

Daiichi Sankyo lanza ENHERTU® en Japón para pacientes con cáncer de mama no resecable o metastásico HER2 positivo

- ENHERTU es el segundo medicamento innovador del pipeline de oncología de Daiichi Sankyo lanzado en Japón en el último año

Marid (26 de mayo de 2020) – Daiichi Sankyo Company, Limited (en adelante, Daiichi Sankyo) anunció hoy el lanzamiento en Japón de ENHERTU® (trastuzumab deruxtecan), un inmunoconjugado (ADC) dirigido a HER2, para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo no resecable o recurrente tras quimioterapia previa (su uso está limitado a pacientes que son refractarios o intolerantes a los tratamientos estándar).

La aprobación para la comercialización de ENHERTU por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW) de Japón en marzo de 2020 estaba basada en los resultados del estudio pivotal de fase II abierto, de un solo grupo [DESTINY-Breast01](#), que demostraron una tasa de respuesta objetiva confirmada del 64,1% [IC 95%: 56,3-71,3] en el grupo de 107 de 167 pacientes evaluables para la respuesta, que incluía 26 mujeres japonesas, en la fecha de corte de datos (21 de marzo de 2019). Los datos del estudio DESTINY-Breast01 se publicaron en [The New England Journal of Medicine](#).

“Ahora las pacientes en Japón con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que presentan progresión de la enfermedad tras el tratamiento con un mínimo de dos terapias dirigidas a HER2 y quimioterapia, tienen acceso a ENHERTU, un medicamento nuevo importante que puede transformar la manera de tratar a estas pacientes. Nos sentimos orgullosos de la rapidez con la que hemos conseguido que ENHERTU llegue a los pacientes, haciendo que esté disponible tan solo cuatro años después de haber tratado a la primera paciente en Japón,” manifestó Hideaki Noji, Vice President, Head of Specialty Marketing de Daiichi Sankyo Japón. “ENHERTU representa también el segundo medicamento innovador del pipeline de oncología de Daiichi Sankyo lanzado en Japón en el último año, otro hito que nos honra haber alcanzado.”

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ENHERTU (5,4 mg/kg) en pacientes no tratados previamente con trastuzumab, taxanos y trastuzumab emtansina. ENHERTU ha sido aprobado en Japón con una advertencia especial para la enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Puesto que en pacientes tratados con ENHERTU ha habido casos de EPI, algunos de ellos con desenlace mortal, ENHERTU se debe administrar con la estrecha colaboración de un especialista en enfermedades respiratorias. Se vigilará estrechamente a los pacientes durante el tratamiento para detectar y controlar signos o síntomas precoces de EPI (tales como disnea, tos o fiebre) y se realizarán con regularidad pruebas de saturación de oxígeno periférica (SpO₂) y radiografías y TAC de tórax. Si se observan anomalías, se suspenderá la administración de ENHERTU y se tomarán medidas apropiadas, tales como administración de corticosteroides. Antes de iniciar el tratamiento con ENHERTU, se realizará TAC de tórax y se harán preguntas al paciente para confirmar la ausencia de comorbilidades o antecedentes de EPI y se considerará minuciosamente si el paciente es apto para recibir tratamiento con ENHERTU.

Hubo reacciones adversas (de acuerdo con la ficha técnica de ENHERTU de Japón) en 182 de 184 pacientes (98,9%) que recibieron ENHERTU. Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas en 140 pacientes (76,1%), alopecia en 85 pacientes (46,2%), cansancio en 81 pacientes (44,0%), vómitos en 78 pacientes (42,4%), disminución del recuento de neutrófilos en 55 pacientes (29,9%), pérdida de apetito en 52 pacientes (28,3%), anemia en 40 pacientes (21,7%) y diarrea en 40 pacientes (21,7%). La incidencia general de EPI fue del 8,2%. El 23% de las pacientes japonesas (7 de 30) desarrollaron EPI, sin que hubiese eventos de grado 3 ni muertes relacionadas con EPI.

Acerca de ENHERTU

ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki solo en EE.UU.; trastuzumab deruxtecan fuera de EE.UU.) es un medicamento inmunoconjugado (ADC) dirigido a HER2 y es el producto líder de la cartera de oncología de ADC de Daiichi Sankyo, así como el programa más avanzado de la plataforma científica de ADC de AstraZeneca.

Los ADC son medicamentos dirigidos contra el cáncer que distribuyen la quimioterapia citotóxica (“carga”) a las células tumorales mediante un enlazador acoplado a un anticuerpo monoclonal que se une a una diana específica expresada en las células tumorales. Diseñado utilizando la tecnología patentada DXd ADC de Daiichi Sankyo, ENHERTU está compuesto por un anticuerpo monoclonal dirigido a HER2 unido a un nuevo inhibidor de la topoisomerasa I (carga) mediante un enlazador formado por tetrapéptidos.

ENHERTU ha sido aprobado para su uso únicamente en EE.UU. y Japón. ENHERTU no ha sido aprobado en la UE ni en otros países fuera de Japón y Estados Unidos para ninguna indicación. Se considera un agente en investigación a nivel mundial para varias indicaciones.

Acerca del programa de desarrollo clínico de ENHERTU

Hay un amplio programa de desarrollo clínico de ENHERTU en curso en todo el mundo, que comprende seis ensayos clínicos pivotaes en los que se evalúa la eficacia y seguridad de ENHERTU en monoterapia en diversos tipos de tumores con alteración de HER2, incluyendo cáncer de mama, gástrico y de pulmón. Hay también estudios en curso en combinación con otros tratamientos antineoplásicos, tales como inmunoterapia.

Acerca de la colaboración entre Daiichi Sankyo y AstraZeneca

En marzo de 2019, Daiichi Sankyo y AstraZeneca establecieron un acuerdo de colaboración global para desarrollar y comercializar conjuntamente ENHERTU en todo el mundo, excepto en Japón, donde Daiichi Sankyo mantiene los derechos exclusivos. Daiichi Sankyo es responsable únicamente de la fabricación y el suministro.

Indicación para ENHERTU aprobada por la U.S. FDA

ENHERTU está compuesto por un anticuerpo dirigido a HER2 conjugado con un inhibidor de la topoisomerasa y está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama no resecable o metastásico HER2 positivo que han recibido dos o más terapias anti-HER2 previas en el entorno de la enfermedad metastásica.

Esta indicación ha recibido la aprobación acelerada basándose en la tasa de respuesta tumoral y la duración de la respuesta. La posterior aprobación de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en un estudio confirmatorio.

ADVERTENCIA: ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL y TOXICIDAD EMBRIOFETAL

- **Se ha notificado enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y neumonitis, incluidos casos de desenlace fatal, con el uso de ENHERTU. Se deben vigilar e investigar de inmediato los signos y síntomas, incluyendo tos, disnea, fiebre y otros síntomas respiratorios nuevos o progresivos. La administración de ENHERTU se suspenderá permanentemente en todos los pacientes que presenten EPI/neumonitis de grado ≥ 2. Se debe advertir a los pacientes de este riesgo y de la necesidad de notificar los síntomas de inmediato.**
- **La exposición a ENHERTU durante el embarazo puede causar daño embriofetal. Se debe advertir a los pacientes de estos riesgos y de la necesidad de utilizar métodos**

anticonceptivos eficaces.

Contraindicaciones

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Enfermedad pulmonar intersticial/Neumonitis

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con ENHERTU desarrollen enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluyendo neumonitis, que puede ser grave, con riesgo para la vida o mortal. En los estudios clínicos, de las 234 pacientes con cáncer de mama no resecable o metastásico HER2 positivo tratadas con ENHERTU, el 9% manifestaron EPI. La EPI y/o neumonitis tuvieron desenlace fatal en el 2,6% de las pacientes tratadas con ENHERTU. La mediana del tiempo hasta el comienzo del primer episodio fue de 4,1 meses (rango: 1,2 a 8,3).

Se debe advertir a los pacientes que notifiquen inmediatamente los siguientes síntomas: tos, disnea, fiebre y/o cualquier otro síntoma respiratorio nuevo o progresivo. Se controlará a los pacientes para detectar signos y síntomas de EPI y se investigará de inmediato si hay evidencia de EPI. Si se sospecha EPI, evaluar a los pacientes mediante estudios radiológicos. Considerar la consulta con un neumólogo. En caso de EPI/neumonitis asintomática (grado 1), interrumpir la administración de ENHERTU hasta que remita a grado 0; después, si se resuelve en el transcurso de ≤ 28 días desde la fecha de comienzo, mantener la dosis. Si se resuelve en >28 días a partir de la fecha del comienzo, reducir la dosis un nivel. Considerar un tratamiento con corticosteroides (p.ej., $20,5$ mg/kg de prednisolona o equivalente) en cuanto exista sospecha de EPI/neumonitis. En caso de EPI/neumonitis sintomática (grado ≥ 2), suspender permanentemente la administración de ENHERTU. Instaurar de inmediato un tratamiento con corticosteroides (p. ej., 1 mg/kg de prednisolona o equivalente) tan pronto se sospeche EPI/neumonitis. Cuando se observe mejoría, reducir gradualmente la dosis de corticosteroides (p. ej., durante 4 semanas).

Neutropenia

Los pacientes tratados con ENHERTU pueden presentar neutropenia grave, incluyendo neutropenia febril. En las 234 pacientes con cáncer de mama no resecable o metastásico HER2 positivo que recibieron ENHERTU, se notificó una disminución del recuento de neutrófilos en el 30% de las pacientes, que fue de grado 3 o 4 en el 16% de los casos. La mediana del tiempo hasta el comienzo del primer episodio fue de 1,4 meses (rango: 0,3 a 18,2). Se notificó neutropenia febril en el 1,7% de las pacientes.

Se realizará un hemograma completo antes de iniciar el tratamiento con ENHERTU y también antes de administrar cada dosis y cuando esté indicado clínicamente. En función de la gravedad de la neutropenia, puede que sea necesario interrumpir la administración o reducir la dosis de ENHERTU. En caso de neutropenia de grado 3 (recuento absoluto de neutrófilos [RAN] $<1,0$ a $0,5 \times 10^9/l$) interrumpir la administración de ENHERTU hasta que remita a grado ≥ 2 , después mantener la dosis. Para la neutropenia de grado 4 (RAN $<0,5 \times 10^9/l$) interrumpir la administración de ENHERTU hasta que remita a grado ≥ 2 . Reducir la dosis un nivel. En caso de neutropenia febril (RAN $<1,0 \times 10^9/l$ y fiebre $>38,3^\circ\text{C}$ o fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$ mantenida durante más de 1 hora), interrumpir la administración de ENHERTU hasta su resolución. Reducir la dosis un nivel.

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con ENHERTU pueden tener mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda. Se ha observado disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con las terapias anti-HER2, incluyendo ENHERTU. En las 234 pacientes con cáncer de mama no resecable o metastásico HER2 positivo que recibieron ENHERTU, se notificaron dos casos (0,9%) de disminución asintomática de FEVI. El efecto del tratamiento con ENHERTU no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de cardiopatías clínicamente significativas o FEVI <50% antes del inicio del tratamiento.

Evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con ENHERTU y a intervalos regulares durante el tratamiento, cuando esté indicado clínicamente. Interrumpir el tratamiento para controlar la disminución de la FEVI. Suspender permanentemente la administración de ENHERTU si la FEVI es <40% o se confirma una reducción absoluta >20% respecto al valor basal. Si la FEVI es >45% y hay una reducción absoluta del 10-20% respecto al valor basal, continuar administrando ENHERTU. Si la FEVI es del 40-45% y la reducción absoluta respecto al valor basal es <10%, continuar administrando ENHERTU y repetir la evaluación de la FEVI en el transcurso de 3 semanas. Si la FEVI es del 40-45% y la reducción absoluta respecto al valor basal es del 10-20%, interrumpir la administración de ENHERTU y repetir la evaluación de la FEVI en el transcurso de 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado a un valor en el rango del 10% respecto al basal, suspender permanentemente la administración de ENHERTU. Si la FEVI se recupera a valores en el rango del 10% respecto al basal, reanudar el tratamiento con ENHERTU a la misma dosis. Cuando la FEVI sea <40% o la reducción absoluta respecto al valor basal sea >20%, interrumpir la administración de ENHERTU y repetir la evaluación de la FEVI en el transcurso de 3 semanas. Si la FEVI es <40% o se confirma una reducción absoluta >20% respecto al valor basal, suspender permanentemente la administración de ENHERTU. La administración de ENHERTU se suspenderá permanentemente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva sintomática.

Toxicidad embrifetal

ENHERTU puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe advertir a las pacientes de los riesgos potenciales para el feto. Se verificará la posibilidad de embarazo en las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con ENHERTU. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y como mínimo hasta 7 meses después de la administración de la última dosis de ENHERTU. Se debe advertir a los pacientes varones con pareja femenina en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ENHERTU y como mínimo hasta 4 meses después de la administración de la última dosis de ENHERTU.

Reacciones adversas

La seguridad de ENHERTU se evaluó en un análisis combinado de 234 pacientes con cáncer de mama no resecable o metastásico HER2 positivo que recibieron al menos una dosis de ENHERTU (5,4 mg/kg) en los estudios DESTINY-Breast01 y DS8201-A-J101. ENHERTU se administró en infusión intravenosa una vez cada tres semanas. La mediana de duración del tratamiento fue de 7 meses (rango: 0,7 a 31).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 20% de las pacientes que recibieron ENHERTU. Las reacciones adversas graves observadas en >1% de las pacientes que recibieron ENHERTU fueron enfermedad pulmonar intersticial, neumonía, vómitos, náuseas, celulitis, hipopotasemia y obstrucción intestinal. Las reacciones adversas tuvieron desenlace fatal en el 4,3% de las pacientes e incluyeron enfermedad pulmonar intersticial en el 2,6% de los casos. Se observaron las reacciones siguientes en el 0,4% de las pacientes: insuficiencia hepática aguda/lesión renal aguda, deterioro general de la salud física, neumonía y shock hemorrágico (cada una en una paciente).

El tratamiento con ENHERTU se suspendió permanentemente en el 9% de las pacientes y la EPI fue el motivo en el 6% de estos casos. Las reacciones adversas requirieron la interrupción del tratamiento en el 33% de las pacientes tratadas con ENHERTU. Las reacciones adversas más frecuentes (>2%) asociadas

con la interrupción del tratamiento fueron neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, infecciones de vías respiratorias altas, cansancio, náuseas y EPI. Fue necesario reducir la dosis en el 18% de las pacientes tratadas con ENHERTU. Las reacciones adversas más frecuentes (>2%) asociadas con la reducción de la dosis fueron cansancio, náuseas y neutropenia.

Las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia ≥20%) fueron náuseas (79%), cansancio (59%), vómitos (47%), alopecia (46%), estreñimiento (35%), disminución del apetito (32%), anemia (31%), neutropenia (29%), diarrea (29%), leucopenia (22%), tos (20%) y trombocitopenia (20%).

Uso en poblaciones específicas

- **Embarazo:** ENHERTU puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe advertir a las pacientes de los riesgos potenciales para el feto. Hay consideraciones clínicas para el uso de ENHERTU en mujeres embarazadas o en aquellas que se queden embarazadas en los 7 meses siguientes a la administración de la última dosis de ENHERTU.
- **Lactancia:** No hay datos relativos a la presencia de ENHERTU en la leche materna humana, los efectos sobre el lactante o la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en el lactante, se debe advertir a las mujeres que eviten la lactancia durante el tratamiento con ENHERTU y hasta 7 meses después de la administración de la última dosis.
- **Mujeres y varones en edad fértil:** Pruebas de embarazo: Verificar la posibilidad de embarazo en las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con ENHERTU. Medidas anticonceptivas: *Mujeres:* ENHERTU puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ENHERTU y como mínimo hasta 7 meses después de la administración de la última dosis. *Varones:* Se debe advertir a los pacientes varones con pareja femenina en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ENHERTU y como mínimo hasta 4 meses después de la administración de la última dosis. Infertilidad: ENHERTU puede deteriorar la función reproductora y la fertilidad en varones.
- **Uso en pacientes pediátricos:** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ENHERTU en pacientes pediátricos.
- **Uso en pacientes de edad avanzada:** De las 234 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratadas con ENHERTU (5,4 mg/kg), el 26% tenían ≥65 años y el 5% ≥75 años. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre las pacientes de ≥65 años comparado con las más jóvenes. Se observó una mayor incidencia de reacciones adversas de grado 3-4 en las pacientes de ≥65 años (53%) comparado con las más jóvenes (42%).
- **Insuficiencia hepática:** En las pacientes con insuficiencia hepática moderada debido potencialmente a una mayor exposición, se vigilará estrechamente el riesgo del aumento de la toxicidad relacionada con el inhibidor de la topoisomerasa.

Para la notificación de **SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**, contactar con Daiichi Sankyo, Inc. (1-877-437-7763), la FDA (1-800-FDA-1088) o fda.gov/medwatch.

Ver la [ficha](#) técnica completa adjunta, incluido el recuadro de ADVERTENCIA, y la [guía](#) de medicación.

Acerca de Daiichi Sankyo

El grupo Daiichi Sankyo se dedica a la creación y el suministro de medicamentos innovadores para mejorar los tratamientos de referencia y abordar las necesidades médicas diversificadas y no cubiertas de los pacientes a nivel mundial, aprovechando nuestra ciencia y tecnología de clase mundial. Con más de 100 años de experiencia científica y presencia en más de 20 países, Daiichi Sankyo y sus 15.000 empleados en todo el mundo aprovechan un rico legado de innovación y un sólido pipeline de nuevos medicamentos prometedores para ayudar a las personas. Además de contar con una sólida cartera de medicamentos para enfermedades cardiovasculares, según el objetivo de la Visión 2025 del Grupo de llegar a ser “una compañía farmacéutica innovadora global con ventaja competitiva en oncología”, Daiichi Sankyo se centra principalmente en aportar nuevas terapias en oncología, así como en otras áreas de investigación centradas en enfermedades raras y trastornos autoinmunes. Para obtener más información, visite: www.daiichisankyo.com.

Contactos medios comunicación:

Global/EE,UU: Jennifer Brennan Daiichi Sankyo, Inc. jbrennan2@dsi.com +1 908 992 6631 (oficina) +1 201 709 9309 (móvil)	Japan: Masashi Kawase Daiichi Sankyo, Co., Ltd kawase.masashi.a2@daiichisankyo.co.jp +81 3 6225 1126 (oficina)
Contacto relaciones con inversores: DaiichiSankyoIR@daiichisankyo.co.jp	

ENHERTU® es una marca registrada de Daiichi Sankyo Company, Ltd.