

## COMUNICATO STAMPA

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha dato il via libera alla rimborsabilità di trastuzumab deruxtecan<sup>▼</sup> anche nei casi di carcinoma mammario con bassi livelli di espressione della proteina HER2

### TUMORE AL SENO METASTATICO HER2 LOW: AIFA APPROVA LA RIMBORSABILITÀ DI TRASTUZUMAB DERUXTECAN RIDUCE IL RISCHIO DI PROGRESSIONE DELLA MALATTIA O DI MORTE DEL 50%

*L'anticorpo monoclonale farmaco-coniugato è il primo trattamento anti-HER2 a dimostrare un beneficio in questa popolazione di pazienti. La sopravvivenza globale mediana ha raggiunto 23,4 mesi rispetto a 16,8 con la chemioterapia*

Milano, 9 gennaio 2024 – Nelle pazienti con tumore al seno metastatico e bassa espressione della proteina HER2 (HER2 low) trastuzumab deruxtecan, l'anticorpo monoclonale farmaco-coniugato di Daiichi Sankyo e AstraZeneca, migliora in modo sostanziale sia la sopravvivenza libera da progressione che la sopravvivenza globale.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato la rimborsabilità di trastuzumab deruxtecan come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2 low (HER2 low: IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante. A gennaio 2023 trastuzumab deruxtecan è stato approvato dalla Commissione europea in questa indicazione in base ai risultati dello studio di fase 3 DESTINY-Breast04, pubblicati sul 'New England Journal of Medicine'.<sup>1</sup> È stata osservata una sopravvivenza libera da progressione mediana di 9,9 mesi nelle pazienti trattate con trastuzumab deruxtecan rispetto a 5,1 mesi con chemioterapia. Inoltre, l'anticorpo farmaco-coniugato ha ridotto del 36% il rischio di morte, con un miglioramento di oltre 6 mesi della sopravvivenza globale mediana, che ha raggiunto 23,4 mesi con trastuzumab deruxtecan rispetto a 16,8 mesi con chemioterapia.<sup>1</sup> Nel 2023, in Italia, sono stati stimati 55.900 nuovi casi di carcinoma mammario<sup>2</sup> e circa 52mila persone vivono con la malattia metastatica<sup>3</sup>, un numero in costante aumento. Le nuove prospettive aperte dall'approvazione di AIFA nel trattamento della neoplasia sono approfondite oggi in una conferenza stampa a Milano.

“Trastuzumab deruxtecan appartiene alla categoria degli anticorpi farmaco-coniugati, cioè è costituito da un anticorpo diretto contro il recettore HER2, espresso sulle cellule tumorali, e da un potentissimo chemioterapico legato a questo anticorpo: il risultato è di traghettare all'interno delle cellule questo chemioterapico che porta a morte cellulare, limitando l'esposizione dei tessuti normali - spiega **Giampaolo Bianchini**, Professore associato e responsabile del Gruppo mammella dell'IRCSS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele di Milano -. Questa terapia estremamente innovativa supera il dogma, precedentemente definito nel tumore della mammella, per cui le terapie anti-HER2 funzionano solo nei carcinomi HER2 positivi, che esprimono livelli molto alti di questo recettore, espandendo gli orizzonti della cura a pazienti precedentemente escluse dai benefici delle terapie HER2 mirate. Nello studio DESTINY-Breast04, che ha coinvolto 557 pazienti, trastuzumab deruxtecan ha ridotto del 50% il rischio di progressione rispetto alla chemioterapia e aumentato significativamente la sopravvivenza globale. L'impatto di questi risultati è tale da aver meritato da parte della comunità scientifica la 'standing ovation' in sessione

<sup>▼</sup> Questo farmaco è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta.

plenaria al Congresso della Società Americana di Oncologia. Questo rappresenta un ulteriore importante passo avanti per aumentare tempo e qualità della vita per un numero sempre maggiore di pazienti con malattia metastatica”.

Il tumore del seno viene classificato in tre principali sottotipi, fondamentali per definire la prognosi e l'approccio terapeutico. Questi includono il sottotipo dei tumori con recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano positivo (HER2+), il sottotipo dei tumori luminali con recettore ormonale (HR) positivo (estrogeno o progesterone positivo) e contemporaneamente HER2 negativo (HR+/HER2-) e il sottotipo triplo-negativo (TNBC, negativo per tutti e tre i recettori). L'espressione di HER2 è definita come positiva o negativa. Viene determinata tramite un test di immunoistochimica (IHC), che misura i livelli della proteina HER2 in una cellula tumorale (i risultati del test IHC sono riportati come 0, 1+, 2+ o 3+<sup>4</sup>), e un test di ibridazione fluorescente in situ (FISH), che conta le copie del gene HER2 nelle cellule tumorali<sup>5</sup> (quest'ultimo viene effettuato solo se si ottiene un punteggio 2+ da test IHC).

“Fino al 55% di tutti i tumori al seno esprime livelli bassi di HER2 ed è, pertanto, classificabile come HER2 low. Fino ad oggi questi tumori erano classificati semplicemente come HER2 negativi (cioè, con HER2 non iperespresso) e ricadevano, pertanto, tra i tumori luminali o tra i triplo-negativi, a seconda della presenza o meno dei recettori ormonali – precisa **Michelino De Laurentiis**, Direttore del Dipartimento di Oncologia Senologica e Toraco-Polmonare, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione ‘G. Pascale’ di Napoli -. Oggi, invece, visto che i tumori HER2 low possono avvalersi di questa nuova opportunità terapeutica data dal trastuzumab deruxtecan, diventa fondamentale identificarli con precisione. Lo stato di HER2 low può essere determinato utilizzando il comune test di immunoistochimica: tuttavia, ora diventa estremamente importante identificare esattamente il livello di questa proteina, non solo dichiarare un risultato positivo o negativo, proprio per identificare i tumori HER2 low (HER2 1+ o 2+) rispetto a quelli con assenza completa della proteina HER2 (HER2 0). Per questo è quanto mai necessario il ruolo del team multidisciplinare nella valutazione dei pazienti e, in particolare, una collaborazione stretta tra oncologo e patologo che effettua i test diagnostici”.

“Trastuzumab deruxtecan è la prima terapia anti-HER2 approvata per le pazienti con tumore al seno HER2 low – afferma **Alessandra Fabi**, Responsabile Medicina di Precisione in Senologia, Fondazione Policlinico Universitario A.Gemelli IRCCS di Roma -. Una bassa espressione di HER2 può verificarsi sia nella malattia ormono-positiva che negativa. Fino ad oggi la chemioterapia era l'unica opzione disponibile per le pazienti con tumore del seno avanzato o metastatico a bassa espressione di HER2, sia positivo che negativo per i recettori ormonali dopo aver ricevuto almeno una linea di chemioterapia. Usare come bersaglio HER2 in tumori con un basso livello di espressione di questa proteina delinea un approccio di cura innovativo, che permette di rispondere a bisogni clinici finora insoddisfatti. Le implicazioni terapeutiche sono importanti. Grazie alla rimborsabilità di AIFA, possiamo trattare le pazienti con bassa espressione dei livelli di questa proteina, precedentemente considerate HER2-negative, con un anticorpo monoclonale coniugato anti-HER2, migliorando il tempo di controllo della malattia e la sopravvivenza globale nello stadio metastatico”.

Trastuzumab deruxtecan è già stato rimborsato da AIFA, a luglio 2023, nel tumore al seno metastatico HER2 positivo. “Dal 2012 ascoltiamo le necessità delle donne con tumore al seno metastatico e portiamo avanti la nostra azione di advocacy affinché queste pazienti possano avere un accesso facilitato ai trial clinici e alle cure innovative, così come indicato nel nostro Manifesto sul Tumore al Seno Metastatico - spiega **Rosanna D'Antona**, Presidente Europa Donna Italia -. La notizia che AIFA, agenzia con la quale collaboriamo e dialoghiamo, ha approvato la rimborsabilità della molecola, anche nei casi HER2 low, ci rende molto felici perché rappresenta una nuova possibilità di cura e risponde a una necessità ad oggi non colmata. Questo, unitamente a una presa in carico dedicata all'interno dei Centri di senologia e al lavoro congiunto del team multidisciplinare, potrà non solo aumentare la sopravvivenza di queste donne, ma anche la loro qualità di vita nel percorso di cura che le attende”.

“La possibilità di candidare ad un trattamento anti-HER2 anche pazienti che esprimano bassi livelli di questa proteina rivoluziona l’attuale paradigma di diagnosi e cura del carcinoma della mammella metastatico - spiega **Mauro Vitali**, Head of Oncology di Daiichi Sankyo Italia -. L’efficacia è indipendente dallo stato del recettore ormonale, pertanto sia le pazienti con tumore al seno ormono-positivo che quelle con tumore triplo negativo sono candidabili al trattamento con trastuzumab deruxtecan. L’approvazione della rimborsabilità da parte di AIFA supporta il nostro obiettivo di espandere anche a questa popolazione il beneficio che la terapia con trastuzumab deruxtecan può offrire loro”.

“Trastuzumab deruxtecan ha aperto la strada al trattamento di nuovi segmenti clinicamente significativi di pazienti oncologici la cui malattia non prevedeva opzioni terapeutiche mirate – conclude **Alessandra Dorigo**, Head of Oncology di AstraZeneca Italia -. Questi risultati sono il frutto della sinergia tra la competenza medico-scientifica e tecnologica di Daiichi Sankyo e la grande esperienza in oncologia e le risorse globali di AstraZeneca. Siamo orgogliosi di questa approvazione, un ulteriore tassello che ci avvicina all’obiettivo di cronicizzare il cancro e all’ambizione di eliminarlo, un giorno, come causa di morte. Il nostro impegno è sviluppare terapie innovative in grado di migliorare non solo la sopravvivenza ma anche la qualità di vita dei pazienti”.

-----

### **Collaborazione tra Daiichi Sankyo e AstraZeneca**

**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’exatecan, tramite un linker tetrapeptidico clivabile in maniera selettiva all’interno della cellula tumorale.<sup>6</sup>

[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’azienda farmaceutica globale innovativa che contribuisce allo sviluppo sostenibile della società, scoprendo, sviluppando e fornendo nuovi standard di cura per arricchire la qualità della vita in tutto il mondo. Con oltre 120 anni di esperienza, Daiichi Sankyo sfrutta la sua scienza e tecnologia di altissimo livello per creare nuove modalità di trattamento e farmaci innovativi per le persone affette da cancro, malattie cardiovascolari e altre patologie con un elevato bisogno di cura insoddisfatto. Per maggiori informazioni visita il sito [www.daiichi-sankyo.it](http://www.daiichi-sankyo.it)

### **AstraZeneca**

AstraZeneca è un’azienda biofarmaceutica globale impegnata nella ricerca, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci etici. Ci concentriamo sulla ricerca e puntiamo a essere leader in diverse aree terapeutiche: Oncologia, Malattie rare, Cardiovascolare, Metabolico e Renale, Respiratorio e Immunologico, Infettivologia. In Italia AstraZeneca conta oltre 1000 dipendenti e ha investito nel 2022 38,9 milioni di euro in Ricerca e Sviluppo, con più di 166 studi clinici attivi in oltre 300 centri su tutto il territorio nazionale. Per informazioni [www.astrazeneca.it](http://www.astrazeneca.it) e su [LinkedIn](#).

**Contatti****Daiichi Sankyo**

Elisa Porchetti

Tel. +39 3666864549

elisa.porchetti@daiichi-sankyo.it

**AstraZeneca Italia**

Paolo Pedemonte

Tel. +39 3470713741

paolo.pedemonte@astrazeneca.com

**Bibliografia**

<sup>1</sup> Modi S, et al. N Engl J Med. 2022 Jul 7;387(1):9-20.

<sup>2</sup> I numeri del cancro in Italia 2023 (AIOM, AIRTUM, Fondazione AIOM, Osservatorio Nazionale Screening, PASSI, PASSI d'Argento, SIAPEC-IAP)

<sup>3</sup> Mangone L, Bisceglia I, Michiara M, Musolino A, Mazzoleni G, Caldarella A, Minerba S, Cascone G, Bella F, Dinero Y, Pau L, Pinto C. Breast Cancer in Italy: Stage and Region Distribution. Breast Cancer (Dove Med Press). 2022 Apr 29;14:125-131. doi: 10.2147/BCTT.S360244. PMID: 35515355; PMCID: PMC9064450.

<sup>4</sup> Tarantino P, et al. J Clin Oncol. 2020;38(17):1951–1962.

<sup>5</sup> Wolff AC, et al. J Clin Oncol. 2018; 36(20):2105-2122.

<sup>6</sup> Trastuzumab deruxtecan Riassunto delle caratteristiche del prodotto