

Trastuzumab deruxtecan dimostra un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo della sopravvivenza libera da progressione nel tumore al seno metastatico HR+ HER2-Low dopo terapia endocrina

A dimostrarlo sono i dati dello studio DESTINY-Breast06

Trastuzumab deruxtecan [qdi](#) Daiichi Sankyo e AstraZeneca ha inoltre dimostrato un miglioramento clinicamente significativo nella sopravvivenza libera da progressione in pazienti con espressione di HER2-Ultralow (molto bassa)

Roma 30 aprile 2024 - I risultati positivi dello studio di fase 3 [DESTINY-Breast06](#) hanno mostrato che il trattamento con trastuzumab deruxtecan ha determinato un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo della sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla chemioterapia standard, nella popolazione oggetto dell'endpoint primario dello studio costituita da pazienti con carcinoma mammario metastatico HR positivo, HER2-Low (HER2 basso, IHC 1+ o IHC 2+/ISH-) dopo una o più linee di terapia endocrina.

Un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo della PFS è stato osservato anche nella popolazione complessiva dello studio (pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 Low e HER2 ultralow, ovvero molto basso[definito come IHC 0 con colorazione della membrana; IHC >0<1+]). Un'analisi di sottogruppo pre-specificata ha mostrato che il miglioramento clinicamente significativo era consistente tra i pazienti con espressione HER2 Low e HER2 ultralow.

I dati di sopravvivenza globale (OS) non erano ancora maturi al momento dell'analisi, tuttavia, trastuzumab deruxtecan ha mostrato un'iniziale tendenza al miglioramento della sopravvivenza globale rispetto alla chemioterapia standard, in pazienti con carcinoma mammario HER2-Low e nell'intera popolazione dello studio. Il trial proseguirà come previsto per valutare ulteriormente l'OS e altri endpoint secondari.

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo monoclonale farmaco-coniugato (antibody drug-conjugate, ADC) specificamente ingegnerizzato per essere diretto contro il recettore HER2; è stato scoperto da Daiichi Sankyo ed è sviluppato e commercializzato congiuntamente da Daiichi Sankyo e AstraZeneca.

Si stima che circa il 60%-65% dei tumori al seno HR positivi - HER2 negativi, sia in realtà HER2-Low e potenzialmente un ulteriore 25% possa essere HER2-ultralow. [\[i\]](#) [\[ii\]](#) Le terapie endocrine sono ampiamente utilizzate nelle prime linee di trattamento del carcinoma mammario metastatico HR positivo. Tuttavia, dopo due linee di terapia endocrina, i risultati di efficacia di questa terapia sono spesso limitati. [\[iii\]](#) L'attuale standard di cura dopo la terapia endocrina è la chemioterapia, che è associata a tassi di risposta scarsi ed esiti sfavorevoli. 3' [\[iv\]](#) [\[v\]](#) [\[vi\]](#)

"I risultati principali dello studio DESTINY-Breast06 evidenziano l'importanza di continuare a sfidare gli attuali paradigmi terapeutici e le classificazioni consolidate del tumore al seno al fine di far evolvere i trattamenti per i pazienti con tumore al seno metastatico HR positivo che esprimono HER2", ha dichiarato Ken Takeshita, MD, Capo globale del dipartimento di Ricerca e Sviluppo di Daiichi Sankyo. "Partendo dai dati dello studio DESTINY-Breast04, che hanno cambiato la pratica clinica, questi risultati rafforzano la possibilità di utilizzare trastuzumab deruxtecan in una fase ancora più precoce del trattamento e in una popolazione ancora più ampia di pazienti."

"DESTINY-Breast06 mostra che trastuzumab deruxtecan potrebbe diventare un nuovo standard di cura per i pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-Low e HER2-ultralow dopo una o più linee di terapia endocrina", ha dichiarato Susan Galbraith, MBBChir, PhD, Vice Presidente esecutivo, R&S in Oncologia di

AstraZeneca. "Questi risultati sottolineano il potenziale del trattamento con trastuzumab deruxtecan in tutto lo spettro del carcinoma mammario HR positivo, con un'ulteriore ridefinizione del trattamento del carcinoma mammario metastatico".

Il profilo di sicurezza di trastuzumab deruxtecan è risultato coerente con quello dei precedenti studi clinici nel carcinoma mammario e non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza.

I dati dello studio DESTINY-Breast06 saranno presentati a un prossimo congresso medico e condivisi con le autorità regolatorie mondiali.

Lo studio DESTINY-Breast06

DESTINY-Breast06 è uno studio globale di fase III, randomizzato, in aperto, che valuta l'efficacia e la sicurezza di trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) rispetto alla chemioterapia scelta dallo sperimentatore (capecitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel) in pazienti con carcinoma mammario avanzato o metastatico HR positivo, HER2-Low (basso: definito come IHC 1+ o 2+/ISH-) o HER2-ultralow (molto basso: definito come IHC 0 con colorazione di membrana [IHC >0 <1+]). I pazienti che partecipano allo studio non hanno ricevuto una precedente chemioterapia per la malattia avanzata o metastatica e sono andati incontro a progressione della malattia entro sei mesi dall'inizio del trattamento di prima linea con una terapia endocrina associata a un inibitore di CDK4/6 o hanno ricevuto almeno due precedenti linee di terapia endocrina nel setting metastatico.

L'endpoint primario è la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nella popolazione di pazienti HR positivi e con bassa espressione di HER2 (HER2-Low), misurata mediante revisione centrale indipendente in cieco (blinded independent central review, BICR). Gli endpoint secondari principali includono la sopravvivenza globale (OS) in pazienti con malattia HER2-Low, la PFS secondo BICR e l'OS nell'intera popolazione dello studio (HER2-Low e HER2-ultralow). Altri endpoint secondari includono il tasso di risposta obiettiva (objective response rate, ORR), la durata della risposta (duration of response, DoR), il tempo alla prima terapia successiva o al decesso, il tempo alla seconda terapia successiva o al decesso, e la sicurezza. L'analisi del sottogruppo HER2 Low non aveva la capacità di dimostrare la significatività statistica.

DESTINY-Breast06 ha arruolato 866 pazienti (713 pazienti HER2-Low e 153 pazienti HER2-ultralow) in diversi centri in Asia, Europa, Nord America e Sud America. Per ulteriori informazioni sullo studio, visitare il sito ClinicalTrials.gov.

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.^[vii] Nel 2022 sono stati diagnosticati più di due milioni di casi di carcinoma mammario, con quasi 665.000 decessi a livello globale.⁷ Sebbene i tassi di sopravvivenza siano elevati per le persone a cui viene diagnosticato un tumore al seno in fase iniziale, solo il 30% circa dei pazienti a cui viene diagnosticato un tumore già metastatico o che progrediscono a malattia metastatica vivrà cinque anni dopo la diagnosi.^[viii]

L'HR positivo - HER2 negativo è il sottotipo di tumore al seno più comune e rappresenta circa il 70% di tutti i tumori al seno.⁸ 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.^[ix] I pazienti con alti livelli di espressione di HER2 (IHC 3+ o IHC2+/ISH+) sono classificati come HER2 positivi e trattati con terapie dirette controHER2. Questi tumori rappresentano circa il 15-20% di tutti i tumori al seno.^[x] Storicamente, i tumori non classificati come HER2 positivi erano classificati come HER2 negativi; tuttavia, molti di questi tumori presentano comunque un certo livello di espressione di HER2.^[xi] Si stima che circa il 60-65% dei tumori al seno HR positivi sia HER2-Low (HER2 basso) e potenzialmente un ulteriore 25% potrebbe essere HER2-ultralow (HER2 molto basso).^{1,2}

Prima dell'approvazione di trastuzumab deruxtecan nel carcinoma mammario metastatico HER2-Low dopo

la chemioterapia, non esistevano terapie mirate approvate specificamente per i pazienti con malattia HER2-Low. [\[xii\]](#) L'approvazione è basata sullo studio DESTINY-Breast04. Attualmente nessuna terapia è stata specificamente approvata per pazienti con malattia HER2-ultralow. [\[xiii\]](#)

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo monoclonale farmaco-coniugato (antibody drug-conjugate, ADC) specifico per il recettore 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 clivabile in maniera selettiva all'interno della cellula tumorale.

Trastuzumab deruxtecan (5,4 mg /kg) è approvato in più di 60 paesi per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2-positivo (IHC 3+ o IHC2+/ibridazione *in situ* (ISH)+) non resecabile o metastatico che hanno ricevuto un precedente regime terapeutico 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 più di 55 paesi per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario non resecabile o metastatico con bassi livelli di HER2 (HER2-Low: IHC 1+ o IHC 2+/ISH-) che hanno ricevuto una precedente chemioterapia in contesto metastatico o che hanno sviluppato una recidiva di malattia durante o entro sei mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante. L'approvazione si basa sui risultati dello studio [DESTINY-Breast04](#).

Trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) è approvato in più di 35 paesi per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non resecabile o metastatico, che presentino mutazioni HER2 (ERBB2) attivanti, rilevate da un test approvato a livello regionale o locale, e che hanno ricevuto una precedente terapia sistemica. L'approvazione si basa sui risultati dello studio [DESTINY-Lung02](#).

Trastuzumab deruxtecan (6,4 mg /kg) è approvato in più di 45 paesi per il trattamento di pazienti adulti affetti da adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo (IHC 3+ or IHC 2+/ISH+) localmente avanzato o metastatico, precedentemente trattati con regimi a base di trastuzumab. L'approvazione si basa sui risultati degli studi [DESTINY-Gastric01](#) e/o [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. Sono anche in corso ulteriori studi clinici con trastuzumab deruxtecan in associazione con altri trattamenti anti-tumoral, quali l'immunoterapia.

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 fornendo 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 1.000 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](#).

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.

Riferimenti

Bibliografia

[i] Denkert C, et al. [Lancet Oncol](#). 2021 Aug;22(8):1151-1161.

[ii] Chen Z, et al. [Breast Cancer Res Treat](#). 2023 Nov;202(2):313-323.

[iii] Manohar P, et al. [Cancer Biol Med](#). 2022 Feb 15; 19(2):202–212.

[iv] Cortes J, et al. [Lancet](#). 2011;377:914-923.

[v] Yuan P, et al. [Eur J Cancer](#). 2019;112:57-65.

[vi] Jerusalem G, et al. [JAMA Oncol](#). 2018;4(10):1367–1374.

[vii] Bray F, et al. [CA Cancer J Clin](#). 2024; 10.3322/caac.21834.

[viii] National Cancer Institute. [SEER Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes](#). Accessed April 2024.

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

[x] Ahn S, et al. [J Pathol Transl Med](#). 2020;54(1):34-44.

[xi] Sajjadi E, et al. [Cancer Drug Resist](#). 2022;5(4):882-888.

[xii] Modi S, et al. [N Engl J Med](#). 2022;387:9-20.

[xiii] Eiger D, et al. [Cancers](#). 2021 Mar; 13(5): 1015.