

FICHA TÉCNICA: INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

ENHERTU

Trastuzumab Deruxtecán

100 mg

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enhertu (trastuzumab deruxtecán) 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de trastuzumab deruxtecán. Tras la reconstitución, un vial de 5 mL de solución contiene 20 mg/mL de trastuzumab deruxtecán (ver sección 6.6).

Trastuzumab deruxtecán es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) que contiene un anticuerpo monoclonal (mAb) anti-HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) IgG1 (inmunoglobulina G1) humanizado con la misma secuencia de aminoácidos que trastuzumab, producido por células de mamífero (ovario de hámster chino), unido covalentemente a deruxtecán (DXd), un exatecano derivado y un inhibidor de la topoisomerasa I, a través de un enlazador escindible basado en un tetrapéptido. Aproximadamente 8 moléculas de deruxtecán se unen a cada molécula de anticuerpo.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama

Cáncer de mama HER2 positivo

Enhertu como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o irresecable que han recibido uno o más regímenes previos basados en anti-HER2.

Cáncer de mama HER2 bajo

Enhertu en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama de HER2 bajo irresecable o metastásico que han recibido quimioterapia previa en el contexto metastásico o que han desarrollado una recidiva de la enfermedad durante o en los 6 meses posteriores a la finalización de la quimioterapia adyuvante (ver sección 4.2).

Cáncer gástrico

Enhertu como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (GEJ) avanzados, que son HER2 positivo y que han recibido un régimen previo basado en trastuzumab.

4.2 Dosis y vía de administración

Enhertu debe ser recetado por un médico y administrado bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer. Para evitar errores con los medicamentos, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Enhertu (trastuzumab deruxtecán) y no trastuzumab o trastuzumab emtansine.

Enhertu no debe sustituirse por trastuzumab o trastuzumab emtansine.

Selección de pacientes

Cáncer de mama HER2 positivo

Los pacientes tratados con trastuzumab deruxtecán para el cáncer de mama deben tener un estado tumoral positivo para HER2 documentado, definido como una puntuación de 3+ por inmunohistoquímica (IHC) o una relación de ≥ 2.0 por hibridación *in situ* (ISH) o por hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) evaluado por un dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* (IVD) autorizado. Si no se dispone de un IVD autorizado, el estado de HER2 debe evaluarse mediante una prueba validada alternativa.

Cáncer de mama HER2 bajo

Los pacientes tratados con trastuzumab deruxtecán deben tener un estado tumoral bajo en HER2 documentado, definido como una puntuación de IHC 1+ o IHC 2+/ISH-, según lo evaluado por un dispositivo médico IVD autorizado. Si no se dispone de un IVD autorizado, el estado de HER2 debe evaluarse mediante una prueba validada alternativa (consulte la sección 5.1).

Cáncer gástrico

Los pacientes tratados con trastuzumab deruxtecán por cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica deben tener un estado tumoral HER2 positivo documentado, definido como una puntuación de 3+ por inmunohistoquímica (IHC) o una proporción de ≥ 2 por hibridación *in situ* (ISH) o por hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), evaluada por un dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* (IVD) autorizado. Si no se dispone de un IVD autorizado, el estado de HER2 debe evaluarse mediante una prueba validada alternativa.

Posología

Cáncer de mama

La dosis recomendada de Enhertu es de 5.4 mg/kg administrado como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cáncer gástrico

La dosis recomendada de Enhertu es de 6.4 mg/kg administrado como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis inicial debe administrarse como una perfusión intravenosa de 90 minutos. Si la perfusión anterior fue bien tolerada, las dosis posteriores de Enhertu pueden administrarse como perfusiones de 30 minutos.

La tasa de perfusión de Enhertu debe reducirse o interrumpirse si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la perfusión (ver sección 4.8). Enhertu debe interrumpirse de forma permanente en caso de reacciones severas a la perfusión.

Premedicación

Enhertu es emetogénico (ver sección 4.8), lo que incluye náuseas y/o vómitos tardíos. Antes de cada dosis de Enhertu, se debe premedicar a los pacientes con un régimen combinado de dos o tres medicamentos (p. ej., dexametasona con un antagonista del receptor 5-HT₃ y/o un antagonista del receptor NK1, así como otros medicamentos según se indique) para la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia.

Modificaciones de dosis

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Enhertu según las directrices proporcionadas en las Tablas 1 y 2.

La dosis de Enhertu no se debe volver a aumentar después de realizar una reducción de la dosis.

Tabla 1: Programa de reducción de dosis

Programa de reducción de dosis	Cáncer de mama	Cáncer gástrico
Dosis inicial recomendada	5.4 mg/kg	6.4 mg/kg
Reducción de la primera dosis	4.4 mg/kg	5.4 mg/kg
Reducción de la segunda dosis	3.2 mg/kg	4.4 mg/kg
Necesidad de una mayor reducción de la dosis	Suspender el tratamiento	Suspender el tratamiento

Tabla 2: Modificaciones de dosis por reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad	Modificación del tratamiento
Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/neumonitis	ILD asintomática/neumonitis (Grado 1)	Interrumpa Enhertu hasta que se resuelva a Grado 0, luego: <ul style="list-style-type: none"> • si se resuelve en 28 días o menos desde la fecha de inicio, mantenga la dosis. • si se resuelve en más de 28 días a partir de la fecha de inicio, reduzca la dosis un nivel (consulte la Tabla 1). • considerar el tratamiento con corticosteroides tan pronto como se sospeche de ILD/neumonitis (ver sección 4.4).
	ILD sintomática/neumonitis (Grado 2 o mayor)	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender permanentemente Enhertu. • Inicie inmediatamente el tratamiento con corticosteroides tan pronto como se sospeche de ILD/neumonitis (ver sección 4.4).
Neutropenia	Grado 3 (menos de $1.0-0.5 \times 10^9/L$)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa Enhertu hasta que se resuelva a Grado 2 o menos, luego mantenga la dosis.

Reacción adversa	Severidad	Modificación del tratamiento	
	Grado 4 (menos de $0.5 \times 10^9/L$)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa Enhertu hasta que se resuelva a Grado 2 o menos. • Reducir la dosis en un nivel (ver Tabla 1). 	
Neutropenia febril	Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $1.0 \times 10^9/L$ y temperatura superior a $38.3 \text{ }^\circ\text{C}$ o temperatura sostenida de $38 \text{ }^\circ\text{C}$ o superior durante más de una hora.	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa Enhertu hasta que se resuelva. • Reducir la dosis en un nivel (ver Tabla 1). 	
Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)	FEVI superior al 45% y una disminución absoluta desde el inicio es del 10% al 20%	• Continúe el tratamiento con Enhertu.	
	FEVI a 40% a 45%	Y la disminución absoluta desde la línea basal es inferior al 10%	<ul style="list-style-type: none"> • Continúe el tratamiento con Enhertu. • Repita la evaluación de FEVI dentro de las 3 semanas.
		Y la disminución absoluta desde la línea basal es del 10% al 20%	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa Enhertu. • Repita la evaluación de FEVI dentro de las 3 semanas. • Si la FEVI no se ha recuperado dentro del 10% desde la línea basal, suspenda permanentemente Enhertu. • Si la FEVI se recupera dentro del 10% desde la línea basal, reanude el tratamiento con Enhertu a la misma dosis.
	FEVI inferior menor al 40% o disminución absoluta desde la línea basal es superior al 20%		<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa Enhertu. • Repita la evaluación de FEVI dentro de las 3 semanas. • Si se confirma una FEVI de menos del 40% o una disminución absoluta desde el inicio de más del 20%, interrumpir permanentemente Enhertu
	Insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC)	• Suspender permanentemente Enhertu.	

Los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 5.0 (NCI-CTCAE v.5.0).

Dosis retrasada o perdida

Si se retrasa o se omite una dosis planificada, debe administrarse lo antes posible sin esperar hasta el próximo ciclo planificado. El programa de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre dosis. La perfusión debe administrarse a la dosis y velocidad que el paciente toleró en la perfusión más reciente.

Poblaciones especiales

Personas mayores o ancianos

No es necesario ajustar la dosis de Enhertu en pacientes de 65 años o más. Hay datos limitados disponibles en pacientes ≥ 75 años de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [CLcr] ≥ 60 y < 90 mL/min) o moderada (CLcr ≥ 30 y < 60 mL/min) (ver sección 5.2). No se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal terminal, ya que la insuficiencia renal severa fue un criterio de exclusión en los estudios clínicos. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se ha observado una mayor incidencia de ILD/neumonitis de grado 1 y 2 que conduce a un aumento en la suspensión del tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal moderada en línea basal que recibieron 6.4 mg/kg de Enhertu, se observó una mayor incidencia de reacciones adversas serias en comparación con aquellos con función renal normal. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa para detectar reacciones adversas, incluidas ILD/neumonitis (ver sección 4.4).

Deterioro hepático

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con bilirrubina total ≤ 1.5 veces el límite superior normal (ULN), independientemente del valor de aspartato transaminasa (AST). La necesidad potencial de ajuste de dosis en pacientes con bilirrubina total > 1.5 veces el ULN, independientemente del valor de AST, no puede determinarse debido a que los datos son limitados; por lo tanto, estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Enhertu en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración

Enhertu es para uso intravenoso. Debe ser reconstituido y diluido por un profesional de la salud y administrado como perfusión intravenosa. Enhertu no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Para evitar errores con los medicamentos, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Enhertu (trastuzumab deruxtecán) y no trastuzumab o trastuzumab emtansine.

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (ILD) y/o neumonitis con Enhertu (ver sección 4.8). Se han observado resultados fatales. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen inmediatamente tos, disnea, fiebre y/o cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de ILD/neumonitis. La evidencia de ILD/neumonitis debe investigarse con prontitud. Los pacientes con sospecha de ILD/neumonitis deben ser evaluados mediante imágenes radiográficas, preferiblemente una tomografía computarizada (CT). Se debe considerar la consulta con un neumólogo. Para ILD/neumonitis asintomática (Grado 1), considere el tratamiento con corticosteroides (p. ej., ≥ 0.5 mg/kg/día de prednisolona o equivalente). Enhertu debe suspenderse hasta la recuperación al Grado 0 y puede reanudarse de acuerdo con las instrucciones de la Tabla 2 (ver sección 4.2). Para ILD/neumonitis sintomática (Grado 2 o mayor), inicie de inmediato el tratamiento con corticosteroides (p. ej., ≥ 1 mg/kg/día de prednisolona o equivalente) y continúe durante al menos 14 días, seguido de una disminución gradual durante al menos 4 semanas. Enhertu debe interrumpirse de forma permanente en pacientes a los que se les diagnostica ILD/neumonitis sintomática (grado 2 o superior) (ver sección 4.2). Los pacientes con antecedentes de ILD/neumonitis o pacientes con insuficiencia renal moderada o severa pueden tener un mayor riesgo de desarrollar ILD/neumonitis y deben ser controlados cuidadosamente (ver sección 4.2).

Neutropenia

En los estudios clínicos de Enhertu se notificaron casos de neutropenia, incluida la neutropenia febril con desenlace mortal. Deben realizarse hemogramas completos antes de iniciar el tratamiento con Enhertu y antes de cada dosis, y según esté clínicamente indicado. Según la severidad de la neutropenia, Enhertu puede requerir la interrupción o reducción de la dosis (ver sección 4.2).

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Se ha observado una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con terapias anti-HER2. Se deben realizar pruebas de función cardíaca estándar (ecocardiograma o exploración MUGA [adquisición multiactivada]) para evaluar la FEVI antes de iniciar Enhertu y a intervalos regulares durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. La disminución de la FEVI debe controlarse mediante la interrupción del tratamiento. Enhertu debe interrumpirse de forma permanente si se confirma una FEVI inferior al 40% o una disminución absoluta desde línea basal superior al 20%. Enhertu debe interrumpirse de forma permanente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática (ver la Tabla 2 en la sección 4.2).

Toxicidad embriofetal

Enhertu puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En informes posteriores a la comercialización, el uso de trastuzumab, un antagonista del receptor HER2, durante el embarazo dio lugar a casos de oligohidramnios que se manifestaron como hipoplasia pulmonar mortal, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Según los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, el componente inhibidor de la topoisomerasa I de Enhertu, DXd, también puede causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver sección 4.6).

El estado de gestación de las mujeres con potencial reproductivo debe verificarse antes de iniciar Enhertu. El paciente debe ser informado de los riesgos potenciales para el feto. Se debe

recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de Enhertu. Se debe recomendar a los pacientes varones con parejas femeninas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Enhertu y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Enhertu (ver sección 4.6).

Pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa

Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no hay datos en pacientes con insuficiencia hepática severa. Dado que el metabolismo y la excreción biliar son las principales vías de eliminación del inhibidor de la topoisomerasa I, DXd, Enhertu debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (ver las secciones 4.2 y 5.2).

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La coadministración con ritonavir, un inhibidor de OATP1B, CYP3A y P-gp, o con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A y P-gp, no produjo un aumento clínicamente significativo (aproximadamente 10-20%) en las exposiciones de trastuzumab deruxtecán o el inhibidor de topoisomerasa I liberado, DXd. No es necesario ajustar la dosis durante la co-administración de trastuzumab deruxtecán con medicamentos que son inhibidores de los transportadores CYP3A, OATP1B o P-gp (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con Enhertu.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Enhertu y durante al menos 7 meses después de la última dosis.

Los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Enhertu y durante al menos 4 meses después de la última dosis.

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de Enhertu en mujeres embarazadas. Sin embargo, trastuzumab, un antagonista del receptor HER2, puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En informes posteriores a la comercialización, el uso de trastuzumab durante el embarazo resultó en casos de oligohidramnios que en algunos casos se manifestaron como hipoplasia pulmonar mortal, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Según los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, se puede esperar que el componente inhibidor de la topoisomerasa I de Enhertu, DXd, cause daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver sección 5.3).

No se recomienda la administración de Enhertu a mujeres embarazadas y se debe informar a las pacientes sobre los riesgos potenciales para el feto antes de quedar embarazadas. Las mujeres que quedan embarazadas deben contactar inmediatamente a su médico. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con Enhertu o dentro de los 7 meses posteriores a la última dosis de Enhertu, se recomienda una estrecha vigilancia.

Lactancia

Se desconoce si trastuzumab deruxtecán se excreta en la leche humana. La IgG humana se secreta en la leche humana y se desconoce el potencial de absorción y reacciones adversas serias para el lactante. Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Enhertu ni durante los 7 meses posteriores a la última dosis. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y/o el beneficio del tratamiento con Enhertu para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos de fertilidad con trastuzumab deruxtecán. Según los resultados de los estudios de toxicidad en animales, Enhertu puede afectar la fertilidad y la función reproductiva masculina. No se sabe si trastuzumab deruxtecán o sus metabolitos se encuentran en el líquido seminal. Antes de comenzar el tratamiento, se debe recomendar a los pacientes varones que busquen asesoramiento sobre el almacenamiento de espermatozoides. Los pacientes varones no deben congelar ni donar espermatozoides durante el período de tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Enhertu.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

Enhertu puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o manejar maquinaria en caso de que experimenten fatiga, dolor de cabeza o mareos durante el tratamiento con Enhertu (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Enhertu 5.4 mg/kg

La población de seguridad combinada se evaluó para pacientes que recibieron al menos una dosis de Enhertu 5.4 mg/kg (n = 1449) en múltiples tipos de tumores en estudios clínicos. La mediana de duración del tratamiento en este grupo fue de 9.8 meses (rango: 0.7 a 45.1 meses).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas (75.0%), fatiga (57.3%), vómitos (42.1%), alopecia (37.6%), neutropenia (35.2%), estreñimiento (35.0%), anemia (34.4%), disminución del apetito (33.1%), diarrea (28.8%), aumento de transaminasas (26.5%), dolor musculoesquelético (26.2%), trombocitopenia (24.5%) y leucopenia (23.7%).

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 más comunes del Instituto Nacional del Cáncer - Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (NCI-CTCAE v.5.0) fueron neutropenia (17.0%), anemia (9.5%), fatiga (8.4%), leucopenia (6.4%), náuseas (5.9%), trombocitopenia (5.0%), linfopenia (4.8%), hipopotasemia (3.8%), transaminasas elevadas (3.6%), vómitos (2.7%), diarrea (2.0%), disminución del apetito (1.7%), neumonía (1.4%) y disminución de la fracción de eyección (1.1%). Se produjeron reacciones adversas de Grado 5 en el 1.4% de los pacientes, incluida la ILD (1.0%).

Se produjeron interrupciones de la dosis debido a reacciones adversas en el 34.3% de los pacientes tratados con Enhertu. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la interrupción de la dosis fueron neutropenia (13.3%), fatiga (5.0%), anemia (4.7%), leucopenia (3.7%), trombocitopenia (3.0%), infección del tracto respiratorio superior (2.7%) y ILD (2.6%). Se produjeron reducciones de dosis en el 20.6% de los pacientes tratados con Enhertu. Las reacciones

adversas más frecuentes asociadas con la reducción de la dosis fueron fatiga (5.0%), náuseas (4.9%), neutropenia (3.5%) y trombocitopenia (2.1%). La interrupción del tratamiento debido a una reacción adversa se produjo en el 13.0% de los pacientes tratados con Enhertu. La reacción adversa más frecuente asociada a la suspensión definitiva fue la ILD (9.2%).

Enhertu 6.4 mg/kg

La población de seguridad combinada se evaluó para pacientes que recibieron al menos una dosis de Enhertu 6.4 mg/kg (n = 669), en múltiples tipos de tumores en estudios clínicos. La mediana de duración del tratamiento en este grupo fue de 5.7 meses (rango: 0.7 a 41.0 meses).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas (72.2%), fatiga (58.4%), disminución del apetito (53.5%), anemia (44.7%), neutropenia (43.5%), vómitos (40.1%), diarrea (35.9%), alopecia (35.4%), estreñimiento (32.3%), trombocitopenia (30.8%), leucopenia (29.3%) y aumento de transaminasas (24.2%).

Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 más comunes del Instituto Nacional del Cáncer – Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (NCI-CTCAE v.5.0) fueron neutropenia (28.7%), anemia (22.6%), leucopenia (13.3%), trombocitopenia (9.1%), fatiga (8.4%), disminución del apetito (7.8%), linfopenia (6.9%), náuseas (5.8%), transaminasas elevadas (4.3%), hipopotasemia (4.3%), neumonía (3.1%), neutropenia febril (2.8%), vómitos (2.4%), diarrea (2.2%), disminución de peso (1.9%), aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (1.6%), enfermedad pulmonar intersticial (ILD, 1.5%), disnea (1.2%), disminución de la fracción de eyección (1.2%) y bilirrubina en sangre elevada (1.2%). Se produjeron reacciones adversas de Grado 5 en el 2.7% de los pacientes, incluida la ILD (2.1%).

Se produjeron interrupciones de la dosis debido a reacciones adversas en el 40.7% de los pacientes tratados con Enhertu. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la interrupción de la dosis fueron neutropenia (16.6%), anemia (7.8%), fatiga (5.7%), ILD (4.8%), leucopenia (4.2%), disminución del apetito (3.7%), neumonía (3.6%), infección del tracto respiratorio superior (3.4%) y trombocitopenia (3.1%). Se produjeron reducciones de dosis en el 31.1% de los pacientes tratados con Enhertu. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la reducción de la dosis fueron fatiga (10.6%), neutropenia (6.6%), náuseas (6.4%), disminución del apetito (5.4%) y trombocitopenia (3.0%). La interrupción del tratamiento debido a una reacción adversa se produjo en el 17.6% de los pacientes tratados con Enhertu. La reacción adversa más frecuente asociada a la suspensión definitiva fue la ILD (12.9%).

En pacientes con cáncer gástrico tratados con Enhertu 6.4 mg/kg (n = 229), el 25.3% recibió una transfusión dentro de los 28 días posteriores al inicio de la anemia o la trombocitopenia. Las transfusiones eran principalmente para la anemia.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas en pacientes que recibieron al menos una dosis de Enhertu en estudios clínicos se presentan en la Tabla 3. Las reacciones adversas se enumeran por clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC) y categorías de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raro ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes tratados con trastuzumab deruxtecán 5.4 mg/kg y 6.4 mg/kg en múltiples tipos de tumores

Clasificación por órganos y sistemas Categoría de frecuencia	5.4 mg/kg Reacción adversa	6.4 mg/kg Reacción adversa
Infecciones e infestaciones		
Muy frecuente	infección del tracto respiratorio superior ^a	neumonía, infección del tracto respiratorio superior ^a
Frecuente	neumonía	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuente	anemia ^b , neutropenia ^c , trombocitopenia ^d , leucopenia ^e , linfopenia ^f	anemia ^b , neutropenia ^c , trombocitopenia ^d , leucopenia ^e , linfopenia ^f
Frecuente		neutropenia febril
Poco frecuente	neutropenia febril	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Muy frecuente	hipopotasemia ^g , disminución del apetito,	hipopotasemia ^g , disminución del apetito
Frecuente	deshidratación	deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuente	dolor de cabeza ^h , mareos	dolor de cabeza ^h , disgeusia
Frecuente	disgeusia	mareos
Trastornos oculares		
Frecuente	ojo seco, visión borrosa ⁱ	ojo seco, visión borrosa ⁱ
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuente	enfermedad pulmonar intersticial ^l , disnea, tos, epistaxis	enfermedad pulmonar intersticial ^l , disnea, tos
Frecuente		epistaxis
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuente	náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal ^k , estomatitis ^l , dispepsia	náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal ^k , estomatitis ^l
Frecuente	distensión abdominal, gastritis, flatulencia	dispepsia, abdominal, distension, gastritis, flatulencia
Trastornos hepatobiliares		
Muy frecuente	aumento de las transaminasas ^m	aumento de las transaminasas ^m
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuente	alopecia	alopecia
Frecuente	erupción ⁿ , prurito, hiperpigmentación de la piel ^o	erupción ⁿ , prurito, hiperpigmentación de la piel ^o

Clasificación por órganos y sistemas	5.4 mg/kg	6.4 mg/kg
Categoría de frecuencia	Reacción adversa	Reacción adversa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Muy frecuente	dolor musculoesquelético ^p	dolor musculoesquelético ^p
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuente	fatiga ^q , pirexia	fatiga ^q , pirexia, oedema peripheral
Frecuente	edema periférico	
Investigaciones		
Muy frecuente	disminución de la fracción de eyección ^r , disminución de peso,	disminución de la fracción de eyección ^r , disminución de peso,
Frecuente	aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre ^s , aumento de la creatinina en sangre	aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre ^s , aumento de la creatinina en sangre
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos		
Frecuente	reacciones relacionadas con la perfusión ^t	reacciones relacionadas con la perfusión ^t

^a Incluye influenza, enfermedades similares a la influenza, nasofaringitis, faringitis, sinusitis, rinitis, laringitis e infección del tracto respiratorio superior.

^b Para todos los tipos de tumores a 5.4 mg/kg, incluye anemia, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos rojos y disminución del hematocrito. Para todos los tipos de tumores a 6.4 mg/kg, incluye anemia, hemoglobina disminuida y recuento de glóbulos rojos disminuido.

^c Incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

^d Incluye trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas.

^e Incluye leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

^f Incluye linfopenia y disminución del recuento de linfocitos.

^g Incluye hipopotasemia y disminución del potasio en sangre.

^h Para todos los tipos de tumores a 5.4 mg/kg, incluye cefalea, cefalea sinusal y migraña. Para todos los tipos de tumores a 6.4 mg/kg, incluye cefalea y migraña.

ⁱ Incluye visión borrosa y discapacidad visual.

^j Para todos los tipos de tumores a 5.4 mg/kg, la enfermedad pulmonar intersticial incluye eventos que se adjudicaron como ILD: neumonitis (n = 88), enfermedad pulmonar intersticial (n = 72), neumonía organizada (n = 6), neumonía (n = 4), insuficiencia respiratoria (n = 5), neumonitis por radiación (n = 2), alveolitis (n = 2), toxicidad pulmonar (n = 2), neumonía fúngica (n = 1), masa pulmonar (n = 1), insuficiencia respiratoria aguda (n = 1), infiltración pulmonar (n = 1), linfangitis (n = 1), fibrosis pulmonar (n = 1), neumonía intersticial idiopática (n = 1), trastorno pulmonar (n = 1), neumonitis por hipersensibilidad (n = 1) y opacidad pulmonar (n = 1). Para todos los tipos de tumores a 6.4 mg/kg, la enfermedad pulmonar intersticial incluye eventos que fueron confirmados como ILD: neumonitis (n = 75), enfermedad pulmonar intersticial (n = 39), neumonía organizada (n = 4), insuficiencia respiratoria (n = 4), opacidad pulmonar (n = 2), neumonía (n = 1), and neumonitis por radiación (n = 1).

^k Incluye malestar abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

- ¹ Para todos los tipos de tumores a 5.4 mg/kg, incluye estomatitis, úlcera aftosa, ulceración bucal, erosión de la mucosa bucal y erupción de la mucosa bucal. Para todos los tipos de tumores a 6.4 mg/kg, incluye sólo estomatitis.
- ^m Incluye aumento de transaminasas, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamyltransferasa, función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, prueba de función hepática aumentada e hipertransaminasemia.
- ⁿ Para todos los tipos de tumores a 5.4 mg/kg, incluye erupción, erupción pustulosa, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción macular y erupción pruriginosa. Para todos los tipos de tumores a 6.4 mg/kg, incluye erupción, erupción pustulosa, erupción maculopapular y erupción pruriginosa.
- ^o Para todos los tipos de tumores a 5.4 mg/kg, incluye hiperpigmentación de la piel, decoloración de la piel y trastorno de pigmentación. Para todos los tipos de tumores a 6.4 mg/kg, incluye hiperpigmentación de la piel y trastorno de la pigmentación.
- ^p Incluye dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, dolor de huesos, dolor de cuello, dolor musculoesquelético en el pecho y malestar en las extremidades.
- ^q Incluye astenia, fatiga, malestar general y letargo.
- ^r Para todos los tipos de tumores a 5.4 mg/kg, la disminución de la fracción de eyección incluye parámetros de laboratorio de disminución de la FEVI (n = 214) y/o términos preferidos de disminución de la fracción de eyección (n = 52), insuficiencia cardíaca (n = 3), insuficiencia cardíaca congestiva (n = 1) y disfunción ventricular izquierda (n = 2). Para todos los tipos de tumores a 6.4 mg/kg, la disminución de la fracción de eyección incluye parámetros de laboratorio de disminución de la FEVI (n = 97) y/o términos preferidos de disminución de la fracción de eyección (n = 10) y disfunción ventricular izquierda (n = 1).
- ^s Para todos los tipos de tumores a 5.4 mg/kg, incluye aumento de bilirrubina en sangre, hiperbilirrubinemia, aumento de bilirrubina conjugada y aumento de bilirrubina en sangre no conjugada. Para todos los tipos de tumores a 6.4 mg/kg, incluye bilirrubina en sangre elevada, hiperbilirrubinemia y bilirrubina conjugada elevada.
- ^t Para todos los tipos de tumores a dosis a 5.4 mg/kg, los casos de reacciones relacionadas con la perfusión incluyen reacciones relacionadas con la perfusión (n = 16) e hipersensibilidad (n = 2). Para todos los tipos de tumores a 6.4 mg/kg, los casos de reacciones relacionadas con la perfusión incluyen reacción relacionada con la perfusión (n = 6), and hipersensibilidad (n = 1). Todos los casos de reacciones relacionadas con la perfusión fueron de Grado 1 y Grado 2.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

En pacientes tratados con Enhertu 5.4 mg/kg en estudios clínicos en múltiples tipos de tumores (n = 1449), se produjo ILD en el 12.5% de los pacientes. La mayoría de los casos de ILD fueron de Grado 1 (3.2%) y Grado 2 (7.4%). Se produjeron casos de Grado 3 en el 0.8% y no se produjeron casos de Grado 4. Se produjeron eventos de Grado 5 (mortales) en el 1.0% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta el primer inicio fue de 5.5 meses (rango: 26 días a 31.5 meses) (ver secciones 4.2 y 4.4).

En pacientes tratados con Enhertu 6.4 mg/kg en estudios clínicos en múltiples tipos de tumores (n = 669), se produjo ILD en el 17.9% de los pacientes. La mayoría de los casos de ILD fueron de Grado 1 (4.9%) y Grado 2 (9.4%). Se produjeron casos de Grado 3 en el 1.3% y casos de Grado 4 en el 0.1% de los pacientes. Se produjeron eventos de Grado 5 (mortales) en el 2.1% de los pacientes. Un paciente tenía una ILD preexistente que empeoró después del tratamiento y provocó

una ILD de Grado 5 (mortal). La mediana de tiempo hasta el primer inicio fue de 4.2 meses (rango: -0.5 a 21.0) (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Neutropenia

En pacientes tratados con Enhertu 5.4 mg/kg en estudios clínicos (n = 1449) en múltiples tipos de tumores, se notificó neutropenia en el 35.2% de los pacientes y el 17.0% tuvo eventos de Grado 3 o 4. La mediana de tiempo de aparición fue de 43 días (rango: 1 día a 31.9 meses) y la mediana de duración del primer evento fue de 22 días (rango: 1 día a 17.1 meses). Se notificó neutropenia febril en el 0.9% de los pacientes y el 0.1% eran de Grado 5 (ver sección 4.2).

En pacientes tratados con Enhertu 6.4 mg/kg en estudios clínicos en múltiples tipos de tumores (n = 669), se notificó neutropenia en el 43.5% de los pacientes y el 28.7% tuvo eventos de Grado 3 o 4. La mediana de tiempo de aparición fue de 16 días (rango: 1 día a 24.8 meses), y la mediana de duración del primer evento fue de 9 días (rango: 2 días a 17.2 meses). Se notificó neutropenia febril en el 3.0% de los pacientes y en el 0.1 % fue de grado 5 (ver sección 4.2).

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)

En pacientes tratados con Enhertu 5.4 mg/kg en estudios clínicos en múltiples tipos de tumores (n = 1449), se notificó una disminución de la FEVI en 57 pacientes (3.9%), de los cuales 10 (0.7%) eran de Grado 1, 40 (2.8%) fueron de Grado 2 y 7 (0.5%) fueron de Grado 3. La frecuencia observada de disminución de la FEVI en función de los parámetros de laboratorio (ecocardiograma o exploración MUGA) fue de 202/1341 (15.1%) para el Grado 2 y de 12/1341 (0.9%) para el Grado 3. No se ha estudiado el tratamiento con Enhertu en pacientes con FEVI inferior al 50% antes del inicio del tratamiento (ver sección 4.2).

En pacientes tratados con Enhertu 6.4 mg/kg en estudios clínicos en múltiples tipos de tumores (n = 669), se notificó una disminución de la FEVI en 12 pacientes (1.8%), de los cuales 1 (0.1%) era de Grado 1, 8 (1.2%) fueron de Grado 2, y 3 (0.4%) fueron de Grado 3. La frecuencia observada de disminución de la FEVI según los parámetros de laboratorio (ecocardiograma o exploración MUGA) fue de 89/597 (14.9%) para el Grado 2, y 8/597 (1.3%) para el Grado 3.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En pacientes tratados con Enhertu 5.4 mg/kg en estudios clínicos (n = 1449) en múltiples tipos de tumores, se informaron reacciones relacionadas con la perfusión en 18 pacientes (1.2%), todas las cuales fueron de severidad de Grado 1 o Grado 2. No se informaron eventos de Grado 3. Tres eventos (0.2%) de reacciones relacionadas con la perfusión dieron lugar a interrupciones de la dosis y ningún evento provocó la discontinuación.

En pacientes tratados con Enhertu 6.4 mg/kg en estudios clínicos (n = 669) en múltiples tipos de tumores, se informaron reacciones relacionadas con la perfusión en 7 pacientes (1.0%), todas las cuales fueron de severidad de Grado 1 o Grado 2. No se informaron eventos de Grado 3. Un evento (0.1%) de reacción relacionada con la perfusión provocó la interrupción de la dosis y ningún evento provocó la discontinuación.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. En todas las dosis evaluadas en estudios clínicos, el 2.1% (47/2213) de los pacientes evaluables desarrollaron anticuerpos contra trastuzumab deruxtecán después del tratamiento con Enhertu. La incidencia de anticuerpos neutralizantes emergentes del tratamiento contra trastuzumab

deruxtecán fue del 0.1% (2/2213). No hubo asociación entre el desarrollo de anticuerpos y reacciones de tipo alérgico.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad en esta población.

Población mayor o anciana

En pacientes tratados con Enhertu 5.4 mg/kg en estudios clínicos en múltiples tipos de tumores (n = 1449), el 24.2% tenía 65 años o más y el 4.3% tenía 75 años o más. Se observó una mayor incidencia de reacciones adversas de Grado 3-4 en pacientes de 65 años o más (48.9%) en comparación con pacientes menores de 65 años (42.7%), lo que provocó más interrupciones debido a reacciones adversas.

De los 669 pacientes de múltiples tipos de tumores en estudios clínicos tratados con Enhertu 6.4 mg/kg, el 39.2% tenía 65 años o más y el 7.6% tenía 75 años o más. La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-4 observada en pacientes de 65 años o más fue del 59.9% y del 62.9% en pacientes más jóvenes. Se observó una mayor incidencia de reacciones adversas de Grado 3-4 en pacientes de 75 años o mayores (64.7%) en comparación con pacientes menores de 75 años (61.5%). En pacientes de 75 años o más, hubo una mayor incidencia de reacciones adversas serias (37.3%) y eventos fatales (7.8%) en comparación con pacientes menores de 75 años (20.7% y 2.3%). Los datos son limitados para establecer la seguridad en pacientes de 75 años o más.

Diferencias étnicas

En estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en la exposición o eficacia entre pacientes de diferentes grupos étnicos. Los pacientes asiáticos que recibieron Enhertu 6.4 mg/kg tuvieron una mayor incidencia ($\geq 10\%$ de diferencia) de neutropenia (58.1% frente a 18.6%), anemia (51.1% frente a 32.4%), leucopenia (42.7% frente a 6.9%), trombocitopenia (40.5% frente a 15.4%) y linfopenia (17.6% frente a 7.3%) en comparación con pacientes no asiáticos. En los pacientes asiáticos, el 4.3% experimentó un evento hemorrágico dentro de los 14 días posteriores al inicio de la trombocitopenia en comparación con el 1.6% de los pacientes no asiáticos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar de las sospechas de reacciones adversas del medicamento después de su autorización. Esto permite el seguimiento continuo del balance de beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través de:

- Para Perú: Reportar a través de la página web <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazenecachampion/br/pt/amp-form.html>, al correo electrónico patientsafety.peru@astrazeneca.com o vía telefónica al 6101515 (Anexo 1 y luego Anexo 3).

4.9 Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima tolerada de trastuzumab deruxtecán. En estudios clínicos, no se han probado dosis únicas superiores a 8.0 mg/kg. En caso de sobredosis, los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos o síntomas de reacciones adversas e iniciar un tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de HER2 (receptor 2 del factor de Crecimiento Epidérmico Humano), código ATC: L01FD04

Mecanismo de acción

Enhertu, trastuzumab deruxtecán, es un conjugado de fármaco-anticuerpo dirigido a HER2. El anticuerpo es un IgG1 anti-HER2 humanizado unido a deruxtecán (DXd), un inhibidor de la topoisomerasa I unido por un vinculador escindible basado en un tetrapéptido. El conjugado anticuerpo-fármaco es estable en plasma. La función de la porción de anticuerpo es unirse al HER2 expresado en la superficie de ciertas células tumorales. Después de la unión, el complejo de trastuzumab deruxtecán sufre internalización y escisión del vinculador intracelular por enzimas lisosomales que se regulan al alza en las células cancerosas. Tras su liberación, el DXd permeable a la membrana provoca daños en el ADN y muerte celular por apoptosis. DXd, un derivado del exatecan, es aproximadamente 10 veces más potente que el SN-38, el metabolito activo de la irinotecan.

Los estudios *in vitro* indican que la porción de anticuerpo de trastuzumab deruxtecán, que tiene la misma secuencia de aminoácidos que trastuzumab, también se une a FcγRIIIa y al complemento C1q. El anticuerpo media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) en células de cáncer de mama humano que sobreexpresan HER2. Además, el anticuerpo inhibe la señalización a través de la vía del fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3-K) en células de cáncer de mama humano que sobreexpresan HER2.

Eficacia clínica

Cáncer de mama HER2 positivo

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

La eficacia y la seguridad de Enhertu se estudiaron en DESTINY-Breast03, un estudio de fase 3 multicéntrico, abierto, con control activo, aleatorizado, de dos brazos que inscribió a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, no reseccable o metastásico que recibieron trastuzumab y terapia con taxanos para la enfermedad metastásica o la recurrencia de la enfermedad desarrollada durante o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante.

Las muestras de tumores de mama de archivo debían mostrar positividad para HER2 definida como HER2 IHC 3+ o ISH-positivo. El estudio excluyó a los pacientes con antecedentes de ILD/neumonitis que requerían tratamiento con esteroides o ILD/neumonitis en la selección, pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas y no tratadas, pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa y pacientes con tratamiento previo con un conjugado anticuerpo-fármaco de anti-HER2 en el entorno metastásico. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir Enhertu 5.4 mg/kg (N = 261) o trastuzumab emtansina 3.6 mg/kg (N = 263) administrados mediante perfusión intravenosa una vez cada tres semanas. La aleatorización se estratificó según el estado de los receptores hormonales, el tratamiento previo con pertuzumab y los antecedentes de enfermedad visceral. El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad, muerte, retiro del consentimiento o toxicidad inaceptable.

La medida de resultado de eficacia principal fue la supervivencia libre de progresión (PFS) según lo evaluado por la revisión central independiente ciega (BICR) según los Criterios de Evaluación

de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1). La supervivencia global (OS) fue una medida de resultado de eficacia secundaria clave. La PFS basada en la evaluación del investigador, la tasa de respuesta objetiva confirmada (ORR) y la duración de la respuesta (DOR) fueron criterios de valoración secundarios.

Los datos demográficos de los pacientes y las características de línea basal de la enfermedad se equilibraron entre los brazos de tratamiento. De los 524 pacientes aleatorizados, las características demográficas y de la enfermedad iniciales fueron: mediana de edad 54 años (rango: 20 a 83); 65 años o más (20.2%); femenino (99.6%); asiático (59.9%), blanco (27.3%), negro o afroamericano (3.6%); estado de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (62.8%) o 1 (36.8%); estado del receptor hormonal (positivo: 51.9%); presencia de enfermedad visceral (73.3%); presencia de metástasis cerebrales en el punto basal (15.6%); y el 48.3% de los pacientes recibió una línea de tratamiento sistémico previo en el entorno metastásico. El porcentaje de pacientes que no habían recibido tratamiento previo por enfermedad metastásica fue del 9.5%. El porcentaje de pacientes que fueron tratados previamente con pertuzumab fue del 61.1%.

En el análisis provisional preespecificado para la PFS basado en 245 eventos (73% del total de eventos planificados para el análisis final), el estudio mostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS por BICR en pacientes aleatorizados a Enhertu en comparación con trastuzumab emtansina. En la Tabla 4 se presentan los datos de PFS por BICR del análisis primario (corte de datos del 21 de mayo de 2021) y resultados actualizados de OS, ORR y DOR del corte de datos del 25 de julio de 2022.

Tabla 4: Resultados de eficacia en DESTINY-Breast03

Parámetro de Eficacia	Enhertu N = 261	trastuzumab emtansine N = 263
Supervivencia libre de progresión (PFS) por BICR^a		
Número de eventos (%)	87 (33.3)	158 (60.1)
Mediana, meses (IC 95%)	NR (18.5, NE)	6.8 (5.6, 8.2)
Relación de peligros (IC 95%)	0.28 (0.22, 0.37)	
valor p	p < 0.000001 [†]	
Supervivencia global (OS)^b		
Número de eventos (%)	72 (27.6)	97 (36.9)
Mediana, meses (IC 95%)	NR (40.5, NE)	NR (34.0, NE)
Relación de peligros (IC 95%)	0.64 (0.47, 0.87)	
valor p ^c	p = 0.0037	
PFS por BICR (actualizada)^b		
Número de eventos (%)	117 (44.8)	171 (65.0)
Mediana, meses (IC 95%)	28.8 (22.4, 37.9)	6.8 (5.6, 8.2)
Relación de peligros (IC 95%)	0.33 (0.26, 0.43)	
Tasa de respuesta objetiva confirmada (ORR) por BICR^b		
n (%)	205 (78.5)	92 (35.0)
IC 95%	(73.1, 83.4)	(29.2, 41.1)
Respuesta completa n (%)	55 (21.1)	25 (9.5)
Respuesta parcial n (%)	150 (57.5)	67 (25.5)
Duración de la respuesta por BICR^b		
Mediana, meses (IC 95%)	36.6 (22.4, NE)	23.8 (12.6, 34.7)

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; NR = no alcanzado

† presentado como 6 decimales

^a Corte de datos del 21 de mayo de 2021

^b Corte de datos del 25 de julio de 2022 para un análisis provisional de OS planificado previamente

^c El valor p se basa en una prueba de rango logarítmico estratificada; cruzó el límite de eficacia de 0.013.

Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia global (corte de datos del 25 de julio de 2022)

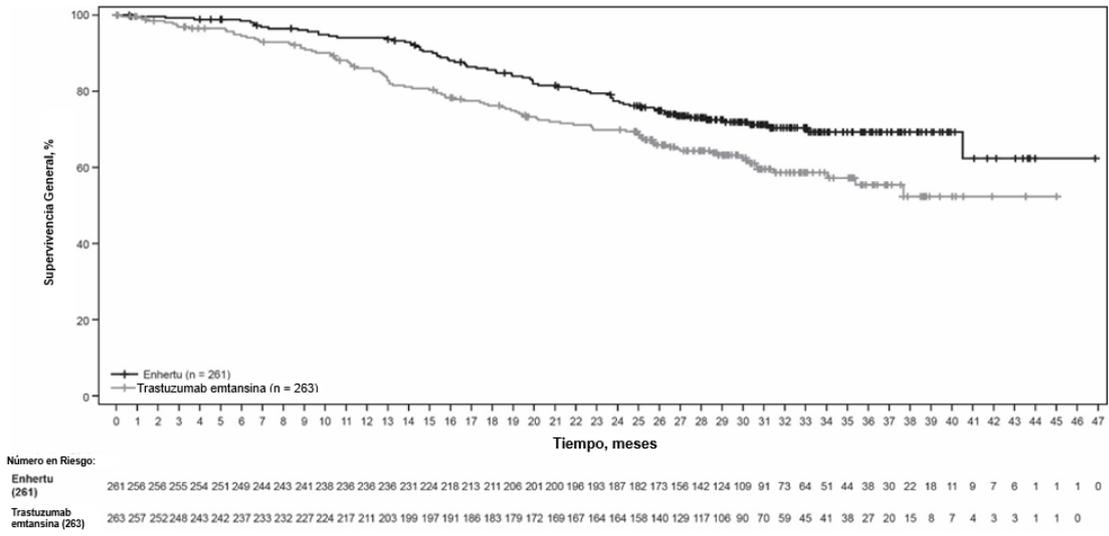
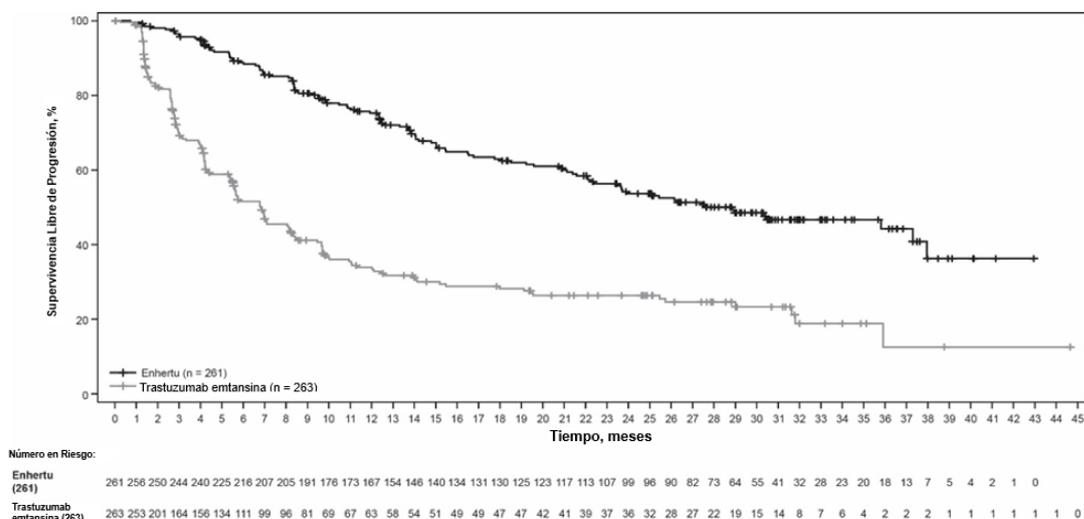


Figura 2: Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión por BICR (corte de datos del 25 de julio de 2022)



Se observaron resultados de PFS similares en subgrupos preespecificados, incluida la terapia previa con pertuzumab, el estado del receptor hormonal y la presencia de enfermedad visceral.

DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

La eficacia y la seguridad de Enhertu se evaluaron en el estudio DESTINY-Breast02, un estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado activamente, en el que participaron pacientes con cáncer de mama HER2-positivo irreseccable o metastásico, resistentes o refractarios a un tratamiento previo con T-DM1. Las muestras de tumores de mama de archivo debían mostrar una positividad HER2 definida como HER2 IHC 3+ o ISH-positiva. El estudio excluyó a las pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis que requirieran tratamiento con esteroides o enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis en el momento de la selección, a las pacientes con metástasis cerebrales no tratadas y sintomáticas y a las pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa. Las pacientes fueron aleatorizadas 2:1 para recibir Enhertu 5.4 mg/kg (n = 406) mediante infusión intravenosa cada tres semanas, o tratamiento a elección del médico (n = 202, trastuzumab más capecitabina o lapatinib más capecitabina). La aleatorización se estratificó según el estado de los receptores hormonales, el tratamiento previo con pertuzumab y los antecedentes de enfermedad visceral. El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad, muerte, retirada del consentimiento o toxicidad inaceptable.

La medida de eficacia primaria fue la supervivencia libre de progresión (PFS), evaluada mediante una revisión central independiente ciega (BICR) basada en RECIST v1.1. La supervivencia global (OS) fue la medida de eficacia secundaria clave. La supervivencia global (OS) fue una medida de eficacia secundaria clave. La PFS basada en la evaluación del investigador, la tasa de respuesta objetiva (ORR) confirmada y la duración de la respuesta (DRO) fueron objetivos secundarios.

Las características demográficas y basales de la enfermedad fueron similares entre los brazos de tratamiento. De los 608 pacientes asignados al azar, la mediana de edad fue de 54 años (rango de 22 a 88); sexo femenino (99.2%); blancos (63.2%), asiáticos (29.3%), negros o afroamericanos (2.8%); estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (57.4%) o 1

(42.4%); estado de los receptores hormonales (positivo: 58.6%); presencia de enfermedad visceral (78.3%); presencia de metástasis cerebrales al inicio del estudio (18.1%) y el 4.9% de los pacientes recibieron una línea de terapia sistémica previa en el contexto metastásico.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 5 y las Figuras 3 y 4.

Tabla 5: Resultados de eficacia en DESTINY-Breast02

Parámetro de eficacia	Enhertu N = 406	Tratamiento a elección del médico N = 202
PFS por BICR		
Número de eventos (%)	200 (49.3)	125 (61.9)
Mediana, meses (IC 95%)	17.8 (14.3, 20.8)	6.9 (5.5, 8.4)
Relación de peligros (IC 95%)	0.36 (0.28, 0.45)	
valor p	p < 0.000001 [†]	
Supervivencia global (OS)		
Número de eventos (%)	143 (35.2)	86 (42.6)
Mediana, meses (IC 95%)	39.2 (32.7, NE)	26.5 (21.0, NE)
Relación de peligros (IC 95%)	0.66 (0.50, 0.86)	
valor p ^a	p = 0.0021	
PFS por evaluación del investigador		
Número de eventos (%)	206 (50.7)	152 (75.2)
Mediana, meses (IC 95%)	16.7 (14.3, 19.6)	5.5 (4.4, 7.0)
Relación de peligros (IC 95%)	0.28 (0.23, 0.35)	
Tasa de respuesta objetiva (ORR) confirmada según BICR		
n (%)	283 (69.7)	59 (29.2)
IC 95%	(65.0, 74.1)	(23.0, 36.0)
Respuesta completa n (%)	57 (14.0)	10 (5.0)
Respuesta parcial n (%)	226 (55.7)	49 (24.3)
Duración de la respuesta según BICR		
Mediana, meses (IC 95%)	19.6 (15.9, NE)	8.3 (5.8, 9.5)

IC = intervalo de confianza; NE = no estimable

[†] presentado con 6 decimales

^a El valor p se basa en una prueba de rango logarítmico estratificada; cruzó el límite de eficacia de 0.004.

Figura 3: Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión por BICR

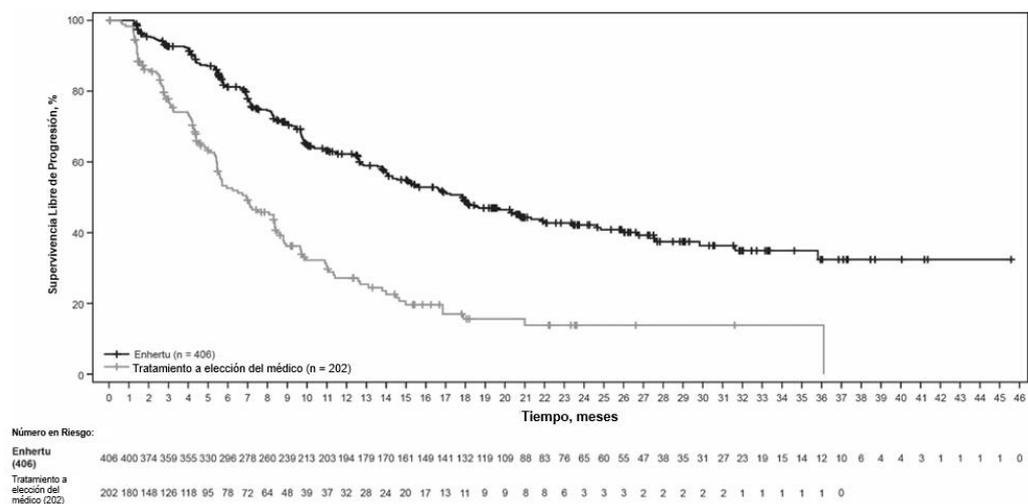
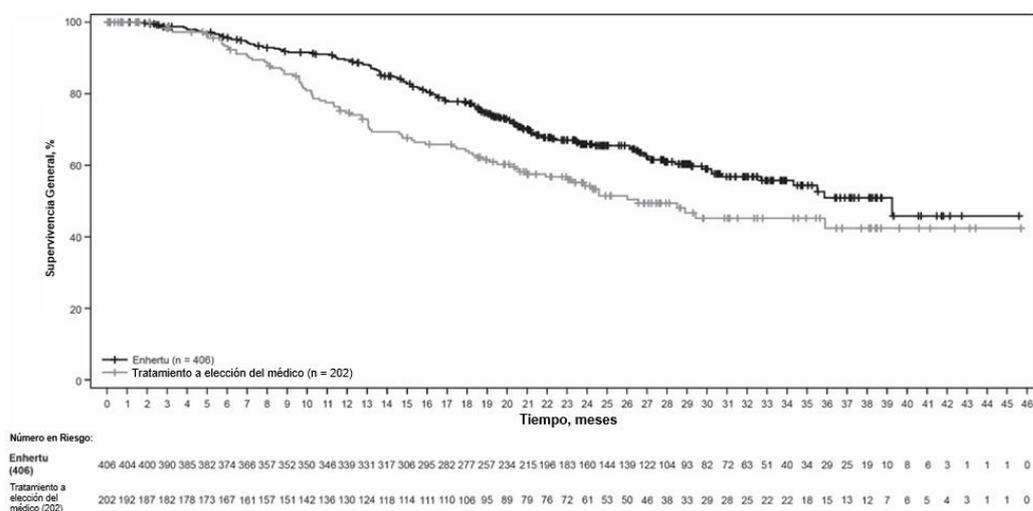


Figura 4: Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia global



DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

La eficacia y la seguridad de Enherthu se estudiaron en DESTINY-Breast01, un estudio de fase 2 multicéntrico, abierto y de un solo grupo que inscribió a pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, no reseca y/o metastásico que habían recibido dos o más regímenes basados anti-HER2, incluidos trastuzumab emtansina (100%), trastuzumab (100%) y pertuzumab (65.8%). Las muestras de tumores de mama de archivo debían mostrar positividad para HER2 definida como HER2 IHC 3+ o ISH-positivo. El estudio excluyó a los pacientes con antecedentes de ILD tratada o ILD en el tamizaje, pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas o no tratadas y pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa. Los pacientes inscritos tenían al menos 1 lesión medible según los RECIST v1.1. Enherthu se administró por perfusión intravenosa a 5.4 mg/kg una vez cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad, muerte, retiro del consentimiento o toxicidad inaceptable. La medida de resultado de eficacia primaria fue la tasa de respuesta objetiva (ORR) confirmada de acuerdo con RECIST v1.1 en la población por intención de tratar (ITT) evaluada por una revisión central independiente (ICR). La medida de resultado de eficacia secundaria fue la duración de la respuesta (DOR).

De las 184 pacientes inscritas en DESTINY-Breast01, las características demográficas y de la enfermedad de línea basal fueron: mediana de edad 55 años (rango: 28 a 96); 65 años o más (23.9%); femenino (100%); blanca (54.9%), asiática (38.0%), negra o afroamericana (2.2%); estado de rendimiento de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (55.4%) o 1 (44.0%); estado del receptor hormonal (positivo: 52.7%); presencia de enfermedad visceral (91.8%); metástasis cerebrales previamente tratadas y estables (13.0%); número medio de terapias previas en el entorno metastásico: 5 (rango: 2 a 17); suma de los diámetros de las lesiones objetivo (< 5 cm: 42.4%, \geq 5 cm: 50.0%).

Un análisis anterior (mediana de la duración del seguimiento de 11.1 meses [rango: 0.7 a 19.9 meses]) mostró una tasa de respuesta objetiva confirmada del 60.9% (IC 95%: 53.4, 68.0), con un 6.0% en respondedores completos y un 54.9% en respondedores parciales; el 36.4% tenían enfermedad estable, el 1.6% enfermedad progresiva y el 1.1% no eran evaluables. La mediana de duración de la respuesta en ese momento fue de 14.8 meses (IC 95%: 13.8, 16.9) y el 81.3% de los que respondieron tuvo una respuesta de \geq 6 meses (IC 95%: 71.9, 87.8). Los resultados de eficacia de un límite de datos actualizado con una mediana de duración del seguimiento de 20.5 meses (rango: 0.7 a 31.4 meses) se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Resultados de eficacia en DESTINY-Breast01 (conjunto de análisis por intención de tratar)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Tasa de respuesta objetiva confirmada (IC 95%)*†	61.4% (54.0, 68.5)
Respuesta completa (CR)	6.5%
Respuesta parcial (PR)	54.9%
Duración de la respuesta‡	
Mediana, meses (IC 95%)	20.8 (15.0, NR)
% con duración de la respuesta ≥ 6 meses (IC 95%)§	81.5% (72.2, 88.0)

IC 95% del ORR calculado mediante el método de Clopper-Pearson

IC = intervalo de confianza

IC 95% calculado mediante el método de Brookmeyer-Crowley

*Las respuestas confirmadas (mediante una revisión central independiente cegada) se definieron como una respuesta registrada de CR/PR, confirmada mediante imágenes repetidas no menos de 4 semanas después de la visita cuando se observó la respuesta por primera vez.

†De los 184 pacientes, el 35.9% tenía enfermedad estable, el 1.6% tenía enfermedad progresiva y el 1.1% no era evaluable.

‡Incluye 73 pacientes con datos censurados

§Basado en la estimación de Kaplan-Meier

NR = no alcanzado

Se observó una actividad antitumoral uniforme en los subgrupos preespecificados en función del tratamiento previo con pertuzumab y el estado de los receptores hormonales.

Cáncer de mama HER2 bajo

DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

La eficacia y la seguridad de Enhertu se estudiaron en DESTINY-Breast04, un estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto en el que participaron 557 pacientes adultos con cáncer de mama de HER2 bajo no resecable o metastásico. El estudio incluyó 2 cohortes: 494 pacientes con receptores hormonales positivos (RH+) y 63 pacientes con receptores hormonales negativos (RH-). La baja expresión de HER2 se definió como IHC 1+ (definida como una tinción débil y parcial de la membrana en más del 10% de las células cancerosas) o IHC 2+/ISH-, según lo determinado por PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) evaluado en un laboratorio central. Los pacientes deben haber recibido quimioterapia en el entorno metastásico o haber desarrollado recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la quimioterapia adyuvante. De acuerdo con los criterios de inclusión, los pacientes que eran RH+ debían haber recibido al menos una terapia endocrina y no ser elegibles para una terapia endocrina adicional en el momento de la aleatorización. Los pacientes se aleatorizaron 2:1 para recibir Enhertu 5.4 mg/kg (N = 373) por perfusión intravenosa cada tres semanas o quimioterapia a elección del médico (N = 184, eribulina 51.1%, capecitabina 20.1%, gemcitabina 10.3%, nab paclitaxel 10.3%, o paclitaxel 8.2%). La aleatorización se estratificó según el estado IHC de HER2 de las muestras tumorales (IHC 1+ o IHC 2+/ISH-), el número de líneas previas de quimioterapia en el entorno metastásico (1 o 2) y el estado RH/tratamiento previo con CDK4/6i (RH+ con tratamiento previo con inhibidor de CDK4/6, RH+ sin tratamiento previo con inhibidor de CDK4/6, o RH-). El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad, muerte, retiro del consentimiento o toxicidad inaceptable. El estudio excluyó a los pacientes con

antecedentes de ILD/neumonitis que requerían tratamiento con esteroides o ILD/neumonitis en la selección y enfermedad cardíaca clínicamente significativa. Los pacientes también fueron excluidos por metástasis cerebrales sintomáticas o no tratadas o por estado de rendimiento ECOG > 1.

El criterio de valoración de eficacia primaria fue la supervivencia libre de progresión (PFS) en pacientes con cáncer de mama RH+ evaluado por BICR basado en RECIST v1.1. Los criterios de valoración de eficacia secundarios clave fueron la PFS evaluada por BICR según RECIST v1.1 en la población general (todos los pacientes RH+ y RH- aleatorizados), la supervivencia global (OS) en los pacientes RH+ y la OS en la población general. ORR, DOR y los resultados informados por el paciente (PRO) fueron criterios de valoración secundarios.

Las características demográficas y del tumor de línea basal fueron similares entre los brazos de tratamiento. De los 557 pacientes aleatorizados, la mediana de edad fue de 57 años (rango: 28 a 81); el 23.5% tenía 65 años o más; el 99.6% eran mujeres y el 0.4% hombres; el 47.9% eran blancos, el 40.0% eran asiáticos y el 1.8% eran negros o afroamericanos. Los pacientes tenían un estado de rendimiento ECOG de 0 (54.8%) o 1 (45.2%) en línea basal del estudio; el 57.6% eran IHC 1+, el 42.4% eran IHC 2+/ISH-; el 88.7% eran RH+ y el 11.3% RH-; el 69.8% tenía metástasis hepáticas, el 32.9% tenía metástasis pulmonares y el 5.7% tenía metástasis cerebrales. El porcentaje de pacientes que tenían uso previo de antraciclinas en el entorno (neo)adyuvante fue del 46.3% y del 19.4% en el entorno localmente avanzado y/o metastásico. En el entorno metastásico, los pacientes tenían una mediana de 3 líneas previas de terapia sistémica (rango: 1 a 9) con 57.6% con 1 y 40.9% con 2 regímenes de quimioterapia previos; el 3.9% eran progresores tempranos (progresión en el entorno neo/adyuvante). En pacientes RH+, la mediana del número de líneas previas de terapia endocrina fue de 2 (rango: 0 a 9) y el 70% recibió tratamiento previo con inhibidores de CDK4/6.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7 y las Figuras 5 y 6.

Tabla 7: Resultados de eficacia en DESTINY-Breast04

Parámetro de eficacia	Cohorte RH+		Población General (cohorte RH+ y RH-)	
	Enhertu (N = 331)	Quimioterapia (N = 163)	Enhertu (N = 373)	Quimioterapia (N = 184)
Supervivencia global				
Número de eventos (%)	126 (38.1)	73 (44.8)	149 (39.9)	90 (48.9)
Mediana, meses (IC 95%)	23.9 (20.8, 24.8)	17.5 (15.2, 22.4)	23.4 (20.0, 24.8)	16.8 (14.5, 20.0)
Relación de Peligros (IC 95%)	0.64 (0.48, 0.86)		0.64 (0.49, 0.84)	
valor p	0.0028		0.001	
Supervivencia libre de progresión por BICR				
Número de eventos (%)	211 (63.7)	110 (67.5)	243 (65.1)	127 (69.0)
Mediana, meses (IC 95%)	10.1 (9.5, 11.5)	5.4 (4.4, 7.1)	9.9 (9.0, 11.3)	5.1 (4.2, 6.8)

Relación de Peligros (IC 95%)	0.51 (0.40, 0.64)		0.50 (0.40, 0.63)	
valor p	< 0.0001		< 0.0001	
Tasa de respuesta objetiva confirmada por BICR*				
n (%)	175 (52.6)	27 (16.3)	195 (52.3)	30 (16.3)
IC 95%	47.0, 58.0	11.0, 22.8	47.1, 57.4	11.3, 22.5
Respuesta Completa n (%)	12 (3.6)	1 (0.6)	13 (3.5)	2 (1.1)
Respuesta Parcial n (%)	164 (49.2)	26 (15.7)	183 (49.1)	28 (15.2)
Duración de la respuesta por BICR*				
Mediana, meses (IC 95%)	10.7 (8.5, 13.7)	6.8 (6.5, 9.9)	10.7 (8.5, 13.2)	6.8 (6.0, 9.9)

IC = intervalo de confianza

*Basado en datos del formulario de informe de caso electrónico para la cohorte RH+: N = 333 para el brazo de Enhertu y N = 166 para el brazo de quimioterapia.

Se observó un beneficio constante en la OS y la PFS en los subgrupos preespecificados, incluido el estado de RH, el tratamiento previo con CDK4/6i, el número de quimioterapias previas y el estado IHC 1+ e IHC 2+/ISH-. En el subgrupo RH-, la mediana de OS fue de 18.2 meses (IC 95%: 13.6, no estimable) en pacientes aleatorizados a Enhertu en comparación con 8.3 meses (IC 95%: 5.6, 20.6) en pacientes aleatorizados a quimioterapia con una razón de riesgo instantáneos de 0.48 (IC 95%: 0.24, 0.95). La mediana de PFS fue de 8.5 meses (IC 95%: 4.3, 11.7) en pacientes asignados al azar a Enhertu y de 2.9 meses (IC 95%: 1.4, 5.1) en pacientes asignados al azar a quimioterapia con una razón de riesgo de 0.46 (IC 95%: 0.24, 0.89).

En un análisis descriptivo actualizado con una mediana de seguimiento de 32 meses, las mejoras en la OS fueron consistentes con el análisis primario. La HR en la población general fue de 0.69 (IC 95 %: 0.55, 0.86) con una mediana de OS de 22.9 meses (IC 95 %: 21.2, 24.5) en el brazo de Enhertu frente a 16.8 meses (IC 95 %: 14.1, 19.5) en el brazo de quimioterapia. La curva de Kaplan-Meier para el análisis de OS actualizado se muestra en la Figura 5.

Figura 5: Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia global (población general) (análisis actualizado)

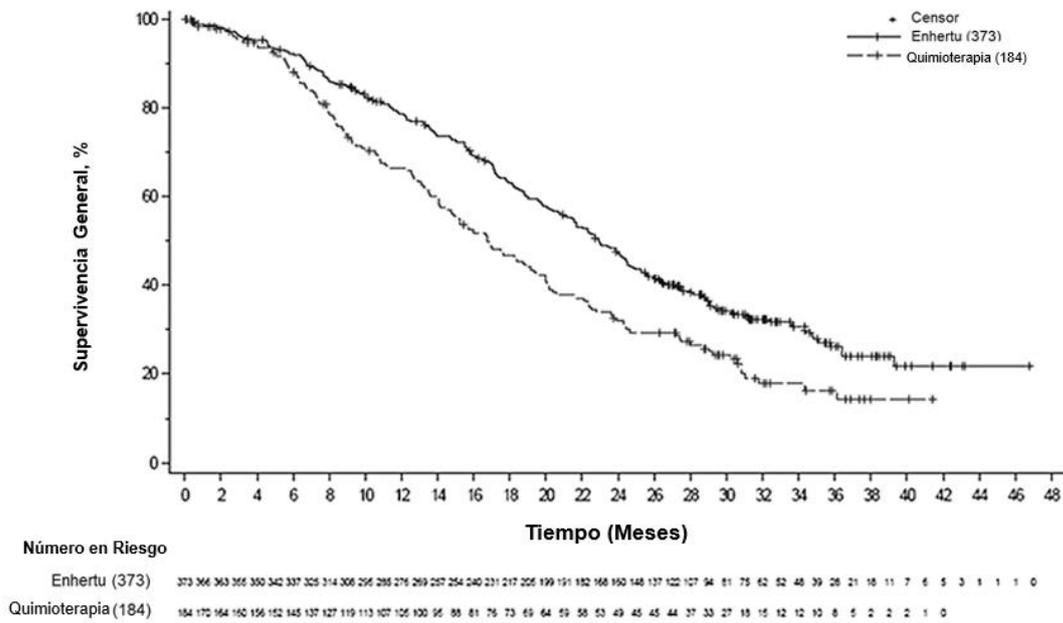
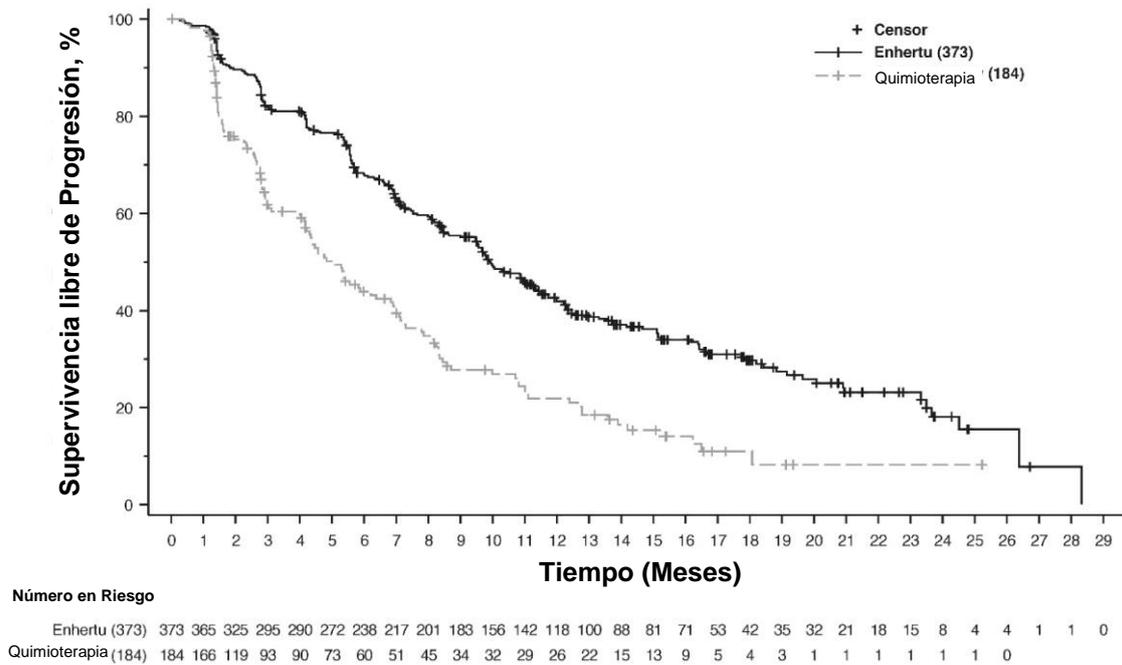


Figura 6: Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión por BICR (población general)



Cáncer gástrico

DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

La eficacia y la seguridad de Enhertu se estudiaron en DESTINY-Gastric02, un estudio de Fase 2, multicéntrico, abierto y de un solo brazo realizado en centros de Europa y Estados Unidos. El estudio inscribió a pacientes con adenocarcinoma gástrico o GEJ HER2-positivo localmente avanzado o metastásico que habían progresado con un régimen previo basado en trastuzumab. Los pacientes debían tener una positividad para HER2 confirmada centralmente definida como IHC 3+ o IHC 2+/ISH-positivo. El estudio excluyó a los pacientes con antecedentes de ILD/neumonitis que requerían tratamiento con esteroides o ILD/neumonitis en el tamizaje, pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa y pacientes con metástasis cerebrales activas. Enhertu se administró por perfusión intravenosa a 6.4 mg/kg cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad, muerte, retiro del consentimiento o toxicidad inaceptable. La medida de resultado de eficacia principal fue la ORR confirmada evaluada por ICR según RECIST v1.1. DOR y OS fueron criterios de valoración secundarios.

De los 79 pacientes inscritos en DESTINY-Gastric02, las características demográficas y de la enfermedad en línea basal fueron: mediana de edad de 61 años (rango de 20 a 78); el 72% eran hombres; el 87% eran blancos, el 5.0% eran asiáticos y el 1.0% eran negros o afroamericanos. Los pacientes tenían un estado de rendimiento ECOG de 0 (37%) o 1 (63%); el 34% tenía adenocarcinoma gástrico y el 66% tenía adenocarcinoma GEJ; el 86% eran IHC 3+ y el 13% eran IHC 2+/ISH positivos, y el 63% tenían metástasis hepáticas.

Los resultados de eficacia para ORR y DOR se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Resultados de eficacia en DESTINY-Gastric02 (conjunto de análisis completo*)

Parámetro de eficacia	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Fecha de corte de datos 08 de noviembre de 2021</i>	
Tasa de respuesta objetiva confirmada[†] % (IC 95%) [‡]	41.8 (30.8, 53.4)
Respuesta completa n (%)	4 (5.1)
Respuesta parcial n (%)	29 (36.7)
Duración de la respuesta Mediana§, meses (IC 95%) [¶]	8.1 (5.9, NE)

NE = No estimable

*Incluye a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de Enhertu

[†]Evaluado por una revisión central independiente

[‡]Calculado usando el método de Clopper-Pearson

[§]Basado en la estimación de Kaplan-Meier

[¶]Calculado utilizando el método de Brookmeyer y Crowley

DESTINO-Gastric01 (NCT03329690)

La eficacia y la seguridad de Enhertu se estudiaron en DESTINY-Gastric01, un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico y de fase 2 realizado en centros de Japón y Corea del Sur. Este estudio de apoyo incluyó a pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de GEJ HER2-positivo localmente avanzado o metastásico que habían progresado con al menos dos regímenes previos, incluido trastuzumab, un agente de fluoropirimidina y un agente de platino. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir Enhertu (N = 126) o la quimioterapia elegida por el médico:

irinotecan (N = 55) o paclitaxel (N = 7). Las muestras de tumor debían tener una positividad para HER2 confirmada centralmente definida como IHC 3+ o IHC 2+/ISH-positiva. El estudio excluyó a los pacientes con antecedentes de ILD/neumonitis que requerían tratamiento con esteroides o ILD/neumonitis en el tamizaje, pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa y pacientes con metástasis cerebrales activas. El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad, muerte, retiro del consentimiento o toxicidad inaceptable. La medida de resultado de eficacia principal fue la ORR no confirmada evaluada por una ICR basada en RECIST v1.1. La supervivencia global (OS), la supervivencia libre de progresión (PFS), la DOR y la ORR confirmada fueron medidas de resultado secundarias.

Las características demográficas y de la enfermedad en línea basal fueron similares entre los brazos de tratamiento. De los 188 pacientes, la mediana de edad fue de 66 años (rango 28 a 82); el 76% eran hombres; el 100% eran asiáticos. Los pacientes tenían un estado de rendimiento ECOG de 0 (49%) o 1 (51%); el 87% tenía adenocarcinoma gástrico y el 13% tenía adenocarcinoma GEJ; el 76% eran IHC 3+ y el 23% eran IHC 2+/ISH positivos; el 54% tenía metástasis hepáticas; el 29% tenía metástasis pulmonares; la suma de los diámetros de las lesiones objetivo fue < 5 cm en el 47%, ≥ 5 a < 10 cm en el 30% y ≥ 10 cm en el 17%; el 55% tenía dos y el 45% tenía tres o más regímenes previos en el entorno metastásico o localmente avanzado.

Se confirmaron los resultados de eficacia (fecha de corte de datos: 3 de junio de 2020) de Enhertu (n = 126) frente a la quimioterapia elegida por el médico (n = 62) ORR 39.7% (IC 95%: 31.1, 48.8) frente a 11.3% (IC 95%: 4.7, 21.9). La tasa de respuesta completa fue del 7.9% frente al 0% y la tasa de respuesta parcial fue del 31.7% frente al 11.3%. Los resultados de eficacia adicionales para Enhertu frente a la quimioterapia elegida por el médico fueron una mediana de DOR de 12.5 meses (IC 95%: 5.6, NE) frente a 3.9 meses (IC 95%: 3.0, 4.9). La mediana de PFS fue de 5.6 meses (IC 95%: 4.3, 6.9) frente a 3.5 meses (IC 95%: 2.0, 4.3; relación de peligros=0.47 [IC 95%: 0.31, 0.71]). Un análisis de OS, preespecificado en 133 muertes, mostró beneficio de supervivencia con el tratamiento con Enhertu en comparación con el grupo de elección del médico (relación de peligro = 0.60). La mediana de OS fue de 12.5 meses (IC 95%: 10.3, 15.2) en el grupo de Enhertu y de 8.9 meses (IC 95%: 6.4, 10.4) en el grupo de elección del médico.

Población pediátrica

Consulte la sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Trastuzumab deruxtecán se administra por vía intravenosa. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

Distribución

Según el análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución del compartimento central (Vc) de trastuzumab deruxtecán y el inhibidor de la topoisomerasa I, DXd, se estimó en 2.68 L y 28.0 L, respectivamente.

In vitro, la unión media de DXd a proteínas plasmáticas humanas fue de aproximadamente 97%.

In vitro, la relación de concentración de sangre a plasma de DXd fue de aproximadamente 0.6.

Biotransformación

Trastuzumab deruxtecán sufre una escisión intracelular por enzimas lisosomales para liberar el DXd.

Se espera que el anticuerpo monoclonal HER2 IgG1 humanizado se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Los estudios de metabolismo *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que DXd se metaboliza principalmente por CYP3A4 a través de vías oxidativas.

Eliminación

Después de la administración intravenosa de trastuzumab deruxtecán en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo o HER2 bajo, la depuración de trastuzumab deruxtecán en el análisis farmacocinético poblacional se calculó en 0.4 L/día y la depuración de DXd fue de 18.4 L/h. En pacientes con adenocarcinoma gástrico o de GEJ localmente avanzado o metastásico, la depuración de trastuzumab deruxtecán fue un 20% mayor que en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo. En el ciclo 3, la vida media de eliminación aparente ($t_{1/2}$) de trastuzumab deruxtecán y DXd liberado fue de aproximadamente 7 días. Se observó una acumulación moderada (aproximadamente un 35% en el ciclo 3 en comparación con el ciclo 1) de trastuzumab deruxtecán.

Tras la administración intravenosa de DXd a ratas, la principal vía de excreción fueron las heces por vía biliar. DXd fue el componente más abundante en orina, heces y bilis. Tras la administración intravenosa única de trastuzumab deruxtecán (6.4 mg/kg) a monos, el DXd liberado inalterado fue el componente más abundante en la orina y las heces. La excreción de DXd no se estudió en humanos.

Interacciones *in vitro*

Efectos de Enhertu sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios *in vitro* indican que DXd no inhibe las principales enzimas CYP450, incluidas CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A. Los estudios *in vitro* indican que DXd no inhibe los transportadores OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP o BSEP.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de Enhertu

In vitro, DXd fue un sustrato de P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 y BCRP. No se esperan interacciones clínicamente significativas con medicamentos inhibidores de los transportadores MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B, o BCRP (ver sección 4.5).

Linealidad/no linealidad

La exposición de trastuzumab deruxtecán y DXd liberado cuando se administró por vía intravenosa aumentó en proporción a la dosis en el rango de dosis de 3.2 mg/kg a 8.0 mg/kg (aproximadamente 0.6 a 1.5 veces la dosis recomendada) con una variabilidad inter-sujetos de baja a moderada. Según el análisis farmacocinético poblacional, la variabilidad inter-sujetos en las depuraciones de eliminación de trastuzumab deruxtecán y DXd fue del 24% y el 28%, respectivamente, y para el volumen central de distribución fue del 16% y el 55%, respectivamente. La variabilidad intra-sujeto en los valores AUC de trastuzumab deruxtecán y DXd (área bajo la

curva de concentración sérica versus tiempo) fue de aproximadamente 8% y 14%, respectivamente.

Poblaciones especiales

Según el análisis farmacocinético poblacional, la edad (20-96 años), la raza, el origen étnico, el sexo y el peso corporal no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la exposición de trastuzumab deruxtecán o DXd liberado.

Población mayor o anciana

El análisis farmacocinético de la población mostró que la edad (rango: 20-96 años) no afectó la farmacocinética de trastuzumab deruxtecán.

Insuficiencia renal

No se realizó ningún estudio específico de insuficiencia renal. Según el análisis farmacocinético poblacional que incluye pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [CLCr] ≥ 60 y < 90 mL/min) o moderada (CLCr ≥ 30 y < 60 mL/min) (estimada por Cockcroft-Gault), la farmacocinética del DXd liberado no se vio afectado por insuficiencia renal leve o moderada en comparación con la función renal normal (CLCr ≥ 90 mL/min).

Insuficiencia hepática

No se realizó ningún estudio específico de insuficiencia hepática. Según el análisis farmacocinético poblacional, el impacto de los cambios en la farmacocinética de trastuzumab deruxtecán en pacientes con bilirrubina total ≤ 1.5 veces el ULN, independientemente del nivel de AST, no es clínicamente significativo. Los datos de los pacientes con bilirrubina total > 1.5 a 3 veces el ULN, independientemente del nivel de AST, son limitados para sacar conclusiones, y no hay datos disponibles para pacientes con bilirrubina total > 3 veces el ULN, independientemente del nivel de AST (ver secciones 4.2 y 4.4).

Población pediátrica

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de trastuzumab deruxtecán en niños o adolescentes.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

En animales, se observaron toxicidades en órganos linfáticos y hematopoyéticos, intestinos, riñones, pulmones, testículos y piel tras la administración de trastuzumab deruxtecán a niveles de exposición del inhibidor de la topoisomerasa I (DXd) por debajo de la exposición plasmática clínica. En estos animales, los niveles de exposición al conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC) fueron similares o superiores a la exposición plasmática clínica.

DXd fue clastogénico tanto en un ensayo de micronúcleo de médula ósea de rata *in vivo* como en un ensayo de aberración cromosómica de pulmón de hámster chino *in vitro* y no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro*.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con trastuzumab deruxtecán.

No se han realizado estudios específicos de fertilidad con trastuzumab deruxtecán. Según los resultados de los estudios generales de toxicidad en animales, el trastuzumab deruxtecán puede afectar la fertilidad y la función reproductiva masculina.

No se realizaron estudios de toxicidad para el desarrollo o la reproducción en animales con trastuzumab deruxtecán. Según los resultados de los estudios generales de toxicidad en animales,

trastuzumab deruxtecán y DXd fueron tóxicos para las células que se dividen rápidamente (órganos linfáticos/hematopoyéticos, intestino o testículos), y DXd fue genotóxico, lo que sugiere el potencial de embriotoxicidad y teratogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina

Clorhidrato de L-histidina monohidrato (equivalente a L-histidina hidrocloreuro monohidrato)

Sacarosa

Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6.

La solución de cloruro de sodio para perfusión no debe utilizarse para la reconstitución o dilución, ya que puede provocar la formación de partículas.

6.3 Tiempo de vida útil

Vial sin abrir

No se debe exceder la fecha de expiración indicada en el envase y el empaque.

Solución reconstituida

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante un máximo de 24 horas entre 2 °C y 8 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no excederán las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Solución diluida

Se recomienda utilizar la solución diluida inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, la solución reconstituida diluida en bolsas de perfusión que contengan solución de glucosa al 5% puede conservarse a temperatura ambiente (≤ 30 °C) hasta 4 horas o en refrigerador entre 2 °C y 8 °C hasta 24 horas, protegida de la luz. Estos tiempos de almacenamiento comienzan desde el momento de la reconstitución.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigerador (2 °C - 8 °C).

No congelar.

Para las condiciones de almacenamiento tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón con 1 vial de vidrio de borosilicato ámbar tipo I, un tapón de goma, un precinto de aluminio y una tapa de plástico flip-off.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para evitar errores con los medicamentos, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Enhertu (trastuzumab deruxtecán) y no trastuzumab o trastuzumab emtansina.

Deben utilizarse procedimientos apropiados para la preparación de medicamentos quimioterapéuticos.

Se debe utilizar una técnica aséptica adecuada para los siguientes procedimientos de reconstitución y dilución.

Reconstitución

- Reconstituir inmediatamente antes de la dilución.
- Es posible que se necesite más de un vial para una dosis completa. Calcular la dosis (mg), el volumen total de solución reconstituida de Enhertu necesaria y el número de viales de Enhertu necesarios (ver sección 4.2).
- Reconstituya cada vial de 100 mg utilizando una jeringa estéril para inyectar lentamente 5 mL de agua para inyección en cada vial para obtener una concentración final de 20 mg/mL.
- Agitar el vial suavemente hasta que se disuelva por completo. No sacudir.
- Si no se utiliza inmediatamente, conservar los viales de Enhertu reconstituidos en refrigerador entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 24 horas desde el momento de la reconstitución, protegidos de la luz. No congelar.
- El producto reconstituido no contiene conservantes y está destinado a un solo uso.

Dilución

- Extraiga la cantidad calculada de los viales con una jeringa estéril. Inspeccione la solución reconstituida en busca de partículas y decoloración. La solución debe ser transparente e incolora a amarillo claro. No lo use si se observan partículas visibles o si la solución está turbia o descolorida.
- Diluir el volumen calculado de Enhertu reconstituido en una bolsa de perfusión que contenga 100 mL de solución de glucosa al 5%. No utilice solución de cloruro de sodio (ver sección 6.2). Se recomienda una bolsa de perfusión hecha de cloruro de polivinilo o poliolefina (copolímero de etileno y polipropileno).
- Invierta suavemente la bolsa de perfusión para mezclar bien la solución. No sacudir.
- Cubra la bolsa de perfusión para protegerla de la luz.
- Si no se usa inmediatamente, conservar a temperatura ambiente hasta 4 horas incluyendo preparación e perfusión o en refrigerador entre 2 °C y 8 °C hasta 24 horas, protegido de la luz. No congelar.
- Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial.

Administración

- Si la solución para perfusión preparada se conservó refrigerada (entre 2 °C y 8 °C), se recomienda dejar que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la administración, protegida de la luz.

- Administre Enhertu como una perfusión intravenosa solo con un filtro de polietersulfona (PES) o polisulfona (PS) en línea de 0.20 o 0.22 micras.
- La dosis inicial debe administrarse como una perfusión intravenosa de 90 minutos. Si la perfusión anterior fue bien tolerada, las dosis posteriores de Enhertu pueden administrarse como infusiones de 30 minutos. No administrar como push o bolo intravenoso (ver sección 4.2).
- Cubra la bolsa de perfusión para protegerla de la luz.
- No mezcle Enhertu con otros medicamentos ni administre otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa.

Eliminación

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

7. INFORMACIÓN ADICIONAL

Fabricado y envasado por: Baxter Oncology GmbH, Halle/Westfalen, Alemania.

Acondicionado por: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Pfaffenhofen, Alemania.

8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

22 de abril de 2024.

Ficha técnica (Versión en español): VV-RIM-05914733 v2.0 (Working)

Traducido de (Versión en inglés): VV-RIM-05914673 v2.0 (Working)

Basado en el documento de referencia: ENHERTU EMA QRD Doc ID-004469820 v13.0, Doc ID-005195396 v1.0, Doc ID-005146177 v2.0 y Doc ID-005313493 v1.0., Doc ID-005388410 V1.0, Sección 4.8 de Doc ID-005313975 v1.0.

