Carcinoma gastrico avanzato HER2+, Il CHMP raccomanda l'approvazione in UE di trastuzumab deruxtecan per pazienti pretrattati

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'European Medicines Agency (EMA) ha raccomandato l'approvazione di trastuzumab deruxtecan per i pazienti con carcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea in stadio avanzato HER2-positivo e precedentemente trattati con un regime a base di trastuzumab.

L'opinione positiva sull'ADC di Daiichi Sankyo e AstraZeneca si basa sui risultati dello studio DESTINY-Gastric02, in cui trastuzumab deruxtecan (T-DXd) ha dimostrato un'efficacia clinicamente significativa, e dello studio DESTINY-Gastric01, in cui T-DXd ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia.

Roma, 16 novembre 2022 - Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha raccomandato l'approvazione in UE di trastuzumab deruxtecan di Daiichi Sankyo e AstraZeneca come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) HER2-positivo avanzato, che hanno ricevuto un precedente trattamento a base di trastuzumab.

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo farmaco-coniugato specificamente ingegnerizzato per essere diretto contro il recettore HER2, sviluppato e commercializzato congiuntamente da Daiichi Sankyo e AstraZeneca.

Il CHMP ha basato il suo parere favorevole sui risultati degli studi di fase 2 DESTINY-Gastric02 e DESTINY-Gastric01

Nello studio DESTINY-Gastric02, condotto su pazienti provenienti dal Nord America e dall'Europa, i risultati aggiornati hanno mostrato che il trattamento con trastuzumab deruxtecan ha portato a un tasso di risposta obiettiva confermata (cORR) del 41,8% (intervallo di confidenza [IC] del 95%: 30,8-53,4), come valutato dalla revisione centrale indipendente (independent central review, ICR). La durata mediana della risposta (DoR) è stata di 8,1 mesi (IC al 95%: 5,9-Non stimabile). La sopravvivenza globale mediana (OS) è stata di 12,1 mesi (IC al 95%: 9,4-15,4). I risultati primari dello studio di fase 2 DESTINY-Gastric02 sono stati presentati al Congresso della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) del 2021 e poi aggiornati all'ESMO 2022.

Nello studio DESTINY-Gastric01, condotto su pazienti provenienti da Giappone e Corea del Sud, il trattamento con trastuzumab deruxtecan ha determinato un ORR del 51,3% (IC al 95%: 41,9-60,5), rispetto al 14,3% (IC al 95%: 6,4-26,2) con la chemioterapia (irinotecan o paclitaxel), come valutato dall'ICR ($p<0,0001$). L'ORR confermata, uno dei principali risultati di efficacia, è stato del 42,0% (IC al 95%: 33,0-51,4) con trastuzumab deruxtecan rispetto al 12,5% (IC al 95%: 5,2-24,1) con la chemioterapia, come valutato dall'ICR. I pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan hanno anche registrato una riduzione del 40% del rischio di morte rispetto ai pazienti trattati con la chemioterapia (hazard ratio [HR] = 0,60; IC al 95%: 0,42-0,86, p=0,01) con una OS mediana di 12,5 mesi (IC al 95%: 10,3-15,2) contro 8,9 mesi (IC al 95%: 6,4-10,4). L'analisi primaria è stata pubblicata sul *The New England Journal of Medicine*, con dati aggiornati presentati al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) del 2021.

La raccomandazione sarà ora revisionata dalla Commissione Europea, che ha l'autorità di concedere le autorizzazioni all'immissione in commercio dei farmaci nell'UE.

"Trastuzumab deruxtecan è il primo farmaco anti-HER2 a dimostrare, nei pazienti con carcinoma gastrico, un miglioramento significativo della sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia, dopo il trattamento iniziale con un farmaco anti-HER2 somministrato in fase avanzata o metastatica", ha dichiarato **Ken Takeshita**, MD, Capo Globale Ricerca & Sviluppo di Daiichi Sankyo. *"Il parere del CHMP riconosce l'elevato bisogno insoddisfatto in questa popolazione di pazienti e ci porta a un passo dal poter fornire questo farmaco ai pazienti europei affetti da carcinoma gastrico".*

"In molti Paesi europei, il tumore gastrico viene solitamente diagnosticato in fase avanzata e i pazienti devono far fronte a tassi di mortalità elevati", spiega **Susan Galbraith**, MBBChir, PhD, Vice Presidente esecutivo dell'R&S Oncologia di AstraZeneca, *"Se approvato, trastuzumab deruxtecan sarebbe il primo farmaco anti-HER2 in oltre un decennio destinato a pazienti dell'Unione Europea con carcinoma gastrico avanzato* ".

In DESTINY-Gastric02, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan è stato coerente con quello osservato in altri studi su questo ADC e non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza. Eventi avversi emersi dal trattamento (TEAE) di grado 3 o superiore si sono verificati nel 55,7% dei pazienti che hanno ricevuto trastuzumab deruxtecan 6,4 mg/kg. Il più comune TEAE di grado 3 o superiore correlato al trattamento, verificatosi in ?10% dei pazienti che hanno ricevuto trastuzumab deruxtecan, è stato l'anemia (13,9%). Ci sono stati otto casi (10,1%) di malattia polmonare interstiziale (ILD) o polmonite correlate al trattamento, come stabilito da un comitato di valutazione indipendente. La maggior parte (sei) erano di basso grado (grado 1 o 2), con due eventi riportati di ILD o polmonite di grado 5.

In DESTINY-Gastric01, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan è stato coerente con quello osservato in altri studi su questo ADC e non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza. Eventi avversi di grado 3 o superiore emersi dal trattamento si sono verificati nell'85,6% dei pazienti che hanno ricevuto trastuzumab deruxtecan 6,4 mg/kg. I più comuni eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 o superiore, che si sono verificati in ?20% dei pazienti che hanno ricevuto trastuzumab deruxtecan, sono stati: diminuzione della conta dei neutrofili (51,2%), anemia (38,4%) e diminuzione della conta dei globuli bianchi (20,8%). Ci sono stati 16 casi (12,8%) di ILD o polmonite correlati al trattamento, come stabilito da un comitato di valutazione indipendente. La maggior parte (13) sono stati di basso grado (grado 1 o 2), con due eventi di grado 3 e uno di grado 4. Non si sono verificati eventi di ILD o di polmonite di grado 5.

Trastuzumab deruxtecan non è ancora approvato nell'UE per il trattamento del carcinoma gastrico avanzato ed è soggetto a monitoraggio addizionale.

DESTINY- Gastric02 è uno studio di fase 2, in aperto, a braccio singolo su pazienti occidentali, che valuta la sicurezza e l'efficacia di trastuzumab deruxtecan (6.4mg/kg) in pazienti affetti da adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo metastatico e/o non resecabile, con progressione della malattia durante o dopo un regime terapeutico contenente trastuzumab.
L'endpoint primario del DESTINY-Gastric02 è il tasso di risposta obiettiva confermata (ORR) basata su una revisione centrale indipendente (ICR). Gli endpoint secondari includono la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza complessiva (OS), la durata della risposta (DoR) e la sicurezza.
DESTINY-Gastric02 ha arruolato 79 pazienti in diversi centri in Nord America e Europa. Per ulteriori informazioni sulla sperimentazione, visita il sito ClinicalTrials.gov**.**

DESTINY-Gastric01 è uno studio di fase 2 randomizzato, in aperto, che valuta l'efficacia e la sicurezza di trastuzumab deruxtecan (6,4 mg/kg) in pazienti del Giappone e della Corea del Sud con tumore gastrico avanzato o adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea principalmente HER2 positivo (definito come immunoistochimica (IHC) 3+ o IHC 2+/ibridazione in situ (ISH)+), i cui tumori sono progrediti nonostante due o più regimi di trattamento precedenti, tra cui fluoropirimidina (5-FU), chemioterapia a base di platino e trastuzumab. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 per ricevere trastuzumab deruxtecan o una chemioterapia a scelta del medico (paclitaxel o irinotecan in monoterapia).
L'endpoint primario di DESTINY-Gastric01 è l'ORR. Gli endpoint secondari includono OS, PFS, DoR, tasso di controllo della malattia e tempo al fallimento del trattamento, oltre a endpoint di farmacocinetica e di sicurezza.
DESTINY-Gastric01 ha arruolato 187 pazienti in diversi siti in Giappone e Corea del Sud. Per ulteriori informazioni sullo studio, visita il sito ClinicalTrials.gov

Il Carcinoma gastrico HER2-positivo metastatico

Il carcinoma gastrico (dello stomaco) è il quinto tumore più comune al mondo e la quarta principale causa di morte per cancro, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 5-10% nei casi di malattia avanzata o metastatica. [i],[ii],[iii] Nel 2020, sono stati segnalati circa un milione di nuovi casi e 768.000 decessi a livello globale.[iv]

In Europa, ogni anno vengono diagnosticati circa 136.000 casi di cancro gastrico, e l'Europa orientale ha il secondo più alto tasso di incidenza del carcinoma gastrico del mondo, dopo l'Asia orientale. [3,4] Il carcinoma gastrico è la sesta causa di morte per cancro in Europa, e viene solitamente diagnosticato in stadio avanzato, ma anche quando la diagnosi avviene nelle fasi iniziali, la sopravvivenza rimane modesta. [2],[v],[vi]

Circa un carcinoma gastrico su cinque risulta HER2-positivo. [vii],[viii] HER2 è un recettore tirosin-chinasico che favorisce la crescita tumorale ed è espresso sulla superficie di molti tipi di cancro, inclusi quello della mammella, dello stomaco, del polmone e del colon-retto.7 L'iper-espressione di HER2 può essere associata a una specifica alterazione del gene HER2 nota come amplificazione di HER2.[8]

Il trattamento di prima linea raccomandato per il carcinoma gastrico avanzato o metastatico HER2-positivo è la chemioterapia in associazione con trastuzumab, un farmaco anti-HER2, che ha dimostrato un miglioramento degli *outcomes* se aggiunto alla chemioterapia. [ix],[x] Per i pazienti in cui il carcinoma gastrico progredisce nonostante un trattamento iniziale a base di trastuzumab, le opzioni di trattamento restano limitate, e in molte aree del mondo non sono disponibili ulteriori farmaci anti-HER2.[1],[xi],[xii]

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo farmaco-coniugato (ADC) specifico per il recettore HER2. Realizzato con l'impiego della tecnologia DXd brevettata da Daiichi Sankyo, trastuzumab deruxtecan è l'ADC leader del portfolio oncologico di Daiichi Sankyo e il programma più avanzato nella piattaforma scientifica degli ADC di AstraZeneca. È costituito da un anticorpo monoclonale coniugato con un legame stabile ad un inibitore della topoisomerasi I, un derivato dell'exatecan, tramite un linker tetrapeptidico clivabile in maniera selettiva all'interno della cellula tumorale.

Trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) è stato approvato in più di 35 Paesi per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi di trattamento a base di anti-HER2, sia in fase metastatica che neo-adiuvante o adiuvante, e che hanno sviluppato una recidiva di malattia durante o entro sei mesi dal completamento della terapia. L'approvazione si basa sui risultati dello studio DESTINY-Breast03. Trastuzumab deruxtecan è inoltre approvato in diversi Paesi per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico che hanno ricevuto due o più regimi precedenti a base di anti-HER2, sulla base dei risultati dello studio DESTINY-Breast01.

Trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) è approvato in Brasile e negli Stati Uniti per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario non resecabile o metastatico a basso HER2 (HER2Low: IHC 1+ o IHC 2+/ISH-) che hanno ricevuto una precedente chemioterapia in ambito metastatico o che hanno sviluppato una recidiva di malattia durante o entro sei mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante, sulla base dei risultati dello studio DESTINY-Breast04.

Trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) è approvato con approvazione accelerata negli Stati Uniti per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non resecabile o metastatico, i cui tumori presentano mutazioni HER2 (ERBB2) attivanti, rilevate da un test approvato dalla FDA, e che hanno ricevuto una precedente terapia sistemica. L'approvazione accelerata si basa sui risultati dello studio DESTINY-Lung02. Il mantenimento dell'approvazione per questa indicazione può essere subordinata alla verifica e alla descrizione del beneficio clinico in uno studio di conferma.

Trastuzumab deruxtecan (6,4mg/kg) è anche approvato in diversi Paesi fuori dell'UE per il trattamento di pazienti adulti affetti da adenocarcinoma gastrico o adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea HER2-positivo localmente avanzato, precedentemente trattati con un regime a base di trastuzumab.

L'approvazione si basa sui risultati del trial DESTINY-Gastric01.

Il Programma di Sviluppo Clinico di Trastuzumab deruxtecan

Un ampio e completo programma di sviluppo è attualmente in corso per valutare l'efficacia e la sicurezza di trastuzumab deruxtecan in monoterapia per il trattamento di diversi tumori che esprimono HER2, inclusi il carcinoma mammario, gastrico, polmonare e del colonretto. Sono anche in corso ulteriori studi clinici con trastuzumab deruxtecan in associazione con altri trattamenti anti-tumorali, quali l'immunoterapia.

Le domande di autorizzazione per trastuzumab deruxtecan sono attualmente in fase di revisione in diversi Paesi, rispettivamente sulla base degli studi DESTINY-Breast01, DESTINY-Breast03, DESTINY-Breast04, DESTINY-Gastric01 e DESTINY-Gastric02.

Collaborazione tra Daiichi Sankyo e AstraZeneca

A marzo 2019, Daiichi Sankyo e AstraZeneca hanno finalizzato una collaborazione a livello globale al fine di sviluppare e commercializzare congiuntamente trastuzumab deruxtecan, a cui si è aggiunto datopotamab deruxtecan a luglio 2020 . L'accordo riguarda tutto il mondo, eccetto il Giappone, dove Daiichi Sankyo manterrà i diritti esclusivi per ciascun ADC. Daiichi Sankyo sarà unica responsabile per la produzione e la fornitura di trastuzumab deruxtecan e datopotamab deruxtecan.

Daiichi Sankyo

Daiichi Sankyo è un Gruppo attivamente impegnato nello sviluppo e diffusione di terapie innovative con la mission di "contribuire all'arricchimento della qualità della vita in tutto il mondo", facendo leva su una ricerca scientifica e una tecnologia di prima classe. Oltre a mantenere il suo attuale portafoglio di farmaci per il trattamento del cancro e delle malattie cardiovascolari, Daiichi Sankyo si dedica principalmente allo sviluppo di nuove terapie per le persone affette da cancro o da altre malattie con elevati bisogni medici non ancora soddisfatti. Con oltre 100 anni di esperienza scientifica e una presenza in più di 20 Paesi, Daiichi Sankyo e i suoi 16.000 dipendenti in tutto il mondo, contano su una ricca eredità di innovazione per realizzare la Vision del Gruppo al 2030 di diventare una "Global Healthcare Company Innovativa che contribuisce allo Sviluppo Sostenibile della Società". Per maggiori informazioni visita il sito www.daiichi-sankyo.it

AstraZeneca in Oncologia

AstraZeneca è un'azienda biofarmaceutica globale impegnata nella ricerca, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci etici per il trattamento di patologie oncologiche, cardiovascolari, renali, metaboliche, respiratorie e immunologiche.

In Oncologia, AstraZeneca si impegna a identificare e sviluppare soluzioni terapeutiche sempre più mirate ed efficaci per rispondere nel miglior modo possibile ai bisogni clinici dei pazienti. Con un ampio portfolio in rapida crescita, AstraZeneca è consapevole che la cura non si esaurisca con il trattamento. Per questo, crede fortemente nella collaborazione di tutti gli attori del Sistema Salute, affinché le intuizioni della Ricerca incontrino soluzioni che possano migliorare i percorsi di cura dei pazienti.

Riferimenti

[i] Casamayor M, et al. *Ecancermedicalscience*. 2018;12:883.

[ii] SEER Cancer Stat Facts: Stomach Cancer 2012-2018. Accessed November 2022.

[iii] Sung H, et al. *Ca Cancer J Clin.* 2021;71:209–249.

[iv] WHO. Stomach Cancer Fact Sheet. Accessed November 2022

[v] WHO. Cancer Today Europe Mortality. Accessed November 2022

[vi] Cancer Research UK. Stomach Cancer Survival Statistics. Accessed November 2022..

[vii] Iqbal N, et al. *Mol Biol Int*. 2014;2014:852748.

[viii] Abrahao-Machado LF, et al. *World J Gastroenterol.* 2016;22(19):4619-4625.

[ix] Oditura M, et al. *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 21;20(7):1635-49.

[x] Lordick F, et al. *Annals of Oncology*. 2022; 33(10):1012.

[xi] Thuss-Patience PC, et al. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):640-653.

[xii] Satoh T, et al. *J Clin Oncol*. 2014;32(19):2039?2049.