

Datopotamab Deruxtecan prolunga significativamente la sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemioterapia in pazienti con carcinoma mammario HR positivo, HER2-low o Negativo -I risultati dello Studio di Fase3 TROPION-Breast01-

Datopotamab deruxtecan di Daiichi Sankyo e AstraZeneca riduce il rischio di progressione della malattia o di morte del 37%, fornendo un beneficio mediano di 2 mesi in termini di PFS, ed è stato ben tollerato nel setting post endocrino-terapia.

Madrid, 24 ottobre 2023 - Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd), in base ai risultati positivi dello studio registrativo di fase 3 TROPION-Breast01, ha dimostrato un miglioramento statisticamente e clinicamente rilevante della sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla chemioterapia scelta dallo sperimentatore in pazienti con carcinoma mammario inoperabile o metastatico ormono-positivo (HR), HER2 Low o negativo (IHC 0, IHC 1+ o IHC 2+/ISH) precedentemente trattati con una terapia endocrina e almeno una terapia sistemica. Questi dati, i primi di 2 presentazioni Late Breaking parte del programma di sviluppo clinico di datopotamab deruxtecan, sono stati presentati durante la terza sessione Presidenziale del Congresso della Società Europea di Oncologia Medica (#ESMO23) 2023.

Datopotamab deruxtecan è un anticorpo farmaco-coniugato specificamente ingegnerizzato per essere diretto contro la proteina TROP2, sviluppato e commercializzato congiuntamente da Daiichi Sankyo e AstraZeneca.

Nell'analisi del doppio endpoint primario, datopotamab deruxtecan ha ridotto il **rischio di progressione della malattia o di morte del 37%** rispetto alla chemioterapia scelta dallo sperimentatore (hazard ratio [HR] = 0,63; intervallo di confidenza [IC] al 95%: 0,52-0,76; $p < 0,0001$) in pazienti con carcinoma mammario metastatico HR positivo, HER2Low o negativo, come valutato dalla revisione centrale indipendente in cieco (blinded independent central review, BICR). La PFS mediana è stata di 6,9 mesi nelle pazienti trattate con datopotamab deruxtecan rispetto ai 4,9 mesi di quelle trattate con chemioterapia. Il beneficio osservato in termini di PFS è risultato consistente in tutti i sottogruppi. I risultati hanno anche mostrato un **tasso di risposta obiettiva (ORR) confermato del 36,4%** nelle pazienti trattate con datopotamab deruxtecan rispetto a un ORR del 22,9% nei pazienti trattati con chemioterapia.

Per il doppio endpoint primario della sopravvivenza globale(OS), i risultati ad interim hanno favorito numericamente datopotamab deruxtecan rispetto alla chemioterapia (HR 0,84; 95% IC: 0,62-1,14), tuttavia i risultati non hanno raggiunto la significatività statistica al momento del cut-off dei dati. Lo studio è attualmente in corso per valutare la OS.

*“In Italia vivono circa 52mila persone con tumore della mammella metastatico – spiega **Michelino De Laurentiis**, Direttore del Dipartimento di Oncologia Senologica e Toraco-Polmonare, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione ‘G. Pascale’ di Napoli -. Nonostante i benefici iniziali della terapia endocrina, la maggior parte delle pazienti con carcinoma mammario metastatico HR positivo e HER2 low o negativo va incontro a progressione della malattia, che richiede un ulteriore trattamento con la chemioterapia. Nello studio TROPION-Breast01, datopotamab deruxtecan ha ridotto di oltre un terzo il rischio di progressione della malattia o di morte delle pazienti e, nel complesso, ha fatto registrare meno eventi avversi gravi correlati al trattamento rispetto alla chemioterapia standard, mostrando così il suo potenziale nel diventare un nuovo standard di cura in un contesto terapeutico in cui vi è un bisogno clinico insoddisfatto. “Gli anticorpi farmaco-coniugati associano a un agente citotossico un anticorpo diretto verso un bersaglio che si trova sulla cellula tumorale – continua il Prof. De Laurentiis -. Sono progettati per combattere il tumore e rilasciare agenti citotossici che concentrano la loro attività sulle cellule tumorali, riducendo al minimo gli*

effetti collaterali. Va evidenziata l'efficacia di datopotamab deruxtecan anche nei tumori HER2-low, che non hanno alta espressione o amplificazione del recettore HER2 e costituiscono il 55% di tutti i carcinomi mammari".

Datopotamab deruxtecan ha dimostrato un profilo di sicurezza favorevole rispetto alla chemioterapia, senza che siano stati identificati nuovi segnali di sicurezza. Eventi avversi correlati al trattamento (treatment-related adverse events, TRAE) di grado 3 o superiore si sono verificati nel 21% e nel 45% dei pazienti rispettivamente nel braccio datopotamab deruxtecan e chemioterapia. Gli eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 o superiore più comuni sono stati neutropenia (1% vs. 31%), stomatite (6% vs. 3%), fatigue (2% vs. 2%) e anemia (1% vs. 2%). Nel braccio datopotamab deruxtecan, il tasso di malattia interstiziale polmonare (ILD di qualsiasi grado) è stato basso (3%) e la maggior parte degli eventi è stata di basso grado. Si è verificato un evento di ILD di grado 5 giudicato correlato al farmaco da un comitato indipendente. La causa primaria del decesso in questo caso è stata attribuita dallo sperimentatore alla progressione della malattia.

*"Questi risultati statisticamente e clinicamente significativi dello studio TROPION-Breast01 supportano datopotamab deruxtecan come nuovo potenziale standard di trattamento per pazienti con carcinoma mammario avanzato HR positivo, HER2 Low o negativo, nel setting dopo terapia endocrina", ha dichiarato **Ken Takeshita**, MD, Capo Globale, R&S di Daiichi Sankyo. "I risultati convalidano ulteriormente l'applicabilità della tecnologia DXd di Daiichi Sankyo ad altri bersagli, come il TROP2, e non vediamo l'ora di avere la possibilità di offrire il nostro secondo anticorpo farmaco-coniugato a pazienti affetti da tumore al seno".*

*"Con questi risultati dello studio TROPION-Breast01, datopotamab deruxtecan ha il potenziale per migliorare significativamente le aspettative di trattamento per pazienti con carcinoma mammario metastatico HR positivo, HER2Low o negativo, offrendo un'opzione terapeutica efficace e meglio tollerata dopo la terapia endocrina e una sola linea di chemioterapia", ha commentato **Susan Galbraith**, MBBChir, PhD, Vice Presidente esecutivo R&S in Oncologia di AstraZeneca. "Siamo ansiosi di proseguire le discussioni con le autorità regolatorie con l'obiettivo di rendere disponibile il prima possibile questo anticorpo farmaco-coniugato anti-TROP2 ai pazienti candidati a riceverlo."*

Dopo la terapia endocrina, i trattamenti precedenti più comunemente utilizzati per i pazienti nei bracci datopotamab deruxtecan e chemioterapia includevano rispettivamente da una (63% vs. 61%) a due (37% vs. 38%) linee di chemioterapia e inibitori CDK4/6 (82% vs. 78%). All'analisi dei dati del 17 luglio 2023, 93 pazienti risultavano rimaste in trattamento con datopotamab deruxtecan e 39 in chemioterapia.

Daiichi Sankyo e AstraZeneca hanno in corso due studi di fase 3 che valutano datopotamab deruxtecan nel carcinoma mammario triplo negativo (TNBC). TROPION-Breast02 sta confrontando datopotamab deruxtecan con la chemioterapia in pazienti con TNBC localmente recidivato inoperabile o metastatico, non precedentemente trattato non candidabili alla terapia anti-PD-1/PD-L1. TROPION-Breast03 sta valutando datopotamab deruxtecan in associazione o meno con durvalumab rispetto alla terapia scelta dallo sperimentatore in pazienti con TNBC in stadio da 1 a 3, con malattia residua dopo terapia neoadiuvante.

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 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'azienda farmaceutica globale innovativa che contribuisce allo sviluppo sostenibile della

società, scoprendo, sviluppando e mettendo a disposizione nuovi standard di cura per arricchire la qualità della vita in tutto il mondo. Con oltre 120 anni di esperienza, Daiichi Sankyo sfrutta la sua scienza e tecnologia di altissimo livello per creare nuove modalità di trattamento e farmaci innovativi per le persone affette da cancro, malattie cardiovascolari e altre patologie con un elevato bisogno di cura insoddisfatto. Per maggiori informazioni visita il sito www.daiichi-sankyo.it

AstraZeneca

AstraZeneca è un'azienda biofarmaceutica globale impegnata nella ricerca, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci etici. Ci concentriamo sulla ricerca e puntiamo a essere leader in diverse aree terapeutiche: Oncologia, Malattie rare, Cardiovascolare, Metabolico e Renale, Respiratorio e Immunologico, Infettivologia. In Italia AstraZeneca conta oltre 1000 dipendenti e ha investito nel 2022 38,9 milioni di euro in Ricerca e Sviluppo, con più di 150 studi clinici attivi in oltre 300 centri su tutto il territorio nazionale. Per informazioni www.astrazeneca.it e su [LinkedIn](#).