

Trastuzumab deruxtecan approvato in UE come prima terapia anti-HER2 per pazienti con tumore al seno metastatico con bassi livelli di espressione di HER2 (HER2 Low)

L'approvazione si basa sui risultati dello studio DESTINY-Breast04, in cui trastuzumab deruxtecan di Daiichi Sankyo e AstraZeneca ha ridotto il rischio di progressione della malattia o di morte del 50% e ha aumentato la sopravvivenza globale mediana di oltre sei mesi rispetto alla chemioterapia.

Roma, 29 gennaio 2023 – Trastuzumab deruxtecan di Daiichi Sankyo e AstraZeneca è stato approvato nell'Unione Europea come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-low (HER2-low: IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante.

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo monoclonale farmaco-coniugato specificamente ingegnerizzato per essere diretto contro il recettore HER2, ed è sviluppato e commercializzato congiuntamente da Daiichi Sankyo e AstraZeneca.

L'approvazione da parte della Commissione Europea segue il [parere positivo](#) del Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) e si basa sui risultati dello studio di fase [3 DESTINY-Breast04](#), presentati al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology 2022 e pubblicati su [The New England Journal of Medicine](#).

Nello studio DESTINY-Breast04, trastuzumab deruxtecan ha ridotto significativamente il rischio di progressione della malattia o di morte del 50% rispetto alla chemioterapia scelta dal medico (hazard ratio [HR]=0,50; intervallo di confidenza [IC] al 95%: 0,40-0,63; $p<0,0001$) nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico a bassi livelli di espressione di HER2 con recettore ormonale (HR) positivo o HR negativo. È stata osservata una sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana di 9,9 mesi (IC 95%: 9,0-11,3) nelle pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan rispetto a 5,1 mesi (95% IC: 4,2-6,8) di quelle trattate con chemioterapia, come valutato dalla revisione centrale indipendente in cieco (BICR). E' stata inoltre osservata una riduzione del 36% del rischio di morte (hazard ratio di 0,64; 95% IC: 0,49-0,84; $p=0,001$) con trastuzumab deruxtecan rispetto alla chemioterapia, con una sopravvivenza globale (OS) mediana di 23,4 mesi (95% IC: 20,0-24,8) nelle pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan rispetto a 16,8 mesi (95% IC: 14,5-20,0) di quelle trattate con chemioterapia.

"Con l'approvazione europea di trastuzumab deruxtecan nella popolazione di pazienti affetti da tumore al seno metastatico HER2 low avremo per la prima volta l'opportunità di trattare con una terapia anti-HER2 anche pazienti che presentano livelli più bassi di espressione di HER2", ha spiegato Javier Cortés, MD, PhD, Responsabile dell'International Breast Cancer Center (IBCC) di Barcellona, "Per queste pazienti, trastuzumab deruxtecan ha mostrato miglioramenti significativi degli esiti clinici rispetto alla chemioterapia, rafforzando il suo potenziale di diventare un nuovo standard di cura".

"L'approvazione di trastuzumab deruxtecan nel carcinoma mammario metastatico a bassi livelli di espressione di HER2 rappresenta un significativo progresso clinico per i pazienti europei con malattia sia HR positiva che HR negativa che in precedenza disponevano di limitate opzioni terapeutiche in fase avanzata", ha dichiarato Ken Keller, Capo Globale Oncologia e Presidente e CEO di Daiichi Sankyo. "Questo traguardo supporta anche il nostro obiettivo di offrire trastuzumab deruxtecan a un maggior numero di pazienti in tutto lo spettro HER2, il che richiede anche una modifica del sistema di classificazione del tumore al seno che ha guidato il trattamento per più di due decenni".

"Sinora i pazienti affetti da tumore al seno con bassi livelli di espressione di HER2 sono stati classificati come HER2 negativi e hanno avuto opzioni terapeutiche limitate al di là della chemioterapia", ha commentato Dave Fredrickson, Vice Presidente esecutivo della Business Unit Oncologia di

AstraZeneca. "Questa approvazione rafforza l'importante ruolo che trastuzumab deruxtecan può avere nel trattamento di questa nuova popolazione di pazienti, e sottolinea la necessità di far evolvere il modo in cui pensiamo al trattamento del tumore al seno, al fine di migliorare gli esiti per i pazienti".

Nello studio DESTINY-Breast04, il profilo di sicurezza di trastuzumab deruxtecan è risultato in linea con gli studi clinici precedenti e non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza. Le reazioni avverse di grado 3 o 4 secondo i criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE v.5.0) sono state neutropenia (17,5%), anemia (8,4%), stanchezza (6,3%), nausea (6,3%), leucopenia (5,9%), trombocitopenia (5,8%), linfopenia (4,4%), ipokaliemia (4,0%), transaminasi aumentate (2,8%), vomito (2,6%), diarrea (2,1%), infezione polmonare (1,4%), neutropenia febbrile (1,4%) e appetito ridotto (1,2%). Reazioni avverse di grado 5 si sono verificate nell'1,6% dei pazienti, tra queste è compresa l'ILD (1,4%).

Il Tumore al seno ed espressione di HER2

Il carcinoma mammario è il tumore più diffuso ed è una delle principali cause di morte per cancro al mondo. [\[i\]](#) Nel 2020 sono stati diagnosticati più di due milioni di casi di carcinoma mammario, con quasi 685.000 decessi a livello globale.¹ In Europa, ogni anno vengono diagnosticati circa 531.000 casi di cancro al seno, con quasi 141.000 decessi. [\[ii\]](#)

HER2 è un recettore di membrana tirosin-chinasico che favorisce la crescita cellulare ed è espresso sulla superficie delle cellule di molti tipi di tumore, tra cui quello mammario, gastrico, polmonare e del colon-retto. È uno dei molti biomarcatori che può risultare iperespresso nei tumori al seno. [\[iii\]](#)

L'espressione di HER2 è determinata da un test di immunoistochimica (IHC) che misura la quantità di proteina HER2 sulla superficie di una cellula tumorale, e/o da un test di *ibridazione in situ* (ISH), che conta le copie del gene HER2 nelle cellule tumorali.³ [\[iv\]](#) I test HER2 forniscono punteggi IHC e ISH per meglio comprendere l'intero spettro di espressione di HER2 e sono utilizzati normalmente per determinare le opzioni terapeutiche appropriate per le pazienti con carcinoma mammario metastatico.

I tumori HER2 positivi sono attualmente definiti come espressione di HER2 misurata come IHC 3+ o IHC 2+/ISH+, mentre i tumori HER2 negativi sono definiti come espressione di HER2 misurata come IHC 0, IHC 1+ o IHC 2+/ISH-.³ Tuttavia, circa la metà di tutti i tumori al seno presentano una bassa espressione di HER2 (HER2Low), definita con punteggio HER2 di IHC 1+ o IHC 2+/ISH-. [\[v\]](#) [\[vi\]](#) [\[vii\]](#) Bassi livelli di HER2 si riscontrano sia nella malattia HR positiva che in quella HR negativa. [\[viii\]](#)

Attualmente, i pazienti con carcinoma mammario metastatico HR positivo e malattia con bassi livelli di espressione di HER2 hanno la progressione a seguito della terapia endocrina (ormonale) hanno poche opzioni terapeutiche. [\[ix\]](#) Inoltre, per i pazienti con malattia HR negativa sono disponibili pochi trattamenti mirati. [\[x\]](#) limitate opzioni terapeutiche efficaci dopo

DESTINY-Breast04

DESTINY-Breast04 è uno studio globale di fase 3, randomizzato, in aperto, che valuta l'efficacia e la sicurezza di trastuzumab deruxtecan (5,4mg/kg) rispetto alla chemioterapia a scelta del medico (capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel) in pazienti con tumore mammario HR positivo o HR negativo non resecabile e/o metastatico con bassi livelli di HER2 (HER2 Low), precedentemente trattato con una o due linee di chemioterapia. Le pazienti sono state randomizzate 2:1 per ricevere trastuzumab deruxtecan o la chemioterapia.

L'endpoint primario dello studio DESTINY-Breast04 è la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in pazienti con malattia HR positiva basata sulla revisione centrale indipendente in cieco (BICR). Gli endpoint secondari chiave includono la PFS basata sulla BICR in tutte le pazienti randomizzate (indipendentemente

dallo status di HR), la sopravvivenza globale (OS) nelle pazienti con malattia HR positiva e la OS in tutte le pazienti randomizzate (indipendentemente dallo status di HR). Altri endpoint secondari includono la PFS basata sulla valutazione dello sperimentatore, il tasso di risposta obiettiva basato sulla BICR e sulla valutazione dello sperimentatore, la durata della risposta basata sulla BICR e la sicurezza. DESTINY-Breast04 ha arruolato 557 pazienti in diversi centri in Asia, Europa e Nord America.

Per ulteriori informazioni sullo studio, visita. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo monoclonale farmaco-coniugato (ADC) specifico per il recettore HER2. Realizzato con l'impiego della tecnologia DXd 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 coniugato con un legame stabile ad un inibitore della topoisomerasi I, un derivato dell'exatecano, tramite un linker tetrapeptidico clivabile in maniera selettiva all'interno della cellula tumorale.

Trastuzumab deruxtecan (5,4 mg /kg) è approvato in più di 40 Paesi per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico che hanno ricevuto uno o più precedente regimi terapeutici a base di anti-HER2 nel contesto metastatico, neoadiuvante o adiuvante e che hanno sviluppato una recidiva di malattia durante o entro sei mesi dal completamento della terapia. L'approvazione si basa sui risultati dello studio [DESTINY-Breast03](#).

Trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) è approvato in Brasile, Canada, negli Stati Uniti e ora anche in Europa per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario non resecabile o metastatico con bassi livelli di HER2 (HER2Low: IHC 1+ o IHC 2+/ISH-) che hanno ricevuto una precedente chemioterapia in ambito metastatico o che hanno sviluppato una recidiva di malattia durante o entro sei mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante, sulla base dei risultati dello studio [DESTINY-Breast04](#).

Trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) è approvato con approvazione accelerata negli Stati Uniti per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non resecabile o metastatico, i cui tumori presentano mutazioni HER2 (ERBB2) attivanti, rilevate da un test approvato dalla FDA, e che hanno ricevuto una precedente terapia sistemica. L'approvazione accelerata si basa sui risultati dello studio [DESTINY-Lung02](#). Il mantenimento dell'approvazione per questa indicazione può essere subordinato alla verifica e alla descrizione del beneficio clinico in uno studio di conferma.

Trastuzumab deruxtecan (6,4 mg /kg) è approvato in più di 30 Paesi per il trattamento di pazienti adulti affetti da adenocarcinoma gastrico HER2-positivo localmente avanzato o adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea, precedentemente trattati con regimi a base di trastuzumab. L'approvazione si basa sui risultati dei trial [DESTINY-Gastric01](#) e [DESTINY-Gastric02](#).

Il Programma di Sviluppo Clinico di Trastuzumab deruxtecan

Un ampio e completo programma di sviluppo è attualmente in corso per valutare l'efficacia e la sicurezza di trastuzumab deruxtecan in monoterapia per il trattamento di diversi tumori che esprimono HER2, inclusi il carcinoma mammario, gastrico, polmonare e del colon-retto. Sono anche in corso ulteriori studi clinici con trastuzumab deruxtecan in associazione con altri trattamenti anti-tumoral, quali l'immunoterapia.

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 Gruppo attivamente impegnato nello sviluppo e diffusione di terapie farmaceutiche innovative con la mission di “contribuire all'arricchimento della qualità della vita in tutto il mondo”, facendo leva su una ricerca scientifica e una tecnologia di prima classe. Oltre a mantenere il suo attuale portafoglio di farmaci per il trattamento del tumore e delle malattie cardiovascolari, Daiichi Sankyo si dedica principalmente allo sviluppo di nuove terapie per le persone affette da tumore o da altre malattie con elevati bisogni medici non ancora soddisfatti. Con oltre 100 anni di esperienza scientifica e una presenza in più di 20 Paesi, Daiichi Sankyo e i suoi 16.000 dipendenti in tutto il mondo, contano su una ricca eredità di innovazione per realizzare la Vision del Gruppo al 2030 di diventare una “Global Healthcare Company Innovativa che contribuisce allo Sviluppo Sostenibile della Società”. Per maggiori informazioni visita il sito www.daiichi-sankyo.it

? Questo farmaco è soggetto a monitoraggio addizionale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta.

Riferimenti

[i] Sung H, et al. [CA Cancer J Clin](#). 2021;10.3322/caac.21660.

[ii] Globocan 2020. [Breast Cancer](#). Accessed January 2023.

[iii] Iqbal N, et al. [Mol Biol Int](#). 2014;852748.

[iv] Wolff A, et al. [Arch Pathol Lab Med](#). 2018;142(11):1364–1382.

[v] Schalper K, et al. [Arch Pathol Lab Med](#). 2014;138:213-219.

[vi] Schettini F, et al. [NPJ Breast Cancer](#). 2021;7:1.

[vii] Denkert C, et al. [Lancet Oncol](#). 2021;22:1151-61.

[viii] Miglietta F, et al. [NPJ Breast Cancer](#). 2021;7:137.

[ix] Matutino A, et al. [Current Oncology](#). 2018;25(S1):S131-S141.

[x] American Cancer Society. [Breast Cancer Hormone Receptor Status](#). Accessed December 2022.

<object data-extension-version="1.2.0.158" data-supports-flavor-configuration="true" id="__symantecMPKIClientMessenger" style="display: none;"></object>__PRESENT