

Carcinoma mammario metastatico HER2+: Trastuzumab deruxtecan ha ridotto il rischio di progressione della malattia del 72% rispetto a trastuzumab Emtansine (T-DM1)

Al Presidential Symposium dell'ESMO 2021 sono stati presentati i nuovi rivoluzionari risultati dello studio head-to-head di fase 3 DESTINY-Breast03 su trastuzumab deruxtecan, che supportano l'anticorpo monoclonale coniugato di Daiichi Sankyo e AstraZeneca quale nuovo potenziale standard di cura per le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo precedentemente trattate con trastuzumab e taxano.

Al congresso sono stati inoltre presentati i dati aggiornati dello studio di fase 2 DESTINY-Breast01 che hanno mostrato un imponente risultato con 29,1 mesi di sopravvivenza globale mediana in pazienti HER2-positive precedentemente trattate con due o più regimi terapeutici a base di anti-HER2

Tokyo, Monaco e Basking Ridge, 18 settembre 2021 - Trastuzumab deruxtecan, l'anticorpo monoclonale farmaco-coniugato (ADC) anti-HER2 di Daiichi Sankyo e AstraZeneca, ha dimostrato una sopravvivenza libera da progressione (PFS) superiore rispetto a trastuzumab emtansine (T-DM1), l'ADC anti-HER2 attualmente approvato per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile e/o metastatico precedentemente trattato con trastuzumab e taxano. I risultati positivi dello studio head-to-head di fase 3 DESTINY-Breast03 stati presentati oggi come prima late-breaking presentation (#LBA1) del Presidential Symposium al Congresso Virtuale della Società Europea di Oncologia Medica 2021 (#ESMO21).

In un'analisi ad interim pre-specificata di DESTINY-Breast03, 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% CI: 0,22-0,37; p=7,8x10⁻²²). Dopo 15,5 e 13,9 mesi di follow-up nei bracci di trattamento con trastuzumab deruxtecan e T-DM1 rispettivamente, la PFS mediana per le pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan non è stata raggiunta (95% CI: 18,5-NE) rispetto ai 6,8 mesi per T-DM1 (95% CI: 5,6-8,2), come da revisione centrale indipendente in cieco (BICR). Nell'analisi dell'endpoint secondario chiave della PFS valutata dagli sperimentatori, le pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan hanno ottenuto un miglioramento di tre volte e mezza maggiore con una PFS di 25,1 mesi (95% CI: 22,1-NE) rispetto a 7,2 mesi (95% CI: 6,8-8,3) con T-DM1 (HR = 0,26; 95% CI: 0,20-0,35; p=6,5x10⁻²⁴). Un consistente beneficio in termini di PFS è stato osservato nei sottogruppi chiave di pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan, comprese quelle con storia di metastasi cerebrali stabili.

Si è osservata una forte tendenza verso una migliore sopravvivenza globale (OS) per trastuzumab deruxtecan (HR=0,56; 95% CI: 0,36-0,86; p=0,007172), sebbene l'endpoint secondario della sopravvivenza globale (OS) non sia ancora maturo e non statisticamente significativo. Quasi tutte le pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan erano vive a un anno, ovvero il 94,1% (95% CI: 90,3-96,4) rispetto all'85,9% (95% CI: 80,9-89,7) di quelle nel braccio T-DM1 (95% CI: 80,9-89,7).

Nel braccio trastuzumab deruxtecan, Il tasso di risposta obiettiva confermata (ORR) è più che raddoppiato rispetto al braccio T-DM1, con percentuali del 79,7% (n=208; 95% CI: 74,3-84,4) rispetto al 34,2% (n=90; 95% CI: 28,5-40,3). Quarantadue (16,1%) risposte complete (CR) e 166 (63,6%) risposte parziali (PR) sono state osservate nei pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan rispetto a 23 (8,7%) CR e 67 (25,5%) PR nei pazienti trattati con T-DM1.

*"Le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo sottoposte a precedenti terapie, tipicamente vanno incontro a una progressione della malattia in meno di un anno, con i trattamenti anti-HER2 attualmente disponibili. - Ha spiegato **Javier Cortés**, MD, PhD, Capo dell'International Breast Cancer Center (IBCC) di Barcellona. – Il grande e consistente beneficio riscontrato in tutti gli endpoint chiave di efficacia e nei sottogruppi di pazienti che hanno ricevuto trastuzumab deruxtecan in DESTINY-Breast03, sono notevoli e supportano il potenziale di trastuzumab deruxtecan di diventare il nuovo standard di cura per le pazienti precedentemente trattate per il carcinoma mammario metastatico HER2-positivo."*

*"Il beneficio osservato è di un'entità mai riscontrata prima nel carcinoma mammario. Non solo cambierà lo standard di cura, ma dimostra l'enorme potenziale di questa classe di farmaci a target molecolare, le cui prospettive appaiono brillanti sia in termini di utilizzo in fase sempre più precoce, sia in termini di sviluppo di nuove molecole all'interno della stessa classe", ha commentato **Giampaolo Bianchini**, Responsabile del Gruppo Mammella, IRCCS Ospedale S. Raffaele di Milano, il centro che in Italia ha arruolato il maggior numero di pazienti nello studio Destiny Breast-03.*

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) confermata o una polmonite correlata al trattamento, come valutato da un comitato di aggiudicazione indipendente. La maggior parte degli eventi ILD (9,7%) era principalmente 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.

*"I primi dati di sopravvivenza, che valutano trastuzumab deruxtecan rispetto ad un altro ADC anti-HER2, mostrano che quasi tutte le pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan erano vive dopo un anno, ed è un'indicazione positiva del potenziale di questo farmaco di trasformare lo scenario di trattamento del carcinoma metastatico HER2-positivo - Ha dichiarato **Ken Takeshita**, MD, Capo globale del dipartimento Ricerca e Sviluppo di Daiichi Sankyo - Questi dati di riferimento costituiranno la base delle nostre argomentazioni presso le autorità sanitarie a livello internazionale, affinché le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo sottoposte a precedenti terapie abbiano la possibilità di avere trastuzumab deruxtecan come opzione di trattamento più efficace."*

*"I risultati presentati qui al Congresso ESMO sono rivoluzionari; nel trial DESTINY-Breast03, trastuzumab deruxtecan ha triplicato la sopravvivenza libera da progressione, come hanno valutato dagli investigatori, e ha fornito un tasso di controllo della malattia superiore al 95% rispetto al 77% del T-DM1. - Ha commentato **Susan Galbraith**, MBBChir, PhD, Vice Presidente Esecutivo del dipartimento di Ricerca e Sviluppo in Oncologia di AstraZeneca. - Inoltre, in questo studio è risultato incoraggiante il profilo di sicurezza, senza alcun evento di malattia polmonare interstiziale di grado 4 o 5. Questi dati senza precedenti rappresentano un potenziale cambiamento di paradigma nel trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2-positivo e mostrano il potenziale di trastuzumab deruxtecan di trasformare la vita di più pazienti nelle fasi più precoci del trattamento."*

Tutte le pazienti arruolate nello studio DESTINY-Breast03 avevano ricevuto almeno una terapia precedente, incluso trastuzumab (trastuzumab deruxtecan = 99,6%; T-DM1 = 99,6%), pertuzumab (trastuzumab deruxtecan = 62,1%; T-DM1 = 60,1%), un TKI anti-HER2 (trastuzumab deruxtecan = 16,1%; T-DM1 = 13,7%) o un altro anticorpo o ADC anti-HER2 (trastuzumab deruxtecan = 0,8%; T-DM1 = 1,1%). All'inizio dello studio, il 23,8% delle pazienti nel braccio trastuzumab deruxtecan e il 19,8% delle pazienti nel braccio T-DM1 avevano metastasi cerebrali stabili. Al momento del cut-off dei dati, il 21 maggio 2021, 132 pazienti sono rimaste in trattamento con trastuzumab deruxtecan e 47 pazienti con T-DM1.

Risultati aggiornati dal trial DESTINY-Breast01

All'ESMO sono stati presentati anche i risultati aggiornati dello studio registrativo di fase 2 DESTINY-Breast01, in cui trastuzumab deruxtecan (5,4 mg/kg) ha continuato a dimostrare una marcata efficacia e risposte durature in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo precedentemente trattate con due o più regimi terapeutici anti-HER2. Con un follow-up mediano di 26,5 mesi, è stato osservato un aumento continuo della risposta nelle pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan, con un tasso di risposta obiettiva (ORR) aggiornato del 62,0% (n=114,9 5% CI: 54,4-69,0), inclusa un'ulteriore risposta completa (CR) (7,1%). È stata anche osservata una durata della risposta (DoR) mediana di 18,2 mesi (95% CI: 15,0-NE). La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana è stata di 19,4 mesi (95% CI: 14,1-25,0). In un'analisi esplorativa della sopravvivenza globale (OS) con un follow-up mediano di 31,1 mesi (95% CI: 30,7-32,0), valutata con una maggiore maturità del dato (52%), la OS mediana aggiornata è stata di 29,1 mesi (95% CI:24,6-36,1).

Il profilo di sicurezza di trastuzumab deruxtecan nello studio DESTINY-Breast01 continua ad essere in linea con quanto osservato in precedenza. Al cut-off dei dati del 26 marzo 2021 è stato segnalato un nuovo caso di ILD o polmonite di grado 1, come determinato da un comitato di aggiudicazione indipendente.

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 (DoR), il beneficio clinico, 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).

DESTINY-Breast01

DESTINY-Breast01 è uno studio registrativo globale di Fase II, a braccio singolo, in aperto, in due parti, che valuta la sicurezza e l'efficacia di trastuzumab deruxtecan in pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile e/o metastatico precedentemente trattato con T-DM1. L'endpoint primario dello studio è il tasso di risposta obiettiva (ORR) determinata da una valutazione centrale indipendente. Gli obiettivi secondari comprendono la durata della risposta, il controllo della malattia, il beneficio clinico, la sopravvivenza libera da progressione, la sopravvivenza globale e la sicurezza.

DESTINY-Breast01 ha arruolato 253 pazienti in diversi centri in Asia, Europa e Nord America. Per maggiori informazioni sul trial, visita il sito [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

Il Carcinoma mammario HER2 positivo

Il carcinoma mammario resta il tumore più diffuso al mondo ed è una delle principali cause di morte per cancro nelle donne. ⁱ Nel 2020 sono stati diagnosticati più di due milioni di casi di carcinoma mammario, con quasi 685.000 morti a livello globale. ⁱ Circa un caso su cinque di cancro al seno è considerato HER2 positivo. ⁱⁱ

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. ⁱⁱⁱ L'over-espressione di HER2 può verificarsi come conseguenza di una alterazione genetica di HER2 nota come amplificazione ed è spesso associata ad una malattia aggressiva con una prognosi infausta. ^{iv} Nonostante il trattamento iniziale con trastuzumab e taxano, nelle pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo metastatico, la malattia spesso progredisce, ^v rendendo necessarie opzioni più efficaci per ritardare ulteriormente la progressione e prolungare la sopravvivenza. ^{3,vi,vii}

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo monoclonale coniugato (ADC) specifico per il recettore HER2. Realizzato con l'impiego della tecnologia DXd brevettata 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 Canada, Stati Uniti, UE, Regno Unito, Israele e Giappone, per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico, le quali 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 U.S.A., Israele e Giappone 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 esprimenti 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-tumorali, quali l'immunoterapia.

Nel recente report dell'ASCO [Clinical Cancer Advances 2021](#) trastuzumab deruxtecan è stato definito come uno dei due progressi significativi nel contesto dell' "Evoluzione Clinica dell'Anno: La profilazione molecolare che guida i progressi nell'ambito dei carcinomi gastrointestinali" ("ASCO Clinical Advance of the Year: Molecular Profiling Driving Progress in GI Cancers"), sulla base dei dati degli studi [DESTINY-CRC01](#) e [DESTINY-Gastric01](#). E' stato inoltre definito come uno dei progressi dell'anno nell'ambito della medicina di precisione per il carcinoma polmonare non a piccole cellule, sulla base dei risultati ad interim della coorte con HER2 mutato del trial [DESTINY-Lung01](#).

Nel maggio 2020, trastuzumab deruxtecan è stato designato come breakthrough therapy negli U.S.A per il trattamento di pazienti con carcinoma polmonare metastatico non a piccole cellule (NSCLC) HER2-mutato in progressione di malattia durante o dopo una terapia a base di platino.

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 in Oncologia

Il portfolio oncologico di Daiichi Sankyo è sviluppato da un team di scienziati di prim'ordine che si spingono oltre il pensiero tradizionale per creare trattamenti significativi per le persone affette dal cancro. Ancorata alla sua nuova tecnologia DXd degli anticorpi monoclonali coniugati (ADC), la ricerca di Daiichi Sankyo include laboratori di biologia, chimica medica, diagnostica e altri laboratori di ricerca in Giappone e Plexxikon Inc., il suo centro di R&D specializzato sulla struttura delle piccole molecole a Berkeley (California). Daiichi Sankyo collabora anche con partner accademici e aziendali per far progredire ulteriormente la conoscenza del cancro mentre si avvicina all'ambizioso obiettivo di diventare un leader globale in oncologia entro il 2025.

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.

Contatti

Daiichi Sankyo

Elisa Porchetti

Tel.+39 0685255-202

elisa.porchetti@daiichi-sankyo.it

Valeria Carbone Basile

Tel: +39 339 1704748

valeria.carbonebasile@gmail.com

AstraZeneca Italia

Ilaria PiuZZi

M: +39 340 9420016

ilaria.piuZZi@astrazeneca.com

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

^v Barok M, et al. [Breast Cancer Res](#). 2014; 16(2):209.

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

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