

Comparación de trastuzumab deruxtecán y trastuzumab emtansina para el cáncer de mama: un resumen en lenguaje claro del estudio DESTINY-Breast03

Javier Cortés¹

¹ Departamento de Oncología, International Breast Cancer Center (IBCC), Pangaea Oncology, Grupo Quirón, Barcelona, España

Presentación del primer borrador: 12 de mayo de 2023; aceptación para su publicación: 21 de septiembre de 2023; publicación en línea: pendiente de confirmación

Resumen

¿De qué trata este resumen?

Este es el resumen de un artículo sobre el estudio DESTINY-Breast03, publicado en *New England Journal of Medicine* en marzo de 2022. En el estudio participaron 524 personas adultas con cáncer de mama positivo para HER2 avanzado, lo que significa que tenían altos niveles de una proteína llamada HER2. El cáncer de todas las personas que participaron en este estudio había empeorado después de haber recibido tratamiento anteriormente. El tratamiento que se les había administrado anteriormente era una combinación de un fármaco llamado trastuzumab con un tipo de quimioterapia con taxanos. Los investigadores querían saber si un fármaco llamado trastuzumab deruxtecán (T-DXd) podría mejorar más el cáncer de las personas participantes que el tratamiento estándar. El tratamiento estándar es un fármaco llamado trastuzumab emtansina (T-DM1). Los investigadores analizaron los resultados de este estudio antes de su finalización. Este es un resumen de estos resultados.

¿Cuáles fueron los resultados?

Los investigadores de este estudio comprobaron que el riesgo de muerte o empeoramiento del cáncer se reducía en un 72 % en el grupo del T-DXd, en comparación con el grupo del T-DM1. A esto también se le denomina supervivencia sin progresión.

Los tumores de un 79,7 % de las personas participantes en el grupo del T-DXd se redujeron considerablemente o desaparecieron, en comparación con el 34,2 % de las personas en el grupo del T-DM1.

Durante el estudio, un 10,9 % de las personas participantes que recibieron T-DXd presentaron problemas médicos graves relacionados con el medicamento, en comparación con un 6,1 % de las que recibieron T-DM1.

De las personas participantes que recibieron T-DXd, un 10,5 % experimentó enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis relacionadas con el medicamento, en comparación con un 1,9 % de las que recibieron T-DM1. La EPI y la neumonitis son problemas pulmonares que pueden resultar graves.

Cuando los investigadores analizaron por primera vez los resultados, todavía no podían tener la certeza de que el T-DXd contribuyera a que los participantes sobrevivieran más en general, en comparación con el T-DM1. Pero cuando analizaron los resultados más adelante durante el estudio, comprobaron que el T-DXd sí ayudaba a las personas participantes a sobrevivir más en general que con el T-DM1. Estos resultados más recientes se publicaron por separado y no forman parte del presente resumen. Al final de este resumen se ofrece un enlace para obtener más información sobre los resultados más recientes.

¿Qué significan los resultados?

El T-DXd benefició más en general y de forma considerable a los participantes en comparación con el T-DM1. El T-DXd podría ser una opción de tratamiento para las personas con cáncer de mama positivo para HER2 avanzado que hayan recibido tratamiento anteriormente.

¿Quién debería leer este artículo?

Este resumen podría ser útil para pacientes con cáncer de mama positivo para HER2, sus familiares y cuidadores. También podría resultar útil a las asociaciones de pacientes y los profesionales sanitarios, incluidos los que están buscando opciones terapéuticas para pacientes con cáncer de mama positivo para HER2.

¿Dónde se puede encontrar el artículo original en el que se basa este resumen?

El título completo del artículo original publicado en *New England Journal of Medicine* es: Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer (Comparación de trastuzumab deruxtecán y trastuzumab emtansina para el cáncer de mama).

Puede leer el artículo original gratuitamente en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022>

¿Quién ha patrocinado este estudio clínico?

Daiichi Sankyo Co. Ltd. y AstraZeneca han financiado este estudio. Daiichi Sankyo Co. Ltd. diseñó y dirigió el estudio para la recopilación y el análisis de los datos, y lo aprobó el Comité Institucional de Revisión de cada centro asociado. En marzo de 2019, AstraZeneca firmó un acuerdo de colaboración con Daiichi Sankyo Co. Ltd. para el trastuzumab deruxtecán (T-DXd). Todos los autores y promotores ayudaron a interpretar los datos, redactar el informe, revisar el original y dieron la aprobación final al envío de dicho original para su publicación.

¿Qué es el cáncer de mama positivo para HER-2 avanzado?

El cuerpo de las personas con **cáncer de mama** no es capaz de controlar el crecimiento de células anormales en los pechos. Estas células adicionales pueden formar tumores que pueden extenderse a otras partes del cuerpo.

HER2 es un tipo de proteína que se encuentra en la superficie de algunas células. El cáncer de mama con altos niveles de HER2 se llama **cáncer de mama positivo para HER2**.

Las células del cáncer de mama positivo para HER2 suelen crecer rápidamente y diseminarse a otras partes del cuerpo. Cuando esto ocurre, se denomina **cáncer de mama positivo para HER2 avanzado**.

¿Cómo se trata normalmente a las personas que tienen cáncer de mama positivo para HER2 avanzado?

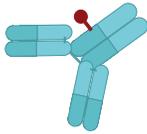
Actualmente a las personas con cáncer de mama positivo para HER2 se las trata con quimioterapéuticos que matan las células cancerosas.

También hay tratamientos aprobados que no son quimioterapéuticos y son específicos para las personas con cáncer de mama positivo para HER2 avanzado. Uno de estos tratamientos se llama trastuzumab. El trastuzumab es un anticuerpo artificial que se une a las proteínas HER2 y bloquea el crecimiento de los tumores. Trastuzumab emtansina (T-DM1) es otro tratamiento que se usa habitualmente para el tratamiento del cáncer de mama positivo para HER2. T-DM1 contiene trastuzumab además de un quimioterapéutico.

A pesar del tratamiento con estos fármacos, el cáncer suele regresar, por lo que los investigadores están estudiando nuevos fármacos que pueden ofrecer mejores formas de tratar el cáncer de mama positivo para HER2 avanzado.

¿Qué es trastuzumab emtansina (T-DM1)?

El T-DM1 es:



un fármaco formado por 2 partes. Una parte es trastuzumab, que se une a las proteínas HER2 que se encuentran en la superficie de las células tumorales. La otra parte es un quimioterapéutico. Cuando el T-DM1 entra en el cuerpo, la parte del trastuzumab se acopla a las células tumorales, lo que ayuda al T-DM1 a llevar una dosis de quimioterapia directamente a las células y matarlas.

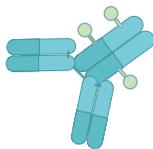


administrado como infusión intravenosa.

Cuando se realizó este estudio, el T-DM1 ya contaba con aprobación para usarse en pacientes en algunos países. Al principio del estudio, el T-DM1 era el tratamiento estándar para pacientes que volvían a tener cáncer después del primer tratamiento recibido.

¿Qué es trastuzumab deruxtecán (T-DXd)?

El fármaco del estudio, el T-DXd:



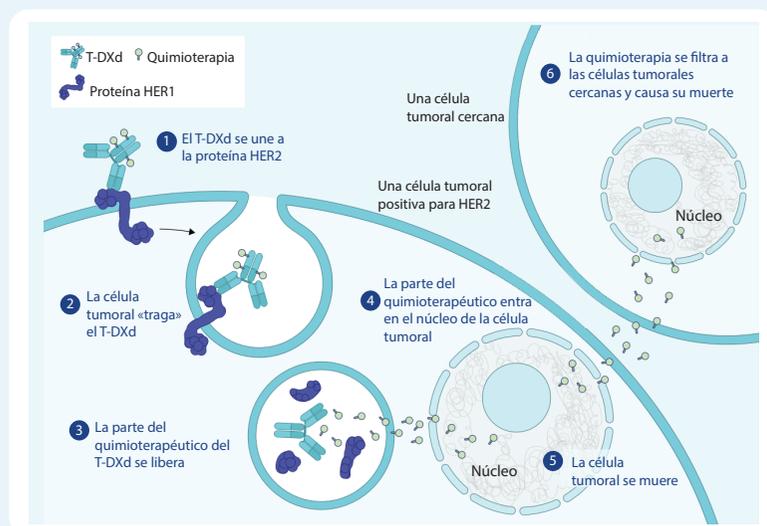
está compuesto de 2 partes: trastuzumab y un quimioterapéutico. El T-DXd es parecido al T-DM1, excepto que lleva un quimioterapéutico distinto y una mayor cantidad de quimioterapéutico en cada dosis.



administrado como infusión intravenosa.

Los investigadores querían averiguar hasta qué punto funcionaba bien el T-DXd en comparación con el T-DM1 y conocer su seguridad.

¿Cómo se ha diseñado el funcionamiento del T-DXd?



En <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2023-0245> podrá encontrar información más detallada sobre cómo se ha diseñado el funcionamiento del T-DXd.

Acerca del estudio DESTINY-Breast03



Objetivos del estudio

- Averiguar si el T-DXd funciona mejor que el T-DM1 en personas que tienen cáncer de mama positivo para HER2 avanzado
- Averiguar si el T-DXd es seguro con personas que tienen cáncer de mama positivo para HER2 avanzado



- En curso, comenzó en julio de 2018
- Los resultados se analizaron en mayo de 2021

524
personas
participantes

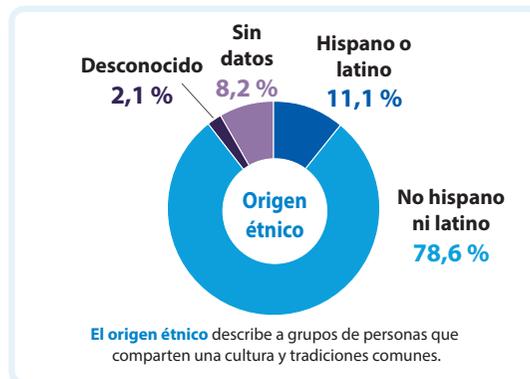
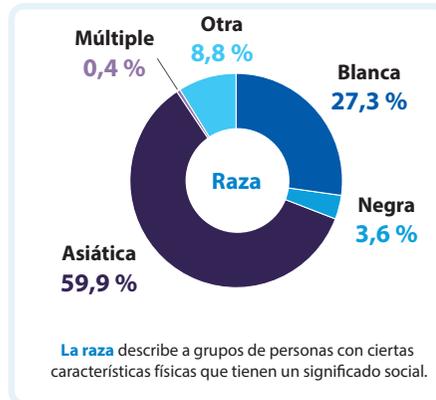
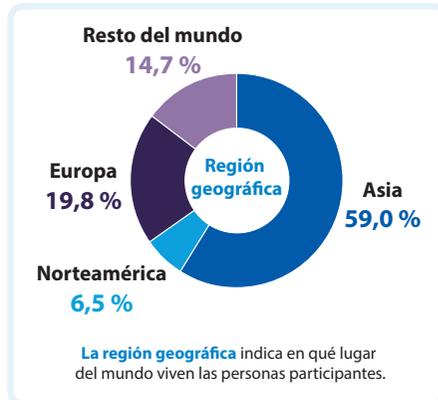


Este es un **estudio abierto**. Esto quiere decir que todas las personas participantes, investigadores y personal médico sabían qué tratamiento se administraba a cada participante.

Acerca de las personas participantes en el estudio DESTINY-Breast03

Las personas que participaron en este estudio:

tenían entre
20 y 83
años de edad



Todas las personas que participaron en el estudio:

- ✓ Tenían cáncer de mama positivo para HER, **avanzado localmente** o **metastásico**.
- ✓ Tenían cáncer que había empeorado después de recibir uno o ambos de 2 tratamientos distintos: trastuzumab y un tipo de quimioterapéutico llamado taxanos.

Avanzado localmente: el cáncer se había extendido a partes del cuerpo cercanas al órgano donde este se había originado.

Metastásico: el cáncer se había extendido a partes alejadas del cuerpo.

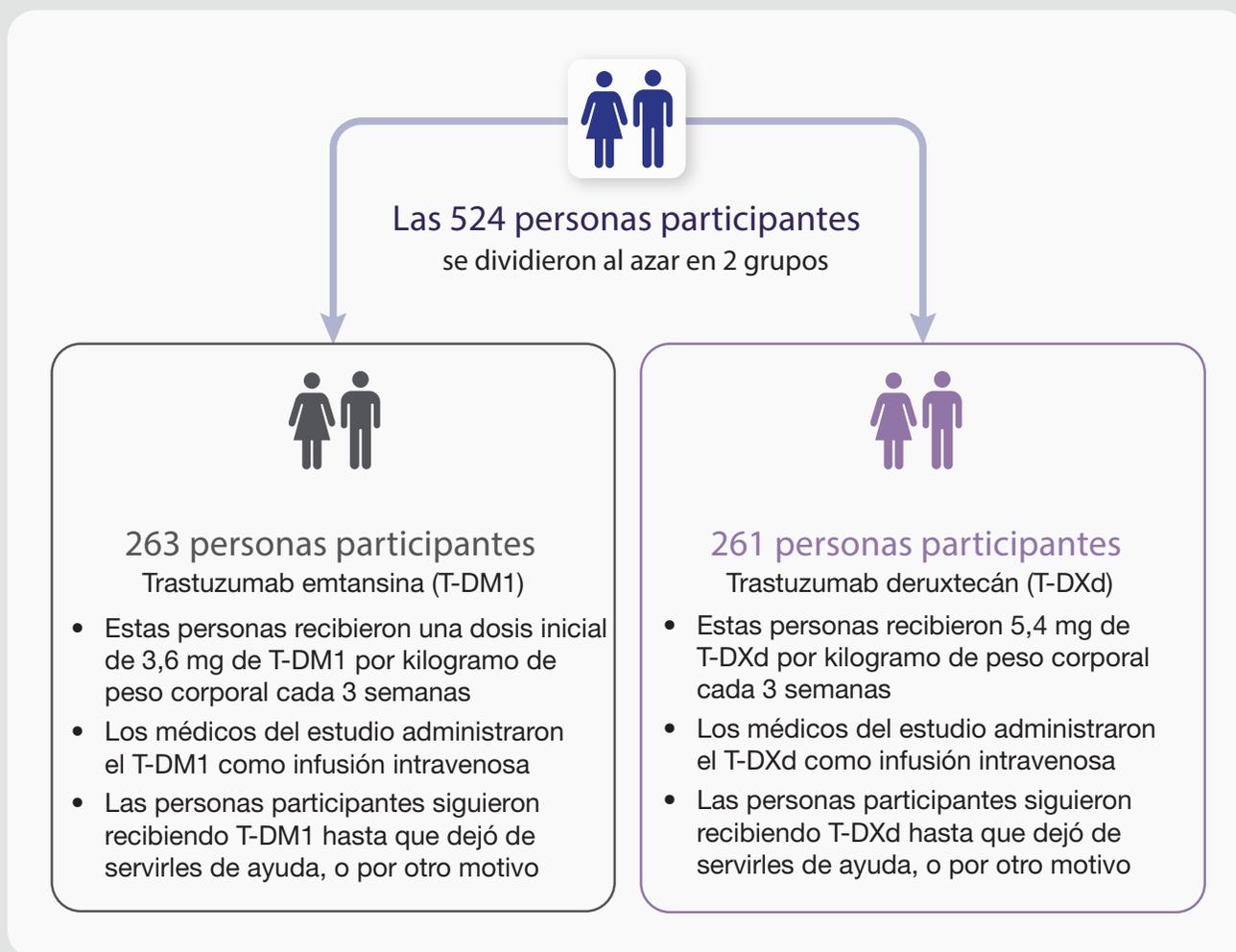
Ninguna de las personas participantes en el estudio:

- ✗ Había recibido anteriormente un tipo de tratamiento para el cáncer avanzado que fuera similar al T-DXd o al T-DM1.
 - *Este tipo de tratamiento se llama un conjugado de anticuerpos.*
- ✗ Necesitó previamente esteroides para tratar **neumonitis** no infecciosa o **enfermedad pulmonar intersticial (EPI)**.
- ✗ Presentaba indicios de EPI o neumonitis cuando comenzó su participación en el estudio.
- ✗ Tenía un tumor en el cerebro que presentaba síntomas o necesitaba tratamiento.

Neumonitis: inflamación del tejido pulmonar.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI): un grupo de enfermedades pulmonares no infecciosas que pueden causar cicatrización y rigidez en los pulmones.

¿Cómo se realizó el estudio?



¿Cuáles fueron los resultados?

Para comparar cómo funcionaban el T-DXd y el T-DM1, los investigadores tuvieron que responder varias preguntas.

Una de ellas era si los fármacos hacían que los tumores se redujeran o desaparecieran. Para medir esto, utilizaron una conjunto de reglas denominadas los Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés). Los criterios RECIST ayudaron a clasificar cómo respondió cada tumor al tratamiento. Las categorías eran las siguientes:

- Respuesta completa: el tumor desapareció completamente.
- Respuesta parcial: el tumor se redujo en un 30 % como mínimo.
- Tumor estable: el tumor mantuvo el mismo tamaño y no empeoró.
- Progresión tumoral: el tumor se hizo más grande y empeoró.

¿Ayudó el T-DXd a prolongar la vida de las personas participantes sin empeoramiento del cáncer?

SÍ

El T-DXd redujo el riesgo de muerte o el empeoramiento del cáncer de las personas participantes en un **72 %** en comparación con el T-DM1.



Un **75,8 %** de las personas participantes en el grupo del T-DXd seguían vivas sin empeoramiento del cáncer después de 12 meses.



Un **34,1 %** de las personas participantes en el grupo del T-DM1 seguían vivas sin empeoramiento del cáncer después de 12 meses.

Para responder a esta pregunta, los investigadores calcularon **la supervivencia sin progresión**. Esto quiere decir cuánto tiempo las personas participantes vivieron sin empeoramiento del cáncer después de recibir el tratamiento.

¿Respondieron más personas participantes completa o parcialmente al T-DXd?

SÍ



Un **79,7 %** de las personas participantes respondieron completa o parcialmente al T-DXd.



Un **34,2 %** de las personas participantes respondieron completa o parcialmente al T-DM1.

Para responder a esta pregunta, los investigadores calcularon **la respuesta general**. Esto quiere decir el número de participantes cuyos tumores respondieron al tratamiento durante el estudio. Los investigadores lo hicieron analizando las imágenes de los tumores de las personas participantes.

¿Ayudó el T-DXd a prolongar la vida de las personas participantes?

Cuando se analizaron los resultados, los investigadores todavía no podían tener la certeza de que el T-DXd ayudara a prolongar la vida de las personas participantes.



Un **94,1 %** de las personas participantes en el grupo del T-DXd seguían vivas después de 12 meses.



Un **85,9 %** de las personas participantes en el grupo del T-DM1 seguían vivas después de 12 meses.

Para responder a esta pregunta, los investigadores calcularon **la supervivencia general**. Esto quiere decir cuánto tiempo vivieron las personas participantes tras recibir T-DXd o T-DM1.

Cuando los investigadores analizaron los resultados más tarde durante el estudio, vieron que el T-DXd había ayudado a las personas participantes a lograr una mayor supervivencia general que el T-DM1. Estos resultados más recientes se publicaron por separado y no forman parte del presente resumen. Al final de este resumen se ofrece un enlace para obtener más información sobre los resultados más recientes.

¿Cuántas personas participantes sufrieron acontecimientos adversos relacionados con el medicamento?

En este resumen, los problemas médicos que surgieron durante el estudio se denominan «acontecimientos adversos». Un acontecimiento adverso se considera «grave» cuando es potencialmente mortal, causa problemas de larga duración o necesita atención hospitalaria.

Más abajo se muestran los acontecimientos adversos que los médicos notificaron como posiblemente relacionados con los tratamientos del estudio. Estos se conocen como «acontecimientos adversos relacionados con el medicamento». Se necesita mucha investigación para saber con certeza si un acontecimiento adverso está realmente relacionado con el fármaco de un estudio.

Los problemas médicos que a continuación se indican son solo de las personas participantes que recibieron, como mínimo, una dosis del tratamiento del estudio. Esto incluye a 257 personas que recibieron T-DXd y a 261 que recibieron T-DM1.

¿Cuántas personas sufrieron acontecimientos adversos relacionados con el medicamento?



98,1 %

(252 de 257 participantes)

¿Cuántas personas sufrieron acontecimientos adversos graves relacionados con el medicamento?



10,9 %

(28 de 257 participantes)

¿Cuántas personas abandonaron el estudio debido a acontecimientos adversos relacionados con el medicamento?



12,8 %

(33 de 257 participantes)

T-DM1



86,6 %

(226 de 261 participantes)



6,1 %

(16 de 261 participantes)



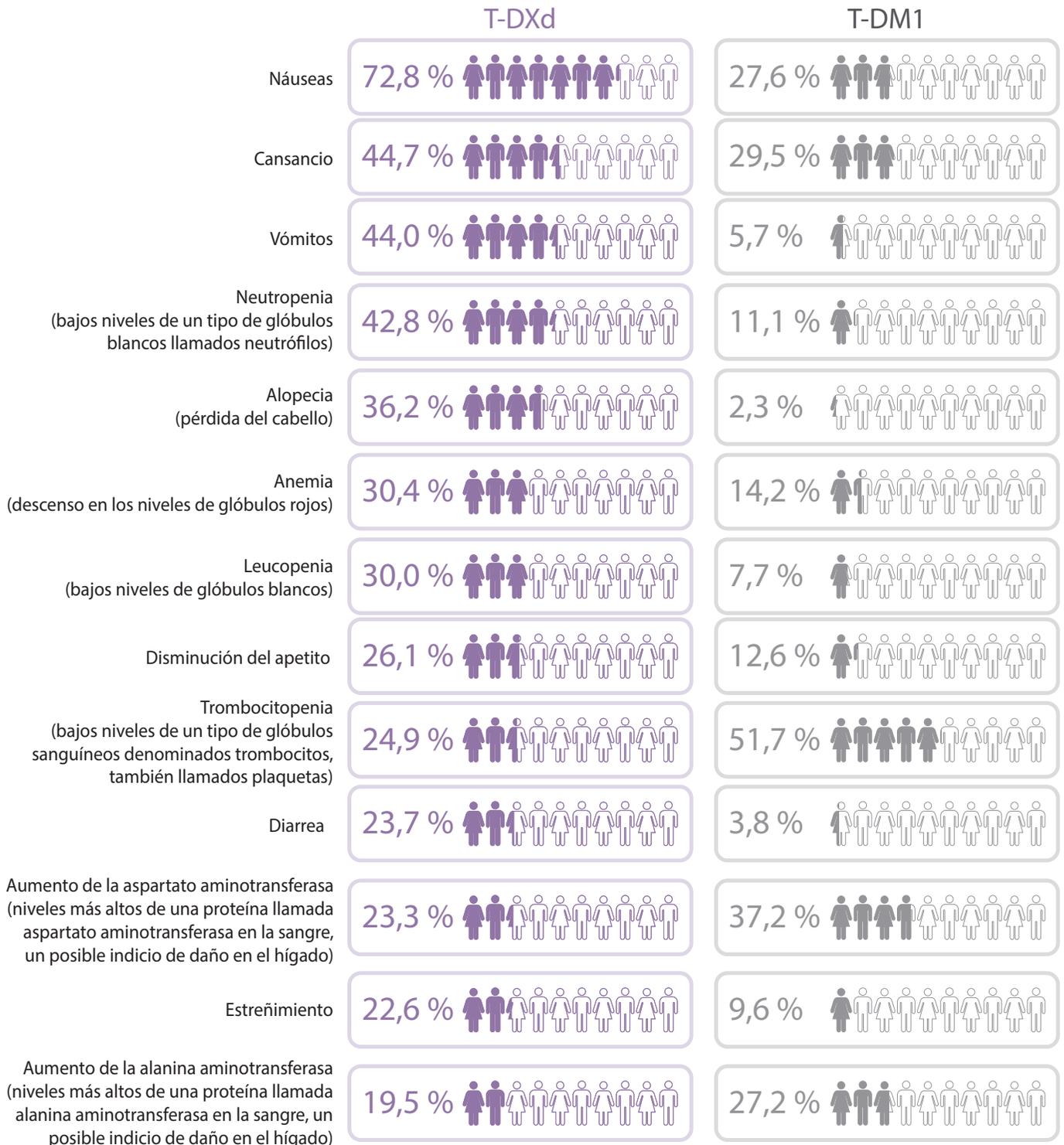
5,0 %

(13 de 261 participantes)

Ninguna de las personas que participaron en este estudio falleció debido a acontecimientos adversos relacionados con el medicamento.

¿Cuáles fueron los acontecimientos adversos relacionados con el medicamento más habituales?

A continuación se indican los acontecimientos adversos relacionados con el medicamento más habituales. Hubo otros acontecimientos adversos relacionados con el medicamento, pero en un número menor de participantes. Es posible que algunas personas sufrieran más de un acontecimiento adverso relacionado con el medicamento.

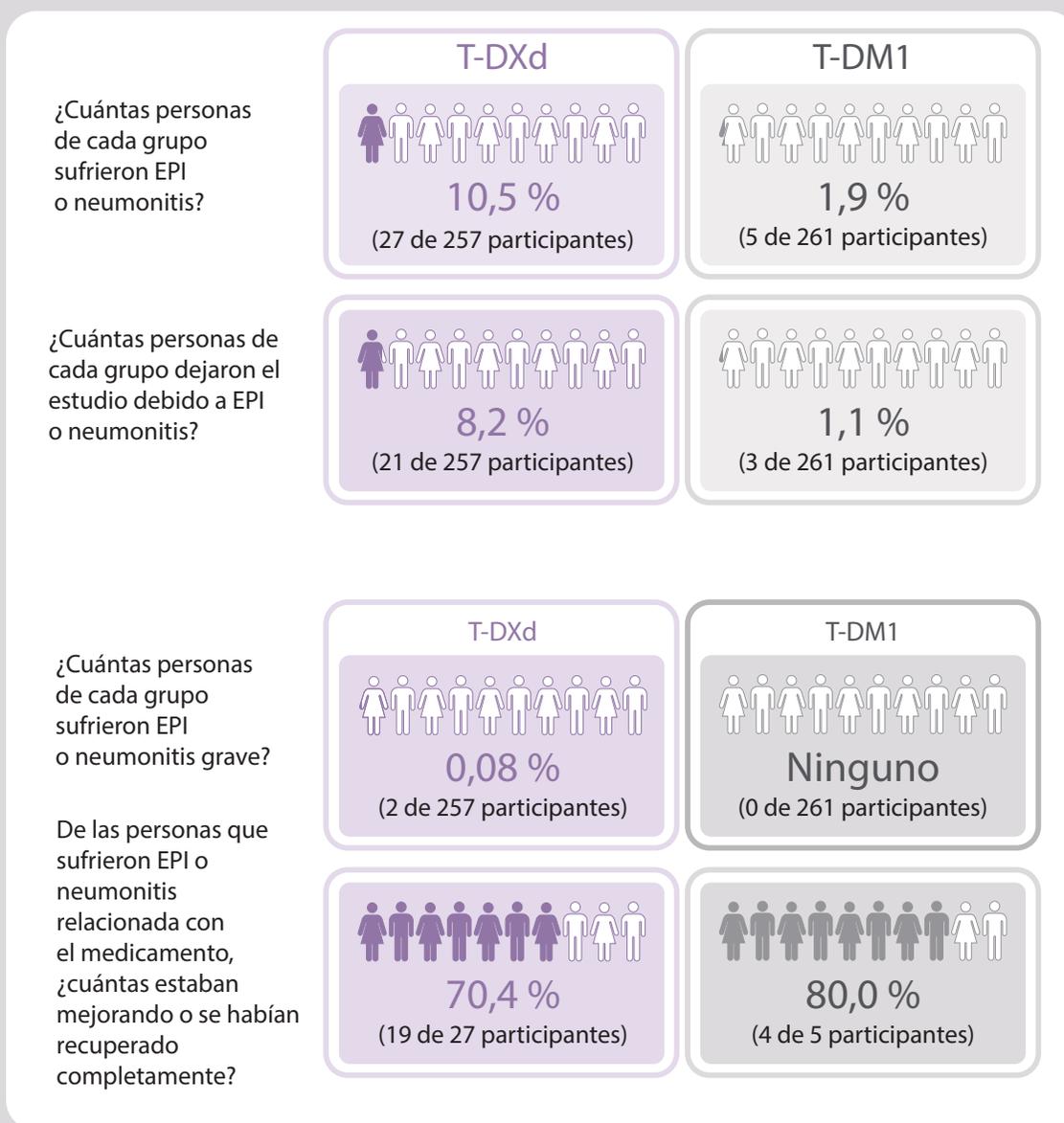


¿Qué acontecimientos adversos de especial interés presentaron las personas participantes?

En este estudio, los investigadores querían comprobar si las personas participantes experimentaban los mismos acontecimientos adversos que se habían mostrado en anteriores investigaciones sobre el T-DXd. Estos acontecimientos se denominan «acontecimientos adversos de especial interés».

Un acontecimiento adverso de especial interés es la enfermedad pulmonar intersticial (EPI), que causa cicatrización en los pulmones. Esto dificulta la respiración y que llegue suficiente oxígeno a la sangre. La neumonitis es otro acontecimiento adverso de especial interés y es cuando los pulmones sufren inflamación o irritación.

Si las personas participantes mostraban alguno de estos síntomas durante el estudio, incluida fiebre, tos o dificultad para respirar, se interrumpía inmediatamente la administración del T-DXd. Si los síntomas eran moderados o empeoraban, se interrumpía permanentemente la administración del T-DXd y comenzaba la administración de esteroides.



Ninguna de las personas participantes presentó EPI potencialmente mortal ni falleció a causa de EPI.

¿Qué significan los resultados?

- El T-DXd redujo el riesgo de muerte o empeoramiento del cáncer en un 72 % en comparación con el T-DM1.
- Un mayor número de participantes en el grupo del T-DXd (79,7 %) presentó respuesta completa o parcial del cáncer en comparación con las personas del grupo del T-DM1 (34,2 %).
- Cuando los investigadores analizaron por primera vez los resultados, todavía no podían tener la certeza de que el T-DXd ayudara a las personas participantes a lograr una mayor supervivencia general que el T-DM1. Pero cuando analizaron los resultados más adelante durante el estudio, comprobaron que el T-DXd sí ayudaba a las personas participantes a lograr una mayor supervivencia general que el T-DM1. Estos resultados más recientes se publicaron por separado y no forman parte del presente resumen. Al final de este resumen se ofrece un enlace para obtener más información sobre los resultados más recientes.
- En general, un 10,9 % de las personas participantes que recibieron T-DXd sufrió acontecimientos adversos graves relacionados con el medicamento, en comparación con un 6,1 % de las personas que recibieron T-DM1.
- El T-DXd podría aumentar el riesgo de EPI. Los pacientes y sus médicos deben estar atentos a los signos y síntomas de EPI y estar dispuestos a hablar sobre ellos, con el fin de identificarlos y tratarlos rápidamente.
- El T-DXd podría ser una opción de tratamiento para las personas con cáncer de mama positivo para HER2 avanzado.

¿Dónde pueden obtener los lectores más información?

El título completo del artículo original publicado en *New England Journal of Medicine* es: Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer (Comparación de trastuzumab deruxtecán y trastuzumab emtansina para el cáncer de mama).

El artículo original puede leerse en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022>

En enero de 2023, la revista *The Lancet* publicó un artículo más reciente sobre el estudio DESTINY-Breast03. En este artículo se incluyen resultados que no aparecen en este resumen. Esto incluye resultados que demuestran que el T-DXd ayudó a las personas participantes a lograr una mayor supervivencia general que el T-DM1.

Este artículo puede leerse en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02420-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02420-5/fulltext)

Se puede obtener más información sobre el estudio DESTINY-Breast03 en los siguientes sitios web:

- Introduzca el número de estudio NCT03529110 en el campo de búsqueda «Other terms» en www.clinicaltrials.gov.
- Introduzca el identificador EudraCT 2018-000222-61 en el campo de búsqueda en www.clinicaltrialsregister.eu.

Si usted ha participado en el estudio y tiene alguna pregunta sobre sus resultados, hable con el médico o el personal del centro al que acudió en el estudio.

Agradecimientos

Daiichi Sankyo y AstraZeneca desean dar las gracias a las personas participantes en este estudio clínico, a sus familiares y cuidadores. También les gustaría dar las gracias a los centros del estudio que atendieron a las personas participantes en el estudio clínico.

Declaración financiera y de conflictos de intereses

Javier Cortés notifica que recibe remuneraciones personales por labores de consultoría y asesoría de Roche, Celgene, Cellestia, AstraZeneca, Seattle Genetics, Daiichi Sankyo, Erytech, Athenex, Polyphor, Lilly, Merck Sharp & Dohme, GSK, Leuko, Bioasis, Clovis Oncology, Boehringer Ingelheim, Ellipses, HiberCell, BioInvent, Gemoab, Gilead, Menarini, Zymeworks, Reveal Genomics, Expres2ion Biotechnologies; recibe honorarios de Roche, Novartis, Celgene, Eisai, Pfizer, Samsung Bioepis, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Daiichi Sankyo, AstraZeneca; recibe financiación de investigación institucional de Roche, Ariad Pharmaceuticals, AstraZeneca, Baxalta GMBH/Servier Affaires, Bayer Healthcare, Eisai, F.Hoffman-La Roche, Guardant Health, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Piquor Therapeutics, Puma C, Queen Mary University of London; recibe acciones de MedSIR, Nektar Pharmaceuticals, Leuko (relativa); recibe viajes, alojamientos y gastos de Roche, Novartis, Eisai, Pfizer, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Gilead e informa de las siguientes patentes: combinaciones farmacéuticas de un inhibidor de Pi3k y de un fármaco desestabilizador de microtúbulos. Javier Cortés Castán, Alejandro Pirís Giménez, Violeta Serra Elizalde. WO 2014/199294 A. CONCEDIDA, HER2 como indicador de respuesta a un bloqueo de HER2 en ausencia de terapia citotóxica. Aleix Prat, Antonio Llombart, Javier Cortés. US 2019/ 0338368 A1. CON LICENCIA.

Declaración sobre la redacción médica

La asistencia para la redacción médica del presente resumen la ha financiado por Daiichi Sankyo y la ha financiado por el Centro para la Información y el Estudio sobre la Participación en la Investigación Clínica (CISCRP, por sus siglas en inglés), una organización sin ánimo de lucro dedicada a educar e informar al público sobre la participación en estudios de investigación clínica. La redacción médica y la ayuda editorial en la elaboración de este resumen ha corrido a cargo de Samuel Entwisle y Matt Chapman de CISCRP.