

Trastuzumab deruxtecan riduce il rischio di progressione della malattia o di morte del 50% rispetto alla chemioterapia in pazienti con carcinoma mammario a bassi livelli di espressione di HER2 con malattia ormono-positiva e ormono-negativa

Trastuzumab deruxtecan di Daiichi Sankyo e AstraZeneca ha inoltre migliorato la sopravvivenza globale mediana di oltre 6 mesi rispetto alla chemioterapia in tutte le pazienti valutate nello studio DESTINY-Breast04, e ha raggiunto l'endpoint primario di sopravvivenza libera da progressione nelle pazienti con malattia ormono-positiva, riducendo il rischio di progressione della malattia o di morte del 49% rispetto alla chemioterapia.

Trastuzumab deruxtecan è la prima terapia anti-HER2 a dimostrare un beneficio di sopravvivenza in questa popolazione e potrebbe ridefinire il trattamento del tumore al seno per circa la metà delle pazienti affette da carcinoma mammario. I dati dello studio sono stati presentati nella sessione plenaria dell'ASCO e pubblicati sul New England Journal of Medicine.

Chicago, 5 giugno 2022 - Nello studio registrativo di fase 3 [DESTINY-Breast04](#), trastuzumab deruxtecan ha dimostrato una sopravvivenza libera da progressione (PFS) e una sopravvivenza globale (OS) superiori e clinicamente significative rispetto alla chemioterapia standard scelta dal medico, per le pazienti adulte con carcinoma mammario HER2low (HER2 low - ovvero con IHC 1+ o IHC 2+/ISH-negativo) non resecabile e/o metastatico con malattia positiva o negativa al recettore ormonale (HR) precedentemente trattate. I risultati sono stati presentati durante la sessione plenaria (#LBA3) del Meeting annuale dell'American Society of Clinical Oncology (#ASCO22) e contemporaneamente pubblicati sul [New England Journal of Medicine](#).

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo monoclonale farmaco-coniugato anti-HER2 specificamente progettato, sviluppato e commercializzato congiuntamente da Daiichi Sankyo e AstraZeneca.

Nell'analisi dell'endpoint primario dello studio DESTINY-Breast04, trastuzumab deruxtecan ha dimostrato una riduzione del 49% del rischio di progressione della malattia o di morte rispetto alla chemioterapia scelta dal medico, in pazienti con carcinoma mammario metastatico a bassa espressione di HER2 con malattia HR positiva (hazard ratio [HR] = 0,51; intervallo di confidenza [CI] al 95%: 0,40-0,64; $p < 0,001$). In queste pazienti è stata osservata una **PFS mediana di 10,1 mesi (9,5-11,5) nelle pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan rispetto a 5,4 mesi (4,4-7,1) con chemioterapia**, come valutato da una revisione centrale indipendente in cieco (BICR).

I risultati hanno anche mostrato **una riduzione del 36% del rischio di morte con trastuzumab deruxtecan rispetto alla chemioterapia nelle pazienti con malattia HR positiva (HR = 0,64; 95% CI: 0,48-0,86; $p = 0,003$) con una sopravvivenza globale (OS) mediana di 23,9 mesi con trastuzumab deruxtecan (95% CI: 20,8-24,8) rispetto a 17,5 mesi con la chemioterapia (95% CI: 15,2-22,4)**, raggiungendo questo endpoint chiave secondario dello studio. **Il tasso di risposta obiettiva confermata (ORR) è più che triplicato nel braccio trastuzumab deruxtecan rispetto al braccio chemioterapia** (rispettivamente 52,6% [$n = 175/333$; 95% CI: 47,0-58,0%] contro 16,3% [$n = 27/166$; 95% CI: 11,0-22,8%]). Nelle pazienti con malattia HR positiva trattate con trastuzumab deruxtecan sono state osservate dodici (3,6%) risposte complete (CR) e 164 (49,2%) risposte parziali (PR) rispetto a una (0,6%) CR e 26 (15,7%) PR nelle pazienti trattate con chemioterapia. La **durata mediana della risposta è stata di 10,7 mesi per trastuzumab deruxtecan rispetto a 6,8 mesi per la chemioterapia**.

*"Trastuzumab nel passato ha dimostrato di essere efficace in tumori al seno con alta espressione di HER2, chiamati HER2 positivi, ma non in quelli con bassi livelli di espressione di HER2, cosiddetti HER2Low – commenta **Giuseppe Curigliano**, Professore di Oncologia Medica all'Università di Milano e Direttore*

Divisione Sviluppo di Nuovi Farmaci per Terapie Innovative allo IEO di Milano - *Questo studio mostra che trastuzumab deruxtecan può essere un nuova terapia a bersaglio molecolare altamente efficace ed un'opzione terapeutica disponibile per la popolazione di pazienti HER2-low. È importante che i pazienti sappiano quale livello di HER2 esprime il loro cancro, non solo se è positivo o negativo, soprattutto perché lo stato HER2-low può essere determinato utilizzando test comunemente disponibili.*

Inoltre, i dati hanno dimostrato **efficacia di trastuzumab deruxtecan** anche nella popolazione complessiva dello studio, composta da pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2low con malattia HR positiva o HR negativa e tra pazienti con diversi livelli di espressione di HER2 (sia IHC1+ che IHC 2+/ISH-). Nell'analisi dell'endpoint secondario chiave della PFS valutata da BICR in tutte le pazienti è stata osservata un'analoga riduzione del 50% del rischio di progressione della malattia o di morte con trastuzumab deruxtecan rispetto a chemioterapia (HR = 0,50; 95% CI: 0,40-0,63; $p < 0,001$), **con una PFS mediana di 9,9 mesi (9,0-11,3) per trastuzumab deruxtecan rispetto a 5,1 mesi (4,2-6,8) nelle pazienti trattate con chemioterapia**. I risultati dell'endpoint secondario chiave della OS in tutte le pazienti hanno mostrato una **mediana di 23,4 mesi (20,0-24,8) per trastuzumab deruxtecan rispetto a 16,8 mesi (14,5-20,0) con la chemioterapia** (HR=0,64; 95% CI: 0,49-0,84; $p = 0,001$), con **tasso di risposta obiettiva confermato più che triplicato nel braccio trastuzumab deruxtecan** (52,3% [n=195/373; 95% CI: 47,1-57,4%]) rispetto a quelli trattati con chemioterapia (16,3% [n=30/184; 95% CI: 11,3-22,5%]).

In un'analisi esplorativa delle pazienti con malattia HR negativa, la PFS mediana è stata di 8,5 mesi (4,3-11,7) con trastuzumab deruxtecan rispetto a 2,9 mesi (1,4-5,1) con la chemioterapia (HR=0,46; 95% CI: 0,24-0,89). La OS mediana è stata di 18,2 mesi (13,6-NE) con trastuzumab deruxtecan rispetto a 8,3 mesi (5,6-20,6) con la chemioterapia (HR=0,48; 95%CI: 0,24-0,95). Il tasso di risposta obiettiva confermato è stato del 50% con trastuzumab deruxtecan (n=20/40; 95% CI: 33,8-66,2%) rispetto al 16,7% con la chemioterapia (n=3/18; 95% CI: 3,6-41,4%).

*“Nel 2020, in Italia, sono stati stimati circa 55mila nuovi casi di tumore della mammella, la neoplasia più frequente in tutta la popolazione. I tumori del seno HER2-low non hanno alta espressione o amplificazione del recettore HER2 e costituiscono il 55% di tutti i carcinomi mammari, di cui l'85% nel gruppo di quelli endocrino responsivo e il 15% nel gruppo dei triplo negativi. Al momento, questi pazienti ricevono la chemioterapia – spiega **Saverio Cinieri**, Presidente AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) - Lo studio DESTINY-Breast04 ha confrontato la chemioterapia a trastuzumab deruxtecan, anticorpo coniugato anti HER2. I risultati della sperimentazione cambiano l'algoritmo di cura in questa patologia e la pratica clinica, perché abbiamo la possibilità di trattare i pazienti con un anticorpo coniugato riducendo gli effetti collaterali della chemioterapia e migliorando il tempo di controllo della malattia e la sopravvivenza globale. Si delinea quindi un nuovo sottotipo di tumore mammario, quello HER2-low, con importanti implicazioni terapeutiche, perché potranno essere utilizzate terapie mirate in una vasta popolazione di pazienti, precedentemente considerata HER2-negativa”.*

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. Gli eventi avversi più comuni di grado 3 o superiore sono stati neutropenia (13,7%), anemia (8,1%), leucopenia (6,5%), *fatigue* (7,5%), trombocitopenia (5,1%), nausea (4,6%), aumento di aminotransferasi (3,2%), diminuzione dell'appetito (2,4%), vomito (1,3%) e diarrea (1,1%). I tassi di malattia polmonare interstiziale (ILD) o di polmonite sono risultati in accordo con quelli osservati negli studi sul carcinoma mammario HER2 positivo in fase avanzata di trastuzumab deruxtecan, con un tasso inferiore di ILD di grado 5, come stabilito da un comitato di valutazione indipendente. Complessivamente, il 12,1% dei pazienti ha avuto una ILD o una polmonite confermata correlata al trattamento, come stabilito da un comitato di valutazione indipendente. La maggior parte degli eventi di ILD (10%) è stata principalmente di basso grado (grado 1 (3,5%) o grado 2 (6,5%)), con cinque eventi di grado 3 (1,3%), nessun grado 4 e tre di grado 5 (0,8%).

Tutte le pazienti dello studio DESTINY-Breast04 hanno ricevuto almeno una precedente terapia

antitumorale, tra cui una terapia mirata (braccio trastuzumab deruxtecan = 279; braccio chemioterapia = 140), un inibitore CDK4/6 (braccio trastuzumab deruxtecan = 239; braccio chemioterapia = 119), una terapia endocrina (braccio trastuzumab deruxtecan = 347; braccio chemioterapia = 165), una chemioterapia (braccio trastuzumab deruxtecan = 373; braccio chemioterapia = 183). La mediana di linee di terapia sistemica precedenti in setting metastatico era tre (range 1-9). Il 70% delle pazienti positive al recettore ormonale ha ricevuto un precedente inibitore CDK4/6 (braccio trastuzumab deruxtecan = 233/331; braccio chemioterapia = 115/163). Al cut-off dei dati, l'11 gennaio 2022, 58 pazienti erano ancora in trattamento con trastuzumab deruxtecan e 3 pazienti in chemioterapia.

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.

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 coloretale. È uno dei molti biomarcatori espressi nei tumori al seno.^[ii]

L'espressione di HER2 è attualmente definita come positiva o negativa, ed 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.²^[iii] I tumori HER2 positivi sono definiti come IHC 3+, IHC 2+/ISH+² e i tumori HER2 negativi sono definiti come IHC 0, IHC 1+ o IHC 2+/ISH-.²

Circa la metà di tutte le pazienti affette da carcinoma mammario hanno tumori con un valore HER2 IHC 1+ o un valore HER2 IHC di 2+ in combinazione con un test ISH negativo, un livello di espressione attualmente considerato non idoneo alla terapia mirata anti-HER2.^{[iv] [v] [vi] [vii]} Una bassa espressione di HER2 si verifica sia nella malattia ormono-positiva (HR+) che in quella negativa (HR-).^[viii]

Il test per HER2 è uno strumento ben consolidato per determinare una strategia di trattamento appropriata per le pazienti affette da carcinoma mammario metastatico. Usare come bersaglio livelli più bassi di espressione di HER2 può offrire un altro approccio per ritardare la progressione della malattia e prolungare la sopravvivenza nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico.^[ix] Attualmente le pazienti con bassa espressione di HER2 e con malattia HR-positiva che progrediscono dopo la terapia endocrina,^[x] hanno a disposizione limitate opzioni terapeutiche. Per coloro che risultano HR-negative sono disponibili poche opzioni di terapie dedicate.^[xi]

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, 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 di DESTINY-Breast04 è la sopravvivenza libera da progressione (PFS) in pazienti con malattia HR positiva basata su 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 sul 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 sperimentali 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 negli Stati Uniti e in Israele per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico che hanno ricevuto un precedente regime 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 è inoltre approvato in più di 40 Paesi, per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto due o più precedenti regimi di trattamento anti-HER2. L'approvazione si basa sui dati dello studio [DESTINY-Breast01](#).

Trastuzumab deruxtecan (6,4 mg /kg) è approvato in diversi 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 del trial [DESTINY-Gastric01](#).

Trastuzumab deruxtecan è approvato negli USA con un warning box per malattia polmonare interstiziale e tossicità embrio-fetale. Per maggiori informazioni, visita la [Medication Guide](#).

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 coloretale. Sono anche in corso ulteriori studi clinici con trastuzumab deruxtecan in associazione con altri trattamenti anti-tumoral, quali l'immunoterapia.

Le domande di autorizzazione per trastuzumab deruxtecan sono attualmente in fase di revisione in Cina, [Europa](#), [Giappone](#), e in diversi altri Paesi, per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo non resecabile o metastatico che hanno ricevuto un precedente regime anti-HER2, sulla base dei risultati dello studio [DESTINY-Breast03](#).

Trastuzumab deruxtecan ha ottenuto la Breakthrough Therapy Designation negli Stati Uniti per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario non resecabile o metastatico con bassi livelli di HER2 (HER2Low = IHC 1+ o IHC 2+/ISH-negativo) che hanno ricevuto una precedente terapia sistemica in setting metastatico o che hanno sviluppato una recidiva di malattia durante o entro sei mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante. La designazione è stata concessa sulla base dei risultati dello studio [DESTINY-Breast04](#). Le pazienti con tumore al seno positivo ai recettori ormonali (HR) devono inoltre aver ricevuto una terapia endocrina oppure risultare non essere eleggibili per essa.

Trastuzumab deruxtecan è anche attualmente in fase di revisione negli Stati Uniti per il trattamento di pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) non resecabile o metastatico con una mutazione HER2 (ERBB2), che hanno ricevuto una precedente terapia sistemica (dati da [DESTINY-Lung01](#)), e in [Europa](#) per il trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma gastrico o GEJ localmente avanzato o metastatico HER2 positivo che hanno ricevuto un precedente regime anti-HER2, sulla base dei trial [DESTINY-Gastric01](#) e [DESTINY-Gastric02](#).

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 cancro 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

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.

Riferimenti

References

- [i] Sung H, et al. [CA Cancer J Clin](#). 2021; 10.3322/caac.21660.
- [ii] Iqbal N, et al. [Mol Biol Int](#). 2014;852748.
- [iii] Wolff A, et al. [Arch Pathol Lab Med](#). 2018;142(11):1364–1382.
- [iv] Schalper K, et al. [Arch Pathol Lab Med](#). 2014;138:213-219.
- [v] Ahn S, et al. [J Pathol Transl Med](#). 2020;54(1):34–44.
- [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] Eiger D, et al. [Cancers](#). 2021;10.3390/cancers13051015.
- [x] Matutino A, et al. [Current Oncology](#). 2018;25(S1):S131-S141.
- [xi] [American Cancer Society. Breast Cancer Hormone Receptor Status. Accessed April 2022.](#)