



Uso de trastuzumab deruxtecan en el tratamiento de cáncer de mama HER2+ metastásico o irresecable

Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria

IRETS 2026-004



Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria

Uso de trastuzumab deruxtecan en el tratamiento de cáncer de mama HER2+ metastásico o irresecable

IRETS 2026-004

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU) es una institución de derecho público no estatal creada por ley. Tiene a su cargo la elaboración de evaluaciones de tecnologías sanitarias, para contribuir a la toma de decisiones basadas en evidencia en los diferentes niveles del sistema sanitario de Uruguay.

El siguiente informe fue elaborado por AETSU para la toma de decisiones, a solicitud del Fondo Nacional de Recursos.

Para citar este informe

Croci A, Careri R, Vieira da Cunha A. Uso de trastuzumab deruxtecan en el tratamiento de cáncer de mama HER2+ metastásico o irresecable. IRETS 2026-004. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Montevideo, Uruguay; 2026.

Fecha de finalización: abril, 2026.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)

José Enrique Rodó 1840, Montevideo, Uruguay

(+598) 24015641

info@aetsu.org.uy

www.aetsu.org.uy



INFORMACIÓN PRELIMINAR

Autoría

El grupo de trabajo responsable de elaborar este informe estuvo integrado por los siguientes miembros de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

Dra. Alejandra Croci

Br. Regina Careri

Dra. Analía Vieira da Cunha

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses personales que puedan competir con el enfoque primario y los objetivos de este informe ni influir en su juicio profesional al respecto.

Alcance

El alcance de este informe es evaluar e informar de acuerdo con la evidencia relevada sobre la eficacia, seguridad y aspectos económicos del uso de trastuzumab deruxtecan en el tratamiento de cáncer de mama HER2+ metastásico o irreseccable.



ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	5
RESUMEN.....	7
PUNTOS RELEVANTES PARA LA TOMA DE DECISIONES	9
1. INTRODUCCIÓN	10
2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA.....	11
3. OBJETIVO	12
4. METODOLOGÍA.....	12
5. RESULTADOS.....	14
6. REGISTRO Y COBERTURA EN URUGUAY	20
7. EVIDENCIA ECONÓMICA.....	20
8. POLÍTICAS DE COBERTURA INTERNACIONAL	21
9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	23
10. REFERENCIAS	25
11. APÉNDICES.....	31



GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
ANVISA	Administración Nacional de Vigilancia Sanitaria
ALT	alanina aminotransferasa
AST	aspartato aminotransferasa
AVAC	años de vida ajustados por calidad
BIFIMED	Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos del Ministerio de Sanidad de España
C	control
CAD	dólares canadienses
CADTH	Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud
CDVRS	calidad de vida relacionada con la salud
CDA-AMC	Agencia de Medicamentos de Canadá
CEA Registry	Cost-Effectiveness Analysis Registry
CM	cáncer de mama
CONITEC	Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud de Brasil
CRD	National Institute for Health Research Centre for Reviews and Dissemination
DE	desvío estándar
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DM	diferencia media
DOI	digital object identifier
DOR	duración de la respuesta
EA	evento adverso
ECA	ensayo clínico aleatorizado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-BR45	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire–Breast Cancer 45
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30
GHS/QoL	Quality of Life Questionnaire-Core 30
EPI	enfermedad pulmonar intersticial
EQ-5D-5L VAS	EuroQol 5 Dimensions 5 Levels – Visual Analogue Scale
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
EUR	Euro
FDA	Food and Drug Administration
FNR	Fondo Nacional de Recursos
FTM	Formulario Terapéutico de Medicamentos
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HAS	Haute Autorité de Santé



HER2	receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 del receptor de estrógenos
HR	Hazard Ratio
I	intervención
IC	intervalo de confianza
IC95%	intervalo de confianza de 95%
IHC	inmunohistoquímica
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment database
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
ISP	Instituto de Salud Pública
ITT	intención de tratar
IV	intravenoso
MC	metástasis cerebrales
MSP	Ministerio de Salud Pública
n	número de participantes
N°	número
NE	no estimable
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBS	Plan de beneficios farmacéuticos de Australia
PIB	producto interno bruto
PR	receptor de progesterona
QT	quimioterapia
RCEI	razón costo efectividad incremental
RoB 2	Risk-of-bias 2
RC	respuesta completa
RR	riesgo relativo
SNS	Sistema Nacional de Salud de España
SNIS	Sistema Nacional Integrado de Salud de Uruguay
SLP	sobrevida libre de progresión
SoF	Summary of Findings
SUS	Sistema Único de Saúde
TDD	tiempo a deterioro definitivo
TE	tratamiento estándar
T-DM1	ado-trastuzumab emtansina
T-DXd	trastuzumab deruxtecan
TRO	tasa de respuesta objetiva



RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama es una neoplasia heterogénea cuyo comportamiento clínico y pronóstico dependen del subtipo molecular. Es el cáncer más frecuente y la principal causa de mortalidad oncológica en mujeres, tanto a nivel mundial como en Uruguay. La caracterización biológica del tumor mediante la evaluación de los receptores hormonales y del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo dos permite identificar subtipos con diferente evolución y respuesta terapéutica. El diagnóstico se basa en la evaluación clínico-imagenológica con confirmación anatomopatológica, y la diseminación metastásica ocurre con mayor frecuencia a nivel óseo, hepático y pulmonar. El tratamiento del cáncer de mama avanzado se fundamenta en la quimioterapia sistémica, asociada a terapias dirigidas en los subtipos con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo dos.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, aspectos económicos y cobertura en Uruguay del uso de trastuzumab deruxtecan en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo metastásico o irreseccable comparado con trastuzumab emtansina.

Metodología

Se realizó la búsqueda bibliográfica en los motores de búsqueda de PubMed y *Cochrane Library*. La misma apuntó a ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas que correspondían a la pregunta PICO. Se analizó el riesgo de sesgo de los Ensayo Clínico Aleatorizado con la herramienta *Risk-of-bias 2*. Se buscó informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de agencias de referencia y políticas de cobertura a nivel regional e internacional.

Resultados

Se identificó un ensayo clínico aleatorizado (DESTINY-Breast03) como evidencia principal, junto con seis publicaciones de seguimiento y análisis de subgrupos. Trastuzumab deruxtecan mejora la eficacia clínica en comparación con trastuzumab emtansina, con una reducción del riesgo de progresión o muerte del 72% (HR 0,28; IC95% 0,22 a 0,37) y una mayor tasa de respuesta objetiva (79,7% vs. 34,2%). Con la maduración de los datos, T-DXd mejora la supervivencia global, con una reducción del riesgo de muerte del 36% (HR 0,64; IC95% 0,47 a 0,87) y mediana no alcanzada. En seguridad, T-DXd se asocia con mayor riesgo de neumonitis (10,5% vs. 1,9%), que requiere vigilancia y manejo temprano, mientras T-DM1 presenta mayor trombocitopenia (24,9% vs. 7,0%). Los resultados reportados por pacientes sugieren que T-DXd probablemente no deteriora la calidad de vida global y probablemente reduce el deterioro de síntomas



específicos de mama (32%) y de la percepción de salud (31%), con tasas de hospitalización similares (6,9% vs. 7,2%).

Discusión y conclusiones

La evidencia disponible proviene de un ensayo clínico fase 3 con comparación directa entre trastuzumab deruxtecan y ado-trastuzumab emtansina en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo irreseccable o metastásico previamente tratadas. Los resultados muestran un beneficio marcado en sobrevida libre de progresión y tasas de respuesta, con señales favorables en sobrevida global a medida que los datos alcanzan mayor madurez. En términos de seguridad, trastuzumab deruxtecan se asocia a un mayor riesgo de enfermedad pulmonar intersticial, lo que requiere monitoreo estricto, aunque el balance beneficio–riesgo continúa siendo favorable. En suma, trastuzumab deruxtecan representa una alternativa clínicamente superior a trastuzumab emtansina, cuya eventual incorporación requerirá evaluación económica específica para el contexto del sistema de salud uruguayo.



PUNTOS RELEVANTES PARA LA TOMA DE DECISIONES

- Existe evidencia directa proveniente del ensayo clínico DESTINY-Breast03, que indica que T-DXd mejora desenlaces de eficacia clínicamente importantes, incluyendo sobrevida libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta objetiva (TRO), y la sobrevida global (SG) comparado con T-DM1.
- El perfil de seguridad requiere consideraciones especiales por el riesgo de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, aunque globalmente se mantiene manejable.
- Los análisis de calidad de vida relacionada con la salud y beneficio clínico neto sugieren que T-DXd probablemente no produce una diferencia importante en la calidad de vida global y probablemente mejora algunos síntomas relacionados con la enfermedad.
- La evidencia económica internacional sugiere incertidumbre en costo-efectividad al precio vigente.
- Trastuzumab deruxtecán ofrece beneficios clínicos superiores a trastuzumab emtansina, por lo que su eventual uso en el país requiere de una valoración previa sobre el impacto económico de la tecnología.
- Dado al beneficio clínico demostrado, la AETSU recomienda incluir el T-DXd en el FTM para el tratamiento del CM HER2 positivo metastásico o irreseccable luego del tratamiento con líneas específicas para HER2 positivo, quedando esta decisión sujeta a los resultados favorables de una evaluación económica previa.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es una patología heterogénea cuya presentación clínica, evolución y pronóstico dependen del subtipo molecular. Se caracteriza por un crecimiento descontrolado de células epiteliales del tejido mamario, puede afectar a ambos sexos y su riesgo aumenta con la edad. Constituye la patología oncológica diagnosticada con mayor frecuencia a nivel mundial y representa la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. En Uruguay, es la principal causa de mortalidad oncológica en la población femenina y, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, el cáncer más frecuente en mujeres. Según datos del Registro Nacional del Cáncer de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, el CM presenta las mayores tasas de incidencia y mortalidad, con un promedio anual de 1933 casos nuevos y 679 muertes en mujeres durante el período 2013-2017 (1) (2).

La evaluación de la expresión tumoral del receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 o receptor tirosina-quinasa erbB-2 (HER2), del receptor de estrógenos (RE) y del receptor de progesterona (PR) permite identificar subtipos con diferentes características clínico-patológicas y evolutivas. En este contexto, los receptores hormonales son proteínas intracelulares o de membrana capaces de unirse a hormonas circulantes. El epitelio mamario normal y un subgrupo de carcinomas mamaros expresan receptores para estrógeno y/o progesterona, de los cuales depende su proliferación celular. El CM se clasifica según la expresión de estos receptores en: RE positivo (RE+), PR positivo (PR+), receptor hormonal positivo (HR+): expresión de uno o ambos receptores (RE y/o PR), receptor hormonal negativo (HR-): ausencia de receptores de estrógeno y progesterona. El marcador biológico HER2 es una proteína que promueve el crecimiento de las células mamaras. Para evaluar el estado de esta proteína en los tumores de mama se realizan pruebas obtenidas mediante biopsia o cirugía, ya sea por inmunohistoquímica (IHC) y/o por hibridación in situ con fluorescencia (FISH) (3).

Los tumores son HER2 positivos cuando la prueba de ICH es 3+ o el FISH es positivo. Si el ICH es 0 sin tinción de membrana se considera al tumor como HER2 negativo. Si el resultado de la prueba ICH es 0 pero con tinción de membrana (tinción con HER2 positivo en más del 0% de las células tumorales, pero en no más del 10% de ellas) se considera al tumor HER2 ultrabajo. Aquellos tumores que expresan ICH 1+ o ICH 2+ y FISH negativo son considerados tumores HER2 bajo (4).

El diagnóstico de CM es clínico-imagenológico (mamografía, ecografía y resonancia magnética) y de confirmación anatomopatológica. La diseminación metastásica ocurre con mayor frecuencia a nivel óseo, hepático y pulmonar. El CM se estadifica de acuerdo con el sistema de clasificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer y la Unión Internacional para el Control del Cáncer (5) (6).



En relación con el tratamiento, la quimioterapia (QT) sistémica es un pilar del tratamiento del CM metastásico y puede administrarse al diagnóstico o tras tratamientos previos, con una duración determinada por la respuesta tumoral y la tolerancia. En los escenarios adyuvante y neoadyuvante se emplean habitualmente esquemas combinados, que incluyen antraciclinas, taxanos, ciclofosfamida, 5j-fluorouracilo o capecitabina, agentes derivados del platino y conjugados de anticuerpo y medicamento. En la enfermedad avanzada predomina el uso de monoterapia secuencial, aunque algunas combinaciones específicas pueden considerarse. En tumores HER2 positivos, la quimioterapia puede asociarse a terapias dirigidas contra HER2, incluidos conjugados anticuerpo-fármaco (7).

2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®), código ATC L01FD04, abreviado como T-DXd, es un conjugado anticuerpo-fármaco constituido por un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado dirigido contra HER2, unido mediante un enlazador escindible a deruxtecan, un inhibidor de la topoisomerasa I. El anticuerpo se une al receptor HER2 expresado en la superficie de determinadas células tumorales, lo que permite la internalización del complejo y la posterior liberación intracelular del deruxtecan. Este atraviesa la membrana celular, induce daño del ADN y desencadena muerte celular por apoptosis. La presentación farmacéutica corresponde a polvo liofilizado para concentrado de solución para perfusión intravenosa (IV). Cada vial contiene 20 mg/ml de T-DXd en 5 ml de solución. En CM, la posología recomendada es de 5,4 mg/kg, administrado por vía IV cada 21 días, continuándose el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable (8).

La FDA aprobó el T-DXd en el año 2019, y hoy cuenta con registro para el CM HER2 positivo metastásico como primera línea en combinación con pertuzumab o bien en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con tumores irreseables o metastásico HER2 positivo (IHC 3+ o ISH+). En el CM HER2 bajo cuenta con registro en tumores irreseables o metastásicos HER2 bajo que han recibido tratamiento con quimioterapia previa por sus metástasis (9).

La EMA aprobó el T-DXd para su comercialización en la Unión Europea en 2021. El fármaco está indicado para el tratamiento de CM HER2 positivo metastásico, en pacientes previamente tratadas con uno o más esquemas de terapia dirigida contra HER2 o en CM HER2 bajo irreseable o metastásico, o con recurrencia dentro de los seis meses posteriores a la cirugía (10).

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, aspectos económicos y cobertura a nivel internacional y de Uruguay respecto al uso de trastuzumab deruxtecan (T-DXd) en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo, metastásico o irrecable comparado con ado-trastuzumab emtansina (T-DM1).

Pregunta PICO

La pregunta PICO planteada para este reporte fue la siguiente:

P – Pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico o irrecable con tratamiento previo dirigido al cáncer de mama HER2 +

I – trastuzumab deruxtecan

C – trastuzumab emtansina

O – Desenlaces:

Eficacia: Sobrevida Global (SG), Sobrevida Libre de Progresión (SLP), Tasa de Respuesta Objetiva (TRO), Respuesta Global (RG), Respuesta Completa (RC), Respuesta Parcial (RP)

Seguridad: Eventos Adversos de importancia clínica

Calidad de vida: Medición de la calidad de vida mediante el uso de herramientas validadas.

4. METODOLOGÍA

Eficacia y seguridad

Se realizó la búsqueda bibliográfica en los motores de búsqueda de PubMed y *Cochrane Library*, en el mes de marzo de 2026, para identificar los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y las revisiones sistemáticas que correspondían a la pregunta PICO. Se analizó el riesgo de sesgo de los ECA con la herramienta *Risk-of-bias 2* (RoB 2) (11).

En Apéndice 1 se presentan los términos empleados en los diferentes motores de búsqueda.

Se analizó la certeza de la evidencia de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) la cual representa la medida en que las estimaciones de los efectos de las intervenciones son suficientemente adecuadas para apoyar una recomendación particular. Se clasifica en 4 niveles:

- 1) **Alta certeza**: Estamos relativamente seguros de que el efecto real de la intervención se encuentra cerca de nuestra estimación.



- 2) **Moderada certeza:** El efecto real de la intervención probablemente se encuentra cerca de nuestra estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
- 3) **Baja certeza:** El efecto real de la intervención puede ser sustancialmente diferente de nuestra estimación.
- 4) **Muy baja certeza:** Es probable que el efecto real de la intervención sea sustancialmente diferente de nuestra estimación.

Las conclusiones se redactaron según lo recomendado por el documento “Redacción de los resultados con la terminología de GRADE” de Cochrane Iberoamérica (12).

Registro y cobertura en el país

Se consultó el sitio web del Ministerio de Salud Pública (MSP) (www.msp.gub.uy), específicamente en la sección "consulta de medicamentos", con el objetivo de confirmar el registro sanitario del principio activo T DXd y su eventual inclusión en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM). Adicionalmente, en aquellos casos en que la evidencia científica incluyó fármacos comparadores, se verificó también el estado regulatorio de dichos medicamentos. Con el fin de asegurar la actualización de la información, se realizó una consulta formal por correo electrónico al Departamento de Medicamentos del MSP.

En caso de que el medicamento se encontrara incluido en el FTM, se procedió a analizar si su financiamiento se realizaba a través del Fondo Nacional de Recursos (FNR) o mediante los Prestadores de Salud Integrales. En los casos que estuvieran bajo cobertura del FNR, se revisó las indicaciones contempladas en la normativa de cobertura, mediante la revisión de la información disponible en el sitio web institucional del FNR (www.fnr.gub.uy).

Evidencia económica

Se realizó una búsqueda de evaluaciones económicas publicadas por Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) de referencia internacional.

Políticas de cobertura internacional

En relación con las políticas de cobertura, se analizaron los sistemas de salud de distintos países. En América Latina, se consultaron sitios oficiales de Argentina (Ministerio de Salud de la Nación, Programa Médico Obligatorio, Superintendencia de Servicios de Salud, Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades), Chile (Ministerio de Salud), Brasil (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, CONITEC) y Colombia (Plan Obligatorio de Salud). En cuanto a los sistemas de salud de referencia internacional, se revisó la información disponible en Canadá (Canada's Drug Agency - CDA-AMC e Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux - INESSS); Francia (Haute Autorité de Santé - HAS); Reino Unido



(National Institute for Health and Care Excellence - NICE) y España (Ministerio de Sanidad - BIFIMED).

5. RESULTADOS

Eficacia y seguridad

A partir de la búsqueda se obtuvieron 50 resultados, de los cuales 4 se eliminaron por encontrarse duplicados. Los restantes 46 fueron analizados por título y resumen, seleccionando 19 publicaciones para leer a texto completo. Tras la lectura a texto completo, se incluyó 1 ECA para el análisis de los resultados, junto a 6 publicaciones pertenecientes a seguimientos y análisis de subgrupos.

En el [Apéndice 2](#) se presenta el diagrama PRISMA.

En el [Apéndice 3](#) se presenta el resumen de riesgo de sesgo de la herramienta RoB 2.

En el [Apéndice 4](#) se presenta el resumen de resultados de eficacia y seguridad de los estudios incluidos. También en la tabla se indica la certeza de la evidencia evaluada para cada variable.



Estudio DESTINY- Breast03 (13)

Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico, que evaluó la eficacia y la seguridad de T-DXd en comparación con T-DM1 en pacientes con CM HER2+ irreseccable y/o metastásico, previamente tratados con trastuzumab y un taxano, en contexto metastásico o dentro de los 6 meses posteriores a completar terapia neoadyuvante/adyuvante. El estudio se diseñó como un ensayo de comparación directa (*head-to-head*) para determinar si T-DXd mejoraba los resultados frente al estándar de segunda línea T-DM1.

Los participantes debían ser ≥ 18 años, con diagnóstico confirmado de CM HER2+ (IHC 3+ o IHC 2+/ISH+), enfermedad irreseccable o metastásica y progresión documentada tras tratamiento previo con trastuzumab y taxano en enfermedad avanzada, o progresión temprana tras tratamiento precoz con esquemas que incluyeran trastuzumab o taxano. Se requería un estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0–1 y función orgánica adecuada. Se excluyeron pacientes con metástasis cerebrales (MC) sintomáticas, con antecedente de Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI)/neumonitis que requiriera corticoides o sospecha radiológica no descartable. Se permitió la inclusión de pacientes con MC estables y tratadas.

En términos de tratamientos previos comparando los grupos T-DXd y T-DM1, los pacientes habían recibido: trastuzumab (260 [99,6%] vs. 262 [99,6%]), taxanos (260 [99,6%] vs. 262 [99,6%]), y pertuzumab (162 [62,1%] vs. 158 [60,1%]). El número de líneas previas en enfermedad metastásica variaba entre 0 y ≥ 5 , con una distribución comparable entre grupos: 49,8% vs. 46,8% con una línea previa, 21,5% vs. 24,7% con dos, y el resto con ≥ 3 líneas.

La aleatorización fue 1:1 incluyendo 524 participantes, 261 en el grupo T-DXd y 263 en el grupo T-DM1, estratificando por estado de receptores hormonales, tratamiento previo con pertuzumab, e historia de enfermedad visceral. El grupo T-DXd recibió trastuzumab deruxtecan 5,4 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta progresión, toxicidad inaceptable o retiro del consentimiento. El grupo comparador recibió T-DM1 3,6 mg/kg intravenoso cada 3 semanas según ficha técnica y hasta progresión o toxicidad inaceptable.

El desenlace primario fue la sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por revisión central independiente y ciega en la población por intención de tratar. Entre los desenlaces secundarios se incluyeron la sobrevida global (SG), la respuesta completa (RC), la Respuesta Parcial (RP), la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) y la seguridad a través de los eventos adversos (EA). También se realizaron análisis por subgrupos preespecificados basados en receptores hormonales, uso previo de pertuzumab, enfermedad visceral, MC estables y número de líneas previas de tratamiento.



A continuación, se presentan los resultados para cada desenlace de interés que fueron reportados en cada una de las publicaciones encontradas, con diferentes medianas de tiempo de seguimiento.

Sobrevida Libre de Progresión (SLP)

En la primera publicación del Estudio DESTINY Breast03, Cortés 2022 (13) el análisis primario se realizó con una mediana de seguimiento de 16,2 meses para T-DXd y 15,3 meses para T-DM1. La mediana de SLP no fue alcanzada en el grupo T-DXd (IC95%: 18,5 a NE) y fue de 6,8 meses (IC95%: 5,6 a 8,2) en el grupo T-DM1. Se estimó un HR de 0,28 (IC95%: 0,22 a 0,37).

En la publicación de Hurvitz 2024 (14) se reportan resultados exploratorios por estatus de MC (con MC vs. sin MC basales) y respuesta intracraneal por revisión central donde 43 pacientes del grupo T-DXd y 39 del grupo T-DM1 presentaban MC basal. Los resultados fueron presentados en este análisis primario. La mediana de SLP con MC fue de 15,0 meses (IC95%: 12,5 a 22,2) en el grupo T-DXd y de 3,0 meses (IC95%: 2,8 a 5,8) en el grupo T-DM1. Se estimó un HR de 0,25 (IC95%: 0,13 a 0,45). La mediana de SLP en aquellos pacientes sin MC basales no fue alcanzada en el grupo T-DXd (IC95%: 22,4 a NE) y fue de 7,1 meses (IC95%: 5,6 a 9,7) en el grupo T-DM1. Se estimó un HR de 0,30 (IC95%: 0,22 a 0,40).

En el segundo análisis interino del estudio DESTINY Breast03, Hurvitz 2023 (15) la mediana de seguimiento fue de 28,4 meses para T-DXd y 26,5 meses para T-DM1 y la mediana de duración del tratamiento fue de 18,2 meses y 6,9 meses respectivamente. La mediana de SLP fue de 28,8 meses (IC95%: 22,4 a 37,9) para el grupo T-DXd y de 6,8 meses (IC95%: 5,6 a 8,2) para los pacientes que recibieron T-DM1. Se estimó un HR de 0,33 (IC95%: 0,26 a 0,43).

En los primero dos análisis, la certeza de la evidencia fue evaluada como alta.

En la publicación de Cortés 2024 (16) la mediana de seguimiento fue de 43,0 meses (rango de 0,0 a 62,9 meses) para el grupo T-DXd y 35,4 meses (rango 0,0 a 60,9 meses) para T-DM1. Los datos obtenidos en esta publicación ya no fueron evaluados por una Comité Central Independiente. Se estimó una mediana de SLP evaluada por el investigador de 29,0 meses (IC95%: 23,7 a 40,0) para el grupo T-DXd y de 7,2 meses (IC95%: 6,8 a 8,3) para el grupo T-DM1. La tasa de SLP a los 36 meses fue de 45,7% (IC95%: 38,9 a 52,2%) con T-DXd y 12,4% (IC95%: 8,1 a 17,7) con T-DM1. Se evaluó la certeza de la evidencia como moderada.

Sobrevida Global (SG)

En el análisis primario la mediana de SG no fue alcanzada, y se estimó un HR de 0,55 (IC95%: 0,36 a 0,86).



En el segundo análisis interino la mediana de SG tampoco fue alcanzada en ninguno de los dos brazos, pero se logró demostrar una diferencia estadísticamente significativa y clínica en la mejora de la SG para la rama T-DXd con un HR de 0,64 (IC95%: 0,47 a 0,87). En la publicación de Cortés 2024 (16) la mediana de SG fue de 52,6 meses (IC95%: 48,7 a NE) con T-DXd y de 42,7 meses (IC95%: 35,4 a NE) en el grupo T-DM1. Se redujo el riesgo de muerte en un 27%, con un HR de 0,73 (IC95%: 0,56 a 0,94). La tasa de SG a los 24 meses fue de 77,5% (IC95%: 71,8 a 82,2) con T-DXd comparado con 70,1% (IC95%: 64,0 a 75,4) con T-DM1, y a los 36 meses fue de 67,6% (IC95%: 61,3 a 73,0) y 55,7% (IC95%: 49,2 a 61,7) respectivamente.

En los tres análisis realizados, la certeza de la evidencia fue alta.

Tasa de Respuesta Objetiva (TRO)

En el análisis primario se observó una TRO en 79,7% (IC95%: 74,3 a 84,4) de los pacientes del grupo T-DXd en comparación con un 34,2% (IC95%: 28,5 a 40,3) de los pacientes del grupo T-DM1. La RC ocurrió en 16,1% de los pacientes de la rama intervención y en 8,7% en la rama control.

En el segundo análisis interino se observó una RC en 21% de los pacientes tratados con T-DXd y en 10% de los que recibieron T-DM1, y una RP de 57% y 25% respectivamente. En este análisis se estimó una TRO de 79% (IC95%: 73,1 a 83,4) en la rama T-DXd y 35% (IC95%: 29,2 a 41,1) en los tratados con T-DM1.

La certeza de la evidencia en estos dos análisis fue alta.

En la publicación de Hurvitz 2024 (14) se evaluó la respuesta de los pacientes con y sin metástasis cerebrales (MC) al momento del tratamiento. La TRO sistémica en pacientes con MC basales fue de 67,4% en la rama T-DXd y de 20,5% en la rama T-DM1. Los pacientes sin MC basales presentaron una TRO de 82,1% en el grupo T-DXd y de 36,6% en el grupo T-DM1. La certeza de la evidencia fue moderada.

Calidad de vida

En la publicación de Curigliano 2023 (17) se presentan los resultados informados por pacientes e información sobre las hospitalizaciones, con seguimiento durante el periodo de tratamiento y evaluación longitudinal de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). El análisis incluyó medidas preespecificadas mediante diferentes cuestionarios estandarizados. El estado global de salud se evaluó mediante el instrumento European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30), el instrumento específico para el CM European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire–Breast Cancer 45 (EORTC QLQ-BR45) y las puntuaciones de escala analógica visual EuroQol 5 Dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L), explorando cambios desde el momento basal y tiempo a deterioro definitivo (TDD), además de la proporción de pacientes hospitalizados (%) y el tiempo hasta la primera hospitalización. La mediana de duración del tratamiento en este punto



de corte fue de 14,3 meses con T-DXd y 6,9 meses con T-DM1, y la mediana de duración de seguimiento del estudio fue de 16,2 meses con T-DXd y 15,3 meses con T-DM1.

Para el estado global de salud (GHS)/QoL no se observaron diferencias significativas entre ambas ramas. El cambio medio en la rama intervención fue de -1,88 y de 0,67 en la rama control. La mediana de TDD fue de 16,8 meses para los tratados con T-DXd y de 14,4 meses para los tratados con T-DM1, con un HR de 0,85 (IC95%: 0,65 a 1,11).

En las escalas específicas de EORTC-BR45 y EQ-5L VAS se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas ramas: HR de 0,6759 (IC95%: 0,5133 a 0,8900) y HR de 0,6869 (IC95%: 0,5200 a 0,9073) respectivamente.

En relación con las tasas de hospitalización ocurrieron en 6,9% de los pacientes que recibieron T-DXd y en 7,2% de los que recibieron T-DM1. La mediana de estadía hospitalaria también fue comparable entre las ramas T-DXd y T-DM1 (10,5 días y 9,0 días respectivamente). La mediana de tiempo a la primera hospitalización fue de 219,5 días para los tratados con T-DXd y de 60,0 días para los que recibieron T-DM1. La certeza de la evidencia fue alta.

En la publicación de Dennis 2025 (18) se realizó un análisis secundario del ensayo fase 3 DESTINY-Breast03 que se centró en evaluar el beneficio clínico neto de T-DXd frente a T-DM1 empleando la metodología Q-TWiST, un enfoque que combina duración de supervivencia y calidad de vida para estimar el tiempo que los pacientes viven sin síntomas relevantes ni toxicidad severa. El propósito fue determinar si, más allá de los beneficios previamente demostrados en supervivencia, T-DXd ofrece una mejor experiencia global de tratamiento.

El estudio utilizó los datos de las 524 pacientes incluidas originalmente, aplicando distintos cortes según el tipo de variable: SG y seguridad se analizaron con datos al 20 de noviembre de 2023, mientras que SLP y calidad de vida se tomaron del análisis previo al 25 de julio de 2022. Para el cálculo del Q-TWiST, el tiempo total de cada paciente se dividió en tres estados de salud mutuamente excluyentes: un periodo TOX (tiempo antes de progresión con toxicidades grado 3–4), un periodo TWiST (tiempo sin toxicidad \geq G3 y sin progresión) y un periodo PROG (tiempo desde la progresión hasta la muerte). Cada estado se ponderó utilizando valores de utilidad derivados de cuestionarios EQ-5D-5L, modelados mediante análisis de efectos mixtos para representar de forma robusta la calidad de vida reportada directamente por las pacientes. Además del análisis principal, se incorporó un estudio de sensibilidad por umbrales que simuló distintos valores hipotéticos de utilidad para comprobar la estabilidad de los hallazgos.

Los resultados mostraron que T-DXd ofreció una mejora sustancial cuando se comparó con T-DM1, generando más tiempo de vida ajustado por calidad sin síntomas ni toxicidad. La mejora en Q-TWiST superó ampliamente el umbral considerado clínicamente relevante y se mantuvo consistente en los análisis de sensibilidad, lo que indica que el beneficio no dependió de supuestos específicos sobre calidad de vida.



Aunque T-DXd implicó un periodo más prolongado expuesto a toxicidades grado 3-4 en coherencia con su mayor duración de tratamiento, este efecto quedó compensado por un intervalo notablemente mayor libre de progresión y sin toxicidad y por un periodo más corto tras la progresión.

Seguridad

En el análisis primario del estudio Breast03 (13) la mediana de tiempo en tratamiento con T-DXd fue de 14,3 meses (rango de 0,7 a 29,8) y con T-DM1 fue de 6,9 meses (rango de 0,7 a 25,1). Se observó la ocurrencia de EA graves en un 19,1% de los pacientes que recibieron T-DXd y en 18,0% de los que recibieron T-DM1. Cuando se evaluaron los EA relacionados al tratamiento (grados 3-4) se observó que ocurrieron en un 45,1% de los pacientes de la rama T-DXd vs. 39,8% de los pacientes de la rama T-DM1. Los eventos adversos más comunes en los tratados con T-DXd fue la neutropenia (19,1%), la trombocitopenia (7,0%), la leucopenia (6,6%) y las náuseas (6,6%). Estos eventos fueron observados en el grupo T-DM1 en 3,1%, 24,9%, 0,4% y 0,4% respectivamente. Se evidenció que los EA de cualquier grado más frecuentes relacionados con el tratamiento en los que recibieron T-DXd fueron las náuseas (72,8%), fatiga (44,7%) y vómitos (44,0%). La incidencia de este tipo de eventos fue menor en el grupo T-DM1 (27,6%, 29,5% y 5,7% respectivamente). Se evidenció que la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) relacionada con los fármacos o neumonitis ocurrió en 10,5% de los pacientes que recibieron T-DXd y en 1,9% de los que recibieron T-DM1.



6. REGISTRO Y COBERTURA EN URUGUAY

Según información brindada por el Departamento de Medicamentos del MSP, el trastuzumab deruxtecán cuenta con registro para el tratamiento del cáncer de mama positivo para HER2 que se diseminó a otras partes del cuerpo o que no se puede extirpar mediante cirugía, en pacientes que ya recibieron un tratamiento previo anti-HER2. También se encuentra registrado para el cáncer de mama HER2 bajo o HER2 ultrabajo que no se puede extirpar mediante cirugía o que se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metastásico) y que ha recibido terapia previa para la enfermedad. No se encuentra incluido en el FTM.

7. EVIDENCIA ECONÓMICA

Informes económicos en agencias de referencia

De los centros de referencia en los que se realizó la búsqueda, la evidencia encontrada fue únicamente en los siguientes.

NICE: en la guía publicada en mayo de 2021 (TA704), el comité señaló una alta incertidumbre en la modelización de la eficacia relativa de T-DXd debido a limitaciones de la evidencia y datos inmaduros de sobrevida global. El análisis base mostró un Ratio de Costo-Efectividad Incremental RCEI de EUR 47.230 por AVAC frente a capecitabina, considerada plausible pero muy incierta. En análisis alternativos, donde se modificaron simultáneamente el HR de SG frente a trastuzumab emtansina y la extrapolación de datos del estudio TH3RESA, la RCEI podría ascender hasta EUR 78.142 por AVAC (19).

Asimismo, en la guía publicada en febrero de 2023 (TA862) sobre T-DXd para el tratamiento del CM irresecable o metastásico HER2 positivo previamente tratado con uno o más esquemas anti-HER2, el comité evaluó su eficacia clínica y su costo-efectividad en comparación con T-DM1, considerado el tratamiento estándar tras trastuzumab y un taxano en primera línea. La evidencia proveniente del ensayo clínico pivotal demostró que T-DXd prolonga de forma significativa la SLP frente a T-DM1. Sin embargo, al momento de la evaluación, los datos de SG eran inmaduros, ya que el estudio continuaba en curso, lo que generó una incertidumbre considerable en la extrapolación de los beneficios a largo plazo. Debido a esta incertidumbre, las estimaciones de costo-efectividad resultaron altamente variables y no permitieron concluir que el tratamiento fuera costo-efectivo para su uso rutinario en el NHS. No obstante, el comité consideró que T-DXd podría alcanzar umbrales aceptables de costo-efectividad si se confirmara un beneficio en SG con datos adicionales (20).

CDA-AMC: en enero de 2023, T-DXd fue evaluado para el tratamiento del CM HER2 positivo metastásico o irresecable previamente tratado con al menos un esquema anti-HER2. La evidencia clínica provino principalmente del ensayo DESTINY-Breast03, que mostró una mejora significativa en la SLP en comparación con T-DM1. No obstante, los datos de SG aún no eran maduros al momento del análisis, con un seguimiento mediano



aproximado de 16 meses, por lo que no se pudieron establecer conclusiones firmes respecto a un beneficio a largo plazo. Además, se observaron mayores tasas de eventos adversos con T-DXd y persistía incertidumbre sobre el impacto real en calidad de vida. También se identificaron posibles factores de confusión relacionados con tratamientos posteriores recibidos por los pacientes del estudio, que no necesariamente reflejan la práctica clínica habitual en Canadá. En la evaluación económica presentada por el patrocinador, se estimó un costo anual aproximado de dólares canadienses (CAD) de 153.289 por paciente para T-DXd, utilizando un modelo de costo-utilidad con horizonte temporal de 25 años. El análisis base del laboratorio arrojó un RCEI de CAD 99.772 por AVAC ganado frente a T-DM1. Sin embargo, la CDA-AMC (ex CADTH) identificó múltiples limitaciones metodológicas, entre ellas, supuestos optimistas sobre la extrapolación de la supervivencia global, sobreestimación de la duración del beneficio y errores en la estimación de costos y utilidades. Tras ajustar estos supuestos, el reanálisis de CADTH estimó un incremento de costos de CAD 217.830 y una ganancia de 0,79 AVAC, lo que resultó en un RCEI de CAD 274.875 por AVAC. Este valor supera ampliamente el umbral habitual de disposición a pagar en Canadá, estimado en torno a CAD 50.000 por AVAC. En consecuencia, CADTH concluyó que T-DXd no es costo-efectivo al precio actual y que sería necesaria una reducción de precio de al menos 61% para alcanzar niveles considerados aceptables de costo-efectividad, manteniéndose además una incertidumbre relevante sobre su beneficio en supervivencia global a largo plazo (21).

8. POLÍTICAS DE COBERTURA INTERNACIONAL

Canadá: en octubre de 2022, el Comité Experto en Revisión de Medicamentos Oncológicos de CADTH recomienda el reembolso de T-DXd para el tratamiento de pacientes adultos con CM HER2 positivo irreseccable o metastásico que hayan recibido al menos un esquema previo basado en anti-HER2, ya sea en el contexto metastásico o en el escenario neoadyuvante o adyuvante, siempre que la enfermedad haya recurrido durante el tratamiento o dentro de los seis meses posteriores a su finalización, y que se cumplan determinadas condiciones clínicas, tales como: el mismo debe iniciarse únicamente en pacientes que hayan sido previamente tratados con trastuzumab y un taxano para enfermedad localmente avanzada o metastásica, o que hayan presentado progresión dentro de los seis meses posteriores a completar un esquema neoadyuvante o adyuvante que incluyera trastuzumab y taxano (22).

España: Trastuzumab deruxtecan en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CM HER2-positivo no reseccable o metastásico que han recibido una o más pautas previas dirigidas contra / o anti HER2, con restricción a la indicación autorizada. Se incluye en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, con cargo a fondos públicos, con la siguiente indicación: que han recibido uno o más tratamientos previos con un régimen basado en anti-HER2 en el entorno metastásico o han desarrollado recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la terapia neoadyuvante o adyuvante (23).



Reino Unido: En la guía de febrero de 2023 (TA862), se recomienda el T-DXd para su uso dentro del Fondo de Medicamentos contra el Cáncer como opción para tratar el CM no resecable o metastásico HER2 positivo en adultos tras 2 o más terapias anti-HER2. Solo se recomienda si se cumplen las condiciones del acuerdo de acceso gestionado (20) (24).

Francia: desde 2023 la HAS mantiene una posición favorable hacia el uso de T-DXd en CM HER2-positivo. Renovó la autorización de acceso precoz (AAP) el 17 de mayo de 2023, permitiendo su utilización en monoterapia para pacientes con enfermedad metastásica o no resecable que ya habían recibido terapias anti-HER2 previas. Posteriormente, el 26 de octubre de 2023, la HAS volvió a renovar el acceso precoz, consolidando su disponibilidad continua para esta indicación sin interrupciones regulatorias. A lo largo de 2024, no se registraron decisiones desfavorables que afectaran esta indicación, y la cobertura hospitalaria se mantuvo vigente, confirmada en la Base de Datos Pública de Medicamentos. Durante 2025, aunque se emitieron decisiones negativas para indicaciones HER2-low, ninguna afectó al subtipo HER2-positivo, manteniéndose las condiciones previas de acceso y reembolso. Finalmente, la actualización de la HAS publicada el 11 de febrero de 2026 confirmó que Enhertu continúa incluido entre las especialidades reconocidas para CM HER2-positivo, sin revocaciones ni restricciones nuevas (25).

No se encontraron otros países que tuvieran cobertura del medicamento.

9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La eficacia y seguridad de T-DXd han sido evaluadas principalmente en el ensayo clínico fase III DESTINY-Breast03 y sus análisis posteriores, donde se lo comparó directamente con T-DM1 en pacientes con CM HER2 positivo irresecable o metastásico, previamente tratados con trastuzumab y un taxano.

En cuanto a eficacia, en el análisis primario, luego de una mediana de seguimiento de 16,2 meses para T-DXd y de 15,3 meses para T-DM1, el tratamiento con T-DXd se asoció con una reducción relativa del riesgo de progresión o muerte del 72%, no habiéndose alcanzado una mediana de SLP. En los análisis de resultados obtenidos luego de un seguimiento más prolongado se estimó una mediana de SLP de 28,8 meses para el grupo que recibió T-DXd y de 6,8 meses para el grupo que recibió T-DM1. Se estimó una reducción relativa del riesgo de progresión o muerte del 67%. La certeza de la evidencia fue alta.

En el análisis realizado luego de una mediana de seguimiento de 43,0 meses, se estimó una mediana de SLP de 29,0 meses para los tratados con T-DXd y de 7,2 meses para los tratados con T-DM1.

En cuanto a SG, la mediana no fue alcanzada en el primer análisis interino y se estimó un HR de 0,55. En el segundo análisis interino tampoco se alcanzó una mediana de SG, pero se logró demostrar una diferencia estadísticamente significativa para la rama T-DXd con un HR de 0,64 (IC95%: 0,47 a 0,87). En la publicación de Cortés 2024, se alcanzó una mediana de SG de 52,6 meses y se redujo el riesgo de muerte en un 27% en aquellos tratados con T-DXd comparado con los que recibieron T-DM1.

En el análisis primario, la TRO fue de 79,7% y de 34,2% para los grupos T-DXd y T-DM1 respectivamente. En el segundo análisis la TRO fue de 79% en la rama T-DXd y 35% en los tratados con T-DM1. Se evidenció que hay una mayor TRO en los pacientes tratados con T-DXd en comparación con los tratados con T-DM1.

La calidad de vida fue evaluada mediante diversas herramientas, y no se observaron diferencias significativas entre ambas ramas en el estado global de salud (GHS/QoL). Sí se observaron diferencias significativas en las escalas específicas de EORTC-BR45 y EQ-5L VAS las cuales favorecieron a los tratados con T-DXd lo cual indica probables mejoras en algunos síntomas relacionados con la enfermedad.

Se destaca que la mediana de tiempo a la primera hospitalización es mayor en el grupo T-DXd que en el T-DM1: 219,5 días y 60, 0 días respectivamente.

En cuanto al perfil de seguridad de T-DXd, se observó una ocurrencia similar de EA graves entre ambos grupos. Los EA de cualquier grado más frecuentes en los que recibieron T-DXd fueron las náuseas, fatiga y vómitos. Estos fueron menores en los tratados con T-DM1. Se observó que la Enfermedad Pulmonar Intersticial o neumonitis ocurrió en 10,5% de los pacientes que recibieron T-DXd y en 1,9% de los que recibieron T-DM1. A



pesar de ello, se ha considerado que el perfil de seguridad de T-DXd es aceptable con un adecuado control mediante protocolos estrictos de vigilancia, diagnóstico temprano y manejo con corticoides.

En conjunto, el balance riesgo/beneficio favorece a T-DXd, siempre que se implementen estrategias adecuadas de monitorización y manejo temprano de toxicidades respiratorias.

Trastuzumab deruxtecan cuenta con registro en Uruguay, pero no se encuentra incluido en el FTM. El T-DXd fue recomendado para su cobertura por el sistema sanitario en Canadá, España, Reino Unido y Francia. En el ámbito económico, los informes internacionales destacan incertidumbre acerca de la costo efectividad debido al alto precio del medicamento y a la necesidad de extrapolar beneficios a largo plazo. Esto implica que para una eventual evaluación local sería necesario analizar precios, escenarios de acceso y el impacto presupuestario dentro del sistema de salud nacional.

En conclusión, la evidencia disponible muestra que T-DXd ofrece beneficios clínicos superiores a T-DM1 en términos de control de la progresión, tasa de respuestas y resultados de sobrevida en pacientes con CM HER2 positivo irreseccable o metastásico con tratamiento previo estándar. Su perfil de seguridad, aunque caracterizado por un mayor riesgo de neumonitis, es manejable mediante vigilancia adecuada. La evidencia económica internacional sugiere incertidumbre respecto a su costo efectividad al precio actual.

En este sentido, T-DXd constituye una alternativa terapéutica superior desde el punto de vista clínico, cuyo eventual uso en el país requeriría evaluación económica local y definiciones regulatorias y de cobertura que consideren tanto su valor terapéutico como el impacto presupuestario.

Dado al beneficio clínico demostrado, la AETSU recomienda incluir el T-DXd en el FTM para el tratamiento del CM HER2 positivo metastásico o irreseccable luego del tratamiento con líneas específicas para HER2 positivo, quedando esta decisión sujeta a los resultados favorables de una evaluación económica previa.



10. REFERENCIAS

1. Delgado L, Fresco R, Santander G, Aguiar S, Camejo N, et al. Expresión tumoral de HER-2, receptores de estrógenos y de progesterona y su relación con características clínico-patológicas en pacientes uruguayas con cáncer de mama. Rev Med Urug. [Online].; 2010;26(3):145–53. Acceso 17 de octubre de 2023. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902010000300004&lng=es.
2. Piñeiro N, Saona G, Correa F, Zubiaurre V, Delgado L. Unidad de Evaluación Fondo Nacional de Recursos. Informe de evaluación del tratamiento del cáncer de mama avanzado. [Online].; 2022. Acceso 17 de octubre de 2023. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2022/05/informe_cancer_mama_2022.pdf.
3. Cisternas T. Cáncer de mama Triple Negativo. Rev Arg de Mastología. [Online].; 2019;38(138). Acceso 17 de octubre de 2023. Disponible en: https://www.revistasamas.org.ar/revistas/2019_v38_n138/07.pdf.
4. American Cancer Society. Estado de HER2 en el cáncer de seno. [Online]; 2025. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-de-her2-del-cancer-de-seno.html>.
5. Joe B, Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer. Burstein H, Vora S. Editorial: UpToDate. Waltham, MA. [Online].; octubre 2, 2023. Acceso 17 de octubre de 2023. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-newly-diagnosed-breast-cancer>.
6. Shockney L. Cáncer de mama triple negativo. National Breast Cancer Foundation. [Online].; 2026. Acceso 29 de 01 de 2026. Disponible en: <https://www.nationalbreastcancer.org/es/recursos/cancer-de-mama-triple-negativo/>.
7. American Cancer Society. Tratamiento para el cáncer de seno. [Online]; 2026. Acceso 06 de 02de 2026. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9021.00.pdf>.
8. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Agencia Europea de Medicamentos. [Online] Acceso 5 de 02de 2026. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_es.pdf.



9. Food and Drug Administration (FDA). Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) FDA Approval History. [Online]; 2023. Acceso 06 de 02de 2026. Disponible en: <https://www.drugs.com/history/enhertu.html>.
10. European Medicines Agency (EMA). Enhertu trastuzumab deruxtecan. [Online]; 2020. Acceso 06 de 02de 2026. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu>.
11. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019. doi: 10.1136/bmj.l4898.
12. Cochrane Iberoamérica. Redacción de los resultados con la terminología de GRADE. [Online]. Disponible en: <https://es.cochrane.org/es/news/formulacion-de-los-resultados-de-una-revision-sistematica-con-la-terminologia-de-grade>.
13. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1143-1154. doi: 10.1056/NEJMoa2115022. .
14. Hurvitz SA, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastases from the randomized DESTINY-Breast03 trial. *ESMO Open*. 2024 May;9(5):102924. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102924. .
15. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jan 14;401(10371):105-117. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5. .
16. Cortés J, Hurvitz SA, Im SA, Iwata H, Curigliano G, Kim SB, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. *Nat Med*. 2024 Aug;30(8):2208-2215. doi: 10.1038/s41591-024-03021-7. .
17. Curigliano G, Dunton K, Rosenlund M, Janek M, Cathcart J, Liu Y, et al. Patient-reported outcomes and hospitalization data in patients with HER2-positive metastatic breast cancer receiving trastuzumab deruxtecan or trastuzumab emtansine in the phase III DESTINY-Breast03 study. *Ann Oncol*. 2023 Jul;34(7):569-577. doi: 10.1016/j.annonc.2023.04.516. .
18. Dennis N, Dunton K, Livings C, Bogoeva N, Bourke S, Oluboyede Y, et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2- positive metastatic breast cancer



- patients based on secondary use of the DESTINY-Breast03 trial. Eur J Cancer. 2025 Feb 25;217:115192. doi: 10.1016/j.ejca.2024.115192. .
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies. Technology Appraisal Guidance TA704. London: NICE. [Online].; 2021. Acceso 11 de 02 de 2026. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta704/chapter/1-Recommendations>.
 20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 1 or more anti-HER2 treatments. Technology Appraisal Guidance TA862. London: NICE. [Online].; 2023. Acceso 11 de 02 de 2026. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta862/resources/trastuzumab-deruxtecan-for-treating-her2positive-unresectable-or-metastatic-breast-cancer-after-1-or-more-antiher2-treatments-pdf-82613609326789>.
 21. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Review: Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu). Sponsor: AstraZeneca Canada Inc. Therapeutic area: Metastatic HER2-positive breast cancer. Ottawa (ON): CADTH. [Online].; 2023. Acceso 12 de 02 de 2026. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK601711/pdf/Bookshelf_NBK601711.pdf.
 22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation: Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu) – Indication: For the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received a prior anti-HER2-based regimen in the metastatic setting. [Online].; 2022. Acceso 12 de 02 de 2026. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK602625/pdf/Bookshelf_NBK602625.pdf.
 23. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. BIFIMED: Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos. TRASTUZUMAB DERUXTECAN; ENHERTU 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, 1 vial (Código Nacional 730318) [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad. [Online]; 2026. Acceso 24 de 02 de 2026. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=730318>.
 24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Managed Access Agreement for trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable



- or metastatic breast cancer after 1 or more anti-HER2 treatments. [Online].; 2025. Acceso 26 de 02 de 2026. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta862/resources/managed-access-agreement-pdf-11373006493>.
25. Haute Autorité de Santé (HAS). Enhertu (trastuzumab-deruxtecan) [Internet]. Saint-Denis La Plaine (FR): HAS. [Online]; 2026. Acceso 26 de 02 de 2026. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3273604/fr/enhertu-trastuzumab-deruxtecan.
 26. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. 2011.
 27. American Cancer Society. Estado de HER2 del cáncer de seno. [Online]; 2026. Acceso 6 de 02 de 2026. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9020.00.pdf>.
 28. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. NPJ Breast Cancer. [Online]; 2021. Acceso 6 de 02 de 2026. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41523-020-00208-2>.
 29. Ministério da Saúde - Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Enhertu (trastuzumabe deruxtecana): nova indicação. [Online]; 2025. Acceso 09 de 02 de 2026. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/enhertu-trastuzumabe-deruxtecana-nova-indicacao-1>.
 30. Instituto de Salud Pública de Chile. Folleto de información al profesional: Enhertu liofilizado para concentrado para solución para perfusión 100 mg (Trastuzumab deruxtecan); Registro ISP B-3038/24. [Online].; 2024. Acceso 09 de 02 de 2026. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2024/07/B-3038.pdf>.
 31. República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Resolución No. 2024054978 de 29 de noviembre de 2024 por la cual se concede un registro sanitario a trastuzumab deruxtecan (Enhertu®). [Online].; 2024. Acceso 09 de 02 de 2026. Disponible en: https://webservice.invima.gov.co/registros/pdf/16694597_2024054978.pdf.
 32. André F, Hee Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. 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*. 2023 May 27;401(10390):1773-1785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0.
33. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 8692/23, Registro de Especialidades Medicinales – ENHERTU® (trastuzumab deruxtecan). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. [Online].; 2023. Acceso 10 de 02 de 2026. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/octubre_2023/Dispo_8692-23.pdf.
34. Aramburu-La Torre A, Huamán Camacho SM. Trastuzumab deruxtecan en adultos con cáncer de mama HER2+ con progresión o respuesta parcial en estadio metastásico a trastuzumab más quimioterapia basada en taxanos con o sin pertuzumab. Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria. [Online].; 2024. Acceso 11 de 02 de 2026. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/6769848/5866904-ets-emc-16-2024_trastuzumab-deruxtecan-en-adultos-con-cancer-de-mama-her2-con-progresion-o-respuesta-parcial-en-estadio-metastasisico-a-trastuzumab-mas-quimioterapia.pdf?v=1730829105.
35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico n.º 51/2021: Enhertu (trastuzumab deruxtecan) en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo irresecable o metastásico. [Online].; 2021. Acceso 12 de 02 de 2026. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_51-2021-Enhertu.pdf.
36. Iwata H, Xu B, Kim SB, Chung WP, Park YH, Kim MH, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in Asian patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Cancer Sci*. 2024 Sep;115(9):3079-3088. doi: 10.1111/cas.16234. .
37. Fehm T, Cottone F, Dunton K, André F, Krop I, Park YH, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): patient-reported outcomes from a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2024 May;25(5):614-625. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00128-1. .
38. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
39. Fondo Nacional de Recursos. “Tratamiento Sistémico del Cáncer de Mama con Fulvestrant, Lapatinib, Pertuzumab, TDM-1, Trastuzumab, Ribociclib y



Pembrolizumab. Normativa de cobertura". [Online].; 2024. Acceso 09 de 02 de 2026. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2022/12/n_trat_canmama.pdf.





11. APÉNDICES

Apéndice 1.

Tabla A1. Términos de búsqueda empleados en las distintas bases de datos.

Base de datos	Términos de búsqueda (<i>query</i>) Filtros	Resultados
PubMed	(trastuzumab deruxtecan[Title/Abstract] OR T-DXd[Title/Abstract]) AND metastatic breast[Title/Abstract] metaanálisis, revisiones sistemáticas y ECAs	36
Cochrane Library	trastuzumab deruxtecan and breast cancer revisiones	0
Epistemonikos	trastuzumab deruxtecan AND metastatic breast cancer	3
LILACS	trastuzumab deruxtecan AND metastatic breast cancer	11

Apéndice 2.

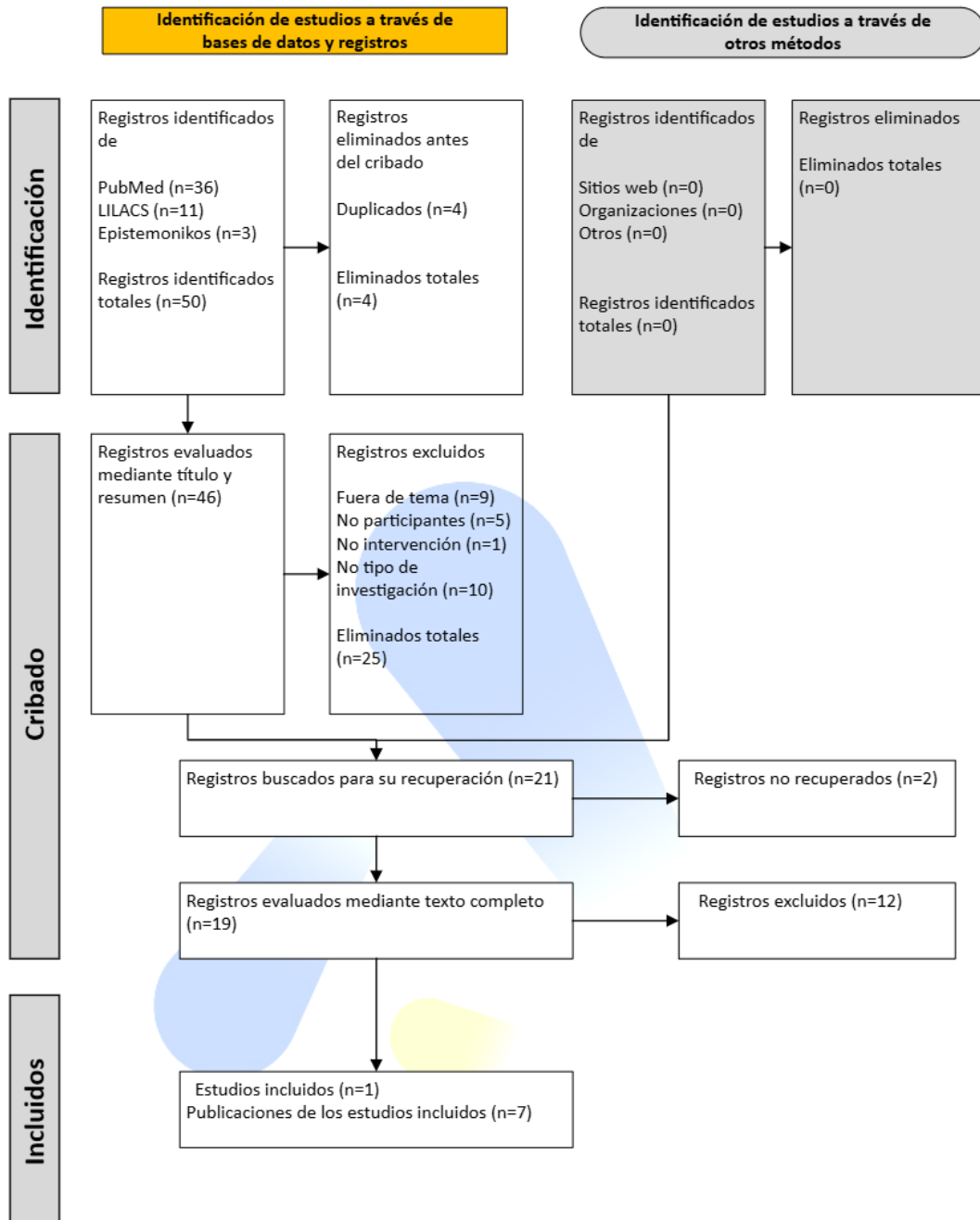


Diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de ensayos clínicos.

Adaptación de Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Apéndice 3.

Tabla A3. Resumen de riesgo de sesgo de la herramienta RoB 2.

Estudio	Desenlace	D1	D2	D3	D4	D5	Total
Cortés, 2022 (DESTINY- Breast03) (13)	SLP	+	+	+	+	+	+
	SG	+	+	!	+	+	!
	RG	+	+	!	+	+	!
	RC	+	+	+	+	+	+
	EA	+	-	!	-	+	-
Hurvitz, 2023 (DESTINY- Breast03) (15)	SLP	+	+	+	+	+	+
	SG	+	+	!	+	+	!
	RC	+	+	+	+	+	+
	RP	+	+	+	+	+	+
	TRO	+	+	+	+	+	+
	EA	+	-	!	-	+	-
Curigliano, 2023 (DESTINY-Breast03) (17)	EORTC QLQ-C30 GHS/QoL	+	!	!	!	!	!
	EORTC QLQ-BR45	+	i	i	i	!	i
	EQ-5D-5L VAS	+	i	i	i	!	i
	Pacientes hospitalizados	+	+	+	+	+	+
	Tiempo a la primera hospitalización	+	+	+	+	+	+
Hurvitz, 2024 (DESTINY- Breast03) (14)	SLP Con MC basales / Sin MC basales	+	+	+	!	+	!
	TRO	+	+	+	!	+	!
Cortés, 2024 (DESTINY-Breast03) (16)	SG	+	+	+	+	+	+
	SLP	+	+	+	+	+	+
	TRO	+	+	+	+	+	+

Abreviaturas: D1, dominio de proceso de aleatorización; D2, dominio de desviaciones de las intervenciones previstas; D3, dominio de datos de resultados faltantes; D4, dominio medición del *outcome*; D5, dominio de selección del resultado informado; EA, evento adverso; MC; metástasis cerebrales; RC, respuesta completa; RG, respuesta global; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; TRO, tasa de respuesta objetiva.

+ Bajo riesgo de sesgo;
 ! Algunas consideraciones de riesgo de sesgo;
 - Alto riesgo de sesgo.

Apéndice 4

Tabla A4. Resumen de resultados del estudio.

Estudio	Diseño	Participantes	Intervención (n)	Control (n)	Desenlace (IC 95%) valor p	Nivel de certeza
Cortés, 2022 (DESTINY- Breast03) Fase 3 (13)		CM HER2+ irresecable y/o metastásico	T-DXd (n=261)	T-DM1 (n=263)	SLP I: no alcanzada (18,5 a NE) C: 6,8 meses (5,6 a 8,2) HR: 0,28 (0,22 a 0,37) $p < 0,001$	⊕⊕⊕⊕ Alta
					SG *HR: 0,55 (0,36 a 0,86), $p = 0,007$	⊕⊕⊕⊕ Alta
					RG I: 79,7 % (74,3 a 84,4) C: 34,2 % (28,5 a 40,3)	⊕⊕⊕⊕ Alta
					RC I: 16,1 % C: 8,7 %	⊕⊕⊕⊕ Alta

Abreviaturas CM, cáncer de mama; HER2, receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 del receptor de estrógenos; HR, Hazard Ratio; NE, no estimable; RC, respuesta completa; RG, respuesta global; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida libre de progresión; T-DM1, ado-trastuzumab emtansina; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

*La mediana de sobrevida global no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento

Tabla B4. Resumen de resultados de eficacia de los estudios incluidos en publicaciones posteriores.

Estudio	Diseño	Participantes	Intervención (n)	Control (n)	Desenlace (IC 95%) valor p	Nivel de certeza
Hurvitz, 2023 (DESTINY- Breast03) (15)	Fase 3	CM HER2+ irreseccable y/o metastásico	T-DXd (n=261)	T-DM1 (n=263)	SLP I: 28,8 meses (22,4 a 37,9) C: 6,8 meses (5,6 a 8,2) HR: 0,33 (0,26 a 0,43) $p < 0,0001$	⊕⊕⊕⊕ Alta
					SG *HR: 0,64 (0,47 a 0,87), $p = 0,0037$	⊕⊕⊕⊕ Alta
					RC I: 21% C: 10%	⊕⊕⊕⊕ Alta
					RP I: 57% C: 25%	⊕⊕⊕⊕ Alta
					TRO: I: 79% (73,1 a 83,4) C: 35% (29,2 a 41,1)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Curigliano, 2023 (DESTINY- Breast03) (17)	Fase 3	CM HER2+ irreseccable y/o metastásico	T-DXd (n=253)	T-DM1 (n=260)	EORTC QLQ-C30 GHS/QoL I: -1,88 cambio medio; 16,8 meses mediana TDD HR: 0,85 (0,65 a 1,11) C: 0,67 cambio medio; 14,4 meses mediana TDD	⊕⊕⊕○ Moderado ^a
					EORTC QLQ-BR45 HR: 0,6759 (0,5133 a 0,8900), $p = 0,0048$	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
					EQ-5D-5L VAS HR: 0,6869 (0,5200 a 0,9073), $p = 0,0077$	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
					Pacientes hospitalizados I: 6,9% C: 7,2%	⊕⊕⊕⊕ Alta



	Tiempo a la primera hospitalización (mediana) I: 219,5 días C: 60,0 días	⊕⊕⊕⊕ Alta
--	---	--------------

Abreviaturas: CM, cáncer de mama; HER2, receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 del receptor de estrógenos; HR, Hazard Ratio; MC; metástasis cerebrales; NE, no estimable; RC, respuesta completa; RG, respuesta global; RP, respuesta parcial; SG, sobrevida global; SLP, supervivencia libre de progresión; T-DM1, ado-trastuzumab emtansina; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TRO, tasa de respuesta objetiva.

a. Amplio IC



Tabla B4. (continuación) Resumen de resultados de eficacia de los estudios incluidos en publicaciones posteriores.

Estudio	Diseño	Participantes	Intervención (n)	Control (n)	Desenlace (IC 95%) valor p	Nivel de certeza
Hurvitz, 2024 (DESTINY- Breast03) (15)	Fase 3	CM HER2+ irreseccable y/o metastásico	T-DXd con MC basales (n=43) / T-DXd sin MC basales (n=218)	T-DM1 con MC basales (n=39) / T-DM1 sin MC basales (n=224)	SLP Con MC basales I: 15,0 meses (12,5 a 22,2) C: 3,0 meses (2,8 a 5,8) HR: 0,25 (0,13 a 0,45) Sin MC basales I: no alcanzada (22,4 a NE) C: 7,1 meses (5,6 a 9,7) HR: 0,30 (0,22 a 0,40)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
					TRO Con MC basales I: 67,4% C: 20,5% Sin MC basales I: 82,1% C: 36,6%	⊕⊕⊕○ Moderada ^a
Cortés, 2024 (DESTINY- Breast03) (16)	Fase 3	CM HER2+ irreseccable y/o metastásico	T-DXd (n=261)	T-DM1 (n=263)	SG I: 52,6 meses (48,7 a NE) C: 42,7 meses (35,4 a NE) HR: 0,73 (0,56 a 0,94)	⊕⊕⊕⊕ Alta
					SLP I: 29,0 C: 7,2 HR: 0,30 (0,24 a 0,38)	⊕⊕⊕⊕ Alta
					TRO I: 78,9% (73,5 a 83,7) C: 36,9% (31,0 a 43,0)	⊕⊕⊕⊕ Alta

Tabla C4. Resumen de resultados de seguridad del estudio.

Estudio	Diseño	Participantes	Intervención (n)	Control (n)	Desenlace (IC 95%)
Cortés, 2022 (DESTINY- Breast03) (13)	Fase 3	CM HER2+ irresecable y/o metastásico	T-DXd (n=261)	T-DM1 (n=263)	EA graves I: 19,1% / C: 18,0%
					EA relacionado al tratamiento (cualquier grado) I: 98,1% / C: 86,6%
					EA relacionado al tratamiento (grado 3 y 4) I: 45,1% / C: 39,8%
					EPI relacionada con fármacos o neumonitis adjudicada I: 10,5% / C: 1,9%
					Neutropenia (grado ≥ 3) I: 19,1% / C: 3,1%
					Anemia (grado ≥ 3) I: 5,8% / C: 4,2%
					Leucopenia (grado ≥ 3) I: 6,6% / C: 0,4%
					Trombocitopenia (grado ≥ 3) I: 7,0% / C: 24,9%
					Transaminasas (grado ≥ 3) ALT (GPT) 1,6% vs. 27,2% AST (GOT) 0,8% vs. 37,2%

Abreviaturas: AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; CM, cáncer de mama; EA, evento adverso; EPI, enfermedad pulmonar intersticial; HER2, receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 del receptor de estrógenos; T-DM1, ado-trastuzumab emtansina; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.