

San Antonio Breast Cancer Symposium 2019. Carcinoma mammario metastatico HER2 positivo: la risposta del tumore al DS-8201 ([Fam-] Trastuzumab Deruxtecan) ha raggiunto il 60,9% nello studio DESTINY-Breast01

Oltre ad una risposta oggettiva del 60,9%, il farmaco anticorpo-coniugato DS-8201 di Daiichi Sankyo e AstraZeneca ha dimostrato una notevole durata mediana di risposta del tumore di 14,8 mesi e una sopravvivenza media libera da progressione di 16,4 mesi. I risultati dello studio DESTINY-Breast01 sono stati presentati alla stampa al San Antonio Breast Cancer Symposium (#SABCS19), e pubblicati sul *The New England Journal of Medicine*

San Antonio (Texas), 11 dicembre 2019 – Daiichi Sankyo e AstraZeneca hanno presentato nel dettaglio i risultati positivi di DESTINY-Breast01, lo studio registrativo globale di fase II a braccio singolo su DS-8201 ([fam]-trastuzumab deruxtecan), un farmaco anticorpo-coniugato che attacca l'HER2 in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER2-positivo. I dati sono stati comunicati alla stampa durante il San Antonio Breast Cancer Symposium (#SABCS19) che si sta svolgendo in Texas, e pubblicati contemporaneamente online sul *The New England Journal of Medicine*.

Nello studio, l'endpoint primario della risposta oggettiva (ORR), confermato da una valutazione centrale indipendente, è stato del 60,9% con DS-8201 in monoterapia (5,4 mg/kg) in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo che avevano ricevuto due o più precedenti trattamenti anti-HER2. Le pazienti hanno raggiunto una percentuale di controllo della malattia (DCR) del 97,3%, con una durata mediana della risposta (DOR) di 14,8 mesi (range 13,8 - 16,9) e una sopravvivenza mediana libera da progressione di 16,4 mesi (range 12,7 - non raggiunto). La sopravvivenza mediana globale (OS) non è stata ancora raggiunta, con una percentuale di sopravvivenza stimata per le pazienti trattate con DS-8201 dell'86% ad un anno. I risultati sono coerenti tra i sottogruppi di pazienti.

Le pazienti che hanno ricevuto DS-8201 nello studio DESTINY-Breast01 avevano una mediana di sei precedenti trattamenti (range 2-27) per la malattia metastatica, incluso ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) (100%), trastuzumab (100%), pertuzumab (65,8%), altre terapie anti-HER2 (54,3%), terapie ormonali (48,9%) e altre terapie sistemiche (99,5%). La durata mediana del trattamento per DS-8201 è stata di 10 mesi (intervallo: 0,7 - 20,5 mesi) con una durata mediana del follow-up di 11,1 mesi (intervallo: 0,7 -19,9). Dal cut-off dei dati del 1 agosto 2019, il 42,9% delle pazienti è rimasto in trattamento.

Il profilo di sicurezza e tollerabilità di DS-8201 è stato coerente con quello osservato nello studio di fase I. Gli eventi avversi più comuni di grado 3 o superiore osservati nel corso del trattamento sono stati riduzione del numero dei neutrofili (20,7%), anemia (8,7%), nausea (7,6%), riduzione del numero dei leucociti (6,5%), riduzione del numero dei linfociti (6,5%) e spossatezza (6%).

Complessivamente, il 13,6% delle pazienti ha mostrato una malattia polmonare interstiziale (ILD) correlata al trattamento, come confermato da una valutazione indipendente. Rispetto alla gravità, gli eventi sono stati principalmente di grado 1 o 2 (10,9%), con uno di grado 3 (0,5%) e nessun evento di grado 4. E' stato stabilito che quattro decessi (2,2%) sono stati causati da ILD.

La richiesta di valutazione prioritaria della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di DS-8201 per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo è stata recentemente accettata dalla Food and Drug Administration (FDA).

"Questi risultati sono particolarmente significativi poiché DS-8201 ha comportato un elevato livello di riduzione duratura del tumore nelle pazienti, la maggioranza delle quali aveva esaurito la maggior parte, se

non tutte, delle terapie standard per il trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2 positivo", ha commentato **Ian E. Krop**, MD, PhD, capo associato della Divisione Breast Oncology del 'Susan F. Smith Center for Women's Cancers, Dana-Farber Cancer Institute'. "Siamo entusiasti di questi risultati e del loro potenziale di aiuto alle pazienti affette da carcinoma mammario in questa fase avanzata".

"La forza di questi fondamentali risultati e la coerenza con i dati relativi a DS-8201 precedentemente riportati, sottolineano ulteriormente che questo farmaco anticorpo coniugato specificamente progettato come anti-HER2 sta riuscendo nello scopo di potenziare l'efficacia per le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo", ha spiegato **Antoine Yver**, MD, MSc, vicepresidente esecutivo e responsabile globale del dipartimento di Ricerca e Sviluppo in Oncologia di Daiichi Sankyo.

"Le risposte clinicamente significative e durature osservate in queste pazienti illustrano il potenziale di DS-8201 di stabilire un nuovo standard di cura", ha dichiarato **José Baselga**, MD, PhD, Vice Presidente esecutivo, Ricerca e Sviluppo in Oncologia di AstraZeneca. "Questi risultati sono notevoli poiché le donne con carcinoma mammario in questo stadio avanzato hanno già sopportato diverse terapie precedenti per carcinoma mammario metastatico HER2 positivo".

Riepilogo dei Risultatiⁱ

Efficacy measure	Total evaluable (n=184) ⁱⁱ
ORR (%) (95% CI)	60.9 (53.4-68)
CR (%) ⁱⁱⁱ	6.0
PR (%) ⁱⁱⁱ	54.9
SD (%) ⁱⁱⁱ	36.4
PD (%)	1.6
CBR (%) (95% CI) ^{iv}	76.1 (69.3-82.1)
Median DoR (95% CI)	14.8 months (13.8-16.9)
Median PFS (95% CI)	16.4 months (12.7-NE)
Median OS (95% CI)	NE (NE-NE)
Estimated OS at 12 months (%) (95% CI)	86 (80-91)

CI, confidence interval; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; NE, not estimable

ⁱ As assessed by independent central review

ⁱⁱ 5.4 mg/kg

ⁱⁱⁱ DCR is (CR + PR + SD) is 97.3% (95% CI, 93.8-99.1)

^{iv} Responses lasting greater than six months.

HER2

L'HER2 è una proteina recettore di membrana del tipo tirosin-chinasico presente sulla superficie di alcune cellule tumorali, ed è associata ad una malattia aggressiva con una prognosi infausta nelle pazienti affette da carcinoma mammario.^[i] Per valutare la positività all'HER2, le cellule tumorali vengono solitamente testate con uno dei seguenti due metodi: immunoistochimica (IHC) o ibridazione fluorescente in situ (FISH). I risultati del primo test sono riportati come: 0, IHC 1+, IHC 2 + o IHC 3+.² Un riscontro di IHC 3+ e/o amplificazione FISH è considerato HER2-positivo.²

Carcinoma mammario HER2 positivo

Circa un cancro mammario su cinque è HER2-positivo.^{[ii][iii]} Nonostante i recenti progressi e l'approvazione di nuovi farmaci, permangono significative esigenze di trattamento non soddisfatte per pazienti affette da carcinoma mammario metastatico avanzato HER2 positivo.^{[iv][v]} Questo tumore resta incurabile per pazienti in cui la malattia continua alla fine a progredire dopo l'utilizzo dei trattamenti disponibili.^{4,5}

DESTINY-Breast01

[DESTINY-Breast01](#) è uno studio registrativo di Fase II, in aperto, globale, multicentrico, in due parti, che valuta la sicurezza e l'efficacia di DS-8201 in pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo non resecabile e/o metastatico precedentemente trattato con ado-trastuzumab emtansine (T-DM1). L'endpoint primario dello studio è la risposta oggettiva, così come determinata da una valutazione centrale indipendente. Gli obiettivi secondari comprendono la durata della risposta, il controllo della malattia, il beneficio clinico, la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale. L'arruolamento di DESTINY-Breast01 è stato completato nel settembre 2018, con 253 pazienti in più di 100 centri in Nord America, Europa, Giappone e altri Paesi in Asia.

DS-8201

DS-8201 (fam-trastuzumab deruxtecan in U.S.A; trastuzumab deruxtecan in tutti gli altri Paesi del mondo) è il prodotto leader del franchise sperimentale sugli ADC di Daiichi Sankyo Cancer Enterprise e il programma più avanzato nella piattaforma scientifica ADC di AstraZeneca.

A marzo 2019, Daiichi Sankyo e AstraZeneca hanno formalizzato una collaborazione a livello globale al fine di sviluppare congiuntamente e commercializzare DS-8201 come potenziale nuovo farmaco 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.

Un ampio e completo programma di sviluppo con [fam-] trastuzumab deruxtecan è attualmente in corso a livello globale con cinque studi registrativi per il carcinoma metastatico mammario e gastrico, incluso una trial su pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico e bassi livelli di espressione di HER2 (HER2 basso). Studi di fase II sono in corso per carcinoma coloretale avanzato con espressione di HER2, così come per carcinoma polmonare non-squamoso con sovraespressione di HER2 o carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione di HER2. Sono in corso, inoltre trial clinici in combinazione con altri trattamenti anti-cancro come l'immunoterapia.

La statunitense Food and Drug Administration (FDA) ha recentemente garantito la valutazione accelerata sulla concessione della Licenza Biologica a DS8201 per il trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2- positivo: l'ADC aveva già in precedenza ottenuto la designazione di Breakthrough Therapy e di Fast Track. Una domanda di autorizzazione per DS-8201 come trattamento per il carcinoma mammario metastatico HER2-positivo è stata anche sottoposta al Ministero della Salute, del Lavoro e della Previdenza giapponese, che aveva precedentemente concesso la designazione di SAKIGAKE per il trattamento del carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea HER2-positivo in stadio avanzato.[Fam-] trastuzumab deruxtecan è una molecola in fase di sperimentazione non ancora approvata per alcuna indicazione in alcun Paese. La sicurezza e l'efficacia non sono state ancora determinate.

Riferimenti

¹ American Cancer Society. Breast Cancer HER2 Status. Available at www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-her2-status.html. Accessed August 2019.

² Tandon A, *et al.* HER-2/neu Oncogene Protein and Prognosis in Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 1989;7(8):1120-8.

³ Sledge G, *et al.* Past, Present, and Future Challenges in Breast Cancer Treatment. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):1979-1986.

⁴ de Melo Gagliato D, *et al.* Mechanisms of Resistance and Sensitivity to Anti-HER2 Therapies in HER2+ Breast Cancer. *Oncotarget.* 2016;7(39):64431-46.

⁵ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines. Breast Cancer. Available at nccn.org. Accessed August 2019.