Nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato con mutazione HER2 trastuzumab deruxtecan ha dimostrato una sopravvivenza mediana libera da progressione di 14,3 mesi come terapia di prima linea

Trastuzumab deruxtecan ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza mediana libera da progressione di sei mesi rispetto a pembrolizumab più chemioterapia

Trastuzumab deruxtecan di Daiichi Sankyo e AstraZeneca è il primo farmaco diretto contro HER2 che rallenta la progressione di malattia rispetto allo standard di cura in uno studio di Fase 3 nella prima linea di terapia per il carcinoma polmonare con mutazione di HER2 in questo setting

Milano – **15 settembre 2026** – I risultati positivi dello studio di fase 3 DESTINY-Lung04 hanno mostrato che trastuzumab deruxtecanq ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto allo standard di cura (chemioterapia con doppietta platino-pemetrexed più pembrolizumab) come trattamento di prima linea dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) non squamoso, non resecabile, localmente avanzato o metastatico con mutazione di HER2. I dati sono stati presentati nel corso del Presidential Symposium 2 alla IASLC 2026 World Conference on Lung Cancer, organizzata dall'International Association for the Study of Lung Cancer (#WCLC26).

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo monoclonale farmaco-coniugato (ADC) specificamente diretto contro HER2, scoperto da Daiichi Sankyo (TSE: 4568) e sviluppato e commercializzato congiuntamente da Daiichi Sankyo e AstraZeneca (LSE/STO/NYSE: AZN).

Nell'analisi dell'endpoint primario, la monoterapia con trastuzumab deruxtecan ha ridotto significativamente del 37,0% il rischio di progressione di malattia o morte rispetto a pembrolizumab più chemioterapia (hazard ratio [HR] = 0,63; intervallo di confidenza [IC] al 95%: 0,50-0,79; p<0,0001). La PFS mediana, valutata mediante revisione centrale indipendente in cieco (BICR), è stata di 14,3 mesi (IC al 95%: 12,4-16,5) con trastuzumab deruxtecan rispetto a 8,3 mesi (IC al 95%: 7,0-9,9) con pembrolizumab più chemioterapia. Un trend favorevole di PFS è stato osservato con trastuzumab deruxtecan nei principali sottogruppi, inclusi i fattori di stratificazione predefiniti, quali presenza o anamnesi di metastasi cerebrali, stato di fumatore, stato mutazionale di HER2 (esone 19 o esone 20), malattia de novo o recidivante e presenza di metastasi epatiche.

Il tasso di risposta obiettiva (ORR) con trastuzumab deruxtecan è risultato del 70,0% (IC 95%: 63,6-75,9) rispetto al 44,5% (IC 95%: 37,9-51,2) con pembrolizumab più chemioterapia. La durata mediana della risposta (DOR) con trastuzumab deruxtecan è stata di 13,4 mesi (IC 95%: 10,4-17,2) e di 9,7 mesi (IC 95%: 7,0-11,1) con pembrolizumab più chemioterapia. La PFS2 (tempo dall'inizio del trattamento alla seconda progressione del tumore o al decesso per qualsiasi causa) mediana con trastuzumab deruxtecan è stata di 22,7 mesi (IC 95%: 20,3-26,3) rispetto a 17,3 mesi (IC 95%: 15,6-21,8) con pembrolizumab più chemioterapia.

Al momento dell'analisi, la maturità dei dati di sopravvivenza globale (OS) era del 46,9% e non è stato effettuato alcun test formale delle ipotesi. Sebbene non sia stato osservato alcun beneficio in termini di OS, gli schemi diversi e sbilanciati delle terapie successive tra i bracci di trattamento dello studio possono limitare l'interpretazione di questo risultato. In particolare, è presente un maggiore ricorso a terapie dirette contro HER2 nel braccio pembrolizumab più chemioterapia rispetto al braccio trastuzumab deruxtecan (48,0% contro 23,3%, rispettivamente), e un utilizzo limitato dell'immunoterapia più chemioterapia nel braccio trastuzumab deruxtecan (23,8%).

“Ogni anno in Italia vengono stimati circa 45.000 nuovi casi di carcinoma polmonare - afferma **Silvia Novello**, Presidente WALCE (Women Against Lung Cancer in Europe), Professore ordinario di Oncologia Medica all’Università degli Studi di Torino e responsabile dell’Oncologia Medica presso l’AOU San Luigi Gonzaga di Orbassano –. Il tumore del polmone non a piccole cellule con mutazione di HER2 è una patologia aggressiva, per la quale gli attuali standard di cura in prima linea hanno scarsa efficacia e molti pazienti presentano progressione di malattia entro un anno dall’inizio del trattamento. Con un tasso di risposta obiettiva del 70% e una sopravvivenza libera da progressione mediana di 14,3 mesi, trastuzumab deruxtecan ha sicuramente le caratteristiche per diventare una nuova opzione di cura di prima linea per questi pazienti”.

“Circa il 4% dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule presenta la mutazione della proteina HER2 - spiega **Antonio Passaro**, Direttore della Divisione di Oncologia Toracica all’Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano -. La presenza della mutazione HER2 rende la neoplasia sensibile a farmaci diretti contro questo target. Trastuzumab deruxtecan combina un anticorpo monoclonale con un agente citotossico ed è altamente selettivo per le cellule tumorali, riducendo al minimo i danni alle cellule sane circostanti e aumentando l’efficacia del trattamento nei pazienti con tumore con mutazione di HER2. È importante distinguere la mutazione di HER2 dalla sovraespressione di questa proteina. Sono alterazioni biologicamente differenti e non identificano necessariamente gli stessi pazienti. I risultati dello studio DESTINY-Lung04 rafforzano l'importanza della profilazione molecolare completa al momento della diagnosi, così da identificare anche alterazioni meno frequenti ma trattabili”.

Il profilo di sicurezza di trastuzumab deruxtecan osservato nello studio DESTINY-Lung04 è risultato in generale coerente con il profilo già noto, e non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza. Eventi avversi correlati al trattamento (TRAE) di grado 3 o superiore si sono verificati nel 34,1% dei pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan. Il più comune TRAE di grado 3 o superiore correlato al trattamento, verificatosi nel 5% o più dei pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan, è stato la neutropenia (11,1%). Eventi di malattia polmonare interstiziale (ILD) o polmonite si sono verificati nel 20,8% dei pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan, come determinato da un comitato indipendente di valutazione. La maggior parte degli eventi di ILD o polmonite era di basso grado (grado 1 [n=7; 3,1%] o grado 2 [n=30; 13,3%]). Nel braccio trastuzumab deruxtecan si sono verificati cinque (2,2%) eventi di ILD di grado 3, uno (0,4%) di grado 4 e quattro (1,8%) di grado 5.

“Trastuzumab deruxtecan è il primo farmaco e anticorpo-farmaco coniugato diretto contro HER2 approvato per i pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule con mutazione di HER2 ed è diventato un trattamento standard di seconda linea”, ha dichiarato **John Tsai**, MD, Global Head of R&D, Daiichi Sankyo. “Il beneficio di sei mesi in termini di sopravvivenza libera da progressione e gli elevati tassi di risposta osservati nello studio DESTINY-Lung04 rafforzano l’importanza di bersagliare direttamente HER2 in questi pazienti e sostengono il potenziale di trastuzumab deruxtecan nel setting di prima linea, nel quale l’obiettivo fondamentale è ritardare il più a lungo possibile la progressione di malattia”.

“DESTINY-Lung04 è il primo studio di fase 3 che dimostra una sopravvivenza libera da progressione superiore rispetto allo standard di cura di prima linea nei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule avanzato con mutazione di HER2”, dichiara **Susan Galbraith**, MBBChir, PhD, Executive Vice President, Oncology Hematology R&D, AstraZeneca. “Questi risultati si aggiungono al crescente corpus di evidenze a sostegno di trastuzumab deruxtecan come trattamento importante per i pazienti con alterazioni di HER2 e ne sottolineano il potenziale ruolo al momento della diagnosi di malattia metastatica, quando il trattamento ha la maggiore opportunità di migliorare gli esiti”.

Circa tre quarti (75,8%) dei pazienti nel braccio trastuzumab deruxtecan presentavano una malattia de novo, cioè il tumore polmonare era stato diagnosticato per la prima volta in fase metastatica, e quasi un quarto (22,9%) presentava metastasi cerebrali al basale. I pazienti nello studio DESTINY-Lung04 avevano ricevuto in precedenza radioterapia, chemioterapia, immunoterapia o terapia mirata per la malattia in fase iniziale. La

durata mediana del follow-up è stata di 21,6 mesi nei pazienti che ricevevano trastuzumab deruxtecan e di 20,4 mesi nei pazienti che ricevevano pembrolizumab più chemioterapia. Al cut-off dei dati del 9 giugno 2026, 50 pazienti erano ancora in trattamento nello studio, dei quali 40 continuavano a ricevere trastuzumab deruxtecan e 10 ricevevano pembrolizumab più chemioterapia.

Lo studio DESTINY-Lung04

DESTINY-Lung04 è uno studio globale di fase 3, randomizzato, in aperto, che valuta l'efficacia e la sicurezza di trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) rispetto alla terapia standard (doppietta di chemioterapia platino-pemetrexed in combinazione con pembrolizumab) nei pazienti con NSCLC non squamoso, localmente avanzato o metastatico non resecabile, portatori di una mutazione dell'esone 19 o 20 di HER2.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere trastuzumab deruxtecan o la terapia standard. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato di fumatore e alla presenza o storia di metastasi cerebrali. L'endpoint primario dello studio DESTINY-Lung04 è la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata da una revisione centrale indipendente in cieco (BICR). Gli endpoint secondari includono la sopravvivenza globale (OS), la PFS valutata dallo sperimentatore, il tasso di risposta obiettiva e la durata della risposta valutati da BICR e dallo sperimentatore, la PFS2 valutata dallo sperimentatore, farmacocinetica e sicurezza.

Lo studio DESTINY-Lung04 ha arruolato 454 pazienti in molteplici centri in Asia, Europa e America del Nord. Per maggiori informazioni sullo studio consultare ClinicalTrials.gov.

Il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) con mutazione HER2

Il tumore del polmone è il cancro più comunemente diagnosticato a livello globale e resta la causa principale di morte per cancro.[i] Nel 2024, sono stati riportati a livello mondiale circa 2,6 milioni di casi di tumore del polmone, con una stima di 1,8 milioni di decessi.i Il NSCLC è il tipo più comune di tumore del polmone e rappresenta circa l'85% dei casi.[ii] La prognosi è particolarmente sfavorevole per i pazienti con NSCLC metastatico dato che solo circa il 10% è vivo oltre i cinque anni dalla diagnosi.[iii],[iv],[v]

HER2 è una proteina recettore di membrana tirosin-chinasico coinvolta nella crescita cellulare e nella differenziazione ed è espressa sulla superficie di diversi tipi di tumori. Le mutazioni di HER2 sono state identificate nel NSCLC come bersagli molecolari e vengono riportate nel 2-4% dei pazienti con NSCLC non squamoso.[vi],[vii],[viii],[ix] Le mutazioni di HER2 si osservano principalmente nelle donne giovani e nella popolazione non fumatrice e sono state associate all'aggressività della neoplasia e ad una prognosi sfavorevole, con aumento dell'incidenza di metastasi cerebrali.VI,[x],[xi],[xii],[xiii],[xiv]

L'attuale standard di cura nel setting metastatico di prima linea dei pazienti con NSCLC con mutazione di HER2 è la combinazione di immunoterapia e chemioterapia a base di platino.[xv],[xvi],[xvii]
I tassi di risposta con questo regime terapeutico sono stati limitati e molti pazienti presentano progressione di malattia, sottolineando la necessità di ulteriori opzioni terapeutiche.[xviii]

Trastuzumab deruxtecan

Trastuzumab deruxtecan è un ADC diretto contro HER2.
Realizzato con l'impiego della tecnologia DXd (deruxtecan) 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 diretto contro HER2, coniugato a diverse molecole di un inibitore della topoisomerasi I (un derivato dell'exatecano, DXd), tramite un linker tetrapeptidico scindibile in maniera selettiva all'interno della cellula tumorale.

Il programma di sviluppo clinico di trastuzumab deruxtecan

È in corso un programma globale completo di sviluppo clinico che valuta l'efficacia e la sicurezza di trastuzumab deruxtecan in monoterapia o in combinazione o in sequenza con altri farmaci antitumorali in diversi tumori con bersaglio HER2.

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, escluso il Giappone dove Daiichi Sankyo mantiene i diritti esclusivi per ciascun ADC. Daiichi Sankyo è unica responsabile per la produzione e la fornitura di trastuzumab deruxtecan e datopotamab deruxtecan.

Daiichi Sankyo
Daiichi Sankyo è una global healthcare company impegnata ad affermarsi come un punto di riferimento affidabile nell'innovazione in sanità, contribuendo a trasformare la vita delle persone attraverso la propria competenza scientifica e tecnologica. L'azienda scopre e sviluppa nuovi standard di cura per rispondere ai diversi bisogni medici con lo scopo di contribuire al miglioramento della qualità della vita in tutto il mondo. Con un focus strategico sull'oncologia, Daiichi Sankyo sta ampliando il portafoglio di anticorpi farmaco-coniugati leader nel settore, oltre a individuare nuove tecnologie rivoluzionarie per fornire farmaci in grado di cambiare la pratica clinica a pazienti, operatori sanitari e alla società. Per ulteriori informazioni, visita il sito www.daiichisankyo.it

AstraZeneca
AstraZeneca (LSE/STO/Nasdaq: AZN) è un'azienda biofarmaceutica globale impegnata nella ricerca, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci in Oncologia, Malattie rare e Biofarmaci nei settori, Cardiovascolare, Metabolico e Renale, Respiratorio e Immunologico. Con sede a Cambridge, Regno Unito, AstraZeneca opera in più di 125 Paesi e i suoi farmaci innovativi vengono utilizzati da milioni di pazienti in tutto il mondo.
Per informazioni consulta il sito astrazeneca.com e i canali social @AstraZeneca.

Contatti
Daiichi Sankyo Italia
Riccardo Chiappani
riccardo.chiappani@daiichisankyo.com
Tel.+39 3404047359

Riferimenti

[q] Questo farmaco è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta.

---

[i] World Health Organization Globocan Lung Cancer Fact Sheet. Accessed September 2026.
[ii] Leiter A, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2023;20(9):624–639.
[iii] Tamura T, et al. Mol Clin Oncol. 2015;3(1):217-221.
[iv] Goldstraw P, et al. J Thorac Oncol. 2016;11(1):39-51.
[v] Siegel RL, et al. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.
[vi] Mazieres J, et al. J Clin Oncol. 2013;31(16):1997-2003.
[vii] cBioPortal for Cancer Genomics. Available from cBioPortal.com.
[viii] Yoshizawa A, et al. Lung Cancer. 2014;85(3):373-378.
[ix] Li BT, et al. J Thorac Oncol. 2016;11(3):414-9.
[x] Liu S, et al. Clin Cancer Res. 2018;24(11):2594-2604.
[xi] Stephens P, et al. Nature. 2004;431:525-6.
[xii] Arcila ME, et al. Clin Cancer Res. 2012;18:4910-8.
[xiii] Pillai RN, et al. Cancer. 2017;123:4099-105.
[xiv] Offin M, et al. Cancer. 2019;125:4380-7.
[xv] Hendriks L.E., et al. ESMO Clinical Practice Guidelines. 2023.
[xvi] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for NSCLC. V5.2026. Accessed September 2026.
[xvii] Man J, et al. JNCI Cancer Spectrum. 2021;5(3):pkab012.
[xviii] Saalfeld FC, et al. J Thorac Oncol. 2021;16:1952–1958.