

Congresso ASCO 2020. L'anticorpo monoclonale coniugato ENHERTU® (trastuzumab deruxtecan) può migliorare la prognosi dei pazienti affetti da tumore HER2 positivo o mutato. I risultati presentati ad #ASCO20

Dopo l'approvazione dell'FDA per il trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2 positivo, l'anticorpo monoclonale coniugato ENHERTU® (trastuzumab deruxtecan) di Daiichi Sankyo e Astrazeneca ha dimostrato risposte tumorali clinicamente significative anche nel carcinoma gastrico HER-positivo, nel carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione HER2 e nel carcinoma coloretale HER2 positivo. Al Congresso Virtuale dell'American Society of Clinical Oncology (#ASCO20) i risultati dei trial di Fase II DESTINY-Gastric01, DESTINY-Lung 01, DESTINY-CR01

Tokyo -Basking Ridge, NJ- Monaco, 29 maggio 2020 – Dopo l'approvazione dell'FDA per il trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, l'anticorpo monoclonale coniugato ENHERTU® (trastuzumab deruxtecan) di Daiichi Sankyo e Astrazeneca ha dimostrato risposte tumorali clinicamente significative anche nel carcinoma gastrico HER-positivo, nel carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione HER2 e nel carcinoma coloretale HER2-positivo. Al Congresso Virtuale dell'American Society of Clinical Oncology (#ASCO20) presentati oggi i risultati dei trial di Fase II DESTINY-Gastric01, DESTINY-Lung 01, DESTINY-CR01

DESTINY-Gastric01 – ENHERTU nel carcinoma gastrico HER2-positivo

I risultati dettagliati dello studio registrativo, controllato, randomizzato di fase II [DESTINY-Gastric01](#) hanno mostrato che ENHERTU® (trastuzumab deruxtecan) ha portato ad un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo della risposta obiettiva (ORR) e della sopravvivenza complessiva (OS) - un endpoint chiave secondario - rispetto alla chemioterapia, in pazienti affetti da carcinoma gastrico HER2 positivo non resecabile metastatico o da adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea HER2-positivo con dimostrata progressione di malattia nonostante due o più regimi di trattamento comprendenti trastuzumab e chemioterapia. I dati presentati all'ASCO 2020 sono stati pubblicati simultaneamente sul [The New England Journal of Medicine](#).

Il **tasso di risposta obiettiva (ORR)**, valutato mediante revisione centrale indipendente, è stata del **42,9%** con ENHERTU in monoterapia (6,4 mg/kg) ($p < 0,0001$; CI: 33,8-52,3) rispetto al 12,5% osservato nei pazienti trattati con chemioterapia scelta dallo sperimentatore (paclitaxel o irinotecan). Nei pazienti trattati con ENHERTU sono state osservate 10 risposte complete (CR) e 41 risposte parziali (PR), rispetto a nessuna risposta completa e 7 risposte parziali osservate in quelli trattati con la chemioterapia.

Nell'analisi intermedia predefinita dell'endpoint secondario chiave, la sopravvivenza complessiva, i pazienti trattati con ENHERTU hanno mostrato **una riduzione del 41% del rischio di morte** rispetto ai pazienti trattati con chemioterapia (basata su un hazard ratio [HR] di 0,59; intervallo di confidenza al 95% [CI]: 0,39-0,88; $p = 0,0097$). La sopravvivenza mediana complessiva (OS) con ENHERTU è stata di 12,5 mesi, contro 8,4 mesi della chemioterapia. L'OS stimata a un anno con ENHERTU era del 52,1% contro il 28,9% nel braccio di controllo.

ENHERTU ha mostrato un **tasso di controllo della malattia (DCR) dell'85,7%** (IC: 78,1-91,5) rispetto al 62,5% (IC: 48,5-75,1) della chemioterapia, con una **durata mediana della risposta (DoR) di 11,3 mesi** (CI: 5,6-NE), rispetto a 3,9 mesi (IC: 3,9-4,9) della chemioterapia.

Il **carcinoma gastrico** è il quinto tumore più comune al mondo e la terza principale causa di morte per

cancro, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 5% nei casi di malattia metastatica; nel 2018, sono stati segnalati circa un milione di nuovi casi e 783.000 decessi. [\[i\]](#)

Circa un carcinoma gastrico su cinque risulta essere HER2-positivo.[\[ii\]](#) Il carcinoma gastrico viene solitamente diagnosticato in fase avanzata, ma anche quando la diagnosi avviene nelle fasi precoci, la sopravvivenza rimane modesta.[\[iii\]](#) 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 rispetto alla sola chemioterapia.[\[iv\]](#) Per il carcinoma gastrico che progredisce con il trattamento di prima linea, trastuzumab non ha mostrato ulteriori benefici e non sono attualmente approvati altri farmaci anti-HER2.⁵

"ENHERTU è la prima terapia anti-HER2 che mostra un miglioramento nella sopravvivenza globale dei pazienti con carcinoma gastrico metastatico HER2-positivo dopo trattamenti precedenti. - Ha affermato Antoine Yver, MD, MSc, vicepresidente esecutivo e responsabile globale del dipartimento di Ricerca e Sviluppo in Oncologia di Daiichi Sankyo – Questi dati sono incoraggianti e significativi per quei pazienti con carcinoma gastrico avanzato che dopo progressione hanno limitate opzioni terapeutiche e mostrano un alto tasso di mortalità. Stiamo lavorando con le autorità regolatorie per rendere ENHERTU accessibile a questi pazienti il prima possibile".

DESTINY-Lung 01 – ENHERTU nel carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione HER2

I dati intermedi dello studio di fase-II [DESTINY-Lung01](#), attualmente in corso, hanno mostrato che ENHERTU® (trastuzumab deruxtecan) ha indotto una risposta tumorale positiva in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non squamoso non resecabile e/o metastatico con mutazione HER2, la cui malattia è progredita nonostante una o più terapie sistemiche.

L'endpoint primario (**tasso percentuale di risposta obiettiva**) valutato da una revisione centrale indipendente (ICR) nei pazienti trattati con ENHERTU in monoterapia (6,4 mg/kg) è stato del **61,9%**. I pazienti hanno raggiunto **un controllo di malattia (DCR) del 90,5%, con una sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) di 14 mesi**. La durata mediana della risposta (DoR) e la sopravvivenza complessiva (OS) non erano ancora state raggiunte al momento dell'estrazione dei dati.

Nello studio DESTINY-Lung01, i pazienti erano stati trattati con una mediana di due precedenti regimi terapeutici (range 1-6), e la maggior parte di essi aveva ricevuto chemioterapia a base di platino (90,5%) e trattamento anti-PD-1 o PD-L1 (54,8%). La durata mediana del trattamento è stata di 7,75 mesi (0,7-14,3) con una durata mediana di follow-up di 8 mesi (1,4-14,2). All'estrazione dei dati del 25 novembre 2019, il 45,2% dei pazienti con NSCLC metastatico e mutazione HER2 è rimasto in trattamento con ENHERTU.

Il **carcinoma polmonare** è la principale causa di morte per cancro sia negli uomini che nelle donne ed è responsabile di circa 1/5 di tutti i decessi per cancro.[\[v\]](#) Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) corrisponde a circa l'80-85% di tutti i carcinomi al polmone.[\[vi\]](#) Per i pazienti con malattia metastatica, la prognosi è particolarmente infausta, poiché la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è solo del 6-10%.[\[vii\]](#) Nel decennio scorso, l'introduzione di terapie mirate e di inibitori checkpoint ha migliorato il panorama terapeutico per i pazienti affetti da NSCLC avanzato o metastatico; tuttavia, per coloro che non sono eleggibili agli attuali trattamenti o per coloro i quali il cancro continua a progredire sono necessari nuovi approcci terapeutici.[\[viii\]](#) Attualmente, nessun farmaco è specificamente approvato per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC con mutazione HER2.

DESTINY-CR01- ENHERTU nel carcinoma coloretale HER2-positivo

I risultati aggiornati dello studio di fase-II [DESTINY-CRC01](#) hanno dimostrato che ENHERTU® (trastuzumab deruxtecan), ha indotto una risposta clinicamente significativa del tumore in pazienti affetti da carcinoma coloretale non resecabile e/o metastatico HER2-positivo, precedentemente trattati con almeno due linee di terapia standard.

Il **carcinoma coloretale** è la seconda forma più comune di cancro nelle donne e la terza negli uomini.^[ix] Nel 2018, più di 1,8 milioni di persone nel mondo hanno ricevuto una diagnosi di carcinoma coloretale, e circa 880.800 pazienti sono deceduti a causa della malattia.³ Circa il 25% dei pazienti ha ricevuto una diagnosi di malattia metastatica, in cui il carcinoma si è diffuso ad altri organi, e approssimativamente il 50% dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto svilupperà metastasi durante il trattamento.⁴

L'obiettivo primario (**tasso di risposta obiettiva, ORR**), valutato mediante revisione centrale indipendente (ICR), ha mostrato una **risposta nel 45,3% dei pazienti** trattati con ENHERTU (6,4 mg/kg). Nella stessa popolazione ENHERTU ha dimostrato un **controllo della malattia (DCR) dell'83%, con una sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) di 6,9 mesi**. La durata mediana della risposta (DoR) e la sopravvivenza complessiva (OS) non erano state raggiunte al momento dell'estrazione dei dati.

Questo tipo di risposta è stata registrata anche nei diversi sottogruppi. Nei pazienti precedentemente trattati con un regime anti-HER2 (n=16) la risposta obiettiva (ORR) è stata del 43,8%. I pazienti erano stati trattati con una mediana di 4 precedenti regimi terapeutici (range 2-11), e tutti loro avevano già ricevuto chemioterapia con irinotecan e oxaliplatino. La durata mediana del trattamento è stata di 4,8 mesi (range 1-11). All'estrazione dei dati del 9 agosto 2019, il 38,5% dei pazienti era ancora in trattamento con ENHERTU in tutte le coorti.

Salvatore Siena, MD, Professore di Oncologia Medica al Dipartimento di Oncologia ed Emato-oncologia dell'Università degli Studi di Milano e al Niguarda Cancer Center, nonché sperimentatore principale dello studio DESTINY-CRC01, ha commentato: *"Sperimentare nuove terapie come un farmaco diretto contro HER2 è fondamentale per il trattamento del carcinoma coloretale, in quanto i pazienti che ne sono affetti hanno poche opzioni dopo progressione nel setting avanzato. I risultati ottenuti nello studio DESTINY-CRC01 in pazienti con malattia metastatica HER2 positiva sono impressionanti e spingono a nuove ricerche, specialmente considerando che molti di questi pazienti hanno ricevuto numerose linee di terapia in precedenza"*

"Queste risposte clinicamente significative e durature in pazienti con carcinoma coloretale HER2-positivo avanzato rafforzano la nostra convinzione che HER2 è un target farmacologico importante per il trattamento di questa malattia - ha commentato José Baselga, MD, PhD, Vice Presidente esecutivo, Ricerca e Sviluppo in Oncologia di AstraZeneca – ENHERTU ha dimostrato un'attività clinica significativa in quattro differenti setting di tumore, rafforzando così il potenziale di questo anticorpo monoclonale coniugato nel migliorare la prognosi dei pazienti affetti da tumori HER2 positivi".

HER2

HER2 è un recettore di membrana tirosin-chinasico presente sulla superficie delle cellule di molti tipi di tumore, tra cui quello mammario, gastrico, polmonare e coloretale. In alcuni tumori, la sovra-espressione di HER2 è associata ad una specifica alterazione genetica di HER2 nota come amplificazione ed è spesso associata ad una malattia aggressiva con una prognosi infausta.^[i]

Altre alterazioni genetiche di HER2 (chiamate mutazioni HER2) sono state identificate nel NSCLC, specificamente adenocarcinomi, come target molecolari distinti e sono presenti in circa 2-4% dei pazienti affetti da NSCLC.^{1,2} ^[ii] ^[iii] Tali mutazioni genetiche HER2 acquisite sono state associate indipendentemente alla crescita delle cellule tumorali e a prognosi infausta.^{1,2}

La sovra-espressione e amplificazione di HER2 si ritrova nel 2-5% dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto.¹ Gli studi indicano che l'amplificazione di HER2 può essere associata alla resistenza alla terapia anti-EGFR (recettore del fattore di crescita dell'epidermide) e ad una ridotta sopravvivenza.^[iv] ^[v]

ENHERTU

ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) è un anticorpo-coniugato (ADC) specifico per il recettore HER2. E' l'ADC leader del portfolio oncologico di Daiichi Sankyo e il programma più avanzato nella piattaforma scientifica ADC di AstraZeneca. Gli ADC sono medicinali antineoplastici mirati che forniscono un agente citotossico ("carico farmacologico") alle cellule neoplastiche mediante un chemioterapico legato a un anticorpo monoclonale diretto contro uno specifico bersaglio espresso dalle cellule neoplastiche.

Realizzato con l'impiego della DXi, la tecnologia ADC brevettata di Daiichi Sankyo, ENHERTU è composto da un anticorpo anti HER2 umanizzato, a cui è legato, tramite un legame a base tetrapeptidica, un carico citotossico, rappresentato da un nuovo inibitore della topoisomerasi I.

ENHERTU (5,4 mg /kg) è approvato negli Stati Uniti e in Giappone per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico, i quali hanno ricevuto due o più precedenti regimi di trattamento anti-HER2. L'approvazione si basa sullo studio DESTINY-Breast01.

ENHERTU non è stato ancora approvato per alcuna indicazione in UE né in Paesi al di fuori del Giappone e degli Stati Uniti. È attualmente in fase di sperimentazione a livello globale per varie indicazioni. La sicurezza e l'efficacia non sono state ancora stabilite per l'uso proposto.

Il Programma di Sviluppo Clinico ENHERTU

Un ampio e completo programma di sviluppo è attualmente in corso a livello globale con sei studi registrativi che stanno valutando l'efficacia e la sicurezza di ENHERTU in monoterapia per il trattamento di diversi tumori con espressione di HER2, inclusi i carcinomi mammario, gastrico, coloretale e polmonare. Sono in corso ulteriori trials su ENHERTU in associazione con altri trattamenti anti-cancro come l'immunoterapia.

Nel maggio 2020, ENHERTU ha ricevuto la designazione Breakthrough Therapy ([BTD](#)) dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per il trattamento di pazienti con adenocarcinoma non resecabile/metastatico gastrico o della giunzione gastro-esofagea HER2-positivo che hanno ricevuto due o più regimi di trattamento precedenti, tra cui trastuzumab, e la designazione di farmaco orfano per il carcinoma gastrico, incluso quello della giunzione gastroesofagea. Nel marzo 2018, ENHERTU ha ricevuto la designazione SAKIGAKE per un potenziale utilizzo nella stessa popolazione di pazienti HER2-positivi e una New Drug Application supplementare [sNDA](#) è stata presentata per l'approvazione al Ministero della salute, del lavoro e del welfare giapponese (MHLW) nell'aprile 2020.

Nel maggio 2020, ENHERTU ha anche ricevuto una [BTD](#) per il trattamento di pazienti con carcinoma polmonare metastatico non a piccole cellule (NSCLC) che presentino una mutazione di HER2 e abbiano mostrato progressione della malattia durante o dopo la terapia a base di platino.

La 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 ENHERTU in tutto il mondo, eccetto che in Giappone, dove Daiichi Sankyo manterrà i diritti esclusivi. Daiichi Sankyo sarà unica responsabile per la produzione e la fornitura.

Daiichi Sankyo Oncologia

La missione di Daiichi Sankyo Global in ambito oncologico, è far leva su una ricerca scientifica innovativa spingendosi oltre il pensiero scientifico tradizionale, al fine di sviluppare trattamenti significativi per i pazienti affetti da cancro. L'azienda è impegnata a trasformare la scienza in valore per i pazienti, e questo impegno permea ogni sua scelta. Ancorata alla sua nuova tecnologia DXd dei farmaci anticorpo-coniugati (ADC), la ricerca di Daiichi Sankyo include laboratori di bio/immuno-oncologia in Giappone e Plexxikon Inc., il suo centro di R&S sulla struttura delle "small molecules" a Berkeley (California). Per maggiori informazioni, consultare www.DSCancerEnterprise.com

Riferimenti

- [I] Bray F, et al. *CA: Cancer J Clin*. 2018;68:394-424
- [II] American Cancer Society. About Stomach Cancer. [Targeted Therapies for Stomach Cancer](#). December 2017.
- [III] CURE et al. [Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals](#). 2017;32 (10).
- [IV] NCCN Guidelines® Gastric Cancer. Version 4.2019. December 20, 2019: MS-22-36.
- [V] Bray, F, et al. *CA: Cancer J. Clin* 2018;68:394-424.
- [VI] American Cancer Society. About Lung Cancer. [Types of Lung Cancer](#). January 2020.
- [VII] Goldstraw P, et al. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(1):39–51.
- [VIII] Economopoulou P, et al. *Ann Transl Med* 2018 Apr; 6(8):138.
- [IX] Bray F, et al. *CA: Cancer J Clin*. 2018;68:394-424
- [X] Iqbal N, et al. [Mol Biol Int](#). 2014;2014:852748.
- [XI] Pillai RN, et al. *Cancer*. 2017 Nov 1;123(21):4099-4105.
- [XII] Li BT, et al. *J Thorac Oncol*. 11(3):414-9.
- [XIII] Martin, et al. *Br J Cancer*. 2013;108(3):668-75
- [XIV] Jeong JH, et al. *Clinical Colorectal Cancer*. Vol 16. No3, e147-52.