

Tumore al seno HER2+ metastatico: Il CHMP raccomanda l'approvazione in UE di trastuzumab deruxtecan per le pazienti trattate con un precedente regime a base di anti-HER2

Il Comitato per i medicinali ad uso umano dell'EMA ha raccomandato l'approvazione dell'estensione di indicazione di trastuzumab deruxtecan, ADC di Daiichi Sankyo e AstraZeneca, ad un uso più precoce nel trattamento del carcinoma mammario metastatico.

Il parere positivo si basa sui risultati 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)

Roma, 27 giugno 2022 - Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha raccomandato in UE l'approvazione di trastuzumab deruxtecan di Daiichi Sankyo e AstraZeneca come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo non resecabile o metastatico che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2.

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.

Il CHMP ha basato il suo parere positivo sui risultati dello studio di fase 3 [DESTINY-Breast03](#), pubblicati su [The New England Journal of Medicine](#), 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).

La raccomandazione sarà ora revisionata dalla Commissione Europea, che ha l'autorità di concedere le autorizzazioni all'immissione in commercio dei farmaci nell'UE.

In Europa, ogni anno vengono diagnosticati più di 530.000 casi di cancro al seno. [\[i\]](#) Circa un caso su cinque di cancro al seno è considerato HER2 positivo.[\[ii\]](#) Nonostante il trattamento iniziale con trastuzumab, pertuzumab e taxano, le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo vanno spesso incontro a progressione della malattia. [\[iii\]](#)[\[iv\]](#) Sono necessarie ulteriori opzioni terapeutiche per ritardare ulteriormente la progressione e prolungare la sopravvivenza. ³[\[v\]](#)[\[vi\]](#)

"Il parere odierno del CHMP ha fornito un'ulteriore prova del valore dei risultati dello studio DESTINY-Breast03, che per la prima volta ha dimostrato la superiorità di trastuzumab deruxtecan rispetto ad un altro ADC anti-HER2, nel prolungare la sopravvivenza libera da progressione in pazienti precedentemente trattate per carcinoma mammario metastatico HER2", ha dichiarato Gilles Gallant, BPharm, PhD, FOPQ, Senior Vice Presidente e capo globale della divisione di Sviluppo Oncologico del dipartimento R&D in Oncologia di Daiichi Sankyo, "Questo parere positivo del CHMP è un importante passo avanti per offrire questo farmaco, potenzialmente in grado di cambiare la pratica clinica, ai pazienti in Europa, affinché lo utilizzino più precocemente nel trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2 positivo e si aggiunge alla recente approvazione di trastuzumab deruxtecan negli Stati Uniti."

"Questa raccomandazione riflette il beneficio trasformativo in termini di sopravvivenza libera da progressione osservato nello studio DESTINY-Breast03 rispetto a T-DM1, supportando trastuzumab deruxtecan come potenziale nuovo standard di cura e stabilendo un nuovo punto di riferimento nel trattamento del carcinoma mammario avanzato HER2-positivo", ha commentato Susan Galbraith, MBBChir, PhD, Vice Presidente esecutivo dell'R&D Oncologia di AstraZeneca, "Se approvato dalla Commissione Europea, le pazienti

europee potranno beneficiare di questo importante farmaco in una fase più precoce del trattamento della loro malattia, aumentando le possibilità di ottenere benefici maggiori."

Ulteriori risultati dello studio di fase 3 DESTINY-Breast03 hanno mostrato che nell'analisi dell'endpoint secondario della sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dagli sperimentatori, le pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan hanno registrato una PFS mediana di 25,1 mesi (95% CI: 22,1-NE) rispetto a 7,2 mesi (95% CI: 6,8-8,3) per T-DM1 (HR=0,26; 95% CI: 0,20-0,35). È stato riscontrato un forte segnale di una migliore sopravvivenza globale (OS) con trastuzumab deruxtecan (HR=0,56; 95% CI: 0,36-0,86; $p=0,007172$), tuttavia questa analisi non è ancora matura e non è statisticamente significativa. 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% delle pazienti trattate con T-DM1 (95% CI: 80,9-89,7). Il tasso di risposta obiettiva confermata (ORR) è stato più che doppio nel braccio trastuzumab deruxtecan rispetto al braccio T-DM1 (79,7% [n=208; 95% CI: 74,3-84,4] contro 34,2% [n=90; 95% CI: 28,5-40,3]).

Il profilo di sicurezza degli eventi avversi più comuni con trastuzumab deruxtecan in DESTINY-Breast03 è risultato in linea con gli studi clinici precedenti e non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza. I più comuni eventi avversi di grado 3 o superiore correlati al trattamento nel braccio di trastuzumab deruxtecan sono stati neutropenia (19,1%), trombocitopenia (7,0%), leucopenia (6,6%), nausea (6,6%), anemia (5,8%), *fatigue* (5,1%), vomito (1,6%), aumento dell'alanina aminotransferasi (1,6%), diminuzione dell'appetito (1,2%), aumento dell'aspartato aminotransferasi (0,8%), diarrea (0,4%) e alopecia (0,4%). Complessivamente, il 10,5% dei pazienti ha avuto una malattia polmonare interstiziale (ILD) o una polmonite correlata al trattamento, come stabilito da un comitato di valutazione indipendente. La maggior parte degli eventi di ILD (9,7%) è stata di basso grado (grado 1 (2,7%) o grado 2 (7,0%)) con due eventi di grado 3 (0,8%). Non si sono verificati eventi di ILD o polmoniti di grado 4 o 5.

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. [vii] Nel 2020 sono stati diagnosticati più di due milioni di casi di cancro al seno, con quasi 685.000 decessi a livello globale. [viii] In Europa, ogni anno vengono diagnosticati circa 531.000 casi di cancro al seno. [ix] Circa un caso su cinque di cancro al seno è considerato HER2-positivo. [x]

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. [xi] 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. [xii]

Nonostante il trattamento iniziale con trastuzumab e taxano, le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo vanno spesso incontro a progressione della malattia. 3,4 Sono dunque necessarie più opzioni di trattamento per ritardare ulteriormente la progressione ed estendere la sopravvivenza.^{3,5,6}

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 dello studio 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. I risultati dello studio DESTINY-Breast03 sono stati pubblicati sul [The New England Journal of Medicine](#).

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 in Canada, Israele e 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 Brasile, 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 è in fase di revisione in [Europa](#) per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario non resecabile o metastatico HER2-Low (immunoistochimica IHC 1+ o IHC 2+ con bridazione in situ ISH-negativa) 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, 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 o non essere eleggibili ad essa.

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.

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.

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] Globocan 2020. [Europe Fact Sheets](#). Last accessed: February 2022.
- [ii] Ahn S, et al. [J Pathol Transl Med](#). 2020;54(1):34-44.
- [iii] Barok M, et al. [Breast Cancer Res](#). 2014;16(2):209.
- [iv] Nader-Marta G, et al. [How we treat patients with metastatic HER2-positive breast cancer](#). ESMO Open. 2022;7:1.
- [v] Mounsey L, et al. [Clin Breast Cancer](#). 2018;18(1):29-37.
- [vi] Martínez-Sáez O, Prat A. [JCO Oncol Pract](#). 2021;10.1200/OP.21.00172.
- [vii] Sung H, et al. [CA Cancer J Clin](#). 2021;10.3322/caac.21660.
- [viii] Sung H, et al. [CA Cancer J Clin](#). 2021;10.3322/caac.21660.
- [ix] Globocan 2020. [Europe Fact Sheets](#). Last accessed: March 2022.
- [x] Ahn S, et al. [J Pathol Transl Med](#). 2020;54(1):34-44.
- [xi] Iqbal N, et al. [Mol Biol Int](#). 2014;852748.
- [xii] Pillai R, et al. [Cancer](#). 2017;1;123(21):4099-4105.