

Tumore al seno, l'FDA designa Trastuzumab deruxtecan come Breakthrough Therapy per le pazienti con carcinoma mammario HER2+ precedentemente trattate con uno o più anti-HER2

La designazione di Breakthrough Therapy (BTD- "terapia rivoluzionaria") è concessa dall'FDA per accelerare lo sviluppo e la revisione normativa di potenziali nuovi farmaci che trattano una condizione grave e che dimostrano un miglioramento sostanziale rispetto a terapie già disponibili.

Per trastuzumab deruxtecan questa è la quarta BTD, e si basa sui rivoluzionari risultati dello studio DESTINY-Breast03, in cui l'anticorpo monoclonale farmaco-coniugato di Daiichi Sankyo e AstraZeneca ha ridotto il rischio di progressione della malattia o di morte del 72% rispetto al trastuzumab emtansine (T-DM1) nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo precedentemente trattate con trastuzumab e taxano.

Tokyo, Monaco e Basking Ridge, 4 ottobre 2021 - La Food and Drug Administration (FDA) negli USA ha concesso a trastuzumab deruxtecan la BTD - *Breakthrough Therapy Designation* ("Designazione di Terapia rivoluzionaria") per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario HER2- positivo non resecabile o metastatico precedentemente trattate con uno o più regimi terapeutici a base di anti-HER2. Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo monoclonale farmaco-coniugato (ADC) anti-HER2 sviluppato congiuntamente da Daiichi Sankyo e AstraZeneca.

Il riconoscimento di *Breakthrough Therapy* è di norma concesso dalla FDA per accelerare lo sviluppo e la revisione normativa di potenziali nuovi farmaci che sono destinati a trattare una condizione grave e a rispondere a un significativo bisogno di cura non ancora soddisfatto. Il nuovo farmaco deve aver mostrato risultati clinici preliminari incoraggianti che dimostrano un miglioramento sostanziale su un endpoint clinicamente significativo rispetto a terapie già disponibili.

Il carcinoma mammario resta il tumore più diffuso al mondo, con più di due milioni di casi diagnosticati nel 2020 e quasi 685.000 decessi a livello globale.^[i] Circa un caso su cinque di cancro al seno è considerato HER2 positivo.^[ii]

Nonostante il trattamento iniziale con trastuzumab e taxano, nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo metastatico, la malattia spesso progredisce, ^[iii] rendendo necessarie opzioni più efficaci per ritardare ulteriormente la progressione e prolungare la sopravvivenza.^{3, [iv], [v]}

La FDA ha concesso la BTD sulla base dei dati dello studio registrativo [DESTINY-Breast03](#) recentemente presentato al Congresso Virtuale della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) 2021. Nel trial trastuzumab deruxtecan ha dimostrato una riduzione del 72% del rischio di progressione della malattia o di morte rispetto a trastuzumab emtansine (T-DM1) (hazard ratio [HR] = 0,28; 95% CI: 0,22-0,37; $p=7.8 \times 10^{-22}$), in pazienti affette da carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile e/o metastatico precedentemente trattato con trastuzumab e taxano.

Con la concessione della quarta Breakthrough Therapy Designation a ENHERTU, la FDA continua a riconoscere il significativo potenziale di questo farmaco in diversi tipi di tumore con espressione di HER2. – Ha dichiarato **Ken Takeshita**, MD, Capo globale del dipartimento Ricerca e Sviluppo di Daiichi Sankyo - *Con i dati senza precedenti riportati dallo studio DESTINY-Breast03, non vediamo l'ora di lavorare a stretto contatto con FDA per offrire il prima possibile ENHERTU alle pazienti che sono state precedentemente trattate per carcinoma mammario metastatico HER2-positivo."*

Questa è la quarta BTD concessa a Trastuzumab deruxtecan negli Stati Uniti, le precedenti erano state

concesse nel 2017 come trattamento di ultima linea nel carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico con mutazione HER2 e nel carcinoma gastrico metastatico HER2- positivo nel 2020.

*"Questo è un passo importante per offrire trastuzumab deruxtecan come potenziale nuova opzione nelle prime linee di trattamento per il carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, data l'urgente necessità di migliorarne gli esiti",. - Ha commentato **Susan Galbraith**, MBBChir, PhD, Vice Presidente Esecutivo del dipartimento di Ricerca e Sviluppo in Oncologia di AstraZeneca. - Il riconoscimento da parte della FDA sottolinea la potenzialità trasformativa di questa terapia, riscontrata nei notevoli risultati di DESTINY-Breast03 presentati all'ESMO solo due settimane fa".*

Nello studio DESTINY-Breast03, il profilo di sicurezza relativamente agli eventi avversi più comuni con trastuzumab deruxtecan è risultato in linea con gli studi clinici precedenti, senza nuovi segnali di sicurezza identificati. Gli eventi avversi più comuni 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 delle ALT (1,6%), inappetenza (1,2%), aumento delle AST (0,8%), diarrea (0,4%), alopecia (0,4%). Complessivamente, il 10,5% delle pazienti ha avuto una malattia polmonare interstiziale (ILD) co o una polmonite correlata al trattamento, come valutato da un comitato di aggiudicazione indipendente. La maggior parte degli eventi ILD (9,7%) era di basso grado: grado 1 (2,7%) o grado 2 (7,0%), con due eventi di grado 3 (0,8%) riportati. Non si sono verificati eventi di ILD o di polmonite di grado 4 o 5.

Riferimenti

[^I] Sung H, et al. [CA Cancer J Clin](#). 2021; 10.3322/caac.21660.

[^{II}] Ahn S, et al. [J Pathol Transl Med](#). 2020; 54(1): 34-44.

[^{III}] Iqbal N, et al. [Mol Biol Int](#). 2014;852748.

[^{IV}] Mounsey L, et al. [Clin Breast Cancer](#). 2018;18(1):29-37.

[^V] Martínez-Sáez O, Prat A. [JCO Oncol Pract](#). 2021. 10.1200/OP.21.00172.

[^{VI}] Iqbal N, et al. [Mol Biol Int](#). 2014;852748.

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