

San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2020. Carcinoma mammario metastatico HER2-positivo: trastuzumab deruxtecan continua a mostrare un beneficio significativo di durata della risposta tumorale.

La durata mediana della risposta tumorale nelle pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER2-positivo trattate con trastuzumab deruxtecan ha superato i 20 mesi, con una stima di 3 pazienti su 4 in vita a 18 mesi dall'inizio della terapia. Presentati al San Antonio Breast Cancer Symposium 2020, gli ultimi incoraggianti risultati del trial DESTINY-Breast01 sull'anticorpo monoclonale coniugato anti-HER2 di Daiichi Sankyo e AstraZeneca.

San Antonio, 10 dicembre 2020 – Circa un paziente su cinque con carcinoma mammario risulta HER2-positivo, e questa positività è associata a una malattia aggressiva, un alto tasso di recidiva e un aumento della mortalità. [\[i\]](#) [\[ii\]](#) [\[iii\]](#) [\[iv\]](#) Trastuzumab deruxtecan, l'anticorpo monoclonale coniugato anti-HER2 di Daiichi Sankyo e AstraZeneca, continua a dimostrare un'efficacia notevole e una risposta duratura in pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER-positivo, precedentemente trattate con due o più regimi terapeutici anti-HER2. I risultati aggiornati dello studio di fase II DESTINY-Breast01 sono stati presentati durante il San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 2020.

Con una durata mediana del follow-up di 20,5 mesi, nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo trattato con trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) è stato osservato un tasso di risposta obiettiva (ORR) del 61,4%, e una durata mediana della risposta (DoR) di 20,8 mesi. La sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) è stata di 19,4 mesi. In un'analisi esplorativa della sopravvivenza globale (OS), la percentuale stimata, al 35% di maturità dei dati, delle pazienti vive a 18 mesi dall'inizio del trattamento è stata del 74%. Nell'analisi precedente, effettuata a 11,1 mesi di follow-up, era stata osservata una ORR del 60,9%, con una DoR di 14,8 mesi e una PFS mediana di 16,4 mesi. È richiesto ora un follow-up aggiuntivo per dati più maturi sulla OS, e sono in corso ulteriori trial per confermare i risultati di DESTINY-Breast01.

*"I dati a lungo termine dello studio DESTINY-Breast01 confermano ulteriormente il ruolo che questa opzione terapeutica può svolgere nel cambiare gli esiti del trattamento per le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo precedentemente trattate. - Ha spiegato **Shanu Modi**, MD, Oncologo senologo al Memorial Sloan Kettering Cancer Center – È cruciale essere in grado di offrire ai pazienti una terapia come questa, che offre un beneficio clinico duraturo, poiché finora ci sono state pochissime terapie in grado di farlo in tale popolazione"*

La maggior parte delle pazienti nello studio, aveva ricevuto linee multiple di terapie precedenti, inclusi trastuzumab, trastuzumab emtansina (T-DM1) e pertuzumab. La durata mediana del follow-up è stata di 20,5 mesi.

Il profilo complessivo di sicurezza e tollerabilità di trastuzumab deruxtecan è stato coerente con quanto osservato in precedenza, con poche ulteriori interruzioni della terapia dovute ad eventi avversi con trattamento di più lunga durata. Complessivamente, il 52,7% delle pazienti ha manifestato un evento avverso di grado ≥3 correlato al trattamento. Nell'analisi aggiornata con una mediana di 9 mesi di follow-up, il 18,5% delle pazienti ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi, rispetto al 15,2% della precedente. La maggior parte dei casi di malattia polmonare interstiziale (ILD) o polmonite si è verificata durante i primi 12 mesi di trattamento, e i risultati suggeriscono che il rischio di sviluppare ILD o tossicità da polmonite, non è correlato al trattamento cumulativo con trastuzumab deruxtecan.

Sono stati segnalati tre nuovi casi di ILD correlata al trattamento, come stabilito da un comitato di aggiudicazione indipendente (un grado 1, un grado 2 e un decesso (grado 5). Due casi erano in fase di aggiudicazione al cut-off dei dati. È necessaria una continua attenzione ai sintomi polmonari al fine di un intervento precoce. Al cut-off dei dati dell'8 giugno 2020, il 20,1% delle pazienti era rimasto in trattamento con trastuzumab deruxtecan.

*"Questi risultati aggiornati illustrano il potenziale trasformativo della pratica clinica di trastuzumab deruxtecan che potrebbe diventare opzione terapeutica a lungo termine per pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo precedentemente trattato. - Ha sottolineato **Antoine Yver**, MD, MSc, Vicepresidente esecutivo e Responsabile globale del reparto di Ricerca e sviluppo in oncologia di Daiichi Sankyo - La durata della risposta e il profilo di sicurezza a lungo termine, confermano ulteriormente che la nostra tecnologia DXd dell'anticorpo monoclonale coniugato, costituisce un trattamento efficace e duraturo".*

*"Con una durata della risposta superiore a 20 mesi, i risultati dello studio DESTINY-Breast01 appena presentati al San Antonio Breast Cancer Symposium rappresentano un'ottima notizia per tutte le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo che abbiano già ricevuto una precedente linea di trattamento e ci incoraggiano a cercare ulteriori conferme per l'utilizzo della molecola in questo setting. - Ha concluso **José Baselga**, MD, PhD, Executive Vice-President, Research & Development Oncology di AstraZeneca.*

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 trastuzumab deruxtecan in pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo non resecabile e/o metastatico precedentemente trattato con T- DM1. L'endpoint primario dello studio è la risposta oggettiva 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.

Carcinoma mammario HER2 positivo

Nelle donne, il carcinoma mammario è la causa più comune al mondo di mortalità per cancro; Nel 2018 si stima che siano stati diagnosticati 2,1 milioni di nuovi casi di carcinoma mammario femminile.¹ Il carcinoma mammario si riscontra prevalentemente nelle donne, ma in rari casi può colpire anche gli uomini. [\[1\]](#)

HER2 è un recettore di membrana tirosin-chinasico presente sulla superficie delle cellule di molti tipi di tumore, tra cui quello mammario, gastrico e polmonare. 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. [\[2\]](#)

Trastuzumab deruxtecan

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo monoclonale coniugato (ADC) specifico per il recettore HER2. Realizzato con l'impiego della DXi, la tecnologia ADC brevettata di Daiichi Sankyo, trastuzumab deruxtecan è 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 chemioterapico citotossico ("carico farmacologico") alle cellule neoplastiche mediante un linker attaccato a un anticorpo monoclonale diretto contro uno specifico bersaglio espresso dalle cellule neoplastiche. Trastuzumab deruxtecan è composto da un anticorpo monoclonale anti-HER2 a cui è legato, tramite un legame a base tetrapeptidica, un carico citotossico rappresentato da un nuovo inibitore della topoisomerasi I.

Trastuzumab deruxtecan (5,4 mg /kg) è approvato negli Stati Uniti con valutazione accelerata e in Giappone per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico, le quali hanno ricevuto due o più precedenti regimi di trattamento anti-HER2 in setting metastatico. L'approvazione si basa sullo studio [DESTINY-Breast01](#). Negli Stati Uniti è approvato con avvertenze per malattia polmonare interstiziale e tossicità embrio-fetale.

Trastuzumab deruxtecan (6,4 mg /kg) è anche approvato in Giappone per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma gastrico HER2-positivo avanzato o recidivante non resecabile, che è progredito dopo la chemioterapia. L'approvazione si basa sui risultati del trial [DESTINY-Gastric01](#).

Il Programma di Sviluppo Clinico Trastuzumab deruxtecan

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

Nel maggio 2020, trastuzumab deruxtecan ha ricevuto le designazioni [Breakthrough Therapy \(BTD\)](#) e Farmaco Orfano (ODD) per il trattamento dell'adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea. Nell'ottobre 2020, l'FDA ha garantito la valutazione accelerata per il trattamento dei pazienti con adenocarcinoma gastrico HER2-positivo metastatico o adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea.

Nel maggio 2020, trastuzumab deruxtecan 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 progressione della malattia durante o dopo la terapia a base di platino. In USA Non è ancora approvato per il carcinoma polmonare né gastrico.

Nel luglio 2020, il CHMP dell'EMA ha concesso la valutazione accelerata a trastuzumab deruxtecan per il trattamento delle pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico che hanno ricevuto due o più regimi terapeutici anti-HER2.

Riferimenti

- [I] GLOBOCAN 2018 Graph production: IARC. World Health Organization. November 2019.
- [II] Tandon A, et al. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol*. 1989;7(8):1120-8.
- [III] Sledge G, et al. Past, Present, and Future Challenges in Breast Cancer Treatment. *J Clin Oncol*. 2014;32(19):1979-1986.
- [IV] Mitri et al. (2012). The HER2 Receptor in BreastCancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy. *Chemotherapy research and practice*, 2012 (743193).
- [V] Yalaza, M., Inan, A., & Bozer, M. [Eur J Breast Health](#). 2016;12(1), 1–8.
- [VI] Iqbal N, et al. [Mol Biol Int](#). 2014;852748.