

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

DESTINY Gastric01: Supervivencia global y Libre de progresión en pacientes en pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica, localmente avanzado o metastásico, y con expresión HER2, en tratamiento con trastuzumab deruxtecán frente quimioterapia, en 24 meses de observación.

Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, on behalf of the DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2419-2430.

Abreviaturas: EA: efecto adverso; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; LP: libre de progresión; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 progresión más con la intervención que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia; tSLP: tiempo medio de supervivencia libre de progresión; PtSLP: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de progresión; TZM-DR: trastuzumab deruxtecán; QMT: quimioterapia (irinotecán o paclitaxel).

INTRODUCCIÓN: La quimioterapia (QMT) con irinotecán o taxano es una de las opciones terapéuticas actualmente empleada en el tratamiento del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE), localmente avanzado o metastásico, y con alta expresión de HER2, en pacientes que presentan progresión tras al menos dos líneas de tratamiento previo que incluya fluoropirimidina, platino y trastuzumab.

El ensayo clínico DESTINY-Gastric01 se ha diseñado e implementado para evaluar si trastuzumab deruxtecán mejora el balance de beneficios y riesgos respecto a la QMT en este tipo de tumores. Trastuzumab deruxtecán es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2. Se trata de la unión de trastuzumab (anticuerpo IgG1 humanizado dirigido a HER2) y deruxtecán (inhibidor de la topoisomerasa I) mediante un enlazador escindible formado por tetrapéptidos.

OBJETIVO: Comparar los beneficios (Supervivencia global, Libre de progresión y Respuesta global) y los efectos adversos, durante 24 meses de observación, del tratamiento con trastuzumab deruxtecán frente quimioterapia a elección del investigador (irinotecán o paclitaxel), en pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica, localmente avanzado o metastásico, y con expresión HER2, los cuales habían recibido al menos dos líneas de tratamiento previo, incluyendo fluoropirimidina, platino y trastuzumab.

MÉTODOS: Ensayo fase 2, controlado, aleatorizado, abierto para pacientes, médicos, y multicéntrico. La aleatorización fue en una proporción 2:1, y se estratificó por 3 criterios: a) país (Japón o Corea del Sur); b) estatus ECOG (0 ó 1); y c) expresión positiva de HER2 (IHC 3+ o IHC 2+ con ISH positivo)¹.

RESULTADOS: Durante un período de observación de 24 meses, para las variables de beneficios se evaluaron 125 pacientes del Grupo A [trastuzumab deruxtecán] y 62 del Grupo B [QMT].

Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline) pueden consultarse en el **suplemento 1**, y la graduación de la validez de las evidencias según el sistema GRADE en el **suplemento 2**.

Dado que los investigadores y el editor (de la revista NEJM) han decidido no informar de las censuras, nosotros no hemos podido desarrollar la Función de Supervivencia mediante nuestras

¹ La expresión del receptor de superficie HER2 se caracterizó mediante análisis inmunohistoquímico (IHC), considerándose expresión positiva: a) una puntuación ICH 3+; o b) una puntuación de ICH 2+ (límite) y además resultados positivos en la hibridación in situ (ISH) con fluorescencia (FISH).

herramientas, y sólo hemos podido estimar la relevancia clínica: a) calculando los “*tiempos de Supervivencia*” midiendo las Áreas Bajo las Curvas de cada corte temporal mediante el conteo de píxeles; b) estimando los “% de Supervivencia” en cada corte temporal por medición de los segmentos dentro del gráfico de Kaplan-Meier. El hecho de que los investigadores y el editor hayan decidido informar del número de pacientes muertos y de pacientes con progreso de enfermedad o muertos al final del período de observación del ensayo clínico, nos ha permitido calcular los pacientes muertos, los supervivientes y los censurados. Al informar debajo de los gráficos de Kaplan-Meier el número de pacientes en riesgo en el comienzo de cada corte temporal, hemos podido calcular el tiempo de vida con el que contribuyen MATERIALMENTE los supervivientes al tiempo de Supervivencia, que los investigadores han obtenido FORMALMENTE mediante la Función de Supervivencia condicionada a las censuras de Kaplan-Meier. Todos los resultados y sus representaciones en gráficos los mostramos en las **hojas s-1 y 2**.

1º Supervivencia Global, [TZM-DR] vs [QMT]:

En 12 meses se encontró una diferencia (posible $p < 0,05$) entre un % de Supervivencia del 52% en grupo de intervención frente a un 29% en el grupo de control; HR 0,53; **NNT 4 en 12 meses**. La validez de esta evidencia mediante el sistema GRADE la estimamos como MODERADA-BAJA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la Supervivencia Kaplan-Meier, hallamos los 12 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a) 8,1 meses de tiempo medio de Supervivencia (tS)** tanto con el control como con la intervención; **b) 1,3 meses (40 días) de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)** gracias a la intervención; y **c) 2,5 meses de tiempo en estatus de mortalidad, y por tanto sin éxito** ni con la intervención ni con el control.

A los 24 meses, el “% de Supervivencia” fue un 15% en el grupo de intervención y un 8% en el grupo de control. Pero los % de pacientes MATERIALMENTE tocables “**Muertos**” / “**Supervivientes**” / “**Censurados**”, fueron 50% / 0% / 50% en el grupo de intervención y 63% / 0% / 37% en el grupo de control.

En el grupo de intervención, la **Mediana de Supervivencia** se produjo a los 12,4 meses, cuando quedan 31 (25%) supervivientes en riesgo de los 125 que iniciaron; y la **Mediana de Supervivientes** se produjo a los 8,3 meses, cuando por definición operatoria quedan 63 (50%) supervivientes en riesgo de los 125 que iniciaron. En el grupo de control, la **Mediana de Supervivencia** se produjo a los 8,6 meses, en el percentil 35%; y la **Mediana de Supervivientes** a los 7 meses, en el percentil 50% de los 62 que iniciaron.

2º Supervivencia Libre de Progresión, [TZM-DR] vs [QMT]:

En 9 meses se encontró una diferencia (posible $p < 0,05$) entre un % de Supervivencia Libre de Progresión del 35% en grupo de intervención frente a un 8% en el grupo de control; HR 0,42; **NNT 4 en 9 meses**. La validez de esta evidencia mediante el sistema GRADE la estimamos como MODERADA-BAJA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la Supervivencia Kaplan-Meier, hallamos los 9 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a) 3,9 meses de tiempo medio de Supervivencia Libre de Progresión (tSLP)** tanto con el control como con la intervención; **b) 1,8 meses (54 días) de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Progresión (PtSLP)** gracias a la intervención; y **c) 3,3 meses de tiempo en estatus de progresión o mortalidad, y por tanto sin éxito** ni con la intervención ni con el control.

A los 21 meses, el “% de Supervivencia LP” fue un 23% en el grupo de intervención y un 8% en el grupo de control. Pero los % de pacientes MATERIALMENTE tocables “**Con progreso o muertos**” / “**Supervivientes LP**” / “**Censurados**”, fueron 58% / 0% / 42% en el grupo de intervención y 58% / 0% / 42% en el grupo de control.

En el grupo de intervención, la **Mediana de Supervivencia LP** se produjo a los 5,2 meses, cuando quedan 47 (38%) supervivientes LP en riesgo de los 125 que iniciaron; y la **Mediana de Supervivientes LP** se produjo a los 4,2 meses, cuando por definición operatoria quedan 63 (50%) supervivientes LP en riesgo de los 125 que iniciaron. En el grupo de control, la **Mediana de Supervivencia LP** se produjo a los 3,1 meses, en el percentil 30%; y la **Mediana de Supervivientes LP** a los 2,2 meses, en el percentil 50%, de los 62 que iniciaron.

3º Tasas de respuestas, [TZM-DR] vs [QMT]:

1) Respuesta completa: Se encontraron diferencias entre las 11/119 (9%) del grupo de trastuzumab deruxtecán y las 0/56 (0%) del grupo de QMT.

2) Respuesta parcial: Se encontraron diferencias entre las 50/119 (42%) del grupo de trastuzumab deruxtecán y las 8/56 (14%) del grupo de QMT.

4º Efectos adversos (EA) registrados por los investigadores, que dicen relacionados con los medicamentos de estudio, [TZM-DR] vs [QMT]:

1) No se encontraron diferencias entre ambos grupos en: **a) Todos los EA de cualquier grado** (100 en ambos grupos); **b) EA que motivan discontinuación tratamiento** (10% vs 5%); **c) EA que motivan reducción de dosis** (30% vs 33%); **d) EA que conducen a la muerte** (1% vs 0%).

2) Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra del grupo de trastuzumab deruxtecán: **a) Todos los EA Grados ≥ 3** (75% vs 44%); **b) EA serious (graves)** (22% vs 8%); **c) EA que motivan interrupción de la dosis** (51% vs 31%).

Dentro de los EA en contra del grupo de trastuzumab deruxtecán, los investigadores han destacado: Recuento de neutrófilos disminuido Grado 3 (38% vs 16%); Anemia Grado 3 (38% vs 21%); Reducción del recuento de plaquetas Grado 3 (10% vs 2%); Reducción del recuento de leucocitos Grado 3 (21% vs 8%); Reducción del recuento de linfocitos Grado 3 (6% vs 0%).

Todos estos datos pueden verse en detalle en las **hojas s** (con los % de Supervivencia y % de Supervivientes); **tablas nnt** (con los NNT); **tablas t** (con los tres tiempos biográficos); y **gráficos g** (que cruzan los 3 tiempos biográficos con los 3 destinos del NNT).

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

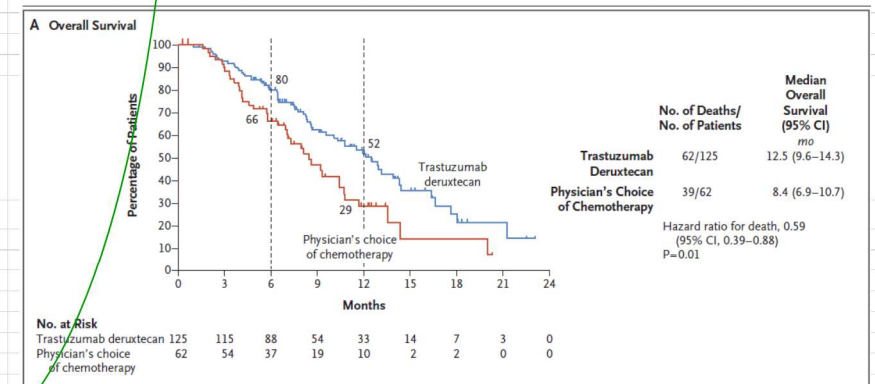
Hoja s-1 [OS; A vs B]: **Supervivientes** al final de cada intervalo en OS, y **Función de Supervivencia**, Grupo A [TZM-DR] vs Grupo B [QMT]. Figura A del artículo original, pág 2426.

OS	Grupo A [TZM-DC]; n= 125				MATERIAL	FORMAL	FORMAL	FORMAL	FORMAL	FORMAL	FORMAL	FORMAL	obtenidos exponencialmente	S _i = S _c ^{HR} => Log _{sc} S _i = HR [En excel así: HR = LOG(S _i /S _c)]			
tiempo inicial del intervalo (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	n _i = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	s _i = supervivientes (al final del intervalo)	Nº Supervivientes promedio en cada intervalo	Nº Supervivientes-mes, intervalo	ABC por polígonos de Supervivientes, intervalo	ABC por polígonos de Supervivientes, acumulada	ABC por pixeles de Supervivencia, acumulada	Diferencia Interv - Contr en ABC por pixeles de Supervivencia, acumulada	tiempo final del intervalo (meses)	% de Supervivencia, por interpolación en los gráficos de la Función K-M de Supervivencia		meses	HR _i	RAR	NNT	
0	3	125	115	120	360	2,9	2,9	3,0	0,1	3	89,0%	92,5%	3	0,67	3,5%	29	
3	6	115	88	102	305	2,4	5,3	5,5	0,3	6	66%	80%	6	0,54	14,0%	7	
6	9	88	54	71	213	1,7	7,0	7,8	0,8	9	48%	62%	9	0,64	14,5%	7	
9	12	54	33	44	131	1,0	8,1	9,5	1,3	12	29%	52%	12	0,53	23,0%	4	
12	15	33	14	24	71	0,6	8,6	10,8	2,0	15	15%	35%	15	0,55	20,0%	5	
15	18	14	7	11	32	0,3	8,9	11,8	2,5	18	15%	25%	18	0,73	10,0%	10	
18	21	7	3	5	15	0,1	9,0	12,4	2,7	21	8%	21%	21	0,60	13,5%	7	
21	24	3	0	2	5	0,0	9,0	12,8	3,0	24	8%	15%	24	0,75	7,0%	14	
				1.130													

Pacientes	Muertos	Supervivientes	Censurados
125	62	0	63
	50%	0%	50%

OS	Grupo B [QMT]; n= 62				MATERIAL	FORMAL		
tiempo inicial del intervalo (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	n _i = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	s _i = supervivientes (al final del intervalo)	Nº Supervivientes promedio en cada intervalo	Nº Supervivientes-mes, intervalo	ABC por polígonos de Supervivientes, intervalo	ABC por polígonos de Supervivientes, acumulada	ABC por pixeles de Supervivencia, acumulada
0	3	62	62	58	174	2,8	2,8	2,9
3	6	54	37	46	137	2,2	5,0	5,2
6	9	37	19	28	84	1,4	6,4	7,0
9	12	19	10	15	44	0,7	7,1	8,1
12	15	10	2	6	18	0,3	7,4	8,8
15	18	2	2	2	6	0,1	7,5	9,3
18	21	2	0	1	3	0,0	7,5	9,6
21	24	0	0	0	0	0,0	7,5	9,8
				465				

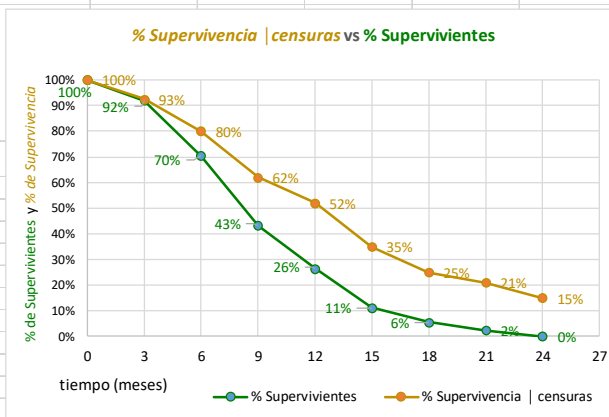
Pacientes	Muertos	Supervivientes	Censurados
62	39	0	23
	63%	0%	37%



Abreviaturas: TZM-DR: trastuzumab deruxtecan; HR: hazard ratio; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; TS: tiempo medio de supervivencia; PIS: prolongación del tiempo medio de supervivencia; TSLP: tiempo medio de supervivencia libre de progresión; PISLP: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de progresión; OS (Overall Survival): supervivencia global; PFS (Progression-Free Survival): supervivencia libre de progresión =SLP.

CONT. Hoja s-1 [OS; A vs B]: Mediana de Supervivencia y Mediana de Supervivientes, Grupo A [TZM-DR] vs Grupo B [QMT]. Figura A del artículo original, pág 2426.

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes	% Supervivencia censuras
0	100,00%	100,00%
3	92,00%	92,50%
6	70,40%	80,00%
9	43,20%	62,00%
12	26,40%	52,00%
15	11,20%	35,00%
18	5,60%	25,00%
21	2,40%	21,00%
24	0,00%	15,00%

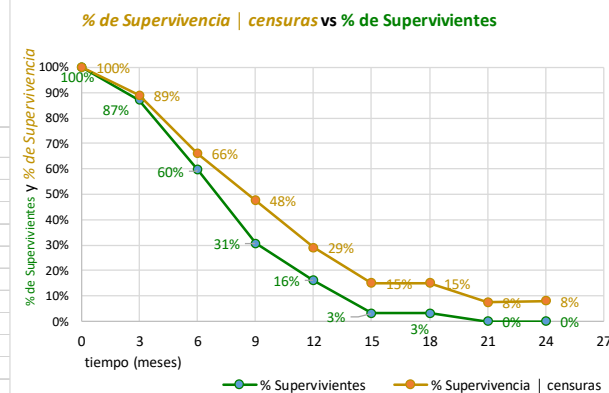


	Supervivencia	Supervivientes
mediana t	12,4	8,3
nº pac mediana	31	63
Percentil mediana	25%	50%

Cálculo manual de la Mediana de Supervivencia y Mediana de Supervivientes, y del nº del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establece

% S sup e inf	52,0%	35,0%	17,0%	3	t interv sup	12
	52,0%	50,0%	2,0%	0,35	mediana t	12,35
nº pac sup e inf	33	14	19,0	3	nº pac mediana	31
			2,2	0,35	Percentil mediana	25%

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes	% Supervivencia censuras
0	100,00%	100,00%
3	87,10%	89,00%
6	59,68%	66,00%
9	30,65%	47,50%
12	16,13%	29,00%
15	3,23%	15,00%
18	3,23%	15,00%
21	0,00%	7,50%
24	0,00%	8,00%



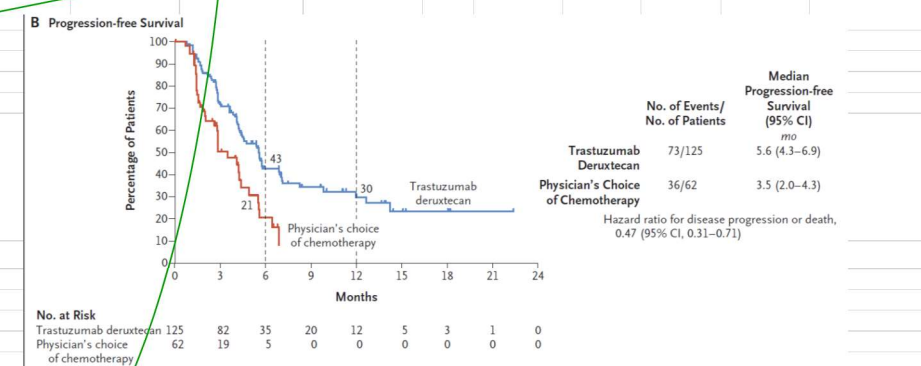
	Supervivencia	Supervivientes
mediana t	8,6	7,0
nº pac mediana	21	31
Percentil mediana	35%	50%

Cálculo manual de la Mediana de Supervivencia y Mediana de Supervivientes, y del nº del paciente de entre los supervivientes en riesgo que la establece

% S sup e inf	66,0%	47,5%	18,5%	3	t interv sup	6
	66,0%	50,0%	16,0%	2,59	mediana t	8,59
nº pac sup e inf	37	19	18,0	3	nº pac mediana	21
			15,6	2,59	Percentil mediana	35%

Hoja s-2 [PFS; A vs B]: Supervivientes Libres de Progresión al final de cada intervalo en PFS, y Función de Supervivencia Libre de Progresión, Grupo A [TZM-DR] vs Grupo B [QMT].
 Figura B del artículo original, pág 2426.

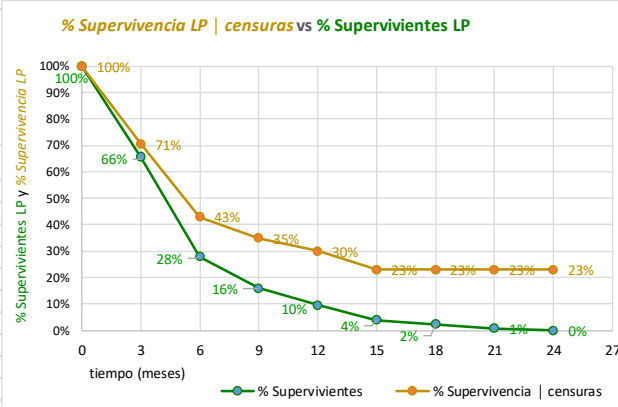
PFS		Grupo A [TZM-DC]; n= 125				MATERIAL		FORMAL		FORMAL		FORMAL		FORMAL		obtenidos exponencialmente			$S_i = S_e^{HR} \Rightarrow \text{Log}_{sc} S_i = HR$ [En excel así: HR = LOG(Si;Sc)]
tiempo inicial del intervalo (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	n_i = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	s_i = supervivientes LP (al final del intervalo)	Nº Supervivientes LP promedio en cada intervalo	Nº Supervivientes LP-mes, intervalo	ABC por polígonos de Supervivientes LP, intervalo	ABC por polígonos de Supervivientes LP, acumulada	ABC por píxeles de Supervivencia LP, acumulada	Diferencia Interv - Contr en ABC por píxeles de Supervivencia LP, acumulada	tiempo final del intervalo (años)	% de Supervivencia LP, por interpolación en los gráficos de la Función K-M de Supervivencia LP		meses	HR _i	RAR	NNT	p ???		
0	3	125	82	104	311	2,5	2,5	3	2,8	3	0,3	meses	3	0,52	19,5%	5		posible p < 0,05 Dice que HR 0,47 (IC 95%; 0,31-0,71)	
3	6	82	35	59	176	1,4	3,9	6	4,5	6	1,0	meses	6	0,54	22,0%	5			
6	9	35	20	28	83	0,7	4,5	9	5,7	9	1,8	meses	9	0,42	27,0%	4			
9	12	20	12	16	48	0,4	4,9	12	6,7	12	2,6	meses	12	0,48	22,0%	5			
12	15	12	5	9	26	0,2	5,1	15	7,5	15	3,0	meses	15	0,58	15,0%	7			
15	18	5	3	4	12	0,1	5,2	18	8,2	18	3,5	meses	18	0,58	15,0%	7			
18	21	3	1	2	6	0,0	5,3	21	8,9	21	4,1	meses	21	0,58	15,0%	7			
21	24	1	0	1	2	0,0	5,3	24	9,5	24	4,4	meses	24	0,58	15,0%	7			
				662															
		Pacientes	Con progresión o muerto	Supervivientes LP	Censurados														
		125	73	0	52														
			58%	0%	42%														
PFS		Grupo B [QMT]; n= 62				MATERIAL		FORMAL		FORMAL		FORMAL		obtenidos exponencialmente			$S_i = S_e^{HR} \Rightarrow \text{Log}_{sc} S_i = HR$ [En excel así: HR = LOG(Si;Sc)]		
tiempo inicial del intervalo (meses)	tiempo final del intervalo (meses)	n_i = sujetos en riesgo (al comienzo del intervalo)	s_i = supervivientes LP (al final del intervalo)	Nº Supervivientes LP promedio en cada intervalo	Nº Supervivientes LP-mes, intervalo	ABC por polígonos de Supervivientes LP, intervalo	ABC por polígonos de Supervivientes LP, acumulada	ABC por píxeles de Supervivencia LP, acumulada	tiempo final del intervalo (años)	% de Supervivencia LP, por interpolación en los gráficos de la Función K-M de Supervivencia LP		meses	HR _i	RAR	NNT	p ???			
0	3	62	19	41	122	2,0	2,0	3	2,5	3	0,3	meses	3	0,52	19,5%		5	posible p < 0,05 Dice que HR 0,47 (IC 95%; 0,31-0,71)	
3	6	19	5	12	36	0,6	2,5	6	3,5	6	1,0	meses	6	0,54	22,0%	5			
6	9	5	0	3	8	0,1	2,7	9	3,9	9	1,8	meses	9	0,42	27,0%	4			
9	12	0	0	0	0	0,0	2,7	12	4,1	12	2,6	meses	12	0,48	22,0%	5			
12	15	0	0	0	0	0,0	2,7	15	4,4	15	3,0	meses	15	0,58	15,0%	7			
15	18	0	0	0	0	0,0	2,7	18	4,6	18	3,5	meses	18	0,58	15,0%	7			
18	21	0	0	0	0	0,0	2,7	21	4,8	21	4,1	meses	21	0,58	15,0%	7			
21	24	0	0	0	0	0,0	2,7	24	5,2	24	4,4	meses	24	0,58	15,0%	7			
				165															
		Pacientes	Con progresión o muerto	Supervivientes LP	Censurados														
		62	36	0	26														
			58%	0%	42%														



Abreviaturas: TZM-DR: trastuzumab deruxtecan; HR: hazard ratio; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; TS: tiempo medio de supervivencia; PFS: prolongación del tiempo medio de supervivencia; PFS: tiempo medio de supervivencia libre de progresión; PFSLP: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de progresión; OS (Overall Survival): supervivencia global; PFS (Progression-Free Survival): supervivencia libre de progresión =SLP.

CONT. Hoja s-2 [PFS; A vs B]: Mediana de Supervivencia LP y Mediana de Supervivientes LP, Grupo A [TZM-DR] vs Grupo B [QMT]. Figura B del artículo original, pág 2426.

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes	% Supervivencia censuras
0	100,00%	100,00%
3	65,60%	70,50%
6	28,00%	43,00%
9	16,00%	35,00%
12	9,60%	30,00%
15	4,00%	23,00%
18	2,40%	23,00%
21	0,80%	23,00%
24	0,00%	23,00%

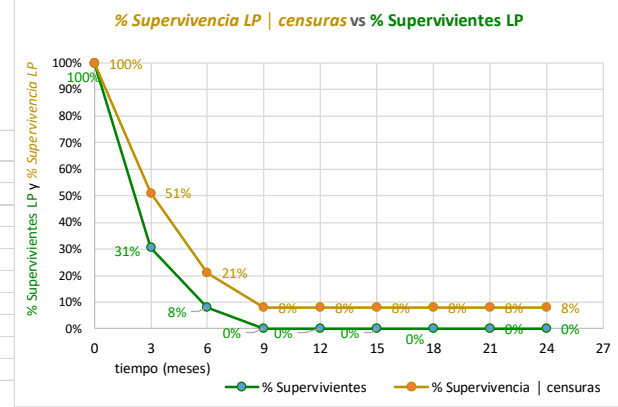


	Supervivencia LP	Supervivientes LP
mediana t	5,2	4,2
nº pac mediana	47	63
Percentil mediana	38%	50%

Cálculo manual de la Mediana de Supervivencia LP y Mediana de Supervivientes LP, y del nº del paciente de entre los supervivientes LP en riesgo que la establece

% S sup e inf	70,5%	43,0%	27,5%	3	t interv sup	3
	70,5%	50,0%	20,5%	2,24	mediana t	5,24
nº pac sup e inf	82	35	47,0	3	nº pac mediana	47
			35,0	2,24	Percentil mediana	38%

	MATERIAL	FORMAL
tiempo final del intervalo (meses)	% Supervivientes	% Supervivencia censuras
0	100,00%	100,00%
3	30,65%	51,00%
6	8,06%	21,00%
9	0,00%	8,00%
12	0,00%	8,00%
15	0,00%	8,00%
18	0,00%	8,00%
21	0,00%	8,00%
24	0,00%	8,00%



	Supervivencia LP	Supervivientes LP
mediana t	3,1	2,2
nº pac mediana	19	31
Percentil mediana	30%	50%

Cálculo manual de la Mediana de Supervivencia LP y Mediana de Supervivientes LP, y del nº del paciente de entre los supervivientes LP en riesgo que la establece

% S sup e inf	51,0%	21,0%	30,0%	3	t interv sup	3
	51,0%	50,0%	1,0%	0,10	mediana t	3,10
nº pac sup e inf	19	5	14,0	3	nº pac mediana	19
			0,5	0,10	Percentil mediana	30%

Tabla nnt-1 (con % Supervivencia K-M, interpolado desde la curva, y sin IC 95%): Pacientes de 66 años [rango, 28 a 82] con Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado o metastásico con expresión HER2.

ECA DESTINY Gastric01, en cortes trimestrales desde los 3 a los 24 meses de observación	Trastuzumab Deruxtecán; n= 125	QMT (irinotecán o paclitaxel); n= 62	Medidas del efecto, calculadas desde el % de Supervivencia K-M, que hemos interpolado desde la curva K-M			Valor de p	% de pacientes MATERIALMENTE tocables "Muertos/ Con progreso o muertos", "Supervivientes/ Supervivientes libres de progresión" y "Censurados", tratados con:	
	% Supervivencia condicionada por las censuras (interpolada desde la curva K-M)	% Supervivencia condicionada por las censuras (interpolada desde la curva K-M)	HR (sólo estimación puntual, sin IC)	RAR (sólo estimación puntual, sin IC)	NNT (sólo estimación puntual, sin IC)		Trastuzumab Deruxtecán	QMT (irinotecán o paclitaxel)

% Supervivencia global (condicionada por las censuras)

	Trastuzumab Deruxtecán	QMT (irinotecán o paclitaxel)	HR	RAR	NNT	Valor de p	Trastuzumab Deruxtecán	QMT (irinotecán o paclitaxel)
A los 3 meses	93%	89%	0,67	3,5%	29	p ????		
A los 6 meses	80%	66%	0,54	14,0%	7	p ????		
A los 9 meses	62%	48%	0,64	14,5%	7	posible $p < 0,05$		
A los 12 meses	52%	29%	0,53	23,0%	4			
A los 15 meses	35%	15%	0,55	20,0%	5	p ????		
A los 18 meses	25%	15%	0,73	10,0%	10	p ????		
A los 21 meses	21%	8%	0,60	13,5%	7	p ????		
A los 24 meses	15%	8%	0,75	7,0%	14	p ????	50% / 0% / 50%	63% / 0% / 37%

Dice que HR 0,59 (IC 95%; 0,39-0,88)

% Supervivencia libre de progresión (condicionada por las censuras)

	Trastuzumab Deruxtecán	QMT (irinotecán o paclitaxel)	HR	RAR	NNT	Valor de p	Trastuzumab Deruxtecán	QMT (irinotecán o paclitaxel)
A los 3 meses	71%	51%	0,52	19,5%	5	p ????		
A los 6 meses	43%	21%	0,54	22,0%	5			
A los 9 meses	35%	8%	0,42	27,0%	4	posible $p < 0,05$		
A los 12 meses	30%	8%	0,48	22,0%	5	p ????		
A los 15 meses	23%	8%	0,58	15,0%	7	p ????	58% / 0% / 42%	58% / 0% / 42%

Dice que HR 0,47 (IC 95%; 0,31-0,71)

Abreviaturas: HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo.

Tabla nnt-2: Efectos adversos (EA) relacionados con el tratamiento de entre los registrados por los investigadores, informando también de los atribuidos a los fármacos de estudio.

ECA DESTINY Gastric01, en 24 meses de observación	Trastuzumab Deruxtecán; n= 125	QMT (irinotecán o paclitaxel); n= 62	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº pacientes (%)	Nº pacientes (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

EA relacionados con los fármacos de estudio

Todos los EA	122/125 (97,6%)	56/62 (90,32%)	1,08 (0,99-1,18)	-7,28% (-14,08% a 2,72%)	-14 (37 a -7)	59,05%
EA Grado ≥ 3	94/125 (75,2%)	27/62 (43,55%)	1,73 (1,28-2,33)	-31,65% (-46,51% a -18,23%)	-3 (-5 a -2)	98,94%
EA serious (graves)	27/125 (21,6%)	5/62 (8,06%)	2,68 (1,08-6,62)	-13,54% (-24,91% a -4,32%)	-7 (-23 a -4)	63,82%
EA que motivan discontinuación tratamiento	12/125 (9,6%)	3/62 (4,84%)	1,98 (0,58-6,77)	-4,76% (-14,12% a 2,41%)	-21 (41 a -7)	20,28%
EA que motivan reducción de dosis	38/125 (30,4%)	21/62 (33,87%)	0,9 (0,58-1,39)	3,47% (-10,97% a 17,03%)	29 (6 a -9)	6,96%
EA que motivan interrupción de la dosis	64/125 (51,2%)	19/62 (30,65%)	1,67 (1,11-2,52)	-20,55% (-35,62% a -7,32%)	-5 (-14 a -3)	75,91%
EA que conducen a la muerte	1/125 (0,8%)	0/62 (0%)	#DIV/0!	-0,8% (-6,67% a 2,79%)	-125 (36 a -15)	10,50%

EA Grado más destacados por los investigadores

Náuseas Grado 3 (*)	6/125 (4,8%)	1/62 (1,61%)	2,98 (0,37-24,18)	-3,19% (-10,62% a 2,25%)	-31 (44 a -9)	18,97%
Náuseas Grado 4 (*)	0/125 (0%)	0/62 (0%)	----	0% (-5,83% a 2,98%)	----	----
Recuento de neutrófilos disminuido Grado 3	48/125 (38,4%)	10/62 (16,13%)	2,38 (1,29-4,38)	-22,27% (-35,97% a -10,99%)	-4 (-9 a -3)	87,28%
Recuento de neutrófilos disminuido Grado 4	16/125 (12,8%)	5/62 (8,06%)	1,59 (0,61-4,13)	-4,74% (-15,33% a 3,61%)	-21 (28 a -7)	16%
Reducción del apetito Grado 3	21/125 (16,8%)	8/62 (12,9%)	1,3 (0,61-2,77)	-3,9% (-15,81% a 5,86%)	-26 (17 a -6)	10,26%
Reducción del apetito Grado 4	0/125 (0%)	0/62 (0%)	----	0% (-5,83% a 2,98%)	----	----
Anemia Grado 3	47/125 (37,6%)	13/62 (20,97%)	1,79 (1,05-3,06)	-16,63% (-30,78% a -4,59%)	-6 (-22 a -3)	63,07%
Anemia Grado 4	0/125 (0%)	1/62 (1,61%)	----	1,61% (-5,36% a 4,88%)	62 (21 a -19)	29,59%
Reducción del recuento de plaquetas Grado 3	12/125 (9,6%)	1/62 (1,61%)	5,95 (0,79-44,74)	-7,99% (-16,04% a -1,42%)	-13 (-70 a -6)	52,46%
Reducción del recuento de plaquetas Grado 4	2/125 (1,6%)	1/62 (1,61%)	0,99 (0,09-10,73)	0,01% (-7,06% a 4,27%)	7750 (23 a -14)	2,54%
Reducción del recuento de leucocitos Grado 3	26/125 (20,8%)	5/62 (8,06%)	2,58 (1,04-6,39)	-12,74% (-24,04% a -3,58%)	-8 (-28 a -4)	59,67%
Reducción del recuento de leucocitos Grado 4	0/125 (0%)	2/62 (3,23%)	----	3,23% (-4,57% a 7,01%)	31 (14 a -22)	52,35%
Reducción del recuento de linfocitos Grado 3	8/125 (6,4%)	0/62 (0%)	----	-6,4% (-13,02% a -0,68%)	-16 (-147 a -8)	53,03%
Reducción del recuento de linfocitos Grado 4	6/125 (4,8%)	1/62 (1,61%)	2,98 (0,37-24,18)	-3,19% (-10,62% a 2,25%)	-31 (44 a -9)	18,97%
Fatiga Grado 3	9/125 (7,2%)	2/62 (3,23%)	2,23 (0,5-10,02)	-3,97% (-12,46% a 2,39%)	-25 (42 a -8)	19,14%
Fatiga Grado 4	0/125 (0%)	2/62 (3,23%)	----	3,23% (-4,57% a 7,01%)	31 (14 a -22)	52,35%
Diarrea Grado 3	3/125 (2,4%)	1/62 (1,61%)	1,49 (0,16-14,01)	-0,79% (-7,94% a 3,83%)	-127 (26 a -13)	5,37%
Diarrea Grado 4	0/125 (0%)	2/62 (3,23%)	----	3,23% (-4,57% a 7,01%)	31 (14 a -22)	52,35%

Abreviaturas: EA: efecto/s adverso/s; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

(*) **Grado 1:** Leve; asintomáticos o síntomas leves; solamente observaciones clínicas o diagnósticas; intervención no indicada. **Grado 2:** Moderado; intervención mínima, local o no invasiva indicada; limitación apropiada para la edad de las actividades de la vida diaria (AVD) instrumentales (preparar comidas, comprar comestibles o ropa, usar el teléfono, administrar dinero, etc.). **Grado 3:** Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente amenazante de la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitación o incapacidad para las actividades de la vida diaria (AVD) de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no postrarse en cama. **Grado 4:** Consecuencias amenazantes de la vida; intervención urgente indicada. **Grado 5:** Muerte relacionada con algún efecto adverso.

Hoja información al usuario (FACT BOX)

Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con:

Trastuzumab Deruxtecán	QMT (irinotecán o paclitaxel)
------------------------	-------------------------------

97	90
75	44
22	8
10	5
30	33
51	31
1	0

4	4
0	0
38	16
12	8
17	13
0	0

38	21
0	1
10	2
1,6	1,6

21	8
0	3
6	0
4	1

7	3
0	3
2	2
0	3

Tabla nnt-3: Pacientes de 66 años [rango, 28 a 82] con Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado o metastásico con expresión HER2.

ECA DESTINY Gastric01	Trastuzumab Deruxtecán; n= 119	QMT (irinotecán o paclitaxel); n= 56	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas.			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Respuesta global (completa + parcial)	61/119 (51,26%)	8/56 (14,29%)	3,59 (1,85-6,98)	-36,97% (-51,46% a -25,81%)	-3 (-4 a -2)	99,66%
<i>Respuesta completa</i>	11/119 (9,24%)	0/56 (0%)	----	-9,24% (-16,81% a -2,69%)	-11 (-37 a -6)	65,18%
<i>Respuesta parcial</i>	50/119 (42,02%)	8/56 (14,29%)	2,94 (1,5-5,78)	-27,73% (-41,98% a -16,43%)	-4 (-6 a -2)	95,31%

Hoja información al usuario (FACT BOX)

Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con:

Trastuzumab Deruxtecán	QMT (irinotecán o paclitaxel)
------------------------	-------------------------------

51	14
9	0
42	14

Tiempo de duración de la respuesta, entre los que tuvieron respuesta

Mediana de tiempo que permanecen en respuesta completa o parcial entre los que tuvieron respuesta	11,3 meses entre los 61 con respuesta	3,9 meses entre los 8 con respuesta
---	---------------------------------------	-------------------------------------

Tiempo desde el inicio hasta que alcanzaron la respuesta, entre los que tuvieron respuesta

Mediana de tiempo hasta alcanzar la respuesta completa o parcial entre los que tuvieron respuesta	1,5 meses entre los 61 con respuesta	1,6 meses entre los 8 con respuesta
---	--------------------------------------	-------------------------------------

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (por incidencias acumuladas).