

Tumore al seno HER2+ metastatico: FDA approva trastuzumab deruxtecan per le pazienti precedentemente trattate con una terapia a base di anti-HER2

L'approvazione FDA per trastuzumab deruxtecan amplia l'indicazione dell'ADC di Daiichi Sankyo e AstraZeneca per un uso più precoce (seconda linea) nel trattamento del carcinoma mammario metastatico.

La decisione si basa sui risultati rivoluzionari dello studio DESTINY-Breast03 che hanno dimostrato che trastuzumab deruxtecan ha ridotto del 72% il rischio di progressione di malattia o morte rispetto all'attuale standard terapeutico trastuzumab-emtansine (T-DM1)

Tokyo, Monaco e Basking Ridge, 6 maggio 2022 - Trastuzumab deruxtecan è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico, precedentemente trattate con un regime terapeutico a base di anti-HER2 ricevuto nel setting metastatico, neoadiuvante o adiuvante che avessero sviluppato una recidiva durante o entro sei mesi dal completamento della terapia.

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

La decisione della FDA è basata sui risultati positivi dello studio di fase 3 [DESTINY-Breast03](#) in cui trastuzumab deruxtecan ha dimostrato una riduzione del 72% del rischio di progressione della malattia o di morte rispetto a T-DM1 (hazard ratio [HR] = 0,28; 95% intervallo di confidenza [CI]: 0,22-0,37; $p < 0,0001$), in pazienti con tumore al seno HER2-positivo non resecabile e/o metastatico precedentemente trattato con trastuzumab e taxano. La sopravvivenza mediana libera da progressione (PFS) per le pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan non è stata raggiunta (95% CI: 18,5-NE), mentre quella con il T-DM1 è risultata di 6,8 mesi (95% CI: 5,6-8,2), secondo la revisione centrale indipendente in cieco (BICR).

L'approvazione è stata concessa negli Stati Uniti nell'ambito del programma Real-Time Oncology Review (RTOR) della FDA, a seguito della [Revisione Prioritaria](#) e della designazione di [Breakthrough Therapy](#) di trastuzumab deruxtecan in questo setting di malattia. La precedente [approvazione accelerata](#) di trastuzumab deruxtecan nelle linee terapeutiche successive è ora convertita in un'approvazione effettiva, **ampliando** la sua indicazione ad **un uso più precoce nel setting metastatico** per pazienti con tumore al seno HER2-positivo. Negli Stati Uniti, questa approvazione segue la recente [Revisione prioritaria](#) e la designazione di [Breakthrough Therapy](#) in questo setting di malattia.

Inoltre, in quanto parte del Progetto Orbis, che prevede un processo di revisione per le terapie oncologiche parallela in diversi Paesi, trastuzumab deruxtecan ha ottenuto anche l'approvazione contestuale per la stessa indicazione in Australia, Canada, Israele e Svizzera.

*"Trastuzumab deruxtecan ha dimostrato una significativa sopravvivenza libera da progressione, diventando potenzialmente un nuovo standard di cura delle pazienti che hanno già ricevuto un trattamento per carcinoma mammario metastatico HER2-positivo. - Ha spiegato **Erika Hamilton**, MD, direttore del Programma di Ricerca sul Cancro al Seno e Ginecologico del Sarah Cannon Research Institute. - L'approvazione di oggi è un'importante pietra miliare per la comunità clinica, poiché ora saremo in grado di offrire trastuzumab deruxtecan in una fase più precoce del trattamento di queste pazienti".*

*"Questo è un giorno importante per le pazienti che affrontano il cancro al seno. - ha commentato **Catherine Ormerod**, vicepresidente esecutivo dell'Associazione Pazienti "Living Beyond Breast Cancer" - Grazie a questa approvazione, trastuzumab deruxtecan offre ora una nuova opzione terapeutica per il carcinoma mammario HER2-positivo metastatico, che può essere utilizzata prima nel trattamento delle pazienti che ne sono affette, al fine di ritardare potenzialmente la progressione della malattia".*

Ulteriori dati dello studio registrativo di fase 3 DESTINY-Breast03 hanno dimostrato che il tasso di risposta obiettiva confermato (ORR) era più che raddoppiato nel braccio trastuzumab deruxtecan (82,7%; n=205; 95% CI: 77,4-87,2) rispetto al braccio T-DM1 (36,1%; n=87; 95% CI: 30,0-42,5). **39 (15,7%) risposte complete (CR)** e **166 (66,9%) risposte parziali (PR)** sono state osservate nelle pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan rispetto a 20 (8,3%) CR e 67 (27,8%) PR nelle pazienti trattate con T-DM1. Inoltre, nell'analisi dell'endpoint secondario della PFS valutata dagli sperimentatori, pubblicata online sul [New England Journal of Medicine](#), le pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan hanno registrato una PFS di 25,1 mesi (95% CI: 22,1-NE) rispetto a 7,2 mesi (95% CI: 6,8-8,3) per quelle trattate con T-DM1 (HR=0,26; 95% CI: 0,20-0,35). Il dato della sopravvivenza globale è stato analizzato ma era immaturo al momento del cut-off dei dati del 21 maggio 2021 (HR=0,55; 95% CI: 0,36-0,86). Quasi tutte le pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan erano vive a un anno (94,1%; 95% CI: 90,3-96,4) rispetto all'85,9% di quelle trattate con T-DM1 (95% CI: 80,9-89,7).

*"L'approvazione odierna della FDA, che converte l'approvazione accelerata di trastuzumab deruxtecan in approvazione effettiva, evidenzia l'importanza del percorso accelerato FDA che consente l'approvazione anticipata di farmaci per il trattamento di gravi condizioni mediche come il cancro al seno. - Ha dichiarato **Ken Keller**, Presidente e CEO di Daiichi Sankyo - I dati dello studio DESTINY-Breast03 non solo hanno confermato i risultati di DESTINY-Breast01, ma hanno anche dimostrato la superiorità di trastuzumab deruxtecan nel prolungare la sopravvivenza libera da progressione rispetto al TDM-1, in un setting più precoce del carcinoma mammario metastatico HER2-positivo."*

*"Trastuzumab deruxtecan si è già affermato nel trattamento delle pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo metastatico, e siamo entusiasti che ora, grazie a questa approvazione negli Stati Uniti, queste potranno accedere al potenziale beneficio di trastuzumab deruxtecan in una fase precoce del loro trattamento. - Ha dichiarato **Dave Fredrickson**, vicepresidente esecutivo della business unit Oncology di AstraZeneca. - Non vediamo l'ora di portare questo importante farmaco potenzialmente in grado di cambiare il paradigma terapeutico, a un numero ancora maggiore di pazienti in tutto il mondo, nel più breve tempo possibile".*

Sulla base dei dati DESTINY-Breast03, trastuzumab deruxtecan è stato recentemente aggiunto alle Linee guida di pratica clinica in Oncologia NCCN (Linee guida NCCN®) come il regime preferito (categoria 1) di terapia di seconda linea per la malattia non resecabile (locale o regionale) o in stadio IV HER2+ recidivata.^[i]

Trastuzumab deruxtecan è approvato negli Stati Uniti con l'avvertenza per malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite e tossicità embrio-fetale. La sicurezza di trastuzumab deruxtecan è stata valutata in 257 pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico che hanno ricevuto almeno una dose di trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) nei trial DESTINY Breast03. Le reazioni avverse più comuni (frequenza ≥20%), incluse le anomalie negli esami di laboratorio, sono state nausea, diminuzione della conta dei globuli bianchi, neutropenia, aumento dell'aspartato aminotransferasi, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione della conta dei linfociti, aumento dell'alanina aminotransferasi, diminuzione della conta delle piastrine, affaticamento, vomito, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, alopecia, ipokaliemia, stipsi, dolore muscoloscheletrico, diarrea, diminuzione dell'appetito, mal di testa, infezione respiratoria, dolore addominale, aumento della bilirubina nel sangue e stomatite. Dei 28 eventi di ILD (11%), lo 0,8% è stato di grado 3. Nessun evento di ILD di grado 4 o 5 o polmonite è stato giudicato come correlato al trattamento.

Il Carcinoma mammario HER2 positivo

Il carcinoma mammario resta il tumore più diffuso ed è una delle principali cause di morte per cancro nel mondo e negli Stati Uniti. ^[ii] Nel 2020 sono stati diagnosticati più di due milioni di casi di cancro al seno, con quasi 685.000 decessi a livello globale.² Nel 2022 si stima che negli USA saranno diagnosticati più di 290.000 nuovi casi, con 43.000 decessi.^[iv] Circa un caso su cinque di cancro al seno è considerato

HER2-positivo.[\[v\]](#)

HER2 è un recettore di membrana tirosin-chinasico espresso sulla superficie delle cellule di molti tipi di tumore, tra cui quello mammario, gastrico, polmonare e coloretale. [\[vi\]](#) L'iper-espressione di HER2 può verificarsi come conseguenza di una alterazione del gene HER2 nota come amplificazione, ed è spesso associata ad una malattia aggressiva con una prognosi infausta. [\[vii\]](#)

Nonostante il trattamento iniziale con trastuzumab e un taxano, le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo vanno spesso incontro a progressione della malattia. [\[viii\]](#) Sono dunque necessarie più opzioni di trattamento per ritardare ulteriormente la progressione ed estendere la sopravvivenza. ⁸. [\[ix\]](#) [\[x\]](#)

DESTINY-Breast03

DESTINY-Breast03 è uno studio registrativo globale di fase 3, head-to-head, randomizzato, in aperto, che valuta la sicurezza e l'efficacia di trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) rispetto a T-DM1, in pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile e/o metastatico precedentemente trattato con trastuzumab e taxano.

L'endpoint primario di efficacia di DESTINY-Breast03 è la sopravvivenza libera da progressione (PFS), definita come tempo dalla randomizzazione alla prima documentazione oggettiva di progressione radiografica della malattia o morte per qualsiasi causa, basata su una revisione centrale indipendente in cieco (BICR). Gli endpoint secondari di efficacia includono la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta obiettiva (ORR), la durata della risposta, la PFS basata sulla valutazione dello sperimentatore e la sicurezza.

DESTINY-Breast03 ha arruolato 524 pazienti in diversi centri in Asia, Europa, Nord America, Oceania e Sud America. Per ulteriori informazioni sulla sperimentazione, 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 stato approvato negli Stati Uniti per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico che hanno ricevuto un precedente regime di trattamento anti-HER2, sulla base del trial DESTINY-Breast 03. Questa posologia è inoltre approvata in circa 40 Paesi, per il trattamento di pazienti adulte con la stessa patologia 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 anche approvato in diversi Paesi per il trattamento di pazienti adulti affetti da adenocarcinoma gastrico o adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea HER2-positivo localmente avanzato, precedentemente trattati con un regime 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 designazione di [Breakthrough Therapy](#) negli Stati Uniti, sulla base dei risultati dello studio [DESTINY-Breast04](#), per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-low non resecabile o metastatico (IHC 1+ o IHC 2+/ISH-negativo) precedentemente trattato, che hanno ricevuto una precedente terapia sistemica in setting metastatico o hanno sviluppato una recidiva di malattia durante o entro sei mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante. Le pazienti con cancro al seno ormono (HR) -positivo devono inoltre aver ricevuto o non essere idonee alla terapia endocrina.

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

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

- i Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Breast Cancer V2.2022. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2022. All rights reserved. Accessed February 4, 2022. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. NCCN makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way.
- ii Sung H, et al. [CA Cancer J Clin](#). 2021; 10.3322/caac.21660.
- iii CDC. [United States Cancer Statistics: Data Visualizations](#). Accessed April 2022
- iv American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2022. January 2022.
- v Ahn S, et al. [J Pathol Transl Med](#). 2020; 54(1): 34-44.
- vi Iqbal N, et al. [Mol Biol Int](#). 2014;852748.
- vii Pillai R, et al. [Cancer](#). 2017;1;123(21):4099-4105.
- viii Barok M, et al. [Breast Cancer Res](#). 2014; 16(2):209.
- ix Mounsey L, et al. [Clin Breast Cancer](#). 2018;18(1):29-37.
- x Martínez-Sáez O, Prat A. [JCO Oncol Pract](#). 2021. 10.1200/OP.21.00172.