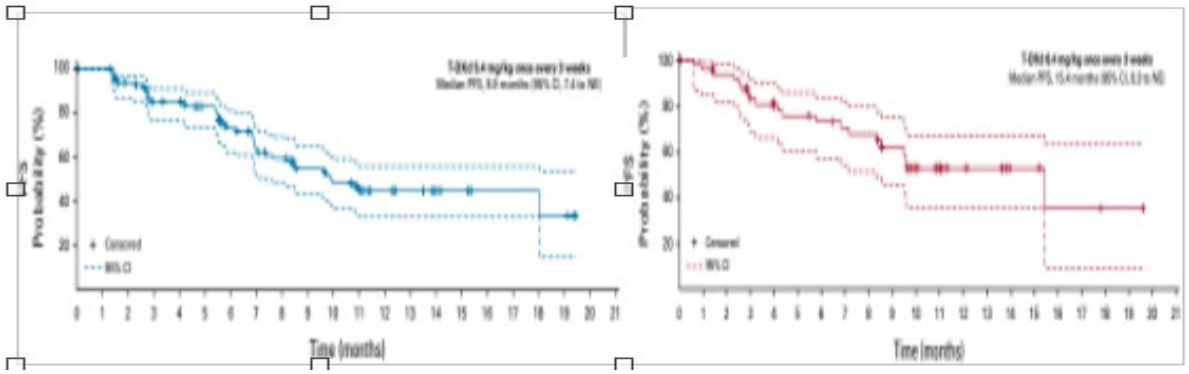

Figura A4: SG de los pacientes según nivel de dosis de tratamiento en DESTINY-Lung02 (2).

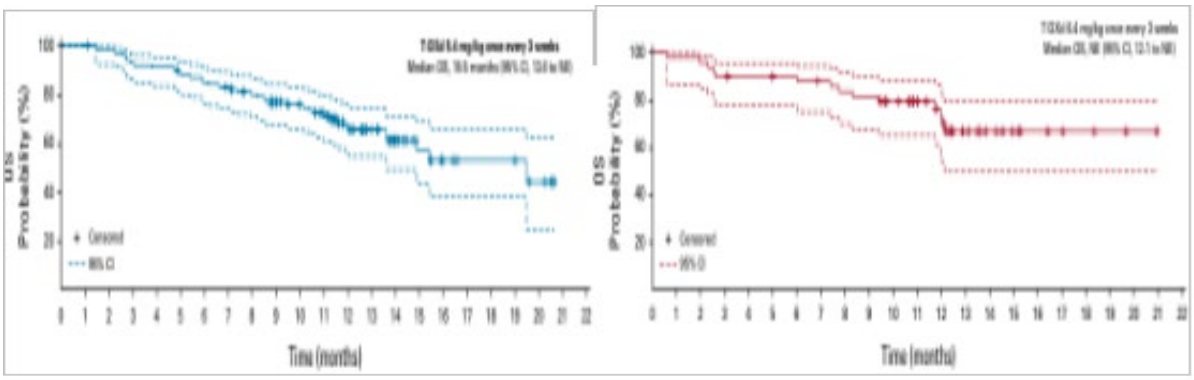

Tabla A1: Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Nombre	Enhertu (trastuzumab deruxtecán)
Presentación	Enhertu 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
Posología	La dosis recomendada en CPNM es de 5,4 mg/Kg administrada como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta intolerancia y/o progresión de la enfermedad
Indicación aprobada en FT o no	En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado portadores de una mutación activadora de *HER2* (ERBB2) en progresión tras quimioterapia basada en platino con o sin inmunoterapia.
Efectos adversos	Náuseas, astenia, alopecia, vómitos, neutropenia, anemia, diarrea, pérdida de apetito, leucopenia, estreñimiento, trombocitopenia, elevación de transaminasas
Conveniencia	Administración intravenosa en hospital de día
Otras características diferenciales	Los pacientes con CPNM avanzado candidatos a tratamiento con T-DXd deben ser portadores de una mutación de *HER2* y haber recibido un tratamiento previo con quimioterapia basada en platino y/o inmunoterapia.

Tabla A2: Características basales de la población incluida en el estudio DESTINY-Lung 01 (28)

Characteristic	Patients (N=91)
Median age (range) — yr	60 (29–88)
Female sex — no. (%)	60 (66)
Race — no. (%)†	
Asian	31 (34)
White	40 (44)
Black	1 (1)
Other	19 (21)
Geographic region — no. (%)	
Asia	23 (25)
North America	35 (38)
Europe	33 (36)
ECOG performance-status score — no. (%)‡	
0	23 (25)
1	68 (75)
Location of *HER2* mutations — no. (%)	
Kinase domain	85 (93)
Extracellular domain	6 (7)
Previous cancer therapy — no. (%)	90 (99)§
No. of lines of previous cancer therapy — median (range)	2 (0–7)
Previous cancer therapy — no. (%)	
Platinum-based therapy	86 (95)
Docetaxel	18 (20)
Anti–PD-1 or anti–PD-L1 treatment	60 (66)
HER2 TKI	13 (14)
Reason for discontinuation of previous cancer therapy — no./total no. (%)	
Disease progression	63/90 (70)
Completed therapy	6/90 (7)
Adverse event	8/90 (9)
Investigator decision	3/90 (3)
Patient choice	1/90 (1)
Unknown	5/90 (6)
Other	4/90 (4)
CNS metastases at baseline — no. (%)	33 (36)
Smoking history — no. (%)	
Current	2 (2)
Former	37 (41)
Never	52 (57)
Previous lung resection — no. (%)	20 (22)

Tabla A3: Resultados de eficacia en términos de respuesta en DESTINY-Lung01 (28).

Response Assessment	Patients (N=91)
Confirmed objective response*	
No. of patients	50
Percentage of patients (95% CI)	55 (44–65)
Best response — no. (%)	
Complete response	1 (1)
Partial response	49 (54)
Stable disease	34 (37)
Progressive disease	3 (3)
Response could not be evaluated	4 (4)
Disease control†	
No. of patients	84
Percentage of patients (95% CI)	92 (85–97)
Median time to response (range) — mo‡	1.5 (1.2–9.3)
Median duration of response (95% CI) — mo‡	9.3 (5.7–14.7)

Tabla A4: Características basales de la población incluida en el estudio DESTINY-Lung 02 (2).

Baseline Characteristic	T-DXd 5.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 102)	T-DXd 6.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 50)
Age, years, median (range)	59.4 (31-84)	61.3 (28-86)
Sex, No. (%)		
Male	37 (36.3)	16 (32.0)
Female	65 (63.7)	34 (68.0)
Race, No. (%)		
Asian	65 (63.7)	31 (62.0)
White	23 (22.5)	5 (10.0)
Others	14 (13.7)	12 (24.0)
Region, No. (%)		
Asia	63 (61.8)	30 (60.0)
North America	4 (3.9)	2 (4.0)
Europe	33 (32.4)	17 (34.0)
Australia	2 (2.0)	1 (2.0)
ECOG PS, No. (%)		
0	29 (28.4)	19 (38.0)
1	73 (71.6)	31 (62.0)
Histology, No. (%)		
Adenocarcinoma	100 (98.0)	50 (100.0)
Squamous	1 (1.0)	0
Others	1 (1.0)	0
HER2 mutations, No. (%)		
Kinase domain	99 (97.1)	50 (100.0)
Extracellular domain	3 (2.9)	0
CNS metastasis at baseline,[a] No. (%)	35 (34.3)	22 (44.0)
History of prior lung resection, No. (%)	22 (21.6)	12 (24.0)
Renal function at baseline,[b] No. (%)		
Normal renal function	38 (37.3)	16 (32.0)
Mild renal impairment	41 (40.2)	29 (58.0)
Moderate renal impairment	23 (22.5)	5 (10.0)
Hepatic function at baseline, No. (%)		
Normal hepatic function[c]	76 (74.5)	39 (78.0)
Mild hepatic impairment[d]	26 (25.5)	11 (22.0)
Smoking history, No. (%)		
Former	47 (46.1)	21 (42.0)
Never	55 (53.9)	29 (58.0)
Any prior systemic anticancer therapy, No. (%)		
Yes	102 (100.0)	50 (100.0)
No. of prior therapy regimens, No. (%)		
≤2	65 (63.7)	31 (62.0)
>2	37 (36.3)	19 (38.0)
Median (range)	2 (1-12)	2 (1-7)
Previous systemic anticancer therapy, No. (%)		
Platinum-based therapy	102 (100.0)	50 (100.0)
Anti–PD-(L)1	75 (73.5)	39 (78.0)
Platinum and anti–PD-(L)1 (in combination)	51 (50.0)	29 (58.0)
Platinum and anti–PD-(L)1 (not in combination)	24 (23.5)	10 (20.0)
Docetaxel	30 (29.4)	17 (34.0)
Prior radiation therapy, No. (%)	58 (56.9)	25 (50.0)
Prior cancer surgery, No. (%)	25 (24.5)	13 (26.0)

Tabla A5: Resultados de eficacia en términos de respuesta en DESTINY-Lung02 (2).

Response Assessment by BICR	T-DXd 5.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 102)	T-DXd 6.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 50)
Confirmed ORR, No. (%)	50 (49.0)	28 (56.0)
95% CI	39.0 to 59.1	41.3 to 70.0
Best confirmed overall response, No. (%)		
CR	1 (1.0)	2 (4.0)
PR	49 (48.0)	26 (52.0)
SD	45 (44.1)	18 (36.0)
PD	4 (3.9)	2 (4.0)
Nonevaluable[a]	3 (2.9)	2 (4.0)
DCR, No. (%)	95 (93.1)	46 (92.0)
95% CI	86.4 to 97.2	80.8 to 97.8
DoR, months, median (95% CI)	16.8 (6.4 to NE)	NE (8.3 to NE)
TTIR, months, median (range)	1.8 (1.2-7.0)	1.6 (1.2-11.2)
Follow-up, months, median (range)	11.5 (1.1-20.6)	11.8 (0.6-21.0)

Tabla A6: Eventos adversos (>=20%) en la totalidad de pacientes tratados con Trastuzumab Deruxtecán en el estudio DESTINY-Lung01 (28).

Event	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Overall
		number of patients (percent)			
Drug-related adverse event	46 (51)	37 (41)	4 (4)	1 (1)*	88 (97)
Drug-related adverse events with ≥20% incidence					
Nausea	58 (64)	8 (9)	0	0	66 (73)
Fatigue†	42 (46)	6 (7)	0	0	48 (53)
Alopecia	42 (46)	0	0	0	42 (46)
Vomiting	33 (36)	3 (3)	0	0	36 (40)
Neutropenia‡	15 (16)	14 (15)	3 (3)	0	32 (35)
Anemia§	21 (23)	9 (10)	0	0	30 (33)
Diarrhea	26 (29)	2 (2)	1 (1)	0	29 (32)
Decreased appetite	27 (30)	0	0	0	27 (30)
Leukopenia¶	17 (19)	4 (4)	0	0	21 (23)
Constipation	20 (22)	0	0	0	20 (22)

Tabla A7: Eventos adversos (>=20%) en la totalidad de pacientes tratados con Trastuzumab Deruxtecán en el estudio DESTINY-Lung02 (2).

	T-DXd 5.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 101),[a] No. (%)		T-DXd 6.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 50),[a] No. (%)	
Preferred Term	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Nausea	68 (67.3)	4 (4.0)	41 (82.0)	3 (6.0)
Neutropenia[b]	43 (42.6)	19 (18.8)	28 (56.0)	18 (36.0)
Fatigue[b]	45 (44.6)	8 (7.9)	25 (50.0)	5 (10.0)
Decreased appetite	40 (39.6)	2 (2.0)	25 (50.0)	2 (4.0)
Anemia[b]	37 (36.6)	11 (10.9)	26 (52.0)	8 (16.0)
Vomiting	32 (31.7)	3 (3.0)	22 (44.0)	1 (2.0)
Constipation	37 (36.6)	1 (1.0)	16 (32.0)	0
Leukopenia[b]	29 (28.7)	5 (5.0)	17 (34.0)	8 (16.0)
Thrombocytopenia[b]	28 (27.7)	6 (5.9)	14 (28.0)	5 (10.0)
Diarrhea	23 (22.8)	1 (1.0)	18 (36.0)	2 (4.0)
Alopecia	22 (21.8)	0	17 (34.0)	0
Transaminases increased[b]	22 (21.8)	3 (3.0)	10 (20.0)	0

Tabla A8: Comparación de la tasa de discontinuación e interrupción de tratamiento, así como reducción de dosis, según nivel de dosis en el estudio DESTINY-Lung02 (2).

	Discontinuación de tratamiento	Reducción de dosis	Interrupción de tratamiento
T-DXd 5,4 mg/Kg	13,9%	16,8%	26,7%
T-DXd 6,4 mg/Kg	20%	32%	48%

Tabla A9: Análisis de ILD/neumonitis según tratamiento previo con inmunoterapia en estudio DESTINY-Lung02 (2).

Adjudicated Drug-Related ILD in Patients With Prior Anti–PD-(L)1 Therapy	T-DXd 5.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 74), No. (%)	T-DXd 6.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 39), No. (%)
Grade 1	4 (5.4)	2 (5.1)
Grade 2	5 (6.8)	9 (23.1)
Grade 3	1 (1.4)	0
Grade 4	0	0
Grade 5	1 (1.4)	0
Total	11 (14.9)	11 (28.2)

Adjudicated Drug-Related ILD in Patients Without Prior Anti–PD-(L)1 Therapy	T-DXd 5.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 27), No. (%)	T-DXd 6.4 mg/kg Once Every 3 Weeks (n = 11), No. (%)
Grade 1	0	2 (18.2)
Grade 2	2 (7.4)	0
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0
Grade 5	0	1 (9.1)
Total	2 (7.4)	3 (27.3)

Tabla A10: Resumen de eficacia y seguridad de Trastuzumab Deruxtecán en estudios DESTINY-Lung 01 y 02 (28,2).

	DESTINY-Lung01 TDX-d 6,4 mg/Kg N=91	DESTINY-Lung02 TDX-d 6,4 mg/Kg N=50	DESTINY-Lung02 TDX-d 5,4 mg/Kg N=102
ORR (%)	55	56	49
DoR (m)	9,3	NE	16,9
DCR (%)	92	92	93,1
SLP (m)	8,2	15,4	9,9
SG (m)	17,8	NE	19,5
G >= 3 toxicidad (%)	46	58	38,6
Discontinuación (%)	25	20	13,9
Reducción dosis (%)	34	32	16,8
Interrupción (%)	32	48	26,7

Referencias

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63(1):11-30.
2. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. Mayo Clinic proceedings 2019; 94(8):1623-40.
3. Pillai RN, Behera M, Berry LD, et al. HER2 mutations in lung adenocarcinomas: a report from the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer 2017; 123: 4099-105.
4. Offin M, Feldman D, Ni A, et al. Frequency and outcomes of brain metastase in patients with HER2-mutant lung cancers. Cancer 2019; 125: 4380-7.
5. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375:1823-1833.
6. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for First- Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med 2020; 383(14):1328-1339.
7. Sezer A, Kilickap S, Gumus M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet 2021; 397:592-604.
8. Tun AM, Thein KZ, Thein WL, et al. Checkpoint inhibitors plus chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Future Sci.OA 2019; 5(9): FSO421.
9. Paz Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021; 397: 592-604.
10. Johnson ML, Cho BC, Luft A, et al. Durvalumab with or without Tremelimumab in combination with Chemotherapy as First-Line Treatment for mNSCLC: the Phase 3 POSEIDON Study. J Clin Oncol 2023; 41: 1213-1227.
11. Gogishvili M, Melkedze T, Makharadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in NSCLC: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. Nature Med 2022; 28: 2374-2380.
12. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for pa- tients with advanced lung cancer and on- cogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol 2019; 30:1321-8.
13. Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 immuno- therapy in patients with advanced NSCLC with BRAF, HER2, or MET mutations or RET translocation: GFPC 01-2018. J Thorac Oncol 2020;15: 628-36.
14. Ricciardi GRR, Russo A, Franchina T, et al. NSCLC an: between lights and shadows. J Thorac Oncol 2014; 9: 1750-62.
15. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. Nature 2018; 554:189-94.
16. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, et al. Targeted therapy for ad- vanced solid tumors on the basis of mo- lecular pro- files: results from MyPathway, an open-label, phase IIa multiple basket study. J Clin Oncol 2018; 36:536-42.
17. Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: results from a phase II basket trial. J Clin Oncol 2018; 36:2532-7.
18. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibi- tor, demon- strates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. Clin Cancer Res 2016; 22:5097-108.
19. Tsurutani J, Iwata H, Krop I, et al. Targeting HER2 with trastuzumab derux- tecan: a dose-expansion, phase I study in multiple ad- vanced solid tumors. Cancer Discov 2020; 10:688-701.
20. Assessment Report Enhertu & Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Disponibles en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu
21. Li BT, Michelini F, Misale S, et al. HER2-mediated internalization of cyto- toxic agents in ERBB2 amplified or mu- tant lung cancers. Cancer Discov 2020; 10: 674-87.
22. Goto K, Goto Y, Kubo T, et al. Trastuzumab Deruxtecán in patients with HER2-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: Prima- ry results from the randomized, phase 2 DESTINY-Lung 02 trial. J Clin Oncol 2023; 41: 4852-4863.
23. Swain SM, Nishino M, Lancaster LH, et al. Multidisciplinary clinical guidance on trastuzumab deruxtecán (T-DXd)-related interstitial lung disease/pneumonitis-focus on proactive monitoring, diagnosis, and management. Cancer Treat Rev 2022; 106:102378.

24. Vathiotis IA, Bafaloukos D, Syrigos KN, et al. Evolving Treatment Landscape of HER2-mutant NSCLC: Trastuzumab Deruxtecán and beyond. Cancers 2023; 15(4): 1286.

25. Smit EF, Felip E, Uprety D, et al. Trastuzumab deruxtecán in patients with metastatic NSCLC (DESTINY-Lung01): primary results of the HER2-overexpressing cohorts from a single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2024; 25(4): 439-454.

26. PowellCA, ModiS, IwataH, et al: Pooled analysis of drug related interstitial lung disease and/orp neumonitis in nine trastuzumab deruxtecán monotherapy studies. ESMO Open 2022; 7: 100554.

27. Isla D, Lozano MD, Paz Ares L, et al. New update to the guidelines on testing predictive biomarkers in non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. Clin Transl Oncol 2023; 25: 1252-1267.

27. Hendriks L, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2023; 34(4): 339-357.

28. NCCN guidelines 2024.

29. ESMO. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-399-1

30. Hoe HJ, Solomon BJ. Optimizing Dosing of Trastuzumab Deruxtecán in HER-2-Mutant Non-Small-Cell lung cancer: a reminder that more is not always better. J Clin Oncol 2023; 41: 4849-4851.