

Carcinoma gastrico avanzato HER2+, trastuzumab deruxtecan approvato in UE per pazienti pretrattati. E' il primo anti-HER2 in 10 anni ad essere approvato in Europa per questa indicazione

Trastuzumab deruxtecan è il primo farmaco anti-HER2 ad essere approvato per il carcinoma gastrico nell'UE da più di dieci anni. L'approvazione si basa sui risultati degli studi DESTINY-Gastric02 e DESTINY-Gastric01, in cui trastuzumab deruxtecan di Daiichi Sankyo e AstraZeneca ha dimostrato un'efficacia clinicamente significativa.

Roma, 21 dicembre 2022 - Trastuzumab deruxtecan di Daiichi Sankyo e AstraZeneca è stato approvato nell'Unione Europea come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) avanzato HER2-positivo, che hanno ricevuto un precedente trattamento a base di trastuzumab.

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

Ogni anno vengono diagnosticati circa 136.000 casi di carcinoma gastrico in Europa, area in cui rappresenta la sesta causa di morte per cancro. [\[i\]](#)[\[ii\]](#) Il carcinoma gastrico di solito viene diagnosticato in fase avanzata, ma anche quando la diagnosi avviene in stadi più precoci, il tasso di sopravvivenza rimane modesto. [\[iii\]](#)[\[iv\]](#) Circa un tumore gastrico su cinque è HER2-positivo. [\[v\]](#)[\[vi\]](#)

L'approvazione da parte della Commissione Europea fa seguito al [parere positivo](#) espresso dal Comitato per i Medicinali ad Uso Umano (CHMP) emesso a novembre 2022, e si basa sui risultati degli studi di fase 2 [DESTINY-Gastric02](#) e [DESTINY-Gastric01](#).

"La notizia di oggi è un gradito passo avanti per i pazienti affetti da carcinoma gastrico avanzato HER2-positivo", afferma Eric Van Cutsem, MD, PhD, Capo del Dipartimento di Oncologia dell'Università di Leuven, Belgio, nonché Presidente fondatore dell'ESMO-GI/Congresso mondiale dei tumori gastrointestinali. "I pazienti affetti da questa patologia hanno esiti sfavorevoli dopo la progressione al trattamento iniziale con un farmaco anti-HER2, poiché molti non rispondono a ulteriori trattamenti e anche quelli che rispondono spesso non hanno risposte durature. I dati degli studi DESTINY-Gastric02 e DESTINY-Gastric01 supportano il posizionamento di trastuzumab deruxtecan come nuovo standard di cura per i pazienti in questo contesto".

Nello studio **DESTINY-Gastric02**, condotto su pazienti provenienti dal **Nord America** e dall'**Europa**, il trattamento con trastuzumab deruxtecan (6,4 mg/kg) ha portato a un tasso di risposta obiettiva confermata (cORR) del 41,8% (intervallo di confidenza [IC] al 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).

Nello studio **DESTINY-Gastric01**, condotto su pazienti provenienti da **Giappone** e **Corea del Sud**, il trattamento con trastuzumab deruxtecan ha determinato una ORR confermata del 40,5% rispetto al 11,3% con la chemioterapia (irinotecan o paclitaxel), come valutato dall'ICR. La DoR mediana è stata di 11,3 mesi con trastuzumab deruxtecan rispetto ai 3,9 mesi con la chemioterapia. I pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan hanno registrato una riduzione del 41% del rischio di morte rispetto ai pazienti trattati con la chemioterapia (hazard ratio [HR] = 0,59; IC al 95%: 0,39-0,88, p=0,0097) con una OS mediana di 12,5 mesi (IC al 95%: 9,6-14,3) contro 8,4 mesi (IC al 95%: 6,9-10,7).

"Trastuzumab deruxtecan è il primo anticorpo farmaco-coniugato approvato in Europa per il carcinoma gastrico avanzato e rappresenta un importante passo avanti nel trattamento di questo tumore difficile da

*trattare", ha dichiarato **Ken Keller**, Capo Globale Oncologia e Presidente e CEO di Daiichi Sankyo. "Con questa approvazione possiamo ora offrire ai pazienti con tumore gastrico HER2-positivo precedentemente trattati, una terapia con un'efficacia clinicamente significativa".*

*"L'importante approvazione di oggi fa di trastuzumab deruxtecan il primo farmaco anti-HER2 approvato nell'Unione Europea in oltre un decennio per il carcinoma gastrico", ha commentato **Dave Fredrickson**, Vice Presidente esecutivo della Business Unit Oncologia di AstraZeneca. "I pazienti dell'Unione Europea con malattia avanzata HER2 positiva che sono progrediti dopo un trattamento di prima linea, avranno ora la possibilità di beneficiare del trattamento con trastuzumab deruxtecan"*

In entrambi gli studi, i profili di sicurezza osservati nei pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan sono stati in linea con quelli precedentemente osservati in altri studi su questo ADC, e non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza. Gli eventi avversi di grado 3 o 4 correlati al trattamento, emersi da un'analisi combinata di sicurezza su pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan (6,4 mg/kg) per diversi tipi di tumore negli studi clinici, includono neutropenia (27,9%), anemia (23,1%), leucopenia (12,9%), trombocitopenia (9,0%), stanchezza (8,2%), diminuzione dell'appetito (8,1%), linfopenia (7,4%), nausea (5,8%), aumento delle transaminasi (4,7%), ipopotassiemia (4,2%), polmonite (2,9%), neutropenia febbrile (2,9%), vomito (2,4%), diarrea (2,1%), diminuzione del peso (2,1%), aumento del fosfato alcalino nel sangue (1,8%), malattia polmonare interstiziale (ILD) (1,6%), dispnea (1,3%) e diminuzione della frazione di eiezione (1,1%). Eventi correlati al trattamento di grado 5 si sono verificati nel 2,6% dei pazienti compresa l'ILD (1,9%).

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 e/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 globale (OS), la durata della risposta (DoR) e la sicurezza. I risultati primari dello studio di fase 2 DESTINY-Gastric02 sono stati presentati al Congresso della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) 2021, e poi con dati aggiornati all'ESMO 2022. DESTINY-Gastric02 ha arruolato 79 pazienti in diversi centri in Nord America e Europa. Per ulteriori informazioni sulla sperimentazione, visita il sito [ClinicalTrials.gov](https://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. L'analisi primaria è stata pubblicata su [The New England Journal of Medicine](https://doi.org/10.1093/advances/knab001) con dati aggiornati presentati al meeting annuale della Società Americana di Oncologia Clinica del 2021. 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](https://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.^{3, [ii] [iii]} Nel 2020, sono stati segnalati circa un milione di nuovi casi e 768.000 decessi a livello globale.²

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.^{2,8} 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.^{1,3,4}

Circa un carcinoma gastrico su cinque risulta HER2-positivo.^{5,6} 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.⁵ L'iper-espressione di HER2 può essere associata a una specifica alterazione del gene HER2 nota come amplificazione di HER2.⁶

Il trattamento di prima linea raccomandato in UE 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, prima dell'approvazione di trastuzumab deruxtecan, in UE non esistevano altri trattamenti anti-HER2 approvati.⁷ [xi][xiii]

Riferimenti

[1] WHO. [Cancer Today Europe Mortality](#). Accessed December 2022.

[2] WHO. [Stomach Cancer Fact Sheet](#). Accessed December 2022.

[3] SEER Cancer Stat Facts: [Stomach Cancer 2012-2018](#). Accessed December 2022.

[4] Cancer Research UK. [Stomach Cancer Survival Statistics](#). Accessed December 2022.

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

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

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

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

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

[10] Lordick F, et al. *Ann Oncol*. 2022; 33(10):1012.

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

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