

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-397/V1/21102025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama con receptores hormonales (RH) positivos, con baja expresión de HER2 o muy baja expresión de HER2 no resecable o metastásico, que han recibido al menos un tratamiento endocrino en el contexto metastásico y para quienes no se considera adecuado el tratamiento endocrino como siguiente línea de tratamiento

Fecha de publicación: 21 de octubre de 2025

Índice

Introducción	1
Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) (14)	3
Farmacología (14)	3
Eficacia	3
Variable primaria	5
Variables secundarias	5
Seguridad	6
Discusión	7
Conclusión	11
Grupo de expertos	13
Anexo	14
Referencias	20

Introducción

El cáncer de mama (CM) es el segundo cáncer más diagnosticado a nivel mundial, con una estimación de 2 296 840 casos en 2022, y es el cuarto en mortalidad, con 666 103 muertes en 2022 (6,8%). En mujeres supuso un 23,8% del total de cánceres diagnosticados. En España el CM es el cáncer más frecuente en mujeres. Para 2025, se estiman 37 682 nuevos casos y fue el tumor responsable de una mayor mortalidad, seguido por los de pulmón, colon y páncreas en 2023, con 6518 fallecimientos (6429 en mujeres y 89 en hombres). Según los últimos datos aportados por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), en el periodo 2008-2013, el CM tuvo una supervivencia neta del 86%. La supervivencia media relativa del CM tras cinco años es del 89,2% de forma global (1,2)

El estadio en el que se ha diagnosticado el cáncer influye en gran medida en la supervivencia, de manera que la supervivencia a 5 años en el estadio I es de más del 98%, mientras que en el estadio IV desciende al 24%. La caracterización molecular del tumor mediante la determinación de marcadores biológicos en el momento del diagnóstico permite una clasificación más precisa, correlacionándolo mejor con el pronóstico o el riesgo de recaída y, junto a la estadificación del tumor, facilita la decisión de cuál es el mejor tratamiento. El análisis mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHC) permite establecer varios subtipos básicos, considerando los receptores de estrógenos (RE) y los receptores de progestágenos (RPg), así como la sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2, por sus siglas en inglés).(3-6).

A nivel molecular, hasta la fecha, el CM puede ser clasificado en: 1) tumores con receptores hormonales positivos para estrógenos +/- progesterona (hormono-dependiente) y HER 2 negativo, 2) tumores HER2 positivo (sobreexpresan la proteína HER2), y 3) tumores triple negativo (con receptores hormonales y HER2 negativo). El 55% de los CM RE positivos no tienen amplificación del gen HER2 por hibridación in situ (ISH) y el 70% expresan niveles bajos de la proteína HER2. En pacientes con CM con baja expresión de HER2, es más frecuente el subtipo con RH+ (se estima que entre el 43,5 y el 67,6% de los pacientes los presentan), que el cáncer de mama triple negativo (CMTN) (se estima que entre el 15,7 y el 53,6%). Junto con la estadificación, la determinación del estado de los marcadores biológicos (RE, RPg y HER2) en el momento del diagnóstico permite decidir cuál es el mejor tratamiento, ayuda en la evaluación del riesgo de recurrencia y predice la respuesta al tratamiento (4,6-8)

La enfermedad metastásica o localmente avanzada irresecable se considera incurable actualmente. El objetivo del tratamiento en estos casos es prolongar la supervivencia y el intervalo libre de progresión tumoral, paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida. La elección del tratamiento está condicionada por los medicamentos utilizados en la adyuvancia, el intervalo libre de enfermedad, la sintomatología de la enfermedad, y/o la localización de las metástasis, entre otros factores. Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, el tratamiento de soporte y el enfoque psicosocial constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (9-11).

El concepto “negatividad” de expresión del HER2, o HER2-, incluye tanto expresión baja de HER2 (puntuación IHC de 1+ ó 2+, confirmado como negativo por hibridación in situ [ISH]), como expresión de HER2-0 (que recoge el HER2-null o IHC=0 y el HER2-ultralow o IHC > 0 < 1+, que también se expresa como IHC 0+), según las pautas actuales de American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) actualizadas en 2023 (12,13).

Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) es el primer fármaco autorizado de forma específica en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales (RH) positivos, con baja expresión de HER2 (HER2-low) o muy baja expresión de HER2 (HER2-ultralow) no resecable o metastásico, que han recibido al menos un tratamiento endocrino en el contexto metastásico y para quienes no se considera adecuado el tratamiento endocrino como siguiente línea de tratamiento (14).

La secuencia óptima de tratamiento para pacientes con cáncer de mama metastásico RH positivo, HER2 negativo, se considera como: primera línea con terapia endocrina + inhibidores de CDK4/6, seguido de más líneas de terapia endocrina junto con terapias dirigidas (como inhibidores de mTOR o PI3K para tumores con mutación PIK3CA) (4,15,16). En pacientes cuya enfermedad ha progresado tras múltiples líneas de terapia endocrina, refractarios a terapia endocrina (con o sin terapias dirigidas), o en aquellos con una progresión rápida tras la primera línea endocrina, se considera adecuada la quimioterapia (15). Cuando se recomienda quimioterapia, la elección entre monoterapia o terapia combinada se basa en varios factores para individualizar el tratamiento. Generalmente, se prefiere la quimioterapia secuencial en monoterapia frente a combinaciones (4,9). Las combinaciones pueden utilizarse en pacientes seleccionados con enfermedad de rápida progresión o crisis visceral. Las opciones de monoterapia incluyen taxanos, antimetabolitos (como la capecitabina) y antraciclinas. Debido a la disponibilidad de múltiples agentes y a la falta de superioridad clara entre ellos, no existe una secuencia ideal de tratamiento aplicable a todos los pacientes. En pacientes con cáncer de mama RH positivo, HER2 negativo, que han recibido una o ninguna línea previa de quimioterapia para

enfermedad metastásica, la quimioterapia en monoterapia ofrece una mediana de SLP de aproximadamente 6 a 7 meses y una mediana de SG de aproximadamente 20 a 25 meses. Las opciones de tratamiento con sus características principales pueden encontrarse en la tabla A1 en el anexo (17,18)

Trastuzumab deruxtecán (Enhertu®) (14)

El presente informe analiza la indicación de trastuzumab deruxtecán en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama con receptores hormonales (RH) positivos, con baja expresión de HER2 o muy baja expresión de HER2 no reseable o metastásico, que han recibido al menos un tratamiento endocrino en el contexto metastásico y para quienes no se considera adecuado el tratamiento endocrino como siguiente línea de tratamiento.

También está autorizado en monoterapia en pacientes con CM con baja expresión de HER2 irreseable o metastásico, que han recibido quimioterapia previa en el contexto metastásico o han desarrollado recurrencia de la enfermedad durante o en los 6 meses siguientes a la finalización de la quimioterapia adyuvante, en CM HER2-positivo no reseable o metastásico que han recibido una o más pautas previas dirigidas a HER2, en adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2 positivo avanzado que ha recibido una terapia previa con trastuzumab y en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado cuyos tumores tienen una mutación activadora de HER2 y requieren tratamiento sistémico tras la quimioterapia basada en platino con o sin inmunoterapia.

Trastuzumab deruxtecán se presenta en viales de 100 mg, en forma de polvo para concentrado para solución para perfusión. La dosis recomendada de T-DXd en CM es de 5,4 mg/kg administrado como una perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Farmacología (14)

Trastuzumab deruxtecán 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. 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. En base a las evidencias disponibles, se considera que trastuzumab deruxtecán puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Eficacia

La eficacia y la seguridad de trastuzumab deruxtecán se evaluaron en el estudio DESTINY-Breast06, un estudio aleatorizado, multicéntrico y abierto de fase 3 en el que fueron aleatorizados 866 pacientes adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+ con baja expresión de HER2 (IHC 1+ o IHC 2+/ISH-) o con muy baja expresión de HER2 (IHC > 0 < 1+) determinada mediante la prueba PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) evaluada en un laboratorio central. El diseño del estudio DESTINY BREAST 06 se encuentra en la figura A1 del anexo (14,19).

Los pacientes eran elegibles si tenían progresión de la enfermedad tras: 1) al menos 2 líneas de tratamiento endocrino con o sin terapias dirigidas (como inhibidores de CDK4/6, mTOR o PI3K) en el contexto metastásico o 2) una línea de tratamiento endocrino en el contexto metastásico y demostraban progresión en los 24 meses siguientes al inicio del tratamiento endocrino adyuvante, o en los 6 meses siguientes al inicio del tratamiento endocrino de primera línea en combinación con un inhibidor CDK 4/6 en el contexto metastásico. Los pacientes con quimioterapia previa en el contexto neoadyuvante o adyuvante eran elegibles si tenían un intervalo libre de enfermedad superior a 12 meses, debían presentar un estado funcional ECOG de 0 o 1 en el momento de la inclusión y aleatorización, así como evidencia radiológica u objetiva de progresión tumoral tras la última terapia sistémica (19).

Se incluyeron en el estudio pacientes adultos de ambos sexos. Todos ellos debían presentar un diagnóstico confirmado por anatomía patológica de cáncer de mama en estado avanzado o metastásico, con antecedentes de expresión baja o negativa de HER2. Aunque todos los pacientes incluidos debían tener expresión histórica de HER2-low y de HER2 negativo (no hacía distinción en que se hubiera diferenciado entre IHC=0 e IHC >0 y <1+), se requirió confirmación por un laboratorio central, ya fuera como HER2-low (definida como IHC 2+/ISH- e IHC 1+) o HER2-ultralow (IHC >0 y <1+). Los pacientes cuya última determinación local no coincidiera con el resultado del laboratorio central no fueron considerados elegibles. En situaciones con múltiples determinaciones previas, se utilizó el resultado más reciente como referencia. Si el resultado más reciente se limitaba a indicar HER2 negativo sin especificar el estado IHC, la elegibilidad se basó exclusivamente en el análisis central. Además, los tumores debían clasificarse como hormonossensibles (RH+), definidos por la positividad para receptores de estrógenos y/o progesterona (ER o PgR $\geq 1\%$), también de acuerdo con los criterios ASCO/CAP. En pacientes con múltiples resultados de ER/PgR tras el diagnóstico metastásico, se utilizó el más reciente para determinar la elegibilidad (14,19,20).

El estudio excluyó a los pacientes que hubieran recibido previamente quimioterapia para la enfermedad avanzada o metastásica, a los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis que requirieran tratamiento con corticoesteroides o enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis en el momento de la selección, enfermedad cardiovascular no controlada o significativa, metástasis cerebrales no tratadas y sintomáticas o estado funcional del ECOG >1. Se excluyeron pacientes si tenían únicamente lesiones óseas de patrón blástico (osteoblásticas) en ausencia de enfermedad medible según RECIST v1.1. Se excluyeron aquellos pacientes que hubieran sido considerados HER2 positivos en algún momento (IHC 3+ o IHC 2+/ISH +), conforme a las guías ASCO/CAP 2023. No se consideraron como líneas terapéuticas independientes los ajustes de dosis, interrupciones temporales o la adición de terapias dirigidas sin evidencia de progresión, aunque sí se consideró como una línea adicional la progresión ocurrida dentro de los 24 meses posteriores a terapia endocrina adyuvante. Se excluyeron aquellos pacientes que no eran candidatos a ninguna de las opciones de quimioterapia previstas (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel) en el brazo de elección del investigador (19,20).

En este estudio se planificó la aleatorización de aproximadamente 850 pacientes: 700 con expresión HER2-low (definida como IHC 2+/ISH- e IHC 1+) y 150 con expresión HER2 ultralow (IHC > 0 < 1+ también expresado como IHC 0+ en guías NCCN). Para garantizar una representación adecuada de cada subgrupo dentro de la población HER2-low, se estableció que al menos 240 pacientes en cada grupo con baja expresión HER2 (IHC 1+ e IHC 2+/ISH-) fueran asignados aleatoriamente entre ambos brazos de tratamiento, lo que corresponde a unos 120 pacientes por brazo (4,14,19–21).

Con el fin de asegurar que la mayoría de los pacientes HER2-low hubieran recibido previamente tratamiento con inhibidores de CDK4/6 (como palbociclib, abemaciclib o ribociclib), se limitó a un máximo de 343 pacientes (49 % de los 700) el número de aquellos que no hubieran sido tratados con este tipo de fármacos. Se aplicó una restricción similar en la cohorte de pacientes con HER2-ultralow (19,21).

El estudio fue diseñado con suficiente potencia estadística para demostrar diferencias significativas en la variable principal, la supervivencia libre de progresión (SLP) en la población HER2-low. Con un nivel de significación bilateral del 5 %, se calculó que se necesitarían 456 eventos de progresión (lo que representa una madurez del 65 %) para alcanzar al menos un 95 % de potencia estadística para detectar un hazard ratio (HR) de 0,55, lo cual implicaría un aumento de la mediana de SLP de 5,5 a 10 meses en la población HER2-low, asumiendo una distribución exponencial en ambos grupos de tratamiento. El estudio también estaba diseñado para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global (SG) en la población HER2-low (19).

Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 1:1 para recibir trastuzumab deruxtecán 5,4 mg/kg (N = 436) mediante perfusión intravenosa cada tres semanas o una quimioterapia de agente único a elección del médico (quimioterapia a elección del investigador o TPC, por sus siglas en inglés) (N = 430, capecitabina 60 %, nab-paclitaxel 24 % o paclitaxel 16 %). La aleatorización se estratificó según el uso previo de inhibidores CDK4/6 (sí o no), el uso previo de taxanos en el

contexto no metastásico (sí o no) y el estado de HER2 mediante IHC en las muestras tumorales (IHC 2+/ISH-, IHC 1+, IHC >0<1+). El tratamiento con T-DXd se administró hasta la progresión de la enfermedad, la muerte, la retirada del consentimiento o toxicidad inaceptable. Los tratamientos utilizados en el estudio se pueden encontrar en la tabla A2 del anexo (19,21).

La variable primaria de eficacia fue la SLP en pacientes con cáncer de mama con baja expresión de HER2 (HER2-low) evaluada por revisión central independiente enmascarada (RCIE) conforme a RECIST v1.1. Las variables secundarias de eficacia claves fueron la SLP evaluada por RCIE conforme a RECIST v1.1 en la población ITT (HER2-low + HER2-ultralow), la SG en pacientes con baja expresión de HER2 y la SG en la población ITT. Otras variables secundarias fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta y los resultados reportados por los pacientes (PRO) (19).

Para controlar estrictamente la tasa de error tipo I para el nivel alfa bilateral del 5 %, se utilizó un ajuste de multiplicidad con una estrategia de jerarquización para la variable primaria (SLP en población HER2-low) y las variables secundarias clave (SLP en población ITT, SG en población HER2-low y SG en ITT). Según el ajuste de multiplicidad establecido, el alfa del 5 % se reciclaba si se alcanzaba la significación estadística en la variable primaria y se repartía para evaluar la SLP en la población ITT (alfa: 1,5 %) y la SG en la población HER2-low (alfa: 3,5 %). Si tanto la SLP en la población ITT como la SG en la población HER2-low eran estadísticamente significativas, ese 1,5 % de alfa se reciclaba junto con el alfa del 3,5 % y, por tanto, el 5 % de alfa se reciclaba para evaluar la SG en la población ITT. El diagrama del ajuste de multiplicidad se adjunta como figura A2 en el anexo (19).

En la población ITT, los datos demográficos y las características basales del tumor fueron similares entre los grupos de tratamiento. De los 866 pacientes aleatorizados, la mediana de edad era de 57 años (rango: 28 a 87); el 31 % tenía 65 años o más; el 99,9 % eran mujeres; el 53 % eran de raza blanca, el 35 % eran de raza asiática y el 1 % eran de raza negra. Los pacientes tenían un estado funcional del ECOG basal de 0 (59 %) o 1 (39 %); el 18 % presentaban una expresión IHC >0<1+ (HER2-ultralow), el 55 %, IHC 1+ y el 27 %, IHC 2+/ISH- (estas dos últimas corresponden con la población HER2-low). El 67 % tenía metástasis hepáticas, el 32 % tenía metástasis pulmonares, el 8 % tenía metástasis cerebrales y el 3 % tenía metástasis únicamente óseas. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 líneas de tratamiento endocrino previas en el contexto metastásico (intervalo: 1 a 5), de los cuales un 17 % había recibido una y un 68 % había recibido dos. El 89 % de los pacientes había recibido tratamiento endocrino previo en combinación con CDK4/6i en el contexto metastásico, el 47 % y el 41 % había recibido previamente antraciclinas y taxanos, respectivamente, en el contexto no metastásico. Los resultados de las variables de eficacia se muestran en la Tabla A3 del anexo (14,19,21).

Variable primaria

En la fecha de corte de datos (18 de marzo de 2024), la supervivencia libre de progresión según la RCIE en la población HER2-low fue significativamente mayor con trastuzumab deruxtecán que con TPC, (HR 0,62; IC 95 %, 0,52 a 0,75; $P < 0,001$). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 13,2 meses (IC 95 %, 11,4 a 15,2) en el grupo de T-DXd y de 8,1 meses (IC 95 %, 7,0 a 9,0) en el grupo de quimioterapia. La gráfica Kaplan Meier de SLP para la población HER2-low se muestran en la figura A3 del anexo (19,21).

Variables secundarias

La SLP fue estadísticamente significativa en la población global del estudio (ITT): la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 13,2 meses (IC del 95 %: 12,0 a 15,2) en el grupo tratado con trastuzumab deruxtecán y de 8,1 meses (IC del 95 %: 7,0 a 9,0) en el grupo tratado con quimioterapia (HR: 0,64; IC del 95 %: 0,54 a 0,76; $p < 0,001$).

En los pacientes con muy baja expresión de HER2 (HER2-ultralow), ($n = 152$), la mediana de SLP fue de 13,2 meses (IC del 95 %: 9,8; 17,3) en los pacientes aleatorizados a trastuzumab deruxtecán ($N = 76$) y de 8,3 meses (IC del 95 %: 5,8; 15,2) en los pacientes aleatorizados a TPC, con un HR de 0,78 (IC del 95 %: 0,50; 1,21). Se ha de considerar que el análisis de la SLP

en esta población era de tipo exploratorio con carácter descriptivo. Las gráficas de SLP en la población ITT y HER2-ultralow están como figura A4 y A5 en el anexo (19,21).

En relación con la población HER2-low, los datos de SG eran inmaduros. A fecha de corte de datos, se habían producido 136 fallecimientos entre 359 pacientes (un 37,9 %) (en el grupo tratado con trastuzumab deruxtecán y un 41,2 % (146 fallecimientos entre 354 pacientes) en el grupo tratado con quimioterapia. En el momento del corte de datos, la diferencia en SG entre los grupos de tratamiento en la población HER2-low no fue estadísticamente significativa (HR: 0,83; IC del 95 %: 0,66–1,05). La SG estimada a 12 meses fue del 87,6 % en el grupo de trastuzumab deruxtecán y del 81,7 % en el grupo de quimioterapia. Los resultados fueron consistentes en la población ITT y HER2-ultralow. En total, el 20,1 % de los pacientes de la población HER2-low (y el 17,9 % de la población ITT) asignados al brazo de quimioterapia recibieron trastuzumab deruxtecán tras la discontinuación del tratamiento del estudio. (19,21).

Los PROs se evaluaron en toda la población ITT como variable secundaria, mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-BR45, y no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el cambio desde la situación basal durante los primeros 7 meses entre el brazo de T-DXd y el brazo de quimioterapia en la escala global de salud/calidad de vida (GHS/QoL) y en el funcionamiento general. Los resultados en la población HER2-low fueron consistentes con los observados en la población ITT (19).

La SLP en todos los subgrupos fue coherente con el resultado de la población del estudio, tanto en el análisis por subgrupos de la población HER2-low como en la población ITT. Sin embargo, hay que tener en cuenta que todos los análisis de subgrupos se consideraron exploratorios (19).

Seguridad

La evaluación actual de seguridad se basa en datos del estudio pivotal DESTINY-Breast06 (DB-06) (n=434 pacientes tratados con T-DXd) y en dos cohortes de seguridad: una cohorte específica de cáncer de mama (cohorte cáncer de mama), que incluye 1741 pacientes expuestos a T-DXd en 7 estudios, y una cohorte de todos los tipos de tumores (All Tumour Type, ATT Pool), que incluye 2335 pacientes expuestos a T-DXd en 11 estudios. Los estudios incluidos en ambos conjuntos evaluaron la seguridad y tolerabilidad de T-DXd a una dosis de 5,4 mg/kg cada tres semanas (Q3W) en diferentes estadios y líneas de tratamiento (19).

La fecha de corte de datos utilizada para el estudio DB-06 fue el 18 de marzo de 2024. La mediana (rango) de seguimiento de los pacientes censurados en la población ITT fue de 15,3 meses en el brazo de T-DXd y de 7,2 meses en el brazo de TPC (19).

En el estudio DB-06, la incidencia de eventos adversos ocurridos durante el periodo de tratamiento fue similar en ambos grupos (98,8 % en el grupo de T-DXd y 95,2 % en el grupo de TPC). En los eventos adversos más comunes ($\geq 20\%$) en los dos brazos de tratamiento se observa un perfil de toxicidad distinto, las náuseas se reportaron en el 69,8 % de los pacientes tratados con T-DXd frente al 30,2 % con quimioterapia; la alopecia en el 48,4 % frente al 20,9 %; la anemia en el 36,6 % frente al 25,7 %; la diarrea en el 34,1 % frente al 27,3 %; los vómitos en el 33,6 % frente al 11,8 %; el estreñimiento en el 31,6 % frente al 14,9 %; el aumento de aspartato aminotransferasa en el 27,0 % frente al 10,6 %; la fatiga en el 27,0 % frente al 19,9 %; la disminución del apetito en el 26,3 % frente al 11,5 %; COVID-19 en el 24,4 % frente al 12,5 %; la astenia en el 22,8 % frente al 17,0 %; la disminución del recuento de neutrófilos en el 22,8 % frente al 15,8 %; el aumento de alanina aminotransferasa en el 21,4 % frente al 11,5 y el síndrome mano-pie en el 0,9 % frente al 35,0 % (19).

El 52,8 % y el 44,4 % de los pacientes en los brazos de T-DXd y de quimioterapia, respectivamente, reportaron algún EA grado ≥ 3 relacionado con el tratamiento. Los eventos adversos de grado 3 más frecuentes en el estudio fueron anemia, que afectó al 8,8 % de los pacientes tratados con trastuzumab deruxtecán y al 4,3 % de los tratados con quimioterapia; neutropenia, con una incidencia del 8,5 % en el grupo de trastuzumab deruxtecán y 8,4 % en el de quimioterapia; y disminución del recuento de leucocitos, que se presentó en el 5,8 % de los pacientes con trastuzumab deruxtecán frente

al 4,8% con quimioterapia. Además, en la población tratada con quimioterapia, la incidencia del síndrome de eritrodítesis palmar-plantar (síndrome mano-pie) fue del 7,4%, mientras que en el grupo de trastuzumab deruxtecán no reporto ningún caso (19).

Los eventos adversos graves (SAE) se registraron en el 20,3 % de los pacientes del grupo de trastuzumab deruxtecán y 16,1% de los pacientes del grupo de quimioterapia. El evento adverso grave más frecuente en el grupo de T-DXd fue la enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/neumonitis, que afectó al 3,6 % de los pacientes. En los pacientes tratados con T-DXd, se reportaron 11 eventos adversos fatales por parte de los investigadores, de los cuales cinco de ellos se consideraron relacionados con el tratamiento (2 ILD, 2 sepsis y un deterioro general de la salud física). En el brazo de quimioterapia, se reportaron 6 eventos adversos fatales, de los cuales ninguno se consideró relacionado con el tratamiento (19,21).

Los eventos adversos que condujeron a reducciones de dosis ocurrieron en el 24,7% de los pacientes del grupo de trastuzumab deruxtecán y en el 38,6% de los del grupo de quimioterapia. Los eventos adversos que provocaron la suspensión del tratamiento ocurrieron en el 14,3 % de los pacientes en el grupo de T-DXd y en el 9,4 % de los pacientes del grupo de quimioterapia. En el brazo de T-DXd fueron: neumonitis/ILD (11,3%), disminución en el recuento de plaquetas (0,7%) deterioro general de la salud física (0,5%), hipocalcemia (0,5%) y astenia (0,2%). En el brazo de quimioterapia: astenia (0,7%), angina de pecho (0,7%), colitis (0,7%), fatiga (0,5%) y neuropatía periférica (0,5%) (19).

Se consideraron EA de especial interés (AESI) la enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis relacionada con el medicamento y confirmada por un comité y la disfunción ventricular izquierda.

La enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis relacionada con el medicamento y confirmada por un comité independiente se detectó en 49 pacientes (11,3 %) tratados con T-DXd, incluyendo 7 (1,6 %) con un evento de grado 1, 36 (8,3 %) con un evento de grado 2, 3 (0,7 %) con un evento de grado 3 y 3 (0,7 %) con un evento de grado 5. En el grupo de quimioterapia, la enfermedad pulmonar intersticial ocurrió en 1 paciente (0,2 %), siendo un evento de grado 2 que se resolvió tras la suspensión del tratamiento.

En cuanto a la disfunción ventricular izquierda, se reportó en 35 pacientes (8,1 %) del grupo de T-DXd y en 16 pacientes (3,8 %) del grupo de TPC. En el grupo de T-DXd, la frecuencia de disfunción ventricular izquierda estuvo principalmente relacionada con disminución de la fracción de eyección, que fue de grado 1 en un paciente, grado 2 en 31 pacientes y grado 3 en 3 pacientes. No se reportaron casos de insuficiencia cardíaca en el grupo de T-DXd, pero sí en 3 pacientes (0,7 %) del grupo de quimioterapia (un evento de grado 2, uno de grado 3 y uno de grado 4) (19,21).

Discusión

En el momento en que se inició el estudio pivotal D9670C00001 (DESTINY-Breast06, también denominado DB-06), los pacientes con tumores con RH positivos con baja expresión de HER2 (HER2-low: IHC 1+ y IHC 2+/ISH-) o muy baja expresión de HER2 (HER2-ultralow, IHC 0 con tinción de membrana, descrita en el estudio DB-06 como IHC > 0 < 1+ y en las guías NCCN como ICH 0+) seguían el mismo esquema terapéutico que los pacientes con cáncer de mama RH positivo y HER2 negativo, el cual incluye múltiples líneas de terapia endocrina, con o sin terapias dirigidas (por ejemplo, inhibidores de CDK4/6), seguidas posteriormente por quimioterapia en monoterapia (4,15,16,22). La terapia endocrina, que incluye inhibidores de la aromatasa, moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) y degradadores selectivos del receptor de estrógenos (SERD), así como terapias dirigidas como los inhibidores de CDK4/6, inhibidores de PI3K y mTOR, han demostrado mejorar los resultados en pacientes con cáncer de mama metastásico RH positivo y HER2 negativo, y se consideran el estándar de tratamiento para la mayoría de los pacientes en este contexto (12,23,24).

La variable principal del estudio DESTINY BREAST-06 fue la supervivencia libre de progresión según RCIE en los pacientes con enfermedad HER2-low, que fue significativamente mayor con T-DXd que con la TPC (HR: 0,62; [IC] del 95 %, 0,52 a 0,75; p < 0,001). La mediana de SLP fue de 13,2 meses (IC 95 %: 11,4 a 15,2) en el grupo de T-DXd y de 8,1 meses

(IC 95 %: 7,0 a 9,0) en el grupo de TPC. Los resultados de las variables secundarias en la población ITT fueron en línea con los resultados de la variable principal, tanto la SLP como la SG. La población ITT del estudio estaba compuesta por 866 pacientes, de los cuales 713 (82,3%) tenían baja expresión HER2 (HER2-low), (fue la utilizada para calcular la variable principal) y 153 (17,7%) tenían una muy baja expresión de HER2 (HER2-ultralow). El tamaño limitado de la población HER2-ultralow (153 pacientes en total) reduce la robustez estadística de los resultados y se considera la principal causa de la ausencia de significación estadística, el análisis de esta población era exploratorio y por tanto de carácter descriptivo. En la fecha del corte de datos de este primer análisis interino la SG en la población HER2-low no fue estadísticamente significativa (HR: 0,83; IC del 95 %: 0,66–1,05). La SG estimada a 12 meses fue del 87,6 % en el grupo de trastuzumab deruxtecán y del 81,7 % en el grupo de quimioterapia, por tanto, la SG en la población ITT no fue evaluada. Se ha recomendado al titular de la autorización de comercialización (TAC) por parte del CHMP presentar los resultados de SG tanto del próximo análisis interino como del análisis final del estudio DB-06 cuando estén disponibles (19).

La población incluida en el estudio era aquella que había recibido al menos un tratamiento endocrino en el contexto metastásico y para quienes no se considera adecuado el tratamiento endocrino como siguiente línea de tratamiento. Hasta la fecha de autorización de trastuzumab deruxtecán estos pacientes eran candidatos a recibir generalmente quimioterapia. Aunque los CM con RH+ y HER2- tienen, en general, un pronóstico relativamente favorable, la enfermedad avanzada/metastásica sigue siendo incurable, y la mediana de SG está en torno a 24,8 meses. Hasta el 40% de los CM avanzado/metastásico RH+ y HER2- responden al tratamiento de primera línea, pero a veces pueden desarrollar resistencia a la terapia endocrina y las opciones son limitadas para la línea de terapia posterior (25).

La definición de la población candidata se centró en pacientes que ya no eran consideradas aptas para recibir una nueva línea de terapia endocrina. Esto supuso, la exclusión de pacientes con enfermedad indolente, como aquellas con afectación exclusivamente ósea de patrón blástico, no evaluable según RECIST v1.1. Así, la población incluida reflejaba casos con una evolución más agresiva, en los que el inicio de quimioterapia o de T-DXd resultaba clínicamente justificado. Esta selección tiene implicaciones relevantes: por un lado, limita la extrapolación de los resultados a pacientes con enfermedad más lenta, que en la práctica clínica podrían continuar beneficiándose de tratamiento endocrino; por otro, condiciona las hipótesis estadísticas de eficacia del ensayo, ya que en ausencia de pacientes indolentes se estimó una SLP más corta en el brazo control y, en consecuencia, un mayor beneficio absoluto esperado en el brazo con T-DXd.

Es importante señalar que el ensayo DESTINY BREAST-06 incluyó un porcentaje mayoritario de pacientes que habían recibido al menos dos líneas de tratamiento endocrino en la enfermedad metastásica (85%). Aquellas que habían recibido una sola línea endocrina (15%), debían cumplir unos criterios de agresividad tumoral: progresión durante los primeros 24 meses del inicio del tratamiento endocrino adyuvante o progresión en los primeros 6 meses del inicio de la primera línea endocrina en combinación con inhibidores de CDK4/6. Estos criterios deben ser tenidos en cuenta a la hora de definir la población no candidata a recibir terapia endocrina ya que muchas pacientes tras una primera línea endocrina podrían seguir siendo tratadas con otras combinaciones hormonales antes de considerarse candidatas a quimioterapia o a T-DXd.

En el estudio DESTINY-Breast06, el brazo comparador consistió en quimioterapia en monoterapia a elección del médico, incluyendo capecitabina (60 %), nab-paclitaxel (24 %) o paclitaxel (16 %). Esta selección se consideró adecuada dentro del diseño del ensayo. Sin embargo, debe destacarse una limitación relevante en la configuración del brazo control: la exclusión del uso de antraciclinas como opción terapéutica. Según el TAC, las antraciclinas no fueron consideradas apropiadas para el brazo comparador debido a su conocida cardiotoxicidad acumulativa, que restringe la duración total del tratamiento. Este aspecto es especialmente relevante en el contexto de este estudio, en el que la terapia se mantiene hasta la progresión de la enfermedad. Además, el uso previo de antraciclinas en el entorno (neo)adyuvante, común en la práctica clínica, también condiciona su reutilización en fases avanzadas debido a la necesidad de respetar la dosis acumulada máxima de por vida. No obstante, las características basales del estudio mostraron que entre el 45 % y el

47 % de las pacientes habían recibido previamente antraciclinas, lo que indica que más de la mitad de la población del ensayo podría haberlas utilizado sin comprometer la seguridad. El TAC había pedido asesoría científica por parte del CHMP en enero de 2020, y se recomendó incluir las antraciclinas entre las opciones del brazo comparador, considerando que se encuentran entre los tratamientos más ampliamente utilizados en este contexto y que también están recomendadas por las principales guías clínicas (14,16,19).

Una revisión Cochrane del año 2004 tuvo como objetivo identificar y analizar la evidencia procedente de ensayos aleatorizados que compararan esquemas de quimioterapia que contenían antibióticos antitumorales (como las antraciclinas) frente a esquemas que no los contenían. Se identificaron 34 ensayos elegibles que incluyeron a 5605 mujeres. La revisión concluyó que, en mujeres con cáncer de mama avanzado, el uso de antraciclinas no se asoció con una mejor supervivencia en comparación con otros tipos de fármacos quimioterápicos. A pesar de la falta de beneficio en supervivencia, la revisión demostró que las mujeres tratadas con estos fármacos presentaron una ventaja en cuanto al tiempo hasta la progresión y en la respuesta tumoral, en comparación con aquellas que no recibieron antraciclinas. No obstante, los riesgos de eventos adversos como cardiotoxicidad, leucopenia y náuseas/vómitos fueron significativamente mayores en las mujeres que recibieron estos fármacos. Dado que esta revisión no logró demostrar un beneficio en supervivencia y sí un aumento en los eventos secundarios, el uso de estos fármacos en el manejo del cáncer de mama metastásico debe valorarse cuidadosamente frente al riesgo de toxicidad asociada (26).

Con la revisión de la evidencia encontrada, podría ser justificable no haber usado las antraciclinas en el brazo control en un ensayo de cáncer de mama metastásico con RH positivos y HER2-low, ya que las pacientes que progresaban al brazo control del estudio, en la práctica clínica pueden recibir trastuzumab deruxtecán como opción de tratamiento para pacientes que han progresado a quimioterapia, aumentando el riesgo de cardiotoxicidad. Por otro lado, el retratamiento con antraciclinas tampoco está recomendado según la evidencia actual y parece que su eficacia está más asociada a una mayor SLP y tasa de respuesta objetiva que a la SG, cuando se sabe que el cáncer de mama metastásico con RH positivos y HER2-low tiene actualmente una SG relativamente larga. La exclusión de las antraciclinas dentro de las quimioterapias del brazo control así como que menos de la mitad de las pacientes las hubieran recibido en el estadio precoz en ambos brazos supone una limitación para la extrapolación de los resultados a esta población en la práctica clínica real, la evidencia científica del uso de antraciclinas en tumores HER2 negativos es amplia y su uso es común en pacientes de alto riesgo tras terapia endocrina o no respondedores a la misma, en monoterapia o en combinación con taxanos (9,15,27,28).

Respecto al uso de capecitabina y taxanos como brazo control del estudio DESTINY BREAST-06, un estudio retrospectivo analizó a 1258 pacientes con cáncer de mama metastásico RH+/HER2- que habían desarrollado resistencia a terapia endocrina. El objetivo fue evaluar la eficacia de distintos regímenes de quimioterapia utilizados como tratamiento de primera línea en este contexto. La media de edad de los pacientes fue de 55 años, y aproximadamente el 31 % había recibido terapias dirigidas previas (CDK4/6, mTOR o ambas). Los agentes quimioterápicos más frecuentemente utilizados fueron la capecitabina (48,9 %) y los taxanos (28,6 %), incluyendo paclitaxel, nab-paclitaxel y docetaxel. En términos de eficacia, la capecitabina mostró un tiempo hasta fallo del tratamiento (TTF) significativamente más prolongado que los taxanos (6,1 vs. 4,9 meses; HR 0,64; $p < 0,001$), independientemente de si los pacientes habían sido tratados previamente con taxanos. En pacientes tratados anteriormente con inhibidores de CDK4/6, la quimioterapia tuvo una eficacia menor, con un TTF más corto (HR 1,84; $p < 0,001$). La tasa de respuesta objetiva (ORR) global fue del 19,5 %, aunque varió según el agente utilizado. La capecitabina obtuvo una ORR ligeramente superior (alrededor del 22 %) frente a los taxanos (18–19 %). Las pacientes que recibieron capecitabina también mantuvieron el tratamiento durante más tiempo en comparación con las que recibieron taxanos, lo que sugiere una mejor tolerabilidad general (29).

Para entender el fundamento de la población incluida en el estudio DB-06, en septiembre de 2022 se publicaron los resultados del estudio fase 2, DAISY, que evaluó la eficacia de T-DXd en pacientes con cáncer de mama metastásico

(CMm) según los niveles de expresión de HER2 y exploró la respuesta al tratamiento y la resistencia mediante análisis de biomarcadores en muestras tumorales en diferentes momentos temporales. Las poblaciones de las cohortes 2 y 3 recogen parte de la población del estudio DB-06. En la cohorte 3 del estudio, que eran pacientes clasificados como HER2 IHC=0 (incluía tanto la población IHC>0 y <1 como la población puramente IHC=0) el 48 % (n = 15) de las muestras con HER2-0 (población HER2-null + HER2-ultralow) presentaban expresión detectable de HER2, y tuvieron una ORR de 29,7 %, (11 pacientes de una n=37, IC del 95 %: 15,9–47), la variable principal no era concluyente en esta cohorte, pero sí se alcanzó en la cohorte 2, que estaba representada por la población HER2-low (IHC 1+ y IHC 2+/ISH-), que tuvo una ORR de 37,5 % (27 pacientes de una n = 72, IC del 95 %: 26,4–49,7). Aunque en el ensayo DESTINY-Breast04, la población había sido tratada previamente con quimioterapia, a diferencia de la población del DB-06, trastuzumab deruxtecán mostró beneficios estadísticamente significativos y clínicamente relevantes en cuanto a la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, en comparación con la quimioterapia estándar, en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-low que habían sido tratados previamente con una o dos líneas previas de quimioterapia (tanto en enfermedad con receptores hormonales positivos como negativos) (14,19,21,30,31).

Es muy relevante para la indicación objeto de este informe definir exactamente la población que se incluyó en el estudio DB-06, por un lado, aquella con baja expresión de HER2 (definida como IHC 2+/ISH- y IHC 1+) que ya había sido definida en los estudios que hemos citado anteriormente, y sobre todo y a diferencia de los estudios anteriores, la población con muy baja expresión de HER2 (HER2-ultralow descrita como IHC > 0 < 1+ y en las guías NCCN como ICH 0+) (21,30,31).

Hasta la fecha no hay ninguna opción terapéutica con una indicación en esta población en concreto, que hace una diferenciación dentro del HER2-0 donde se encontrarían tanto la población con muy baja expresión de HER2 (HER2-ultralow IHC > 0 < 1+) como la HER2-null (IHC=0) que se ha utilizado para referirse a un subconjunto de tumores HER2-0, concretamente aquellos que no presentan ninguna tinción para HER2. Ni T-DXd ni otros conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) dirigidos contra HER2 han sido analizados de forma extensa en la enfermedad HER2-0. Como ya se ha mencionado, el estudio fase II DAISY mostró actividad antitumoral en este grupo de pacientes, con una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 30 % en pacientes con tumores de mama metastásicos HER2-0, no se dividía la población HER2-0 en HER2-null y HER2-ultralow, se analizaba como una única población (20,21,30–33).

Los resultados de los estudios antes citados muestran que el cáncer de mama HER2-low representa un grupo biológicamente heterogéneo de tumores con bajos niveles de inmunorreactividad para HER2. Dentro de los tumores HER2-low, el principal determinante del perfil de expresión génica es la expresión de receptores hormonales, siendo la mayoría de los tumores con receptores hormonales positivos de tipo luminal A o B, y la mayoría de los negativos de tipo basal-like. Un análisis del estudio RegistEM muestra que la evolución del CM metastásico es similar en subgrupos tumorales con baja o nula expresión de HER2, no pudiendo considerar que sean entidades separadas biológicamente, por lo que la determinación de la expresión de HER2 en ambos subtipos se deberá sistematizar mejor en las futuras guías clínicas. El análisis de los datos muestra que el comportamiento de la enfermedad metastásica no está condicionado por la existencia de los subgrupos HER2 de baja expresión o HER2-0, sino por la presencia o no de receptores hormonales y la expresión HER2 puede cambiar en función de la biopsia, tanto simultáneas en el tiempo como a lo largo de la evolución (32,34).

Tras ajustar por la expresión hormonal, solo se observan diferencias marginales en la expresión génica entre los tumores HER2-low y HER2-0 (HER2-ultralow + HER2-null), lo que indica que estas entidades no difieren sustancialmente en términos biológicos. De manera similar, grandes estudios genómicos no han identificado diferencias específicas ni consistentes en los perfiles genómicos entre los tumores HER2-low y HER2-0 (HER2-ultralow + HER2-null), una vez corregida la expresión de receptores hormonales. Teniendo en cuenta estas observaciones, la enfermedad HER2-low, tal como se define actualmente, no debería considerarse una entidad molecular distinta de la HER2-0, sino más bien un grupo heterogéneo de tumores cuya biología está principalmente determinada por la expresión de receptores

hormonales. En la tabla A4 se hace un resumen de la interpretación de las guías ASCO/CAP 2018 y del consenso de expertos de la ESMO en 2023, sobre la tinción y clasificación del HER2 (32).

El perfil de seguridad de T-DXd fue coherente con el observado en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo y HER2-low, con una duración media del tratamiento mayor que la de la TPC (11,0 meses frente a 5,6 meses). Aunque la mayoría de los casos de enfermedad pulmonar intersticial en el ensayo fueron de gravedad leve o moderada, en línea con estudios previos, el comité de revisión independiente concluyó que no se podía descartar que la enfermedad pulmonar intersticial relacionada con el fármaco fuera la causa de muerte en tres pacientes del grupo tratado con T-DXd (31,33,36).

La ESMO Living Guideline de cáncer de mama metastásico posiciona al trastuzumab deruxtecán para aquellos pacientes con CMm RH+ HER2-low o HER2-ultralow que no han recibido quimioterapia previa [I, A]. Al ser una población para la cual solo existe este estudio, las mismas guías hablan de la secuencia óptima para el CMm RH+ HER2- (que como se ha dicho a lo largo del informe, es como se define molecularmente la población CMm RH+ HER2-low) de quimioterapia en el cáncer de mama metastásico no está establecida. Se deben considerar los taxanos y las antraciclinas, especialmente en pacientes que no hayan recibido estos agentes previamente o en aquellos con un intervalo libre de enfermedad ≥ 12 meses tras haberlos usado anteriormente [II, B]. Capecitabina, eribulina, vinorelbina, sales de platino u otros agentes deben discutirse con los pacientes como posibles opciones terapéuticas [I, A]. La combinación de un taxano o capecitabina con bevacizumab, si está disponible, es una opción de quimioterapia de primera línea, dado el beneficio en SLP reportado frente a quimioterapia sola y menor toxicidad en comparación con combinaciones de quimioterapia, incluso en ausencia de un beneficio en SG o mejora en la calidad de vida [I, C]. En general, la quimioterapia debe continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable (excepto en el caso de las antraciclinas, donde se debe tener en cuenta la dosis acumulativa máxima para minimizar la toxicidad cardíaca) [II, B] (15,32).

Las guías NCCN de 2025 consideran la quimioterapia como primera opción de tratamiento en los pacientes con CMm RH+ sin mutaciones en BRCA1/2 y/o HER2 IHC0+, 1+, o 2+/ISH- y al T-DXd entre otras terapias recomendadas (4).

La escala ESMO-MCBS v.2.0 aporta una orientación para considerar la relevancia del beneficio clínico de forma sistematizada. Aplicando la escala a los resultados del ensayo pivotal DESTINY-Breast06, con el formulario 2b, se obtendría una valoración de “3” de una escala de 1 a 5 (37,38).

Conclusión

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

Los resultados del estudio pivotal DB-06 muestran una eficacia superior, estadísticamente significativa y clínicamente relevante de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) en comparación con la quimioterapia (TCP) en monoterapia a elección del médico, en términos de SLP tanto en población con baja expresión de HER2 (variable principal) con una mediana de SLP de 13,2 meses (IC 95 %: 11,4 a 15,2) en el grupo de T-DXd y de 8,1 meses (IC 95 %: 7,0 a 9,0) en el grupo de quimioterapia (HR 0,62; IC 95 %, 0,52 a 0,75; $P < 0,001$), como en población ITT (variable secundaria) con una mediana de SLP de 13,2 meses (IC del 95 %: 12,0 a 15,2) en el grupo tratado con trastuzumab deruxtecán y de 8,1 meses (IC del 95 %: 7,0 a 9,0) en el grupo tratado con quimioterapia (HR: 0,64; IC del 95 %: 0,54 a 0,76; $p < 0,001$). Los datos de SG son aún inmaduros y no han alcanzado la significación estadística, si bien los datos disponibles no indican que sea probable un efecto detrimental en el futuro.

No se han detectado cambios clínicamente significativos en el perfil de seguridad ya conocido de trastuzumab deruxtecán en otras indicaciones autorizadas ni se han identificado nuevas señales de seguridad. Los eventos adversos de especial interés fueron la enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/neumonitis que ocurrió en el 11,3% de los pacientes (1,5% grado ≥ 3) y la disfunción ventricular izquierda (3,2% de los pacientes, la mayoría grados 1 y 2) y continúan siendo el principal riesgo asociado al tratamiento con T-DXd. No obstante, en el contexto específico del cáncer de mama metastásico, las toxicidades observadas con T-DXd se consideran manejables (19).

En las limitaciones cabe señalar que la población incluida en el estudio DB-06 (población HER2-low y HER2-ultralow) no tiene evidencia científica en estudios previos, y no está considerada como una entidad molecular distinta de la población HER2 negativo según las guías ASCO/CAP 2023. La población más parecida en la práctica clínica es aquella con cáncer de mama irresecable o metastásico, con RH+/HER2-, no candidata a terapia endocrina para la cual la única opción terapéutica hasta la fecha es el uso de quimioterapia a elección del clínico, que era el brazo comparador del estudio, a excepción de las antraciclinas que no se incluyeron en el mismo. Este punto sería otra de las limitaciones del estudio, ya que hay evidencia científica para el uso de antraciclinas en esta población y son una opción terapéutica en la práctica clínica. Además, parece necesario aportar mayor evidencia científica en la población definida como HER2-ultralow, ya que el estudio DB-06 es el primero en el cual se hizo esta diferenciación dentro de la población HER2-0, y es importante tener en cuenta que dentro de la población ITT del estudio, la población con muy baja expresión de HER2 suponía únicamente el 18% de la N (156 de un total de 866 pacientes) y la clasificación de HER2-0 utilizada en el mismo no está a fecha de este informe reconocida como una población distinta en las guías nacionales e internacionales sobre el diagnóstico, caracterización y tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico. Los datos de supervivencia global se mantienen inmaduros y, a fecha de este informe, no han alcanzado los umbrales de significación estadística establecidos para esta variable. En este contexto, será necesario disponer de resultados con un mayor seguimiento que permitan confirmar la magnitud del beneficio en SG (4,15,20,32).

Trastuzumab deruxtecán se posiciona como una opción preferente frente quimioterapia (paclitaxel, nab-paclitaxel y capecitabina fueron los esquemas empleados en el brazo comparador del ensayo DB-06) en pacientes adultos con cáncer de mama con receptores hormonales (RH) positivos, con baja expresión de HER2 (HER2-low= definida como IHC 2+/ISH- y IHC 1+) o muy baja expresión de HER2 (HER2-ultralow= IHC 0 con tinción de membrana, descrita en el estudio DB-06 como IHC $> 0 < 1+$ y en las guías NCCN como ICH 0+) no resecable o metastásico, que han recibido al menos un tratamiento endocrino en el contexto metastásico y para quienes no se considera adecuado el tratamiento endocrino como siguiente línea de tratamiento. Asimismo, trastuzumab deruxtecán también se considera una opción preferente a las antraciclinas en este escenario, debido principalmente a la cardiotoxicidad acumulativa que presentan éstas últimas.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

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, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Asociación Española de Cáncer de Mama Metastásico (AECMM), y la Federación Española de Cáncer de Mama (FECMA) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1 Características diferenciales comparadas con otras opciones de tratamiento en cáncer de mama metastásico RH+/HER2- no candidatos a recibir terapia endocrina

Nombre	Enhertu® (trastuzumab deruxtecán) (14)	Antraciclinas (39)	Taxanos+/- Bevacizumab (40,41)	Capecitabina +/- Bevacizumab (41,42)
Presentación	Enhertu® 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	Varias presentaciones de epirubicina, doxorubicina y doxorubicina liposomal	Varias presentaciones de paclitaxel y nab paclitaxel Bevacizumab 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión	Comprimidos 150 y 500 mg Bevacizumab: 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Posología	La dosis recomendada en CM 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.	Varias opciones, pueden secuenciarse con taxanos	Varias opciones, pueden secuenciarse con antraciclinas + Bevacizumab: 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas administrados como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable	1250 mg/m ² administrado dos veces al día (por la mañana y por la noche; equivalente a una dosis diaria total de 2500 mg/m ²) durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días Los días 1-14, en ciclos de 21 días. + Bevacizumab: 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas administrados como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable
Indicación aprobada en FT	En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CM con receptores hormonales (RH) positivos, con baja expresión de HER2 o muy baja expresión de HER2 no resecable o metastásico, que han recibido al menos un tratamiento endocrino en el contexto metastásico y para quienes no se considera	Doxorubicina está indicado en el cáncer de mama	Paclitaxel está indicado en el tratamiento del carcinoma metastásico de mama en pacientes que han fracasado, o no son candidatos a la terapia estándar con derivados de antraciclina. +/- Bevacizumab está indicado en combinación con	Capecitabina está indicada en monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a taxanos y a un régimen quimioterápico que incluya una antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada

	adecuado el tratamiento endocrino como siguiente línea de tratamiento		paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico.	una terapia posterior con antraciclinas + Bevacizumab está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas.
Eventos adversos	Náuseas, fatiga, vómitos, alopecia, anemia, neutropenia, estreñimiento, apetito disminuido, diarrea, transaminasas elevadas, dolor musculoesquelético, leucopenia y trombocitopenia	Cardíacos y otros efectos de quimioterapia. Limitado a dosis máxima acumulada	Fatiga, alopecia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor muscular o articular, y neuropatía periférica + Bevacizumab: hipertensión, fatiga o astenia, fiebre, dolor e inflamación de la mucosa	Toxicidad principalmente gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos y estomatitis) y síndrome mano-pie. + Bevacizumab: hipertensión, fatiga o astenia, fiebre, dolor e inflamación de la mucosa
Conveniencia	Administrado en hospital de día Cada 3 semanas (Q3W)	Administrado en hospital de día Q3W en esquemas AC o FEC	Administrados en hospital de día Semanal (Q1W) o cada 3 semanas +/- Bevacizumab: Cada 2 semanas (Q2W) o Q3W, según combinación	Dispensación hospitalaria a través de la unidad de pacientes externos, administración en el domicilio del paciente 2 veces al día durante 14 días, seguido de 7 días de descanso (ciclo de 21 días) +/- Bevacizumab: Administración intravenosa en hospital de día. Q2W o Q3W, según combinación
Otras características diferenciales	Puede ser necesario el uso de antieméticos	En pacientes que no las hayan usado o que, tras usarlas en entorno (neo)adyuvante, se mantuvieron un año sin progresión Puede ser necesario el uso de antieméticos	Se administra medicación previa con dexametasona y antihistamínicos por riesgo de reacciones de hipersensibilidad	

Tabla A2. Tratamientos del estudio Destiny Breast-06

Medicamento	Dosis	Forma de administración	Posología
Trastuzumab deruxtecán	5,4 mg/kg	IV	Cada 3 semanas
Capecitabina	1000 o 1250 mg/m ²	Oral	1250 mg/m ² administrado dos veces al día durante 14 días, seguidos de un periodo de descanso de 7 días en ciclos de 3 semanas
Paclitaxel	80 mg/m ²	IV	Cada semana en ciclos de 3 semanas
Nab-paclitaxel	100 mg/m ²	IV	Cada semana durante 3 semanas seguido de seguidos de un periodo de descanso de 7 días en ciclos de 4 semanas

Tabla A3. Resultados de eficacia en DESTINY-Breast06. Fecha de corte de datos: 18 de marzo de 2024

Parámetro de eficacia	Con expresión baja de HER2		Población global (con expresión baja de HER2 y expresión muy baja de HER2)	
	T-DXd(N = 359)	TPC (N = 354)	T-DXd (N = 436)	TPC (N = 430)
Supervivencia libre de progresión por RCIE				
Número de acontecimientos (%)	225 (62,7)	232 (65,5)	269 (61,7)	271 (63,0)
Mediana, meses (IC del 95 %)	13,2 (11,4; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)	13,2 (12,0; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)
HR (IC del 95 %)	0,62 (0,52; 0,75)		0,64 (0,54; 0,76)	
Valor de p	<0,0001		<0,0001	
Supervivencia global				
Número de acontecimientos (%)	136 (37,9)	146 (41,2)	161 (36,9)	174 (40,5)
Mediana, meses (IC del 95 %)	28,9 (25,7; 33,7)	27,1 (23,5; 29,9)	28,9 (26,4; 32,7)	27,4 (23,9; 29,9)
HR (IC del 95 %)	0,83 (0,66; 1,05)		0,81 (0,66; 1,01)	

Tasa de respuesta objetiva confirmada por RCIE†				
n (%)	203 (56,5)	114 (32,2)	250 (57,3)	134 (31,2)
IC del 95 %	51,2; 61,7	27,4; 37,3	52,5; 62,0	26,8; 35,8
Duración de la respuesta por RCIE†				
Mediana, meses (IC del 95 %)	14,1 (11,8; 15,9)	8,6 (6,7; 11,3)	14,3 (12,5; 15,9)	8,6 (6,9; 11,5)

† Los resultados no se controlaron para el error de tipo 1 y se deben interpretar de forma descriptiva.

Tabla A4. Interpretación de las guías ASCO/CAP 2018 y del consenso de expertos de la ESMO en 2023 sobre el cáncer de mama HER2-low con respecto a cada patrón de tinción de HER2

Descripción de la tinción HER2	Clasificación ASCO/CAP 2018	Conclusión ASCO/CAP 2018	Clasificación ESMO 2023	
- Sin tinción	- HER2-0	- HER2-negativo	HER2-0	HER2-null
- Tinción incompleta o tenue en ≤10% de las células tumorales invasivas	- HER2-0	- HER2-negativo		HER2-ultralow
Tinción incompleta o tenue en >10% de las células tumorales invasivas	HER2 1+	HER2-negativo	HER2-low	
Tinción débil o moderada completa en >10% de las células tumorales, con ISH negativo	HER2 2+ (no amplificado)	HER2-negativo	HER2-low	
Tinción débil o moderada completa en >10% de las células tumorales, con ISH positivo	HER2 2+ (amplificado)	HER2-positivo	HER2-positivo	
Tinción intensa completa en >10% de las células tumorales invasivas	HER2 3+	HER2-positivo	HER2-positivo	

Figura A1. Diseño del estudio DESTINY BREAST 06

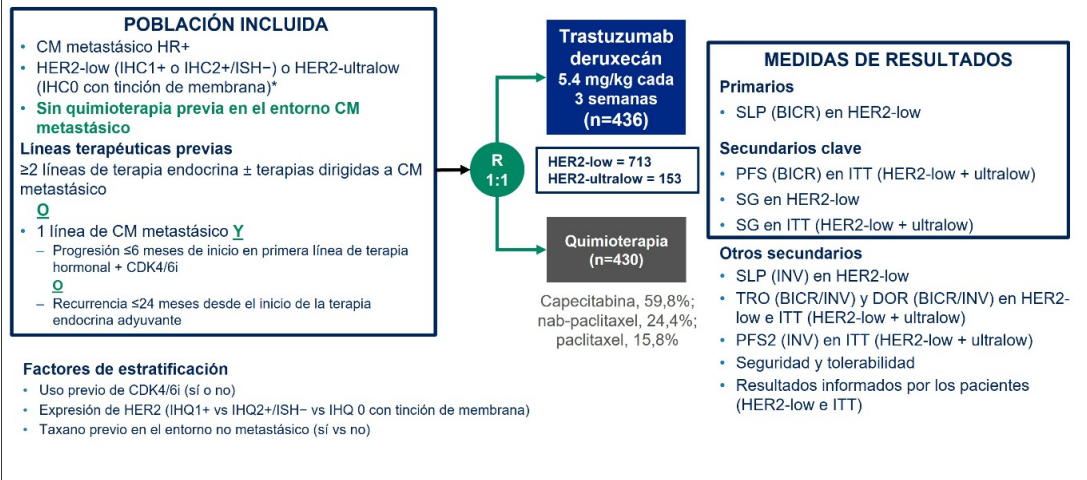


Figura A2. Ajuste de Multiplicidad del estudio DESTINY BREAST-06

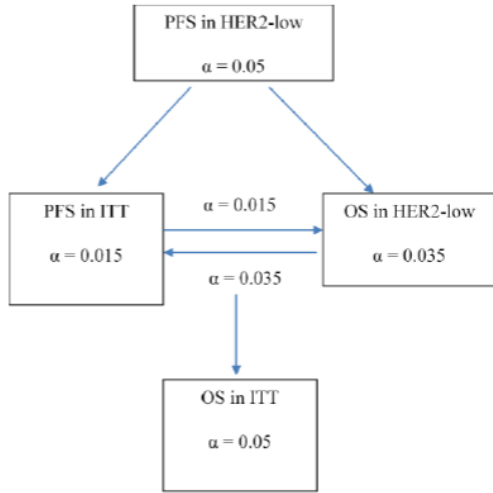


Figura A3. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en población HER2-low (DESTINY-Breast06). Fecha de corte de datos: 18 de marzo de 2024

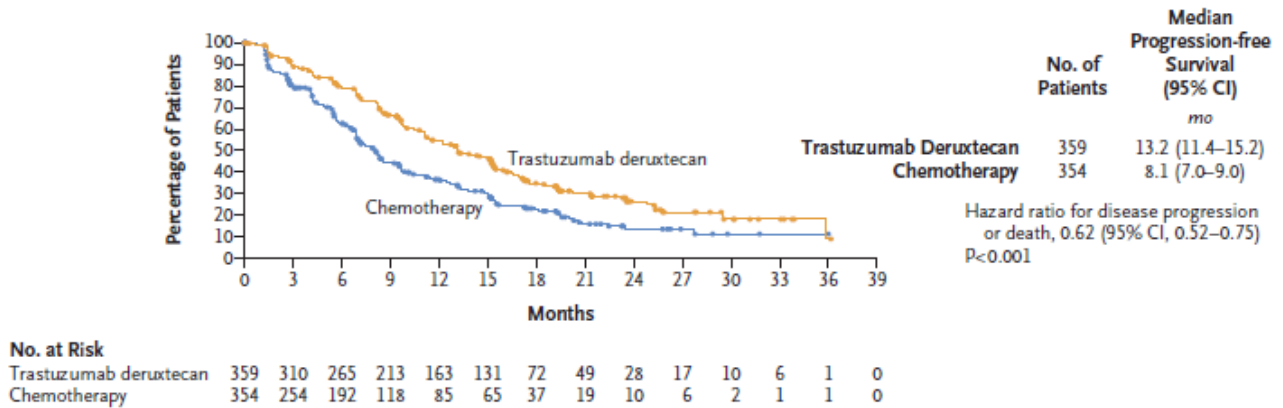


Figura A4. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en población ITT (DESTINY-Breast06). Fecha de corte de datos: 18 de marzo de 2024

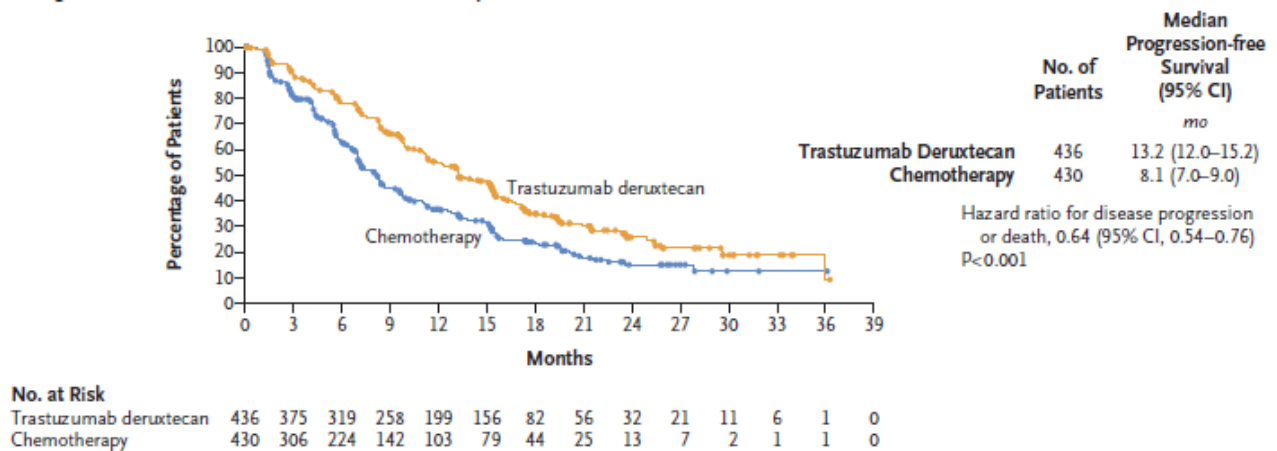
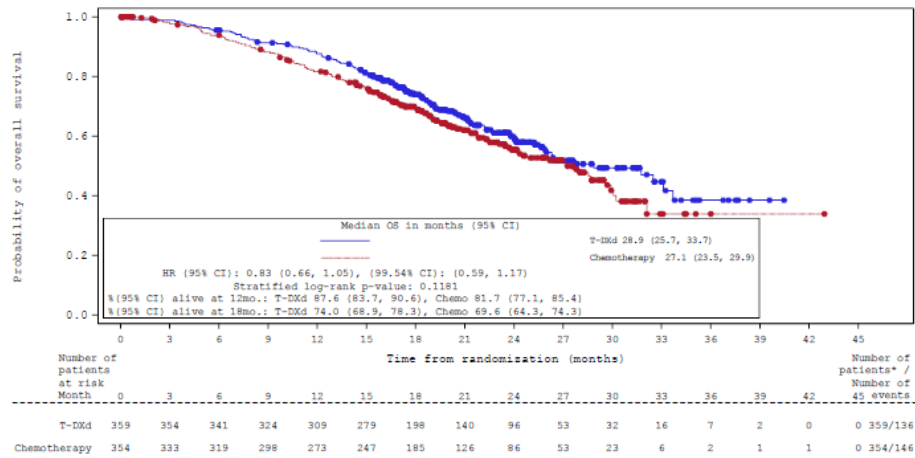


Figura A6. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia global en la población HER2-low (DESTINY-Breast06). Fecha de corte de datos: 18 de marzo de 2024



* Number of patients in HER2-low population.
Circle indicates a censored observation.
2-sided p-value. A p-value < 0.0046 is significant.

Referencias

1. Breast Cancer Facts & Figures 2024-2025 [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/2024/breast-cancer-facts-and-figures-2024.pdf>
2. Oncología Médica SE. Las Cifras del Cáncer en España 2025 [Internet]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf
3. Oncología Médica SE. Informe de evaluación SEOM de Trastuzumab Deruxtecan en su indicación de cáncer de mama metastásico o localmente avanzado no resecable, Her2 low [Internet]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_Enhertu_mama_mestastasico_HER2_Low.pdf
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer v4.2025 [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
5. Vieira C, Piperis MN, Sagkriotis A, Cottu P. Systemic treatment for hormone receptor-positive/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer: A review of European real-world evidence studies. Crit Rev Oncol Hematol. 1.
6. Prat A, Bardia A, Curigliano G, Hammond MEH, Loibl S, Tolaney SM. An Overview of Clinical Development of Agents for Metastatic or Advanced Breast Cancer Without ERBB2 Amplification (HER2-Low. JAMA Oncol. 1.
7. ESMO Living guideline Metastatic Breast Cancer. Ann Oncol [Internet]. 2 de abril de 2025;2021;32(12):1475-95. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer/hr-positive-her2-negative-metastatic-breast-cancer/de-novo-mbc-or-recurrence-12-months-after-the-end-of-adjuvant-et-et-sensitive-naive/hr-her2-mbc-progressive-disease-not-candidate-for-endocrine-therapy-targeted-therapy>
8. Viale G, Basik M, Niihara N, Tokunaga E, Brucker S, Penault-Llorca F, et al. Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer☆. ESMO Open [Internet]. 1 de agosto de 2023 [citado 3 de septiembre de 2025];8(4):101615. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2059702923008505>
9. 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. 1.
10. PRAXIS ICOICS. ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de mama [Internet]. Disponible en: <https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICOPraxis-Mama-Cast.pdf>.
11. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer J Int Gynecol Cancer Soc Enero De. 2021;31(1):12-39.
12. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. Arch Pathol Lab Med Mayo De. 2020;144(5):545-63.
13. Mutai R, Barkan T, Moore A, Sarfaty M, Shochat T, Yerushalmi R. Prognostic impact of HER2-low expression in hormone receptor positive early breast cancer. Breast Edinb Scotl Diciembre De. 2021;60:62-9.
14. Ficha. Ficha Técnica Enhertu® Enhertu 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_es.pdf
15. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E, DeMichele A. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 1.

16. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, Matos L, Gelmon K, Aapro MS. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7. *The Breast*.
17. O'Shaughnessy J, Rastogi P, Harbeck N, Toi M, Hegg R, Sohn J. VP8-2021: Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET): Updated results from monarchE. *Ann Oncol*. 1.
18. Baselga J, Zamagni C, Gómez P, Bermejo B, Nagai SE, Melichar B. RESILIENCE: Phase III Randomized, Double-Blind Trial Comparing Sorafenib With Capecitabine Versus Placebo With Capecitabine in Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* Diciembre De. 2017;17(8):585-94.
19. European Public Assessment Report (EPAR) Enhertu® (trastuzumab deruxtecán). No Procedimiento: EMEA/H/C/005124/II/0048 [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0048-epar-assessment-report-variation_en.pdf
20. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO–College of American Pathologists Guideline Update. *J Clin Oncol* Agosto De. 2023;41:3867-72.
21. Bardia A, Hu X, Dent R, Yonemori K, Barrios CH, O'Shaughnessy JA. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer.
22. Terada M, Ito A, Kikawa Y, Koizumi K, Naito Y, Shimoi T, et al. The Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for systemic treatment of breast cancer, 2022 edition. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. noviembre de 2023;30(6):872-84.
23. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer.
24. Matutino A, Joy AA, Brezden-Masley C, Chia S, Verma S. Hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: redrawing the lines. *Curr Oncol Tor Ont* Junio De. 2018;25(Suppl 1).
25. Başaran GA, Twelves C, Diéras V, Cortés J, Awada A. Ongoing unmet needs in treating estrogen receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* Febrero De. 2018;63:144-55.
26. Lord SJ, Ghersi D, Gattellari M, Wortley S, Wilcken N, Thornton C. Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer [Internet]. Lord, SJ; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003367.pub2/full>
27. Khan A, Sisodiya S, Aftab M, Tanwar P, Hussain S, Gupta V. Mechanisms and Therapeutic Strategies for Endocrine Resistance in Breast Cancer: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Cancers* Enero De. 2025;17(10).
28. Gennari A, D'Amico M. Anthracyclines in the management of metastatic breast cancer: state of the art. *Eur J Cancer Suppl*. 1.
29. Chainitkun S, Long JP, Rodríguez-Bautista R, Iwase T, Tripathy D, Fujii T. The efficacy of first-line chemotherapy in endocrine-resistant hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* Oct De. 2020;183(3):729-39.
30. Mosele F, Deluche E, Lusque A, Le Bescond L, Filleron T, Pradat Y. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. *Nat Med* Agosto De. 2023;29(8):2110-20.
31. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer.
32. 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 J Eur Soc Med Oncol* Agosto De. 2023;34(8):645-59.

33. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*.
34. Mama GEICAM. Estudio RegistEM, registro sobre pacientes con cáncer de mama avanzado. En [Internet]. Disponible en: https://www.geicam.org/wp-content/uploads/2022/12/221205-GEI-NP_RegistEM-en-SABCS22_FINAL-002.pdf
35. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer.
36. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*.
37. Cherny NI, Oosting SF, Dafni U, Latino NJ, Galotti M, Zygoura P. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 2.0 (ESMO-MCBS v2.0 [Internet]. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(25\)00166-8/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(25)00166-8/fulltext)
38. ESMO-MCBS Scorecard Trastuzumab deruxtecan DESTINY-Breast06 [Internet [Internet]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards?scorecard=486>
39. Ficha Técnica Doxorubicina Aurovitas 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG [Internet [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/75345/FichaTecnica_75345.html.pdf
40. Ficha Técnica Paclitaxel Teva® 6 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG [Internet [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66997/FichaTecnica_66997.html.pdf
41. Ficha Técnica Avastin® 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/avastin-epar-product-information_es.pdf
42. Ficha Técnica Xeloda® 150 mg comprimidos recubiertos con película [Internet [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00163002/FT_00163002.html