Tumore al seno metastatico, l'FDA ha designato trastuzumab deruxtecan come Breakthrough Therapy per il carcinoma mammario a bassi livelli di espressione HER2 (HER2Low)

Trastuzumab deruxtecan ottiene dall'FDA la quinta designazione di Breakthrough Therapy, tre nel carcinoma mammario una nel carcinoma gastrico e una in quello polmonare. Nel trial DESTINY-Breast04, trastuzumab deruxtecan di Daiichi Sankyo e AstraZeneca ha dimostrato un miglioramento significativo sia nella sopravvivenza libera da progressione sia nella sopravvivenza globale.

Tokyo e Basking Ridge, 29 aprile 2022- Trastuzumab deruxtecan di Daiichi Sankyo e AstraZeneca è stato designato Breakthrough Therapy (-BTD) negli Stati Uniti per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario non resecabile o metastatico a bassa espressione di HER2 (HER2 low), ovvero con IHC 1+ o IHC 2+/ISH-negativo, precedentemente trattate con una terapia sistemica nel setting metastatico o che hanno sviluppato una recidiva di malattia durante o entro sei mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante. Le pazienti con carcinoma mammario positivo per i recettori ormonali (HR) devono inoltre aver ricevuto o non essere idonee alla terapia endocrina.

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

La Breakthrough Therapy Designation è stata creata negli USA dalla Food and Drug Administration (FDA) per accelerare lo sviluppo e la valutazione di potenziali nuovi farmaci che sono destinati a trattare malattie gravi e a rispondere ad un significativo bisogno di cura insoddisfatto. Per ricevere la BTD, il nuovo farmaco deve aver dimostrato risultati clinici preliminari incoraggianti che dimostrino un miglioramento sostanzialedi un endpoint clinicamente significativo rispetto ai farmaci disponibili.

L'FDA ha concesso la BTD sulla base dei dati dello studio registrativo di fase 3 DESTINY-Breast04, in cui l' anticorpo monoclonale farmaco-coniugato trastuzumab deruxtecan ha dimostrato un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo sia della sopravvivenza libera da progressione (PFS) che della sopravvivenza globale (OS),in pazienti affette da carcinoma mammario non resecabile e/o metastatico a bassi livelli di HER2 (HER2low), con malattia HR positiva o HR negativa rispetto alla chemioterapia a scelta del medico, ovvero l'attuale standard di cura . I risultati positivi dello studio DESTINY-Breast04 saranno presentati durante un prossimo congresso di oncologia.

Il profilo di sicurezza di trastuzumab deruxtecan è risultato in linea con gli studi clinici precedenti, senza nuovi segnali di sicurezza identificati. I tassi complessivi di malattia polmonare interstiziale (ILD) sono stati in linea con quelli osservati negli studi di trastuzumab deruxtecan nel carcinoma mammario HER2-positivo in fase avanzata, con un tasso inferiore di ILD di grado 5 osservato, come determinato da un comitato di aggiudicazione indipendente.

"Finora solo le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo hanno beneficiato della terapia anti-HER2. Lo studio DESTINY-Breast04, in cui trastuzumab deruxtecan ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza clinicamente significativo in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2Low, è il primo studio a dimostrare che selezionare i pazienti per il trattamento sulla base di bassi livelli di espressione di HER2 ha il potenziale per cambiare i paradigmi di diagnosi e trattamento del carcinoma mammario - ha dichiarato **Ken Takeshita**, MD, Capo globale del dipartimento R&D di Daiichi Sankyo. - *Questa designazione di Breakthrough therapy riconosce il potenziale di trastuzumab deruxtecan di rispondere ad un bisogno di cura insoddisfatto, e non vediamo l'ora di lavorare a stretto contatto con FDA per portare la prima terapia anti-HER2 alle pazienti con tumore al seno metastatico a bassi livelli di espressione di HER2".*

"La notizia di oggi rappresenta un riconoscimento significativo del potenziale riscontrato nello storico studio DESTINY-Breast04 di di consentire uno cambiamento di paradigma nella classificazione del carcinoma mammario, agendo sull'intero spettro di espressione di HER2 - ha affermato **Susan Galbraith**, MBBChir,

PhD, Vice Presidente esecutivo dell'R&D Oncologia di AstraZeneca. – *Trastuzumab deruxtecan continua a dimostrare il suo potenziale rivoluzionario, e questa pietra miliare costituisce un importante progresso per le pazienti affette da carcinoma mammario HER2Low, che hanno urgente bisogno di nuove opzioni di trattamento ed esiti clinici migliori".*

Questa è la terza Breakthrough Therapy Designation per trastuzumab deruxtecan nel carcinoma mammario. L'anticorpo monoclonale coniugato di Daiichi Sankyo e Astrazeneca aveva già ricevuto una BTD nel tumore al seno HER2- positivo come trattamento di seconda linea nel setting metastatico o nel 2021 e come trattamento per le linee più avanzate nel 2017. Altre due BTD sono state concesse a trastuzumab deruxtecan nel 2020 per il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico HER2 mutato e per il carcinoma gastrico metastatico HER2 positivo.

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 e negli Stati Uniti. [i] [ii] Nel 2020 sono stati diagnosticati più di due milioni di casi di carcinoma mammario, con quasi 685.000 decessi a livello globale. [1] Si stima che nel 2022 negli USA saranno diagnosticati più di 290.000 nuovi casi, con più di 43.000 decessi. [iii]

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 colorettale. È uno dei molti biomarcatori espressi nei tumori al seno. [iv]

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. 4 [v] I tumori HER2 positivi sono definiti come IHC 3+, IHC 2+/ISH+ e i tumori HER2 negativi sono definiti come IHC 0, IHC 1+ o IHC 2+/ISH-. 4

Fino alla metà di tutte le pazienti affette da carcinoma mammario hanno tumori con un valoreHER2 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. [vi] [vii] [viii] [ix] Una bassa espressione di HER2 si verifica sia nella malattia ormono-positiva (HR+) che in quella negativa. [x]

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. [xi] Attualmente, la chemioterapia rimane l'unica opzione per pazienti con malattia HR-positiva che progrediscono dopo la terapia endocrina. [xii] Per coloro che risultano HR-negative sono disponibili poche opzioni di terapie a bersaglio molecolare. [xiii]

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 (n=480) o HR negativo (n=60) 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 consiste nela 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 circa 540 pazienti in diversi centri sperimentali in Asia, Europa e Nord America.
Per ulteriori informazioni sullo studio, visita. 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 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 colorettale. Sono anche in corso ulteriori studi clinici con trastuzumab deruxtecan in associazione con altri trattamenti anti-tumorali, quali l'immunoterapia.

Le domande di autorizzazione per trastuzumab deruxtecan sono attualmente in fase di revisione in Europa, Giappone, USA 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 anche attualmente in fase di revisione negli Stati Uniti per il trattamento di pazienti con canrcinoma 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 CDC. United States Cancer Statistics: Data Visualizations. Accessed April 2022

iii American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2022. Accessed April 2022.

iv Iqbal N, et al. Mol Biol Int. 2014;852748.

v Wolff A, et al. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(11):1364–1382.

vi Schalper K, et al. Arch Pathol Lab Med. 2014;138:213-219.

vii Ahn S, et al. J Pathol Transl Med. 2020;54(1):34–44.

viii Schettini F, et al. NPJ Breast Cancer. 2021;7:1.

ix Denkert C, et al. Lancet Oncol. 2021;22:1151-61.

x Miglietta F, et al. NPJ Breast Cancer. 2021;7:137.

xi Eiger D, et al. Cancers. 2021; 10.3390/cancers13051015.

xii Matutino A, et al. Current Oncology. 2018;25(S1):S131-S141.

xiii American Cancer Society. Breast Cancer Hormone Receptor Status. Accessed April 2022.