

ENHERTU® redujo en un 72% el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte, comparado con trastuzumab emtansina (T-DM1) en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

- Los resultados sin precedentes del estudio de fase III DESTINY-Breast03 *head-to-head* presentados en el Simposio Presidencial de ESMO, corroboran el potencial de ENHERTU como el nuevo estándar de tratamiento para pacientes tratados previamente.
- Los datos del estudio de fase II DESTINY-Breast01 también presentados en ESMO mostraron una mediana de supervivencia global de 29,1 meses en pacientes HER2 positivo tras dos o más regímenes de tratamiento anti-HER2.

Tokyo, Munich y Basking Ridge, NJ – (20 septiembre 2021) – Los resultados positivos del estudio de fase III [DESTINY-Breast03](#) *head-to-head* indicaron que ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán), el anticuerpo conjugado (ADC, por sus siglas en inglés) dirigido a HER2, de la compañía Daiichi Sankyo Limited, (en adelante, Daiichi Sankyo) y AstraZeneca, mostraba una supervivencia libre de progresión (SLP) superior en comparación con trastuzumab emtansina (T-DM1), un ADC dirigido a HER2, actualmente aprobado para tratar pacientes con cáncer de mama HER2 positivo no resecable y/o metastásico tratados previamente con trastuzumab y un taxano. Los resultados se comunicaron el sábado 18 de septiembre en la primera *late breaking presentation* en el Simposio Presidencial de ESMO, en el congreso virtual de la European Society for Medical Oncology (#ESMO21) 2021.

En el análisis intermedio preespecificado del estudio DESTINY-Breast03, ENHERTU mostró un 72% de reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en comparación con T-DM1 (hazard ratio [HR]=0,28; IC 95%: 0,22–0,37; $p=7,8 \times 10^{-22}$). Tras 15,5 y 13,9 meses de seguimiento en los grupos de ENHERTU y T-DM1 respectivamente, no se alcanzó la mediana de SLP en los pacientes tratados con ENHERTU (IC 95%: 18,5-NE) en comparación con el grupo T-DM1, que fue de 6,8 meses (IC 95%: 5,6-8,2), de acuerdo con la evaluación ciega realizada por un comité de revisión central independiente (BICR, por sus siglas en inglés). En el análisis de la principal variable secundaria, la SLP evaluada por los investigadores, los pacientes tratados con ENHERTU presentaron una mejoría de la SLP de 25,1 meses (IC 95%: 22,1-NE), tres veces más en comparación con el grupo de T-DM1, donde fue de 7,2 meses (IC 95%: 6,8-8,3) (HR=0,26; IC 95%: 0,20-0,35; $p=6,5 \times 10^{-24}$). Se observó un beneficio consistente en la SLP en los subgrupos principales de pacientes tratados con ENHERTU, incluidos los que presentaban antecedentes de metástasis cerebrales estables.

Se observó una fuerte tendencia hacia una mejoría de la SG a 12 meses con ENHERTU (HR=0.56; IC 0.36-0.86; $p=0,007172$), sin embargo este análisis todavía no es maduro ni estadísticamente significativo. Casi todos los pacientes tratados con ENHERTU continuaban vivos al cabo de un año (94.1% (95% IC: 90.3-96.4) comparado con el 85,9% en el grupo de pacientes tratados con T-DM1 (IC 95%: 80,9-89,7).

La tasa de respuesta objetiva (TRO) confirmada fue más del doble en el grupo de ENHERTU en comparación con el de T-DM1 [(79,7%; $n=208$; IC 95%: 74,3-84,4) frente al 34,2% ($n=90$; IC 95%: 28,5-40,3; $p>0,00001$)]. Se observaron 42 (16,1%) respuestas completas (RC) y 166 (63,6%) respuestas parciales (RP) en los pacientes tratados con ENHERTU, en comparación con 23 (8,7%) RC y 67 (25,5%) RP en los pacientes que recibieron T-DM1.

El perfil de seguridad de los acontecimientos adversos más frecuentes de ENHERTU observados en el estudio DESTINY-Breast03 fue consistente con el de los ensayos clínicos previos, sin que se identificasen nuevos problemas de seguridad. Los acontecimientos adversos de grado ≥ 3 más frecuentes desarrollados durante el tratamiento, relacionados con el fármaco y que se observaron en el grupo de ENHERTU fueron neutropenia (19,1%), trombocitopenia (7,0%), leucopenia (6,6%), náuseas (6,6%), anemia (5,8%), fatiga

(5,1%), vómitos (1,6%), ALT elevada (1,6%), pérdida de apetito (1,2%), elevación de AST (0,8%), diarrea (0,4%) y alopecia (0,4%). En general, el 10,5% de los pacientes manifestaron enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis confirmadas, que estaban relacionadas con el tratamiento de acuerdo con la determinación de un comité de adjudicación independiente. La mayoría de los acontecimientos de EPI (9,7%) fueron principalmente de grado bajo (grado 1 (2,7%) o grado 2 (7,0%)) y se notificaron dos acontecimientos de grado 3 (0,8%). No hubo acontecimientos de EPI o neumonitis de grado 4 o 5.

“Los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico previamente tratados presentan generalmente progresión de la enfermedad en menos de un año con los tratamientos disponibles dirigidos a HER2, como T-DM1,” manifestó el Dr. Javier Cortés, MD, PhD, Fundador y director del International Breast Cancer Center (IBCC), Barcelona, España. “El elevado y consistente beneficio observado en todas las variables de eficacia y subgrupos claves de pacientes que recibieron ENHERTU en el estudio DESTINY-Breast03 es destacable y apoyan el potencial de ENHERTU para llegar a ser el nuevo estándar de tratamiento para los pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que han sido tratados previamente.”

“Los datos preliminares de supervivencia, que evaluaron ENHERTU frente a otro ADC dirigido a HER2, mostraron que casi todos los pacientes tratados con ENHERTU continuaban vivos al cabo de un año, lo que es un indicador positivo del potencial de este medicamento para transformar el tratamiento de los pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo,” señaló el Dr. Ken Takeshita, MD, Global Head, R&D de Daiichi Sankyo. “Estos datos constituirán la base de nuestras negociaciones con las autoridades sanitarias mundiales para potenciar que ENHERTU llegue lo antes posible a los pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo tratados previamente, como una opción de tratamiento más eficaz.”

“Los resultados del sábado 18 de septiembre son revolucionarios; ENHERTU triplicó la tasa de supervivencia libre de progresión evaluada por los investigadores y proporcionó una tasa de control de la enfermedad superior al 95%, comparado con la alcanzada con T-DM1, que fue del 77%,” manifestó Susan Galbraith, MBBChir, PhD, Executive Vice President, Oncology R&D de AstraZeneca. “Además, el perfil de seguridad fue alentador, sin que se observasen acontecimientos de enfermedad pulmonar intersticial de grado 4 o 5 en este ensayo. Estos datos sin precedentes representan un potencial cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo y demuestran además cómo ENHERTU puede aportar beneficios significativos para los pacientes y muestra el potencial de ENHERTU para transformar más vidas en escenarios de tratamientos más tempranos.”

Todos los pacientes del estudio DESTINY-Breast03 habían recibido al menos un tratamiento anticanceroso previo, que incluía trastuzumab (ENHERTU = 99,6%; T-DM1 = 99,6%), pertuzumab (ENHERTU = 62,1%; T-DM1 = 60,1%), un TKI anti-HER2 (ENHERTU = 16,1%; T-DM1 = 13,7%) u otros anticuerpos conjugados anti-HER2 o ADC (ENHERTU = 0,8%; T-DM1 = 1,1%). Al inicio del estudio, el 23,8% de los pacientes del grupo ENHERTU y el 19,8% de los pacientes del grupo T-DM1 presentaban metástasis cerebrales estables. Hasta la fecha de corte de datos del 21 de mayo de 2021, 132 pacientes continuaban recibiendo tratamiento con ENHERTU y 47 pacientes con T-DM1.

Resumen de los resultados del estudio DESTINY-Breast03

Variable de eficacia	ENHERTU (5,4 mg/kg) (n=261)	T-DM1 (3,6 mg/kg) (n=263)
Mediana SLP (meses) (IC 95%), según BICR ⁱ HR=0,28, IC 95%: 0,22 – 0,37 p=7,8 x 10 ⁻²²	NA (18,5-NE)	6,8 meses (5,6-8,2)

Mediana SLP (%) a 12 meses como punto temporal de referencia (IC 95%) ⁱⁱ	75,8% (69,8–80,7)	34,1% (27,7–40,5)
Mediana SLP (meses) (IC 95%), evaluada por el investigador ⁱ HR=0,26, IC 95%: 0,20 - 0,35 p= 6,5 x 10 ⁻²⁴	25,1 meses (22,1-NE)	7,2 meses (6,8-8,3)
Mediana SG (meses) (IC 95%)	NE	NE
SG a 12 meses como punto temporal de referencia (%) (IC 95%) HR=0,56, 95% CI: 0,36-0,86; p=0,007172 ⁱⁱⁱ	94,1% (90,3–96,4)	85,9% (80,9–89,7)
TRO confirmada (%) (IC 95%; p<0,0001) ^{ii, iv}	79,7% (74,3 – 84,4)	34,2% (28,5–40,3)
RC (%)	16,1% (n=42)	8,7% (n=23)
RP (%)	63,6% (n=166)	25,5% (n=67)
EE (%)	16,9% (n=44)	42,6% (n=112)
PE (%) (IC 95%)	1,1% (n=3)	17,5% (n=46)
TCE ^v	96,6% (n=252)	76,8% (n=202)

IC, intervalo de confianza; RC, respuesta completa; TCE, tasa de control de la enfermedad; NE, no estimable; NA, no alcanzado; TRO, tasa de respuesta objetiva; SG, supervivencia global; PE, progresión de la enfermedad; SLP, supervivencia libre de progresión; RP, respuesta parcial; EE, estabilización de la enfermedad

ⁱ La mediana de seguimiento de la SLP con ENHERTU fue de 15,5 meses (rango, 15,1-16,6) y con T-DM1 de 13,9 meses (rango, 11,8-15,1)

ⁱⁱ De acuerdo con la evaluación del BICR

ⁱⁱⁱ No estadísticamente significativo

^{iv} La TRO es (RC + RP)

^v La TCE es (RC+RP+EE)

Resultados actualizados del estudio DESTINY-Breast01

Los resultados actualizados del ensayo clínico pivotal de fase II DESTINY-Breast01 se presentaron también en ESMO e indicaron que ENHERTU (5,4 mg/kg) continúa demostrando una eficacia y respuestas duraderas excelentes en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo tras dos o más regímenes previos de tratamiento anti-HER2. Con una mediana de duración de seguimiento de 26,5 meses, se observó un aumento continuado de la respuesta en pacientes tratados con ENHERTU con una TRO actualizada del 62,0% (n=114; IC 95%: 54,4-69,0), incluida una RC adicional (7,1%). Se observó también una mediana de duración de respuesta (mDR) de 18,2 meses (IC:95%: 15,0-NE). La mediana de SLP era de 19,4 meses (IC 95%: 14,1-25,0). En un análisis exploratorio de la SG, con una mediana de seguimiento de 31,1 meses (IC 95%: 30,7-32,0) que se realizó con datos más maduros (52%), la mediana de la SG actualizada fue de 29,1 meses (IC 95%, 24,6-36,1).

El perfil de seguridad general de ENHERTU en el estudio DESTINY-Breast01 sigue siendo consistente con el observado previamente. Desde la fecha de corte de datos del 26 de marzo de 2021, hubo un nuevo caso de EPI o neumonitis relacionada con el tratamiento, determinado por el comité de adjudicación

independiente.

Acerca del estudio DESTINY-Breast03

El estudio DESTINY-Breast03 es un ensayo clínico pivotal de fase III, global, *head-to-head*, aleatorizado, abierto, en el que se evalúa la seguridad y eficacia de ENHERTU (5,4 mg/kg) comparado con T-DM1 en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo no resecable y/o metastásico tratados previamente con trastuzumab y un taxano. La variable principal de eficacia del estudio DESTINY-Breast03 es la SLP basada en BIRC. Las variables secundarias de eficacia incluyen SG, TRO, DR, tasa de beneficio clínico, SLP basada en la evaluación del investigador y seguridad.

En el estudio DESTINY-Breast03 se incluyeron 524 pacientes en diversos centros de Asia, Europa, Norteamérica, Oceanía y Sudamérica. Para obtener más información sobre el estudio, visite [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

Acerca del estudio DESTINY-Breast01

El estudio DESTINY-Breast01 es un ensayo clínico pivotal de fase II, global, abierto, con un solo brazo y de dos partes, en el que se evalúa la seguridad y eficacia de ENHERTU en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo no resecable y/o metastásico tratados previamente con T-DM1. La variable principal del estudio es la TRO, determinada por un comité de revisión central independiente. Las variables secundarias incluyen la DR, tasa de control de la enfermedad, tasa de beneficio clínico, SLP, SG y seguridad.

En el estudio DESTINY-Breast01 se han incluido 253 pacientes en diversos centros de Asia, Europa y Norteamérica. Para obtener más información sobre el ensayo, visite [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Acerca del cáncer de mama HER2 positivo

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente y una de las causas principales de mortalidad relacionada con cáncer en todo el mundo.^[1] En el año 2020 se diagnosticaron más de dos millones de casos de cáncer de mama, causando casi 685.000 muertes en todo el mundo.¹ Aproximadamente uno de cada cinco casos de cáncer de mama se considera HER2 positivo.^[2]

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 el cáncer de mama, gástrico, pulmón y colorrectal.^[3] La sobreexpresión de la proteína HER2 puede ser debida a la amplificación del gen HER2 y está asociada generalmente con enfermedad agresiva y un pronóstico desfavorable en cáncer de mama.^[4]

A pesar del tratamiento inicial con trastuzumab y un taxano, los pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo manifiestan con frecuencia progresión de la enfermedad.^[5] Son necesarias opciones más eficaces para retrasar aún más la progresión de la enfermedad y prolongar la supervivencia.^{3, [6] [7]}

Acerca de ENHERTU

ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán; fam-trastuzumab deruxtecán-nxki solo en EE.UU.) es un ADC dirigido a HER2. Diseñado utilizando la tecnología DXd ADC propiedad de Daiichi Sankyo, ENHERTU es el ADC principal de la cartera de oncología de Daiichi Sankyo, así como el programa más avanzado de la plataforma científica de ADC de AstraZeneca. ENHERTU está compuesto por un anticuerpo monoclonal dirigido a HER2 acoplado a un inhibidor de la topoisomerasa I (carga), un derivado de exatecán, mediante un enlazador escindible estable formado por tetrapéptidos.

ENHERTU (5,4 mg/kg) está aprobado en Canadá, la Unión Europea, Israel, Japón, Reino Unido y EE.UU. para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo no resecable o metastásico que han recibido dos o más terapias anti-HER2 previas en el contexto de la enfermedad metastásica,

basándose en los resultados del estudio [DESTINY-Breast01](#).

ENHERTU (6,4 mg/kg) está aprobado también en Israel, Japón y EE.UU. para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2 positivo localmente avanzado o metastásico, que han recibido un régimen previo que contenía trastuzumab, basándose en los resultados del estudio [DESTINY-Gastric01](#).

ENHERTU está aprobado en Europa. Para obtener más información consúltese la [ficha técnica completa](#).

Adicionalmente se han presentado en ESMO 2021 resultados de Enhertu pertenecientes a los estudios en cáncer pulmón (DESTINY-Lung01), cáncer gástrico (DESTINY-Gastric01) y de otras 2 moléculas del pipeline: datopotamab deruxtecán y DS-7300:

ENHERTU® demostró una respuesta antitumoral sólida y duradera del 54,9% en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico con mutación de HER2

- Ésta es la primera terapia dirigida a HER2 en demostrar una potente respuesta antitumoral en esta población de pacientes.
- Los datos de la cohorte de pacientes con mutación *HER2* del estudio clínico pivotal de fase II DESTINY-Lung01 se han presentado en ESMO y publicado *The New England Journal of Medicine*.

ENHERTU® demostró una respuesta clínicamente significativa y duradera en pacientes con cáncer gástrico avanzado HER2 positivo en el estudio de fase II DESTINY-Gastric02

- Primer estudio de ENHERTU en población occidental con cáncer gástrico.
- Resultados de eficacia y seguridad consistentes con el ensayo pivotal DESTINY-Gastric01 respaldarán las negociaciones en curso con las autoridades sanitarias mundiales.

Datopotamab deruxtecán muestra respuesta tumoral alentadora en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con alteraciones genómicas accionables.

- Se presentó el sub-análisis del ensayo de fase 1 TROPION-PanTumor01 de datopotamab deruxtecán en *late-breaking Mini Oral presentation* en ESMO.
- El ensayo en cáncer de pulmón de fase 2 TROPION-Lung05 está actualmente reclutando pacientes para ampliar la evaluación de seguridad y eficacia de datopotamab deruxtecán en esta población de pacientes.

En cuanto a los datos de DS-7300 presentados en ESMO, destacamos que muestran una actividad clínica preliminar prometedora en pacientes con tumores sólidos avanzados.

- Los resultados de la parte de escalada de dosis de este primer estudio de fase I/II en humanos de DS-7300, el cuarto DXd ADC de Daiichi Sankyo en fase de desarrollo clínico, se destacaron en la sesión Preferred Paper de ESMO.
- En la parte de expansión de dosis se incluirán tres cohortes de pacientes con cáncer de pulmón microcítico metastásico, carcinoma epidermoide de esófago y cáncer de próstata resistente a castración, con objeto de evaluar de forma más completa la seguridad y eficacia de DS-7300.

Acerca del programa de desarrollo clínico de ENHERTU

Se está llevando a cabo un amplio programa de desarrollo global para evaluar la eficacia y seguridad de ENHERTU en monoterapia en diversos tumores en los que HER2 es una diana accionable, incluidos cáncer de mama, gástrico, pulmón y colorrectal. Hay también estudios en curso en combinación con otros tratamientos antineoplásicos, tales como inmunoterapia.

En el informe [Clinical Cancer Advances 2021](#), ENHERTU fue destacado como uno de los dos avances significativos en el "ASCO Clinical Advance of the Year: Molecular Profiling Driving Progress in GI

Cancers,” basándose en los datos de los estudios [DESTINY-Gastric01](#) y [DESTINY-CRC01](#), así como uno de los avances del año en terapia dirigida para cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), basándose en los resultados intermedios de la cohorte con mutaciones de *HER2* del estudio [DESTINY-Lung01](#).

En mayo de 2020, ENHERTU recibió la [Breakthrough Therapy Designation](#) (designación de terapia innovadora) en EE.UU. para el tratamiento de pacientes con CPNM metastásico cuyos tumores son portadores de la mutación *HER2* y que han manifestado progresión de la enfermedad durante o después de una terapia basada en platino.

Acerca de la colaboración entre Daiichi Sankyo y AstraZeneca

Daiichi Sankyo y AstraZeneca establecieron un acuerdo de colaboración global para desarrollar y comercializar conjuntamente ENHERTU ([marzo de 2019](#)) y datopotamab deruxtecán ([Dato-DXd](#)), excepto en Japón, donde Daiichi Sankyo mantiene los derechos exclusivos de cada ADC. Daiichi Sankyo es responsable de la fabricación y el suministro de ENHERTU y datopotamab deruxtecán.

Acerca de Daiichi Sankyo Oncology

El portfolio de oncología de Daiichi Sankyo está impulsado por nuestro equipo de científicos de clase mundial que van más allá del pensamiento tradicional para crear medicamentos transformadores para las personas con cáncer. Afianzados por nuestra tecnología DXd de inmunoconjugados (ADC), nuestros motores de investigación incluyen las áreas de biológicos, química medicinal y otras modalidades y laboratorios de investigación en Japón, así como [Plexxikon Inc.](#), nuestro centro de I + D orientado a la estructura de moléculas pequeñas en EE.UU. Trabajamos asimismo con destacados colaboradores académicos y de negocios para seguir avanzando en el conocimiento del cáncer al mismo tiempo que Daiichi Sankyo lo hace para conseguir nuestro ambicioso objetivo de llegar a ser un líder mundial en oncología en 2025.

Acerca de Daiichi Sankyo

Daiichi Sankyo se dedica al desarrollo de nuevas modalidades e innovadores medicamentos aprovechando nuestra ciencia y tecnología de más alto nivel para nuestro propósito de "contribuir a la mejora de la calidad de vida en todo el mundo". Además de nuestra cartera actual de medicamentos para el cáncer y enfermedades cardiovasculares, Daiichi Sankyo se centra principalmente en el desarrollo de terapias novedosas para personas con cáncer y otras enfermedades con grandes necesidades médicas no cubiertas. Con más de 100 años de experiencia científica y presencia en más de 20 países, Daiichi Sankyo y sus 16.000 empleados en todo el mundo se basan en un rico legado de innovación para hacer realidad nuestra Visión 2030 de convertirnos en una "Compañía Mundial Innovadora en el ámbito de la Salud que contribuye al Desarrollo Sostenible de la Sociedad".

Para obtener más información, visite www.daiichi-sankyo.es

Contactos medios comunicación:

Daiichi Sankyo:

Sara Jurdado

Sara.jurdado@daiichi-sankyo.es

+34678686072

Apple Tree:

Fiamma Badoglio

fb@homeatc.com

Cristina Sánchez

cs@homeatc.com

913190515 / 651324199

Sara Jurdado

Sara.jurdado@daiichi-sankyo.es

+34678686072

Apple Tree:

Fiamma Badoglio

fb@homeatc.com

Cristina Sánchez

cs@homeatc.com

913190515 / 651324199

Contacto

[DaiichiSa](#)

Referencias

- [1] Sung H, et al. [CA Cancer J Clin](#). 2021;10.3322/caac.21660.
- [2] Ahn S, et al. [J Pathol Transl Med](#). 2020; 54(1):34–44.
- [3] Iqbal N, et al. [Mol Biol Int](#). 2014;852748
- [4] Pillai R, et al. [Cancer](#). 2017;1;123(21):4099-4105.
- [5] Barok M, et al. [Breast Cancer Res](#). 2014;16(2):209.
- [6] Mounsey L, et al. [Clin Breast Cancer](#). 2018;18(1):29-37
- [7] Martínez-Sáez O, Prat A. [JCO Oncol Pract](#). 2021;10.1200/OP.21.00172.

La información de esta nota de prensa tiene un fin exclusivamente informativo no siendo en ningún caso de carácter promocional. Su divulgación en la prensa generalista se lleva a cabo al amparo del derecho a informar recogido en el anexo tercero del Código de Buenas Prácticas de Farmaindustria.