

L'FDA approva ENHERTU® per carcinoma mammario HER2-positivo metastatico

Approvazione accelerata per ENHERTU® di Daiichi Sankyo e AstraZeneca per il trattamento di carcinoma mammario HER2-positivo metastatico che progredisce dopo due o più terapie anti-HER2



Approvazione accelerata da parte dell'FDA per ENHERTU® (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) di Daiichi Sankyo e AstraZeneca, sulla base dei risultati di DESTINY-Breast01, che hanno dimostrato risposte del tumore durature e clinicamente significative. L'anticorpo-coniugato di Daiichi Sankyo e AstraZeneca è stato approvato per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non operabile o metastatico, già sottoposte a due o più terapie anti-HER2 per la malattia metastatica. Nel 2020 la richiesta di approvazione sarà sottoposta anche all'EMA.

Roma, 21 dicembre 2019 – Daiichi Sankyo e AstraZeneca hanno annunciato oggi che la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha approvato ENHERTU® (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki - già noto come DS-8201), un farmaco anticorpo-coniugato (ADC) anti-HER2, per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non operabile o metastatico, già sottoposte a due o più terapie anti-HER2 per la malattia metastatica. Questa indicazione è stata approvata tramite richiesta di valutazione acce-

lerata, sulla base della percentuale della risposta del tumore e della durata di tale risposta al farmaco, dimostrate dai dati dello studio DESTINY-Breast01 presentati al San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) e pubblicati online sul *The New England Journal of Medicine*.¹ L'approvazione definitiva per questa indicazione può essere condizionata alla verifica e descrizione dei benefici clinici forniti da un trial confermativo. Nel 2020 la richiesta di approvazione sarà sottoposta anche all'Agenzia Europea del Farmaco (EMA).

*“Una volta che le pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER2-positivo subiscono la progressione della malattia nonostante almeno due terapie anti-HER2 somministrate per la malattia metastatica, restano limitate opzioni di trattamento- ha spiegato **Shanu Modi**, MD, Oncologo senologo al Memorial Sloan Kettering Cancer Center - ed ENHERTU ha il potenziale per diventare un nuovo standard di cura.”*

L'approvazione dell'FDA si basa sui dati di DESTINY-Breast01, lo studio registrativo di Fase II a braccio singolo che ha valutato ENHERTU in monoterapia (5,4 mg/kg) in 184 donne affette da carcinoma mammario HER2 positivo metastatico. I risultati del trial dimostrano una risposta oggettiva confermata (ORR) del 60,3% (n=111; 95% CI: 52,9-67,4), una risposta completa del 4,3% (n=8) e una parziale risposta del 56,0% (n=103).² Al 1° Agosto 2019, la durata mediana della risposta è stata di 14,8 mesi (95% CI: 13,8-16,9) e la sopravvivenza mediana libera da progressione di 16,4 mesi (95% CI: 12,7-NE), sulla base della durata mediana di follow-up di 11,1 mesi.

ENHERTU è stato approvato con un'avvertenza relativa alla Malattia Polmonare Interstiziale (ILD)/polmonite e alla tossicità embrio-fetale. La sicurezza di questo ADC è stata valutata mediante un'analisi combinata su 234 pazienti affette da carcinoma mammario HER2-positivo non operabile o metastatico, a cui è stata somministrata almeno una dose di ENHERTU (5,4 mg/kg) nel trial DESTINY-Breast01 e in un trial di fase I. La malattia polmonare interstiziale si è presentata nel 9% delle pazienti. Esiti fatali causati da ILD e/o polmonite si sono verificati in 6 pazienti (2,6%), con due decessi già riportati nel trial di fase I e quattro nello studio DESTINY-Breast01 di fase II. Pazienti e specialisti dovrebbero considerare il rischio di ILD/polmonite e i pazienti dovrebbero essere accuratamente monitorati per potenziali segnali e sintomi. Se questa malattia viene identificata, dovrebbe essere gestita secondo le informazioni di prescrizione approvate dall'FDA in USA, che prevedono una modifica del dosaggio oppure l'interruzione del trattamento e una terapia steroidea. ENHERTU può causare danni fetali se somministrato a una donna incinta. Le reazioni avverse più comuni (frequenza $\geq 20\%$) sono state nausea, spossatezza, vomito, alopecia, costipazione, inappetenza, anemia, neutropenia, diarrea, leucopenia, tosse e trombocitopenia.

Le pazienti arruolate in DESTINY-Breast01 sono state sottoposte a una mediana di 5 precedenti terapie (range: 2 -17) nella malattia localmente avanzata/metastatica. Tutte le pazienti avevano precedentemente ricevuto trastuzumab, ado-trastuzumab emtansine, e il 66% di esse aveva ricevuto precedentemente pertuzumab.

*“L'approvazione di ENHERTU sottolinea che questo farmaco anticorpo-coniugato, appositamente progettato per colpire l'HER2, sta riuscendo nell'intento di diventare una nuova importante terapia per le pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER2 positivo. – Ha confermato **Antoine Yver**, MD, MSc, vicepresidente esecutivo e responsabile globale del dipartimento di Ricerca e Sviluppo in Oncologia di Daiichi Sankyo - Sin dall'inizio del nostro programma di sperimentazione clinica quattro anni fa, ci siamo concentrati sull'opportunità di trasformare il panorama terapeutico per le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo, e siamo estremamente orgogliosi della rapidità con cui abbiamo consegnato loro ENHERTU negli Stati Uniti, poiché ENHERTU rappresenta uno dei biologici più rapidamente sviluppati in oncologia.”*

*“ENHERTU ha dimostrato risultati estremamente importanti in questa popolazione affetta da carcinoma mammario HER2-positivo metastatico, con la maggioranza delle donne che hanno risposto al trattamento e con una durata mediana della risposta superiore a 14 mesi. - Ha commentato **José Baselga**, MD, PhD, Vice Presidente esecutivo, Ricerca e Sviluppo in Oncologia di AstraZeneca - Con questa prima approvazione globale, siamo orgogliosi di offrire ENHERTU a pazienti con importanti esigenze di cura non soddisfatte, e non vediamo l'ora di esplorare ulteriormente il suo potenziale in ulteriori contesti.”*

ENHERTU - fam-trastuzumab deruxtecan-nxki (prima DS8201)

ENHERTU (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki), prima conosciuto come DS-8201, è il prodotto leader del franchise sperimentale sugli ADC di Daiichi Sankyo Cancer Enterprise e il programma più avanzato nella piattaforma scientifica ADC di AstraZeneca. Gli ADC sono medicinali antineoplastici mirati che forniscono una chemioterapia citotossica (“carico farmacologico”) alle cellule neoplastiche mediante un legante attaccato a un anticorpo monoclonale che si lega a uno specifico bersaglio espresso sulle cellule neoplastiche.

Realizzato con l’impiego della DXi, la tecnologia ADC proprietaria di Daiichi Sankyo, ENHERTU è composto da un anticorpo anti HER2 umanizzato, a cui è legato, tramite un legante a base tetrapeptidica, un carico citotossico, cioè un nuovo inibitore della topoisomerasi I.

ENHERTU ha ricevuto dall’FDA la valutazione accelerata, la designazione di Breakthrough Therapy e di Fast Track per il trattamento di pazienti selezionati affetti da carcinoma mammario metastatico HER2- positivo.

Carcinoma mammario HER2 positivo

Circa un cancro mammario su cinque è HER2-positivo.^{3,4} Nonostante i recenti progressi e l’approvazione di nuovi farmaci, permangono significative esigenze di trattamento non soddisfatte per pazienti affette da carcinoma mammario metastatico avanzato HER2 positivo.^{5,6} Questo tumore resta incurabile per pazienti in cui la malattia continua alla fine a progredire dopo l’utilizzo dei trattamenti disponibili.^{5,6}

L’HER2 è una proteina recettore di membrana del tipo tirosin-chinasico presente sulla superficie di alcune cellule tumorali, ed è associata ad una malattia aggressiva con una prognosi infausta nelle pazienti affette da carcinoma mammario.⁷ Per valutare la positività all’HER2, le cellule tumorali vengono solitamente testate con uno dei seguenti due metodi: immunistochemica (IHC) o ibridazione fluorescente in situ (FISH). I risultati del primo test sono riportati come: 0, IHC 1+, IHC 2 + o IHC 3+.⁷ Un riscontro di IHC 3+ e/o amplificazione FISH è considerato HER2-positivo.⁷

Il Programma di Sviluppo Clinico

Un ampio e completo programma di sviluppo con fam-trastuzumab deruxtecan-nxki è attualmente in corso a livello globale con cinque studi registrativi per il carcinoma metastatico mammario e gastrico, incluso una trial su pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico e bassi livelli di espressione di HER2 (HER2 basso). Studi di fase II sono in corso per carcinoma coloretale avanzato con espressione di HER2, così come per carcinoma polmonare non-squamoso con sovraespressione di HER2 o carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione di HER2. Sono in corso, inoltre trial clinici in combinazione con altri trattamenti anticancro come l’immunoterapia.

Una domanda di autorizzazione per il trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2-positivo è stata anche sottoposta al Ministero della Salute, del Lavoro e della Previdenza giapponese, che aveva precedentemente concesso la designazione di SAKIGAKE per il trattamento del carcinoma gastrico o della giunzione gastro-esofagea HER2-positivo in stadio avanzato.

A marzo 2019, Daiichi Sankyo e AstraZeneca hanno formalizzato una collaborazione a livello globale al fine di sviluppare congiuntamente e commercializzare fam-trastuzumab deruxtecan-nxki come potenziale nuovo farmaco in tutto il mondo, eccetto che in Giappone, dove Daiichi Sankyo manterrà i diritti esclusivi. Daiichi Sankyo sarà unica responsabile per la produzione e la fornitura.

DESTINY-Breast01

[DESTINY-Breast01](#) è uno studio registrativo di Fase II, in aperto, globale, multicentrico, in due parti, che valuta la sicurezza e l'efficacia di ENHERTU (DS-8201) in 184 donne affette da carcinoma mammario HER2 positivo non operabile e/o metastatico precedentemente trattato con ado-trastuzumab emtansine (T-DM1). L'endpoint primario dello studio è la risposta oggettiva, così come 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 e la sopravvivenza globale.

Fonte: [Daiichi Sankyo Italia](#)

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

Daiichi Sankyo

Daiichi Sankyo è un Gruppo attivamente impegnato nello sviluppo e diffusione di terapie farmaceutiche innovative con la mission di migliorare a livello globale gli standard di cura e colmare i diversi bisogni ancora non soddisfatti dei pazienti, facendo leva su una ricerca scientifica e una tecnologia di prima classe. Con più di 100 anni di esperienza scientifica e una presenza in più di 20 Paesi, Daiichi Sankyo e i suoi 15.000 dipendenti in tutto il mondo, contano su una ricca eredità di innovazione e una robusta linea di farmaci promettenti per aiutare le persone. Oltre a mantenere il suo solido portafoglio di farmaci per il trattamento delle malattie cardiovascolari, e con la Vision del Gruppo al 2025 di diventare una “Global Pharma Innovator con vantaggi competitivi in area oncologica”, Daiichi Sankyo è impegnata nella creazione di nuove terapie per l'oncologia e in altre aree di ricerca incentrate su malattie rare e disordini immunitari. Per maggiori informazioni visita il sito www.daiichi-sankyo.it