

Trastuzumab deruxtecan ha dimostrato risposte clinicamente significative e durature in pazienti con diversi tumori solidi avanzati HER2 positivi.

Trastuzumab deruxtecan di Daiichi Sankyo e AstraZeneca ha mostrato un tasso di risposta obiettiva del 37,1% nella popolazione complessiva dello studio di fase 2 DESTINY-PanTumor02

Lo studio di fase 2 DESTINY-CRC02 ha inoltre dimostrato un'attività antitumorale positiva e un profilo di sicurezza coerente nei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico HER2-positivo pretrattato.

Trastuzumab deruxtecan è la prima terapia a mostrare un'attività ad ampio raggio nei tumori solidi avanzati che esprimono HER2 e per i quali oggi non esistono terapie approvate anti-HER2.

Chicago, 6 giugno 2023 –Trastuzumab deruxtecan ha ottenuto risposte clinicamente significative e durature in un'ampia gamma di tumori solidi in stadio avanzato che esprimono HER2 in pazienti pretrattati. A dimostrarlo i risultati positivi di un'analisi ad interim dello studio di fase 2 DESTINY-PanTumor02, attualmente in corso, e i principali risultati dello studio di fase 2 DESTINY-CRC02, entrambi presentati al meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) del 2023.

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

Nello studio **DESTINY-PanTumor02**, i pazienti pretrattati (n=267) per diversi tumori solidi avanzati (tra cui carcinoma delle vie biliari, della vescica, della cervice uterina, dell'endometrio, delle ovaie, del pancreas) che esprimono HER2 a cui è stato somministrato trastuzumab deruxtecan, hanno mostrato un tasso di risposta obiettiva (ORR) del 37,1%, come valutato dallo sperimentatore in un'analisi ad interim. Il 5,6% (n = 15) dei pazienti ha ottenuto una risposta completa (CR), il 31,5% (n = 84) una risposta parziale (PR) e il 46,1% (n = 123) una malattia stabile. Il tasso di controllo della malattia (DCR) nella popolazione complessiva dello studio è stato del 68,2%, secondo la valutazione dello sperimentatore, in un'analisi ad interim. Il più alto tasso di risposta è stato osservato nelle pazienti con un'espressione di HER2 (immunoistochimica (IHC) 3+, come confermato dal test centralizzato, in cui trastuzumab deruxtecan ha dimostrato un ORR confermato del 61,3%.

Quasi la metà (49,6%) di tutti i pazienti nello studio DESTINY-PanTumor02 che hanno ottenuto una risposta, l'hanno mantenuta a un anno dall'inizio del trattamento. La durata mediana della risposta (DoR) è stata di 11,8 mesi (intervallo di confidenza [IC] 95%, 9,8 – non stimabile [NS]) nella popolazione complessiva dello studio, e di 22,1 mesi (IC 95%;9,3-NS) nei pazienti con espressione IHC 3+.

"I dati del DESTINY-PanTumor02 hanno mostrato tassi di risposta incoraggianti e duraturi in un ampio range di tumori solidi che esprimono HER2 e per i quali attualmente non esistono terapie anti-HER2 approvate", ha spiegato Funda Meric-Bernstam, MD, Presidente del Dipartimento di Terapie oncologiche sperimentali presso l'MD Anderson Cancer Center dell'Università del Texas e sperimentatore principale dello studio. "Basandoci su questi risultati, trastuzumab deruxtecan ha il potenziale di giovare a specifici pazienti con malattia avanzata HER2 positiva, i quali attualmente hanno opzioni limitate e possono andare incontro a una prognosi infausta."

Il profilo di sicurezza osservato nel DESTINY-PanTumor02 è stato coerente con i precedenti studi clinici di Trastuzumab deruxtecan e non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza. Gli eventi avversi correlati al trattamento (TEAE) di grado 3 o superiore si sono verificati nel 38,6% dei pazienti. I più comuni TEAE di grado 3 o superiore, verificatisi in >5% dei pazienti, sono stati neutropenia (19,1%), anemia (8,6%), fatigue (6,0%) e trombocitopenia (5,2%). Nel DESTINY-PanTumor02, il comitato di valutazione indipendente ha valutato che il 7,5% dei pazienti ha manifestato malattia polmonare interstiziale (ILD) o polmonite correlata al trattamento con trastuzumab deruxtecan. La maggior parte degli eventi di ILD o polmonite è stata di basso

grado (grado 1 o 2), con un evento di grado 3, nessun evento di grado 4 e un evento di grado 5 osservato.

"Nello studio DESTINY-PanTumor02 quasi la metà dei pazienti che hanno ottenuto una risposta con trastuzumab deruxtecan come trattamento in linee avanzate per tumori solidi avanzati che esprimono HER2, ha mantenuto la risposta a un anno dal trattamento, evidenziando il potenziale che questo importante farmaco ha nel portare benefici a pazienti con tumori difficili da trattare che necessitano di nuove opzioni terapeutiche", ha dichiarato Mark Rutstein, MD, Capo globale del Dipartimento Oncologia di Daiichi Sankyo. "I risultati rafforzano ulteriormente il ruolo degli anticorpi monoclonali farmaci-coniugati come Trastuzumab deruxtecan nel far progredire gli attuali standard di cura in aree con un elevati bisogni di cura insoddisfatti, e nel migliorare gli esiti dei pazienti".

"Sebbene l'HER2 sia un biomarcatore ben noto nei tumori al seno, allo stomaco, al polmone e al colon-retto, i dati dello studio DESTINY-PanTumor02 convalidano l'HER2 come biomarcatore utilizzabile in diversi tipi di tumori", ha dichiarato Cristian Massacesi, MD, Chief Medical Officer e Oncology Chief Development Officer di AstraZeneca. "Trastuzumab deruxtecan è il primo farmaco a dimostrare un'ampia attività in tumori solidi che esprimano ER2 e per i quali attualmente non esistono terapie anti-HER2 approvate. "

Nel DESTINY-PanTumor02, i pazienti avevano ricevuto una mediana di 2 terapie antitumorali precedenti (range: 0-13). Dei 267 pazienti che avevano ricevuto il trattamento, 75 erano IHC 3+ e 125 erano IHC 2+ come determinato dall'analisi centrale. Al cut-off dei dati, avvenuto il 16 novembre 2022, 44 pazienti erano ancora in trattamento.

DESTINY-CRC02 – Risultati principali

All'ASCO sono stati presentati anche i risultati primari dello studio di fase 2 DESTINY-CRC02 che ha valutato trastuzumab deruxtecan ai dosaggi di 5,4 mg/kg e 6,4 mg/kg in pazienti con tumore del colon-retto HER2 positivo (IHC 3+ o IHC 2+/ISH+) pretrattato, con fenotipo BRAF normale (wild-type) e fenotipo RAS normale (wild-type) o mutato.

L'analisi dell'endpoint primario valutato dalla revisione centrale indipendente in cieco (BICR), dimostra che trastuzumab deruxtecan ha ottenuto un tasso di risposta obiettiva confermato del 37,8% (IC 95%, 27,3-49,2) nei pazienti (n=82) trattati con la dose di 5,4 mg/kg e del 27,5% (IC 95%, 14,6-43,9) nei pazienti (n=40) trattati con la dose di 6,4 mg/kg. Tutte le risposte sono state parziali (n=31 [5,4 mg/kg]; n=11 [6,4 mg/kg]), con il 48,8% dei pazienti nel braccio 5,4 mg/kg e il 57,5% dei pazienti nel braccio 6,4 mg/kg che hanno raggiunto una stabilità di malattia. È stata osservata una maggiore efficacia nei pazienti con i livelli più elevati di espressione di HER2 (IHC 3+) (ORR 46,9% [IC 95%, 34,3-59,8]) rispetto a quelli con HER2 IHC 2+/ISH+ nel braccio di trattamento con 5,4 mg/kg (ORR 5,6% [IC 95%, 0,1-27,3]). Nel braccio di trattamento con 5,4 mg/kg, l'efficacia antitumorale è stata osservata indipendentemente dallo stato mutazionale di RAS (ORR 28,6% con mutazioni RAS; ORR 39,7% senza mutazioni RAS) e dalle precedenti terapie anti-HER2 (ORR 41,2%).

Con una durata mediana del follow-up di 8,9 mesi e 10,3 mesi rispettivamente nei bracci 5,4 mg/kg e 6,4 mg/kg, trastuzumab deruxtecan ha dimostrato anche una durata della risposta mediana di 5,5 mesi in entrambi i bracci 5,4 mg/kg (IC 95%: 4,2-8,1) e 6,4 mg/kg (IC 95%: 3,7-NS). La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è stata di 5,8 mesi (IC 95%, 4,6-7,0) nel braccio con 5,4 mg/kg e di 5,5 mesi (IC 95%, 4,2-7,0) nel braccio con 6,4 mg/kg. La sopravvivenza complessiva (OS) mediana è stata di 13,4 mesi (IC 95%, 12,5-16,8) nel braccio con 5,4 mg/kg e non raggiunta (IC 95%, 9,9-NS) nel braccio con 6,4 mg/kg.

Il profilo di sicurezza osservato in DESTINY-CRC02 al dosaggio di 5,4 mg/kg e 6,4 mg/kg è risultato coerente con altri studi clinici su trastuzumab deruxtecan, senza nuovi segnali di sicurezza identificati per entrambe le dosi. Nei pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan 5,4 mg/kg è stato osservato un profilo rischio-beneficio più favorevole, che ha portato alla scelta di questa come dose raccomandata. Gli eventi avversi correlati al trattamento (TEAE) di grado 3 o superiore sono stati numericamente maggiori con il dosaggio 6,4 mg/kg rispetto a 5,4 mg/kg. TEAE di grado 3 o superiore si sono verificati nel 41,0% e nel

48,7% dei pazienti che hanno ricevuto rispettivamente 5,4 mg/kg o 6,4 mg/kg. I TEAE di grado 3 o superiore più comuni che si sono verificati in >10% dei pazienti che hanno ricevuto trastuzumab deruxtecan sono stati: neutropenia (16,9% [5,4 mg/kg]; 28,2% [6,4 mg/kg]), anemia (9,6% [5,4 mg/kg]; 23,1% [6,4 mg/kg]) e trombocitopenia (6,0% [5,4 mg/kg]; 12,8% [6,4 mg/kg]). Ci sono stati 12 casi di ILD o polmonite correlata al trattamento come stabilito da un comitato di valutazione indipendente (8,4% [n=7/83] nel braccio 5,4 mg/kg; 12,8% [n=5/39] nel braccio 6,4 mg/kg). La maggior parte degli eventi di ILD o polmonite (8,4% nel braccio [5,4 mg/kg] ; 10,2% [6,4 mg/kg]) sono stati di basso grado (grado 1 o 2), con nessun evento di grado 3, nessun evento di grado 4 e un evento di grado 5 (2,6% [6,4 mg/kg]).

I risultati di DESTINY-CRC02 supportano la dose di 5,4 mg/kg come dose ottimale della monoterapia con trastuzumab deruxtecan nei pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto HER2 positivo.

L'HER2 nei tumori solidi

HER2 è un recettore di membrana tirosin-chinasico che favorisce la crescita cellulare ed è espresso sulla superficie delle cellule tissutali in tutto il corpo. [i],[ii] In alcuni tumori, l'espressione di HER2 è amplificata o le cellule presentano mutazioni attivanti. ¹[iii] L'iper-espressione della proteina HER2 può verificarsi in seguito all'amplificazione del gene HER2 ed è spesso associata a una malattia aggressiva e a una prognosi sfavorevole. [iv]

Sebbene terapie anti-HER2 siano già utilizzate per trattare i tumori al seno, allo stomaco, al polmone e al colon-retto, sono necessarie ulteriori ricerche per valutare il loro potenziale nel trattamento di altri tipi di tumore che esprimono l'HER2. ²[v],[vi]

L'HER2 è un biomarcatore emergente nei tumori delle vie biliari, della vescica, della cervice, dell'endometrio, dell'ovaio e del pancreas. [vii] Normalmente test per l'HER2 non vengono eseguiti in questi ulteriori tipi di tumore e di conseguenza la letteratura disponibile è limitata. In questi tumori solidi, l'iper-espressione di HER2 (IHC 3+) è stata osservata in percentuali che vanno dall'1% al 28%. [viii],[ix] Esiste un bisogno insoddisfatto di terapie efficaci per alcuni tumori solidi che esprimono HER2, in particolare per quelli che progrediscono o si dimostrano refrattari alle terapie standard, poiché attualmente non esistono terapie anti-HER2 approvate per questi tumori. ²[x]

Il cancro del colon-retto è la terza causa più comune e la seconda causa di morte per cancro in tutto il mondo, con oltre 1,9 milioni di pazienti diagnosticati e più di 935.000 decessi a livello globale nel 2020. [xi] Circa il 25% dei pazienti presenta una malattia metastatica al momento della diagnosi, il che significa che la malattia si è diffusa a organi distanti, e circa il 50% dei pazienti con tumore del colon-retto finirà per sviluppare metastasi. [xii] Nei pazienti con malattia metastatica, circa il 2%-3% presenta una iper-espressione di HER2. ⁶[xiii]

DESTINY- PanTumor02

DESTINY-PanTumor02 è uno studio globale di fase 2, multicentrico, multi-coorte, in aperto, che valuta l'efficacia e la sicurezza di trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) per il trattamento di tumori che esprimono l'HER2 già precedentemente trattati, tra cui il carcinoma delle vie biliari, il carcinoma della vescica, il carcinoma della cervice uterina, il carcinoma endometriale, il carcinoma ovarico, il carcinoma pancreatico. L'endpoint primario di efficacia di DESTINY-PanTumor02 è il tasso di risposta obiettiva (ORR) confermato, così come valutato dallo sperimentatore. Gli endpoint secondari includono la durata della risposta (DoR), il tasso di controllo della malattia (DCR), la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la sopravvivenza complessiva (OS), la sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica. DESTINY-PanTumor02 ha arruolato 267 pazienti in diversi siti in Asia, Europa e Nord America. Per ulteriori informazioni sullo studio, visitare il sito ClinicalTrials.gov

DESTINY-CRC02

DESTINY-CRC02 è uno studio globale, randomizzato, a due bracci, parallelo, multicentrico di fase 2 che valuta l'efficacia e la sicurezza di due dosi (5,4 mg/kg o 6,4 mg/kg) di trastuzumab deruxtecan in pazienti con carcinoma coloretale HER2-positivo localmente avanzato, non resecabile o metastatico, con fenotipo BRAF normale (wild-type) o fenotipo RAS normale o mutato, pretrattati con terapia standard. Lo studio è stato condotto in due fasi. Nella prima fase, i pazienti (n=80) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 5,4 mg/kg o 6,4 mg/kg di trastuzumab deruxtecan. Nella seconda fase, altri pazienti (n=42) sono stati arruolati nel braccio da 5,4 mg/kg. L'endpoint primario è l'ORR confermato, valutato dalla revisione centrale indipendente in cieco (BICR). Gli endpoint secondari comprendono DoR, DCR, ORR confermato valutato dallo sperimentatore, proporzione del beneficio clinico, PFS, OS e sicurezza. DESTINY-CRC02 ha arruolato 122 pazienti in diversi siti in Asia, Europa e Nord America. Per ulteriori informazioni sullo studio, visitare il sito [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 50 Paesi per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico che hanno ricevuto uno o più precedenti 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 più di 40 Paesi 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 in Israele e con approvazione accelerata negli Stati Uniti 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 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 negli Stati Uniti 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/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, 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 oncologici e 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 di diventare, entro il 2030, una “Global Healthcare Company Innovativa che contribuisce allo Sviluppo Sostenibile della Società”. Per maggiori informazioni visita il sito www.daiichi-sankyo.it

AstraZeneca in Oncologia

AstraZeneca è un'azienda biofarmaceutica globale impegnata nella ricerca, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci etici per il trattamento di patologie oncologiche, cardiovascolari, renali, metaboliche, respiratorie e immunologiche.

In Oncologia, AstraZeneca si impegna a identificare e sviluppare soluzioni terapeutiche sempre più mirate ed efficaci per rispondere nel miglior modo possibile ai bisogni clinici dei pazienti. Con un ampio portfolio in rapida crescita, AstraZeneca è consapevole che la cura non si esaurisca con il trattamento. Per questo, crede fortemente nella collaborazione di tutti gli attori del Sistema Salute, affinché le intuizioni della Ricerca incontrino soluzioni che possano migliorare i percorsi di cura dei pazienti.

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

References

[i] ASCO. [Breast Cancer](#). Accessed June 2023.

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

[iii] Omar N, et al. [Pathogenesis](#). 2015;2(3):1-9.

[iv] Pillai R, et al. [Cancer](#). 2017;1;123(21): 4099-4105.

[v] National Cancer Institute. [Enhertu Marks First Targeted Therapy for HER2-Mutant Lung Cancer](#). Accessed June 2023.

[vi] Siena S, et al. [Ann Oncol](#). 2018 May; 29(5):1108–1119.

[vii] Omar N, et al. [Pathogenesis](#). 2015;2(3):1-9.

[viii] Yan M, et al. [Cancer Metastasis Rev](#). 2015;34(1):157–164.

[ix] Buza N, et al. [Modern Pathology](#). 2013 Dec;26(12):1605-12.

[x] Meric-Bernstam F, et al. [J Clin Oncol](#). 2021; 39:15: 3004-3004.

[xi] GLOBOCAN 2020. [Colorectal Cancer](#). Accessed June 2023.

[xii] Van Cutsem E, et al. [Ann Oncol](#). 2014;25(suppl 3): iii 1-9.

[xiii] Ross JS, et al. [Cancer](#). 2018;124:1358-1373.