

Tumore al seno HER2+ metastatico: trastuzumab deruxtecan approvato in UE per pazienti trattati con un precedente regime a base di anti-HER2

L'approvazione dell'EMA amplia l'indicazione di trastuzumab deruxtecan, ADC di Daiichi Sankyo e AstraZeneca, ad un uso più precoce nel trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2+. L'approvazione 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, 19 luglio 2022 - Trastuzumab deruxtecan, l'ADC di Daiichi Sankyo e AstraZeneca, ha ottenuto in UE l'estensione dell'indicazione per il carcinoma mammario 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.

L'approvazione della Commissione Europea segue il parere positivo del CHMP (Comitato per i Medicinali ad uso umano) ed è basata 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; $p < 0,000001$), 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).

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]

"Questa approvazione rappresenta un'importante pietra miliare per i pazienti e i clinici europei, dal momento che le pazienti precedentemente trattate per carcinoma mammario metastatico HER2-positivo con il trattamento standard attuale, di solito vanno incontro a progressione della malattia in meno di un anno - ha dichiarato Javier Cortés, MD, PhD, responsabile dell'International Breast Cancer Center (IBCC) di Barcellona - Nello studio DESTINY-Breast03, il tempo alla progressione si è prolungato ben oltre l'anno per le pazienti che hanno ricevuto trastuzumab deruxtecan, dimostrando il potenziale di questo farmaco di diventare un nuovo punto di riferimento nel trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2-positivo".

Ulteriori risultati dello studio di fase 3 DESTINY-Breast03 hanno mostrato come, nell'analisi dell'endpoint secondario della sopravvivenza globale, sia stato riscontrato un forte segnale di miglioramento con trastuzumab deruxtecan (HR=0,55; 95% CI: 0,36-0,86; $p=0,007172$), tuttavia questa analisi non è ancora matura ed è in corso un ulteriore follow-up.

Quasi tutte le pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan erano vive a 9 mesi (96,1%; 95% CI: 92,8-97,9) rispetto al 91,3% delle pazienti trattate con T-DM1 (95% CI: 87,1-94,2). 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 di trastuzumab deruxtecan è stato valutato in un'analisi combinata di 573 pazienti affetti da diversi tipi di tumore che avevano ricevuto almeno una dose di trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) negli studi clinici. La durata mediana del trattamento con trastuzumab deruxtecan è stata di 11,3 mesi (range 0,7-37,9 mesi).

Le reazioni avverse più comuni sono state nausea (77%), *fatigue* (57,2%), vomito (46,8%), alopecia (38%), neutropenia (34,6%), costipazione (33,9%), diminuzione dell'appetito (33,7%), anemia (32,3%), diarrea (30,7%), dolore muscoloscheletrico (27,4%), aumento delle transaminasi (24,4%), leucopenia (24,1%), trombocitopenia (23%), e infezione del tratto respiratorio superiore (22,7%).

Casi di malattia polmonare interstiziale (ILD) o polmonite sono stati riportati nel 12,0% dei pazienti. La maggior parte dei casi di ILD era di grado 1 (2,6%) e di grado 2 (7,3%). Casi di grado 3 si sono verificati nello 0,7% dei pazienti, nessun caso di grado 4, e infine casi di grado 5 nell'1,4% dei pazienti.

*"Riteniamo che in Europa vi sia un bisogno significativo di trasformare gli esiti clinici per le pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER2 positivo - ha dichiarato **Ken Keller**, Capo Globale dell' Oncology Business, e Presidente e CEO di Daiichi Sankyo – Nello studio DESTINY-Breast03, il trattamento con trastuzumab deruxtecan ha dimostrato una sopravvivenza libera da progressione superiore e il doppio del tasso di risposta rispetto a un altro ADC anti-HER2, e con questa estensione dell'indicazione siamo ora in grado di offrire alle pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo un'altra opzione terapeutica in una fase più precoce del loro percorso di trattamento."*

*" Grazie a questa approvazione, in Europa le pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER2-positivo avranno l'opportunità di essere trattate con questo farmaco in una fase ancora più precoce della terapia, aumentando così le possibilità di ottenere esiti clinici migliori, oltre a quelli che possiamo già offrire in fasi più avanzate. - Ha dichiarato **Dave Fredrickson**, Executive Vice President, Oncology Business Unit di AstraZeneca.- Questo traguardo rappresenta un importante passo avanti verso il raggiungimento della nostra vision di continuare a offrire il potenziale trasformativo di trastuzumab deruxtecan il prima possibile nel trattamento delle pazienti, al fine di migliorare gli esiti della malattia".*

Sulla base dei risultati di DESTINY-Breast03, le linee guida ESMO della pratica clinica sono state aggiornate nell'ottobre 2021 per raccomandare l'uso di trastuzumab deruxtecan come terapia di seconda linea preferibile per le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, a progressione dopo una terapia con taxano e trastuzumab. [\[4\]](#)

Come parte di questa approvazione, la Commissione Europea ha anche esteso il periodo di protezione del mercato di un ulteriore anno per trastuzumab deruxtecan in questo setting, sulla base del significativo beneficio clinico rispetto alle esistenti terapie approvate.

Riferimenti

- [I] Globocan 2020. [Europe Fact Sheets](#). Last accessed: June 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. [ESMO Open](#). 2022; 7:1.
- [V] Gennari A, et al. [Ann Oncol](#). 2021; 32(12):1475-1495.
- [VI] Sung H, et al. [CA Cancer J Clin](#). 2021; 10.3322/caac.21660.
- [VII] Iqbal N, et al. [Mol Biol Int](#). 2014;852748.
- [VIII] Pillai R, et al. [Cancer](#). 2017;1;123(21):4099-4105.