

# Trastuzumab deruxtecan e trastuzumab emtansine a confronto nel trattamento del tumore della mammella: sintesi (in linguaggio non scientifico) dei risultati dello studio DESTINY-Breast03

Javier Cortés<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Reparto di Oncologia, International Breast Cancer Center (IBCC), Pangaea Oncology, Quiron Group, Barcelona, Spagna

Prima bozza presentata il: 12 maggio 2023; accettata per pubblicazione: 21 settembre 2023; pubblicata online il: data da confermarsi

## Sintesi

### Di cosa tratta questa sintesi?

Questa sintesi illustra i risultati dello studio DESTINY-Breast03, pubblicati nel *New England Journal of Medicine* a marzo 2022. Allo studio hanno partecipato 524 pazienti adulte con tumore della mammella HER2-positivo avanzato, cioè con livelli elevati di una proteina chiamata HER2. Tutte le pazienti partecipanti allo studio avevano subito un peggioramento della malattia dopo il trattamento con altri farmaci. Il trattamento precedentemente somministrato alle pazienti consisteva in una terapia combinata, composta da un farmaco chiamato trastuzumab coniugato a un farmaco chemioterapico chiamato taxano. L'obiettivo dei ricercatori consisteva nel verificare se un altro farmaco, chiamato trastuzumab deruxtecan (T-DXd), potesse dimostrarsi più efficace nella cura del tumore delle pazienti rispetto alla terapia standard con trastuzumab emtansine (T-DM1). I risultati dello studio, valutati dai ricercatori prima della sua conclusione, sono riassunti nel presente articolo.

### Quali sono stati i risultati dello studio?

I ricercatori hanno riscontrato che il rischio di morte o peggioramento del tumore delle pazienti trattate con T-DXd era del 72% inferiore rispetto a quelle trattate con T-DM1. Questo obiettivo è definito "sopravvivenza libera da progressione".

Il 79,7% delle pazienti trattate con T-DXd ha registrato una significativa riduzione o la scomparsa del tumore, rispetto al 34,2% di quelle trattate con T-DM1.

Durante lo studio, il 10,9% delle pazienti trattate con T-DXd ha segnalato gravi problemi medici collegati al farmaco, rispetto al 6,1% di quelle trattate con T-DM1.

Il 10,5% delle pazienti trattate con T-DXd ha contratto un'interstiziopatia polmonare (ILD) o la polmonite, contro l'1,9% di quelle trattate con T-DM1. Le interstiziopatie polmonari (ILD) e la polmonite sono malattie polmonari potenzialmente gravi.

In occasione della prima valutazione dei risultati i ricercatori non sono stati in grado di determinare se il trattamento con T-DXd abbia nel complesso offerto alle pazienti dei benefici di sopravvivenza maggiori rispetto al trattamento con T-DM1. Tuttavia, nel corso di un secondo esame condotto in una fase più avanzata dello studio, hanno riscontrato che il trattamento con T-DXd dimostra effettivamente benefici di sopravvivenza maggiori rispetto a quanto avviene per le pazienti trattate con T-DM1. Questi nuovi risultati sono stati pubblicati separatamente e non sono inclusi nella presente sintesi. Per maggiori informazioni sui risultati aggiornati si veda il link riportato alla fine di questo articolo.

### Cosa significano i risultati dello studio?

Nel complesso, la terapia con T-DXd ha offerto alle partecipanti benefici concreti rispetto a quella con T-DM1. Ne consegue che il trattamento con T-DXd potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica valida per le pazienti con tumore della mammella HER2-positivo avanzato già sottoposte a precedenti trattamenti.

## A chi è destinato questo articolo?

Questa sintesi può essere utile alle pazienti affette da tumore della mammella HER2-positivo, ai loro familiari e caregiver. Può inoltre essere utile ai rappresentanti dei pazienti e ai professionisti del settore sanitario, tra cui quelli in cerca di opzioni terapeutiche da offrire alle pazienti con tumore al seno HER-positivo.

## Dove posso trovare l'articolo originale su cui si basa questa sintesi?

Il titolo completo dell'articolo originariamente pubblicato nel *New England Journal of Medicine* è: Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer.

L'articolo originale è consultabile gratuitamente all'indirizzo: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022>

## Da chi è sponsorizzato lo studio clinico?

Lo studio è sponsorizzato da Daiichi Sankyo Co. Ltd e da AstraZeneca. Lo studio è stato concepito e diretto da Daiichi Sankyo Co. Ltd per la raccolta e l'analisi dei dati, ed è stato approvato dal comitato etico istituzionale di tutti i centri partecipanti. A marzo 2019 AstraZeneca ha sottoscritto con Daiichi Sankyo Co. Ltd un accordo di collaborazione sul trastuzumab deruxtecan (T-DXd). Tutti gli autori e gli sponsor hanno contribuito all'interpretazione dei dati, alla stesura della relazione, alla revisione del manoscritto e hanno approvato la versione definitiva del manoscritto per pubblicazione.

## Che cos'è il tumore della mammella HER2-positivo avanzato?

Nel **tumore della mammella** il corpo non è in grado di controllare la proliferazione di cellule anomale nel seno. Queste cellule in eccesso possono formare dei tumori che possono diffondersi ad altre parti del corpo.

HER2 è un tipo di proteina che si trova sulla superficie di alcune cellule. Il tumore della mammella associato a livelli di HER2 elevati è detto "**tumore della mammella HER-positivo**".

Spesso nel tumore della mammella HER2-positivo le cellule cancerose si moltiplicano rapidamente, diffondendosi ad altre parti del corpo. In questo caso si parla di "**tumore della mammella HER2-positivo avanzato**".

## In quale modo vengono di norma trattate le pazienti affette da tumore della mammella HER2-positivo avanzato?

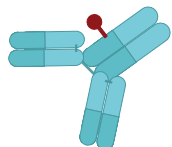
Per trattare il tumore della mammella HER2-positivo avanzato attualmente si utilizzano dei farmaci chemioterapici che aggrediscono le cellule tumorali.

Esistono anche terapie approvate che non prevedono la chemioterapia, specificamente mirate a pazienti affette da tumore della mammella HER2-positivo. Una di queste terapie è quella a base di trastuzumab. Il trastuzumab è un anticorpo sintetico che si lega alle proteine HER2 e blocca la crescita del tumore. Il trastuzumab emtansine (T-DM1) è un'altra terapia comunemente utilizzata nel trattamento del tumore della mammella HER2-positivo, e contiene trastuzumab associato a un farmaco chemioterapico.

Tuttavia, malgrado il trattamento con questi farmaci spesso il tumore si ripresenta, per questo i ricercatori stanno cercando nuovi medicinali in grado di offrire soluzioni terapeutiche migliori per il trattamento del tumore della mammella HER2-positivo avanzato.

## Che cos'è il trastuzumab emtansine (T-DM1)?

T-DM1 è:



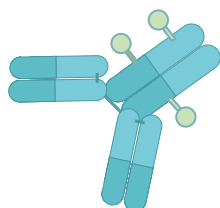
un farmaco composto da due parti. Una è il trastuzumab, che si lega alle proteine HER2 sulla superficie delle cellule tumorali, e l'altra è un farmaco chemioterapico. Quando T-DM1 somministrato per infusione endovenosa entra nell'organismo, la parte costituita dal trastuzumab si lega alle cellule tumorali e in questo modo trasmette la dose di chemioterapia direttamente alle cellule, uccidendole.



T-DM1 è un farmaco che al momento dello studio era già approvato per la cura del tumore in vari paesi. All'inizio dello studio T-DM1 era la terapia standard per le pazienti il cui tumore si era ripresentato dopo un primo trattamento.

## Che cos'è il trastuzumab deruxtecan (T-DXd)?

Il farmaco oggetto di studio, T-DXd, è:

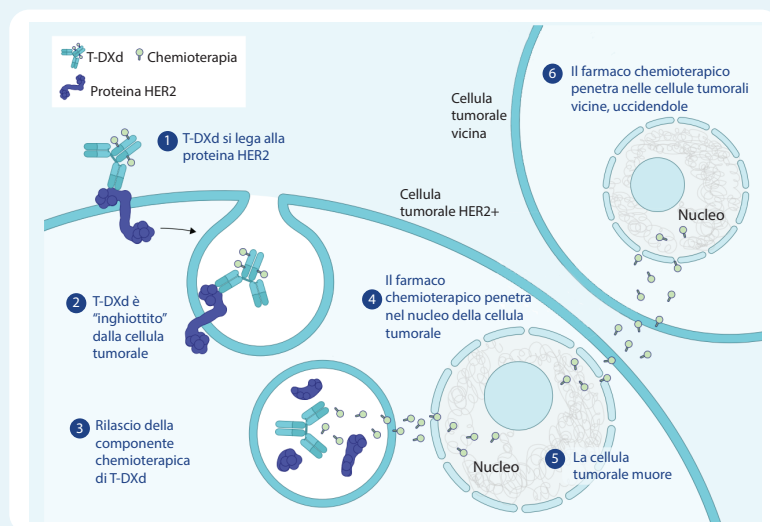


composto da due parti: trastuzumab e un farmaco chemioterapico. **T-DXd** è simile a **T-DM1**, salvo che contiene un diverso farmaco chemioterapico somministrato per infusione endovenosa e in dosaggio maggiore.



I ricercatori volevano verificare l'efficacia della terapia con T-DXd rispetto a quella con T-DM1 e la sua sicurezza.

## Come funziona l'azione terapeutica di T-DXd?



Per informazioni più dettagliate sull'azione terapeutica di T-DXd consultare la pagina: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2023-0245>.

## Informazioni sullo studio DESTINY-Breast03



### Obiettivi dello studio

- Determinare se T-DXd funzioni meglio di T-DM1 nelle pazienti con tumore della mammella HER2-positivo avanzato
- Determinare se T-DXd sia sicuro per le pazienti con tumore della mammella HER2-positivo avanzato



- Ancora in corso, iniziato a luglio 2018
- Analisi dei risultati effettuata a maggio 2021

524  
pazienti  
partecipanti

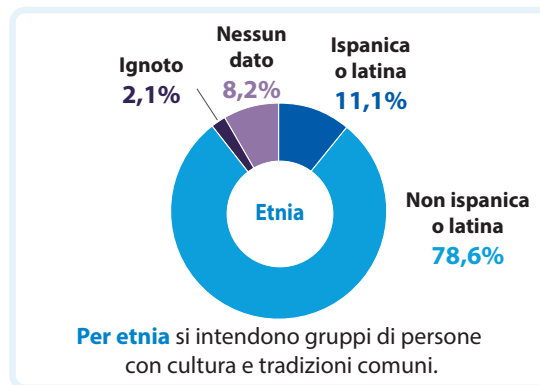
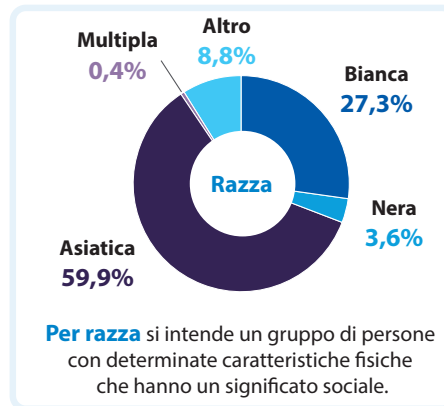
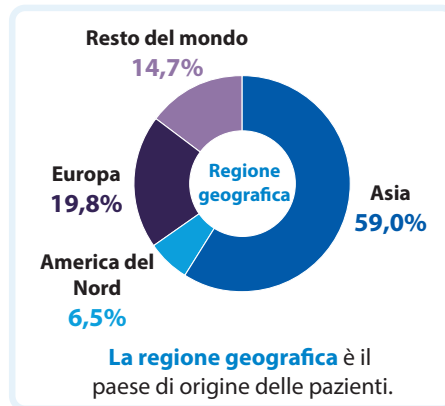


- Lo studio è in aperto. "In aperto" significa che tutte le partecipanti, i ricercatori e i medici sapevano quale terapia veniva somministrata a ogni paziente.

## Informazioni sulle pazienti che hanno partecipato allo studio DESTINY-Breast03

### Le pazienti partecipanti allo studio erano:

Di età compresa tra  
**20 e 83**  
anni



#### Tutte le pazienti partecipanti allo studio:

- ✓ Erano affette da tumore della mammella **localmente avanzato** o **metastatico** HER2-positivo
- ✓ Avevano subito un peggioramento del tumore dopo la somministrazione di una o entrambe le seguenti terapie: trastuzumab e un farmaco chemioterapico chiamato taxane

**Tumore localmente avanzato:** il cancro si è diffuso dall'organo di origine a parti vicine del corpo.

**Tumore metastatico:** il cancro si è diffuso a parti del corpo distanti.

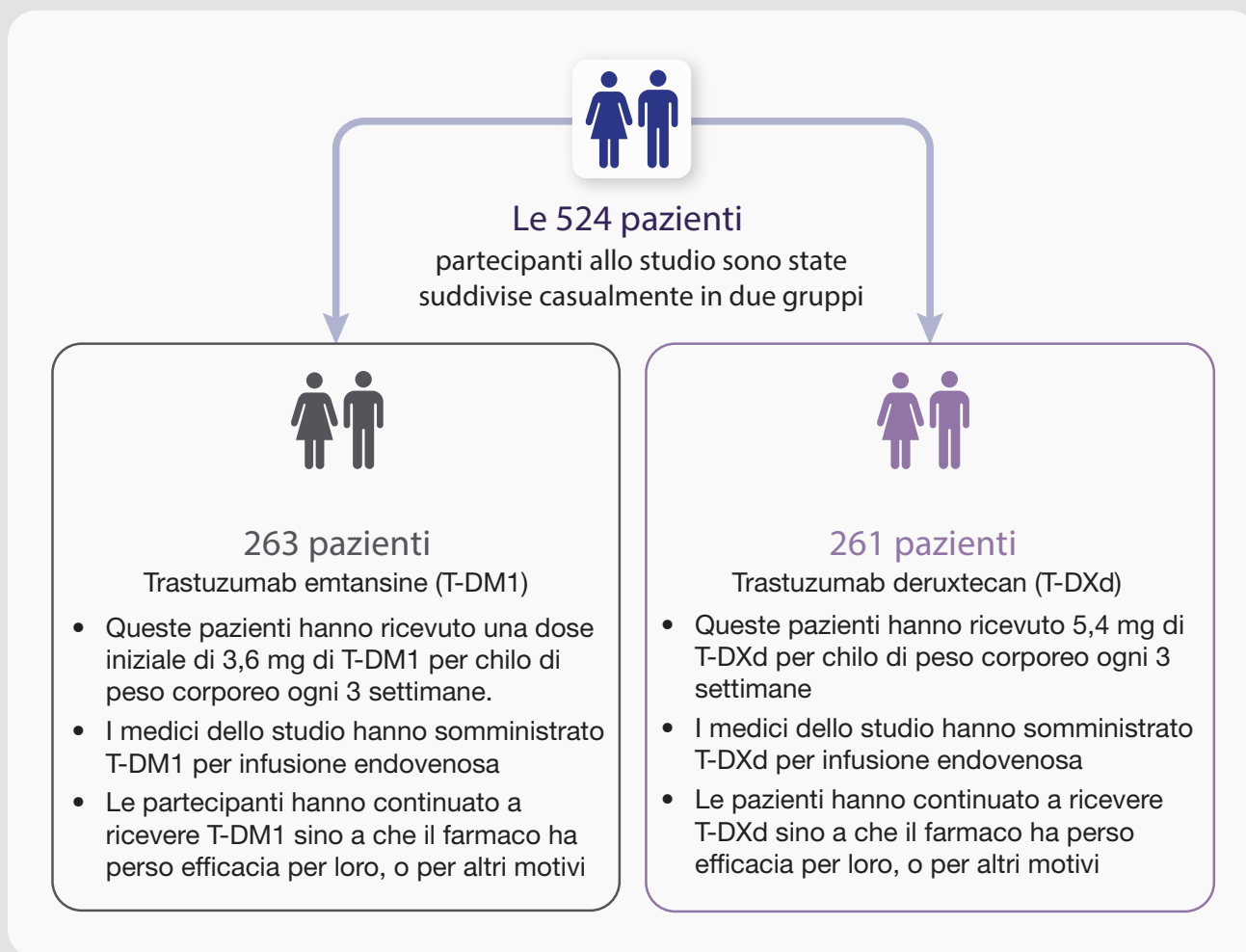
#### Nessuna delle pazienti partecipanti allo studio:

- ✗ Aveva in precedenza ricevuto un tipo di terapia simile a T-DXd o T-DM1 per tumore avanzato
  - Questo tipo di terapia si chiama ADC (antibody-drug conjugate), cioè un anticorpo coniugato a un farmaco
- ✗ Aveva in precedenza assunto steroidi per il trattamento della **polmonite** non infettiva o di un'**interstiziopatia polmonare (ILD)**
- ✗ Soffriva o presentava sintomi di ILD o polmonite all'inizio dello studio
- ✗ Soffriva di tumore al cervello con sintomi evidenti o necessitante trattamento

**Polmonite:** infiammazione del tessuto dei polmoni.

**Interstiziopatie polmonari (ILD):** un gruppo di malattie polmonari non infettive che possono causare cicatrizzazioni (fibrosi) e rigidità dei polmoni.

## Come è stato condotto lo studio?



## Quali sono stati i risultati dello studio?

Per valutare l'efficacia comparata di T-DXd e T-DM1 i ricercatori hanno dovuto trovare risposta a varie domande.

Una di queste era se i farmaci fossero in grado di ridurre le dimensioni del tumore o di farlo scomparire. Per valutare questi effetti sono stati utilizzati dei criteri chiamati RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). I criteri RECIST servono a classificare la risposta di ciascun tumore al trattamento. Le categorie sono:

- Risposta completa: il tumore scompare interamente
- Risposta parziale: il tumore si riduce almeno del 30%
- Malattia stabile: il tumore rimane delle stesse dimensioni e non peggiora
- Malattia in progressione: il tumore cresce e peggiora

Le pazienti trattate con T-DXd sono sopravvissute più a lungo senza peggioramento del tumore?

Sì

T-DXd ha attenuato del **72%** il rischio di morte o peggioramento del tumore rispetto a T-DM1.



**Il 75,8% delle pazienti** trattate con T-DXd era ancora in vita, senza peggioramento del tumore, a distanza di 12 mesi.



**Il 34,1% delle pazienti** trattate con T-DM1 era ancora in vita, senza peggioramento del tumore, a distanza di 12 mesi.

Per rispondere a questa domanda i ricercatori hanno calcolato la **sopravvivenza libera da progressione**, cioè il tempo in cui le pazienti sono rimaste in vita senza manifestare un peggioramento del tumore dopo il trattamento.

Il numero di pazienti con risposta completa o parziale al T-DXd è stato superiore?

Sì



**Il 79,7% delle pazienti partecipanti** ha avuto una risposta completa o parziale a T-DXd.



**Il 34,2% delle pazienti partecipanti** ha avuto una risposta completa o parziale a T-DM1.

Per rispondere a questa domanda i ricercatori hanno calcolato **la risposta complessiva**, cioè il numero di pazienti partecipanti il cui tumore ha risposto al trattamento durante lo studio. A questo scopo i ricercatori hanno analizzato il tumore di ogni paziente.

T-DXd ha permesso alle pazienti di vivere più a lungo?

Quando i ricercatori hanno valutato i risultati iniziali non sono stati in grado di determinare se nel complesso il trattamento con T-DXd offrì alle pazienti benefici di sopravvivenza maggiori.



**Il 94,1% delle pazienti** trattate con T-DXd era ancora in vita a distanza di 12 mesi.



**L'85,9% delle pazienti** trattate con T-DM1 era ancora in vita a distanza di 12 mesi.

Per rispondere a questa domanda i ricercatori hanno calcolato **la sopravvivenza complessiva**, cioè la durata di vita delle pazienti dopo il trattamento con T-DXd o T-DM1.

Esaminando i risultati in una fase più avanzata dello studio, i ricercatori hanno constatato che la terapia con T-DXd ha effettivamente consentito alle pazienti di sopravvivere per un periodo complessivamente più lungo rispetto alla terapia con T-DM1. Questi nuovi risultati sono stati pubblicati separatamente e non sono inclusi nella presente sintesi. Per maggiori informazioni sui risultati aggiornati si veda il link alla fine di questa sintesi.

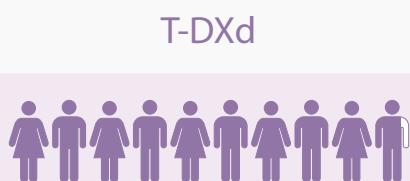
## Quante pazienti hanno accusato eventi avversi collegati al farmaco?

In questa sintesi i problemi medici verificatisi durante lo studio sono definiti "eventi avversi". Un evento avverso si considera "grave" quando è potenzialmente letale, causa problemi duraturi o se la paziente deve essere ricoverata.

Di seguito sono elencati gli eventi avversi che i medici hanno segnalato come potenzialmente collegati alle terapie oggetto di studio. Questi eventi sono definiti "eventi avversi correlati al farmaco". Per verificare con certezza che un evento avverso è effettivamente correlato al farmaco oggetto di studio sono necessarie ricerche estremamente approfondite.

I problemi medici sotto elencati hanno interessato solo le pazienti che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco oggetto di studio. Di queste pazienti, 257 erano state trattate con T-DXd e 261 con T-DM1.

Quanti pazienti hanno manifestato eventi avversi collegati al farmaco?



Il 98,1%  
(252 pazienti su 257)

Quante pazienti hanno manifestato eventi avversi correlati al farmaco gravi?



Il 10,9%  
(28 pazienti su 257)

Quante pazienti hanno abbandonato lo studio a causa di eventi avversi correlati al farmaco?



Il 12,8%  
(33 pazienti su 257)

T-DM1



L'86,6%  
(226 pazienti su 261)



Il 6,1%  
(16 pazienti su 261)



Il 5,0%  
(13 pazienti su 261)

Nessuna delle pazienti partecipanti allo studio è morta a causa di eventi avversi correlati al farmaco.



## Quali sono stati gli eventi avversi correlati al farmaco più comuni?

Di seguito sono elencati gli eventi avversi collegati al farmaco più comuni. Si sono verificati anche altri eventi avversi collegati al farmaco, che però hanno interessato un numero limitato di pazienti. Alcune pazienti possono aver subito più di un evento avverso collegato al farmaco.

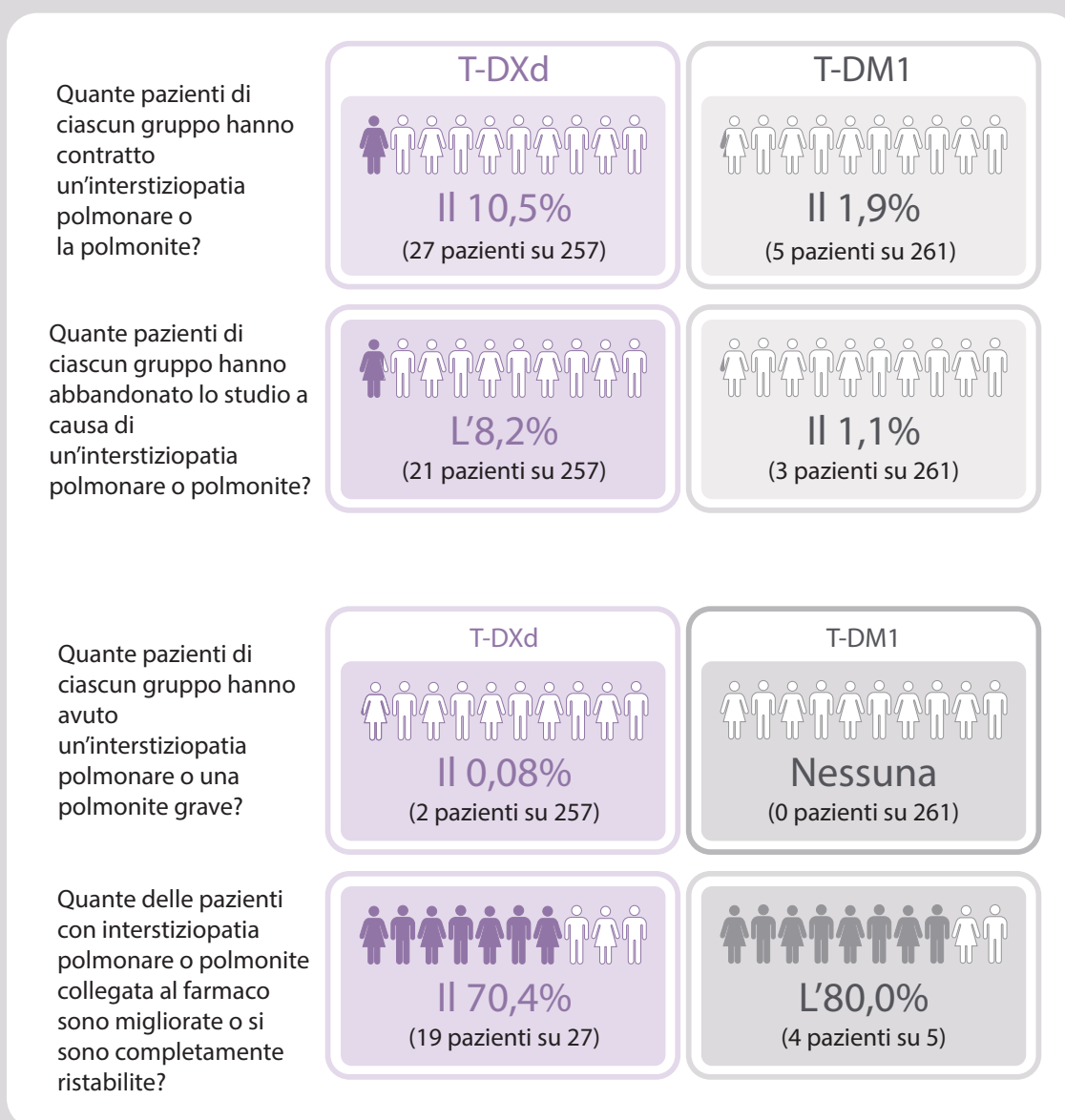


## Quali eventi avversi di speciale interesse hanno manifestato le pazienti?

In questo studio i ricercatori volevano verificare se le pazienti partecipanti avessero accusato gli stessi eventi avversi manifestatisi in precedenti studi sul T-DXd. Questi eventi sono definiti “eventi avversi di speciale interesse”.

Un evento avverso di speciale interesse sono le interstiziopatie polmonari (ILD), che causano la formazione di tessuto cicatriziale (fibrosi) nei polmoni rendendo la respirazione difficoltosa e riducendo il livello di ossigeno nel sangue. La polmonite è un altro evento avverso di speciale interesse e consiste nell’infiammazione dei polmoni, che diventano gonfi e irritati.

Le partecipanti che durante lo studio hanno manifestato uno dei seguenti sintomi, cioè febbre, tosse o respiro affannoso, hanno immediatamente sospeso l’assunzione di T-DXd. Le partecipanti con sintomi moderati o gravi hanno definitivamente interrotto l’assunzione di T-DXd e iniziato una terapia con steroidi.



Nessuna delle pazienti partecipanti ha manifestato interstiziopatie polmonari gravi o è morta a seguito di un’interstiziopatia polmonare.

## Cosa significano i risultati dello studio?

- La terapia con T-DXd ha ridotto del 72% il rischio di morte o di peggioramento del tumore delle pazienti rispetto a quella con T-DM1
- Un numero maggiore di pazienti trattate con T-DXd (79,7%) ha esibito una risposta completa o parziale rispetto alle partecipanti trattate con T-DM1 (34,2%)
- L'analisi iniziale dei risultati dello studio non aveva consentito ai ricercatori di determinare con certezza se la terapia con T-DXd aveva contribuito a migliorare la sopravvivenza complessiva delle partecipanti rispetto alla terapia con T-DM1. Tuttavia, nel corso di un secondo esame condotto in una fase più avanzata dello studio, hanno riscontrato che il trattamento con T-DXd dimostra effettivamente benefici di sopravvivenza maggiori per le pazienti rispetto al trattamento con T-DM1. Questi nuovi risultati sono stati pubblicati separatamente e non sono inclusi nella presente sintesi. Per maggior informazioni sui risultati aggiornati si veda il link in fondo a questo articolo.
- Nel complesso, il 10,9% delle pazienti trattate con T-DXd ha presentato eventi avversi correlati al farmaco gravi, rispetto al 6,1% per coloro che sono state trattate con T-DM1
- La terapia con T-DXd potrebbe aumentare il rischio di contrarre interstiziopatie polmonari (ILD). Le pazienti e i loro medici dovrebbero pertanto monitorare con attenzione i segni e i sintomi di ILD e segnalarli tempestivamente per individuare e curare la malattia in fase precoce
- La terapia con T-DXd potrebbe essere un'opzione di trattamento adatta alle pazienti affette da tumore della mammella HER2-positivo avanzato

## Dove è possibile trovare ulteriori informazioni?

Il titolo completo dell'articolo originale, pubblicato nel *New England Journal of Medicine* è: Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer.

È possibile consultare l'articolo originale alla pagina: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115022>

Un articolo più recente sullo studio DESTINY-Breast03 è stato pubblicato a gennaio 2023 sulla rivista *The Lancet*. Questo articolo contiene risultati che non sono riportati nella presente sintesi, tra cui dati che dimostrano come la terapia con T-DXd abbia contribuito a migliorare la sopravvivenza delle partecipanti rispetto alla terapia con T-DM1.

L'articolo è consultabile alla pagina: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)02420-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)02420-5/fulltext)

Maggiori informazioni sullo studio DESTINY-Breast03 sono pubblicate sui seguenti siti web:

- Digitare il numero dello studio NCT03529110 nel campo di ricerca "Other terms" alla pagina [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).
- Digitare l'identificativo EudraCT 2018-000222-61 nel campo di ricerca della pagina [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu).

Le pazienti che hanno partecipato allo studio e che desiderano porre delle domande sui risultati dello studio sono invitate a contattare il medico o il personale del loro centro.

## Ringraziamenti

Daiichi Sankyo e AstraZeneca ringraziano le pazienti che hanno partecipato allo studio clinico, i loro familiari e caregiver. Ringraziano inoltre i membri del personale dei centri di studio che hanno seguito le pazienti partecipanti allo studio clinico.

## Informazioni di legge finanziarie e commerciali

Javier Cortés ha dichiarato di aver ricevuto un compenso personale per il suo ruolo di consulente da Roche, Celgene, Cellestia, AstraZeneca, Seattle Genetics, Daiichi Sankyo, Erytech, Athenex, Polyphor, Lilly, Merck Sharp & Dohme, GSK, Leuko, Bioasis, Clovis Oncology, Boehringer Ingelheim, Ellipses, HiberCell, BioInvent, Gemoab, Gilead, Menarini, Zymeworks, Reveal Genomics, Expres2ion Biotechnologies; di aver ricevuto un onorario da Roche, Novartis, Celgene, Eisai, Pfizer, Samsung Bioepis, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Daiichi Sankyo, AstraZeneca; di aver ricevuto finanziamenti di ricerca per l'istituto da Roche, Ariad Pharmaceuticals, AstraZeneca, Baxalta GMBH/Servier Affaires, Bayer Healthcare, Eisai, F.Hoffman-La Roche, Guardant Health, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Piquor Therapeutics, Puma C, Queen Mary University of London; di aver ricevuto delle azioni da MedSIR, Nektar Pharmaceuticals, Leuko (parente); di aver ricevuto il rimborso di spese di viaggio, alloggio e altri esborsi da Roche, Novartis, Eisai, Pfizer, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Gilead e dichiara i seguenti brevetti: Combinazioni farmaceutiche di un inibitore di Pi3k e di un agente destabilizzante dei microtubuli. Javier Cortés Castán, Alejandro Piris Giménez, Violeta Serra Elizalde. WO 2014/199294 A. ISSUED, Her2 as a predictor of response to dual HER2 blockade in the absence of cytotoxic therapy. Aleix Prat, Antonio Llombart, Javier Cortés. US 2019/ 0338368 A1. REGISTRATO.

## Informazioni di legge sulle pubblicazioni mediche

La redazione di questa sintesi medica è stata finanziata da Daiichi Sankyo ed è fornita dal Center for Information & Study on Clinical Research Participation (CISCRP), un'organizzazione non a scopo di lucro dedicata all'educazione e all'informazione del pubblico sulla partecipazione alla ricerca clinica.

Alla redazione e all'assistenza editoriale nello sviluppo del presente articolo sintetico hanno contribuito Samuel Entwisle, PhD, e Matt Chapman del CISCRP.