

ENHERTU® mejoró significativamente la tasa de respuesta tumoral y la supervivencia en pacientes con cáncer gástrico metastásico HER2 positivo en el ensayo clínico pivotal de fase II DESTINY-Gastric01

- Esta es la primera terapia dirigida a HER2 que muestra una mejora en la supervivencia global en cáncer gástrico metastásico previamente tratado, con una reducción del 41% del riesgo de muerte respecto a la quimioterapia
- ENHERTU recibió recientemente en EE.UU. la designación de Breakthrough Therapy (terapia innovadora) en este entorno

Madrid - (29 de mayo de 2020) – Los resultados positivos detallados del ensayo clínico pivotal de fase II aleatorizado, controlado [DESTINY-Gastric01](#) de ENHERTU® (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) de Daiichi Sankyo Company, Limited (en adelante, Daiichi Sankyo) y AstraZeneca, demostraron una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante en la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la supervivencia global (SG), principal variable de valoración secundaria, respecto a la quimioterapia.

El ensayo evaluó a pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica no resecable o metastásico HER2 positivo, que habían manifestado progresión de la enfermedad tras dos o más regímenes de tratamiento previos, incluidos trastuzumab y quimioterapia. Estos resultados se presentaron hoy en el transcurso del programa científico virtual en el encuentro de la American Society of Clinical Oncology de 2020 (#ASCO20) y se publicaron simultáneamente online en [The New England Journal of Medicine](#).

El cáncer gástrico es la tercera causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo, con una tasa de supervivencia a cinco años del cinco por ciento para la enfermedad metastásica¹. Aproximadamente uno de cada cinco cánceres gástricos se consideran HER2 positivos²

La tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada, también llamada tasa de respuesta tumoral y evaluada por un comité de revisión central independiente, era del 42,9% con ENHERTU en monoterapia (6,4 mg/kg) ($p < 0,0001$; IC: 33,8-52,3) frente al 12,5% con la quimioterapia elegida por el investigador (paclitaxel o irinotecan). Se observaron diez respuestas completas (RC) y 41 respuestas parciales en pacientes tratados con ENHERTU frente a ninguna respuesta completa y siete respuestas parciales en pacientes tratados con quimioterapia.

Se observó una reducción del 41% del riesgo de muerte en los pacientes tratados con ENHERTU, en comparación con los que recibieron quimioterapia (basado en un hazard ratio [HR] de 0,59; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,39-0,88; $p = 0,0097$) en un análisis intermedio preespecificado de esta variable de valoración secundaria de interés. La mediana de supervivencia global (SG) alcanzada con ENHERTU era de 12,5 meses frente a 8,4 meses con la quimioterapia. La tasa de SG estimada a un año era del 52,1% con ENHERTU y 28,9% en el grupo de quimioterapia.

El perfil de seguridad y tolerabilidad de ENHERTU en el estudio DESTINY-Gastric01 fue consecuente con el observado en el estudio de fase I en cáncer gástrico y en los ensayos clínicos de ENHERTU notificados previamente. Los eventos adversos más frecuentes de grado ≥ 3 originados durante el tratamiento fueron disminución del recuento de neutrófilos (51,2%), anemia (37,6%), leucopenia (20,8%) y pérdida de apetito (16,8%). Hubo 12 casos (9,6%) confirmados de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y neumonitis relacionadas con el tratamiento, que fueron determinados por un comité de revisión independiente. La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2, dos fueron de grado 3, uno de grado 4 y no hubo grado 5 (muertes relacionadas con EPI).

“Una vez que los pacientes con cáncer gástrico metastásico HER2 positivo progresan tras un tratamiento inicial con una terapia anti-HER2, las opciones de tratamiento son limitadas y no hay terapias dirigidas a

HER2 aprobadas” manifestó Kohei Shitara, MD, Chief of Department of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japón e investigador principal del estudio de fase II DESTINY-Gastric01. “Basándose en los resultados convincentes del estudio DESTINY-Gastric0, ENHERTU tiene el potencial de convertirse en un nuevo tratamiento de referencia para estos pacientes.”

ENHERTU mostró una tasa de control de la enfermedad (TCE) confirmada del 85,7% (IC: 78,1-91,5) frente al 62,5% (IC: 48,5-75,1) y una mediana de duración de la respuesta (DR) confirmada de 11,3 meses (IC: 5,6-NE) frente a 3,9 meses (IC: 3,9-4,9) en comparación con la quimioterapia.

“ENHERTU es la primera terapia dirigida a HER2 que ha mostrado una mejora en la supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico metastásico HER2 positivo tratados previamente,” manifestó Antoine Yver, MD, MSc, Executive Vice President and Global Head, Oncology Research and Development de Daiichi Sankyo. “Estos datos son sumamente prometedores, puesto que para los pacientes con cáncer gástrico avanzado las opciones terapéuticas son limitadas una vez que se produce recurrencia y en estos casos nos enfrentamos a tasas de mortalidad notablemente altas. Estamos trabajando con las autoridades reguladoras para conseguir que ENHERTU llegue lo antes posible a los pacientes con cáncer gástrico metastásico.”

“En el estudio DESTINY-Gastric01, la tasa de respuesta a ENHERTU fue más del triple que con quimioterapia. Además, más de la mitad de los pacientes tratados con ENHERTU continuaban vivos al cabo de un año, frente a menos de la tercera parte de los que recibieron quimioterapia,” manifestó el Dr. José Baselga, Executive Vice President, R&D Oncology de AstraZeneca. “Además de los impresionantes resultados que vimos en el cáncer de mama metastásico positivo de HER2 en DESTINY-Breast01, estos resultados en el cáncer gástrico ayudan a definir aún más el papel de ENHERTU para transformar los resultados clínicos de los pacientes en diversos tipos de tumores en los que se puede actuar específicamente contra HER2”.

Resumen de los resultados:ⁱ

Variable de eficacia	ENHERTU en monoterapia ⁱⁱ	Quimioterapia elegida por el investigador (Irinotecan o Paclitaxel)
	<i>n</i> =119	<i>n</i> =56
TRO confirmada (%) ^{iv} (IC 95%) ^{iii, iv, v}	42,9% (33,8-52,3; <i>p</i> <0,0001)	12,5% (5,2-24,1)
RC (%)	8,4%	0%
RP (%)	34,5%	12,5%
EE (%)	42,9%	50,0%
TCE confirmada (%) ^{vi} (IC 95%)	85,7% (78,1-91,5)	62,5% (48,5-75,1)
Mediana DR confirmada (meses) (IC 95%)	11,3 meses (5,6- NE)	3,9 meses (3,0-4,9)

RP, respuesta parcial; EE, enfermedad estable; PE, progresión de la enfermedad

ⁱ La fecha de corte de datos era el 8 de noviembre de 2019.

ⁱⁱ ENHERTU 6,4 mg/kg

ⁱⁱⁱ Evaluado por un comité de revisión central independiente.

^{iv} TRO es (RC+RP)

^vLa TRO confirmada representa las respuestas confirmadas por un estudio radiológico de seguimiento ?4 semanas después de la RC/RP inicial; la TRO no confirmada era la variable de valoración principal del estudio [51,3% (IC del 95%: 41,9-60,5) versus 14,3% (IC del 95%: 6,4-26,2); p <0,0001]. . La TRO confirmada y no confirmada fue evaluada por un comité de revisión central independiente.

^{vi} La TCE es (RC + RP + EE)

ENHERTU recibió recientemente una segunda designación de [Breakthrough Therapy](#) (BTD) en EE.UU. para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica no resecable o metastásico HER2 positivo que han recibido dos o más regímenes de tratamiento previos, incluido trastuzumab. Basándose en estos datos, se presentó al Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW) de Japón una solicitud para un nuevo fármaco suplementaria ([sNDA](#)) y será objeto de revisión expeditiva como medicamento con designación SAKIGAKE para esta indicación potencial.

Acerca de HER2

HER2 es una proteína promotora del crecimiento celular, miembro de la familia de receptores de tirosina quinasa, que está expresada en la superficie de muchos tipos de tumores, incluyendo cáncer de mama, gástrico, pulmón y colorrectal. En algunos tumores, la sobreexpresión de HER2 está relacionada con una alteración específica del gen HER2 que se conoce como amplificación y está asociada generalmente con enfermedad agresiva y un pronóstico más desfavorable.[\[1\]](#)

Acerca del cáncer gástrico

El cáncer gástrico (de estómago) es el quinto tipo de cáncer más frecuente en todo el mundo y la tercera causa principal de mortalidad por cáncer, con una tasa de supervivencia a cinco años del cinco por ciento para la enfermedad metastásica. En el año 2018 se notificaron aproximadamente un millón de casos nuevos y 783.000 muertes a causa de la enfermedad.[\[2\]](#)

Aproximadamente uno de cada cinco cánceres gástricos es HER2 positivo.[\[3\]](#) El cáncer gástrico se suele diagnosticar cuando se encuentra en un estadio avanzado, pero incluso cuando la enfermedad se diagnostica en estadios más tempranos, la tasa de supervivencia sigue siendo moderada.[\[4\]](#) El tratamiento de primera línea recomendado para el cáncer gástrico avanzado o metastásico HER2 positivo es la quimioterapia en combinación con trastuzumab, un agente anti-HER2 que ha demostrado mejorar los resultados clínicos cuando se añade a la quimioterapia.[\[5\]](#) En pacientes con cáncer gástrico que presentan progresión de la enfermedad con el tratamiento de primera línea, trastuzumab no ha demostrado beneficios adicionales y para estos casos no hay otras terapias dirigidas a HER2 aprobadas.⁵

Acerca del estudio DESTINY-Gastric01

El estudio [DESTINY-Gastric01](#) es un ensayo clínico pivotal de fase II multicéntrico, abierto, aleatorizado para evaluar la seguridad y eficacia de ENHERTU en un cohorte principal de 188 pacientes de Japón y Corea del Sur, con cáncer gástrico o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica avanzado con expresión de HER2 (definida como IHC3+ o IHC2+/ISH+) que han manifestado progresión de la enfermedad con dos o más regímenes de tratamiento previos que incluían una fluoropirimidina (5-FU), quimioterapia basada en platino y trastuzumab. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir ENHERTU o la quimioterapia elegida por el investigador (paclitaxel o irinotecan en monoterapia). Los pacientes fueron tratados con 6,4 mg/kg de ENHERTU una vez cada tres semanas o con quimioterapia.

La variable de valoración principal del estudio es la TRO, evaluada por un comité de revisión independiente. La TRO o tasa de respuesta tumoral, representa el porcentaje de pacientes cuya enfermedad disminuyó y/o desapareció. La supervivencia global era una variable secundaria de interés que se analizaba de manera jerárquica si la variable principal era estadísticamente significativa. Otras variables secundarias son la

supervivencia libre de progresión (SLP), duración de la respuesta (DR), tasa de control de la enfermedad (TCE) y TRO confirmada, evaluada en las respuestas confirmadas por un estudio radiológico de seguimiento realizado, como mínimo, 4 semanas después de la revisión central independiente inicial.

Acerca de ENHERTU

ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki solo en EE.UU.; trastuzumab deruxtecan fuera de EE.UU.) es un 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 (5,4 mg/kg) ha sido aprobado en EE.UU. y Japón 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, basándose en los resultados del estudio DESTINY-Breast01. 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. No se ha establecido la seguridad y la eficacia para el uso pretendido.

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.

En mayo de 2020, ENHERTU recibió la designación [BTB](#) por parte de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica no resecable o metastásico HER2 positivo que han recibido dos o más regímenes de tratamiento previos incluido trastuzumab y designación de medicamento huérfano para cáncer gástrico, incluido el de la unión gastroesofágica.. En marzo de 2018, ENHERTU recibió una designación SAKIGAKE para su uso potencial en la misma población de pacientes HER2 positivo y en abril de 2020 se presentó una [sNDA](#) al Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW) de Japón para su aprobación.

En mayo de 2020, ENHERTU recibió también una [BTB](#) para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores son portadores de una mutación HER2 y que han manifestado progresión de la enfermedad durante o después de una terapia basada en platino. ENHERTU recibió también una designación SAKIGAKE del MHLW de Japón para la misma población potencial de pacientes de CPNM.

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

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., ?0,5 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).

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).

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 $>38,3^\circ C$ o fiebre $\geq 38^\circ C$ 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 embriofetal

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 Cancer Enterprise

La misión de Daiichi Sankyo Cancer Enterprise es aprovechar nuestra ciencia innovadora de clase mundial e ir más allá del pensamiento tradicional para crear tratamientos que proporcionen resultados significativos para los pacientes con cáncer. Nos comprometemos a transformar la ciencia en valor para los pacientes y este sentido del deber transmite todo lo que hacemos. Afianzados por nuestra tecnología DXd de inmunoconjugados (ADC), nuestros potentes motores de investigación incluyen las áreas de biológicos, farmacología y otras modalidades y otros laboratorios de investigación en Japón, así como Plexikon Inc., nuestro centro de I + D orientado a la estructura de moléculas pequeñas en Berkeley, California. Para obtener más información, visite: www.DSCancerEnterprise.com.

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)	Japón: Masashi Kawase Daiichi Sankyo, Co., Ltd kawase.masashi.a2@daiichisankyo.co.jp +81 3 6225 1126 (oficina)
---	---

UE:

Lydia Worms

Daiichi Sankyo Europe GmbH

lydia.worms@daiichi-sankyo.eu

+49 (89) 7808751 (oficina)

+49 176 11780861 (móvil)

Contacto relaciones con inversores:

DaiichiSankyoIR@daiichisankyo.co.jp

Referencias

[1] Iqbal N, et al. [Mol Biol Int](#). 2014; 2014: 852748

[2] Bray F, et al. *CA: Cancer J Clin*. 2018;68:394-424

[3] American Cancer Society. About Stomach Cancer. [Targeted Therapies for Stomach Cancer](#). December 2017.

[4] Curea et al. [Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals](#). 2017;**32** (10).

[5] NCCN Guidelines® Gastric Cancer. Version 4.2019. December 20, 2019: MS-22-36.