



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Enhertu

Estensione dell'indicazione per il trattamento dei tumori solidi
HER2-positivi non resecabili o metastatici

Autore: Giovanna Casili

Revisore: Michela Campolo

Giugno 2026

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), nella riunione del 21 maggio 2026, ha espresso parere positivo in merito alla variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Enhertu (trastuzumab deruxtecan). Tale variazione introduce una nuova indicazione terapeutica che prevede l'impiego di Enhertu in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumori solidi HER2-positivi (IHC3+) non resecabili o metastatici, precedentemente trattati e per i quali non siano disponibili opzioni terapeutiche soddisfacenti.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo coniugato (*antibody-drug conjugate*, ADC) costituito da un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) legato, tramite un linker scindibile, a un agente citotossico appartenente alla classe degli inibitori della topoisomerasi I. HER2 è una proteina di membrana sovraespressa in diversi tumori solidi e associata a una maggiore proliferazione cellulare, aggressività della malattia e prognosi sfavorevole. Il meccanismo d'azione di trastuzumab deruxtecan si basa sul legame selettivo dell'anticorpo con le cellule che esprimono HER2. Dopo il legame al recettore, il complesso viene internalizzato e il linker viene degradato all'interno della cellula tumorale, determinando il rilascio dell'agente citotossico. Quest'ultimo induce danni al DNA attraverso l'inibizione della topoisomerasi I, provocando la morte delle cellule neoplastiche. Inoltre, il farmaco può esercitare un effetto cosiddetto "*bystander*", consentendo l'azione citotossica anche sulle cellule tumorali vicine con livelli inferiori di espressione di HER2.

Trastuzumab deruxtecan è già autorizzato per il trattamento di diverse neoplasie HER2-positive, tra cui il carcinoma mammario, il carcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea in specifiche popolazioni di pazienti precedentemente trattati e il tumore al polmone non a piccole cellule.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

I tumori solidi HER2-positivi costituiscono un gruppo eterogeneo di neoplasie accomunate dalla sovraespressione della proteina HER2, un recettore tirosin-chinasico coinvolto nella regolazione della proliferazione, della sopravvivenza e della differenziazione cellulare. L'alterazione di HER2 è stata descritta in numerosi tumori solidi, tra cui il carcinoma mammario, gastrico, coloretale, polmonare, tumori ginecologici e delle vie biliari, ed è frequentemente associata a una maggiore aggressività biologica, a un aumentato rischio di progressione della malattia e a una prognosi meno favorevole rispetto ai tumori privi di tale alterazione [1]. L'identificazione di HER2 come biomarcatore oncologico e bersaglio terapeutico ha rappresentato uno dei principali avanzamenti della medicina di precisione in oncologia. Negli ultimi anni, lo sviluppo di terapie mirate anti-HER2 ha determinato un significativo miglioramento degli esiti clinici in diverse neoplasie HER2-positive, contribuendo ad aumentare la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti. Tra queste strategie terapeutiche rientrano anticorpi monoclonali anti-HER2 come trastuzumab e pertuzumab, bispecifici come zanidatamab, inibitori tirosin-chinasici quali lapatinib, tucatinib e neratinib, nonché ADC [2]. Nonostante questi progressi, una quota rilevante di pazienti con tumori HER2-positivi in fase avanzata o metastatica sviluppa progressione di malattia dopo le terapie standard, evidenziando la persistenza di un importante bisogno clinico insoddisfatto. In questo contesto, trastuzumab deruxtecan ha dimostrato un'elevata attività antitumorale in molteplici tumori solidi HER2-positivi precedentemente trattati. Grazie alla combinazione tra il riconoscimento selettivo del bersaglio HER2 e il rilascio intracellulare di un potente inibitore della topoisomerasi I, il farmaco è in grado di indurre risposte clinicamente rilevanti e durature in differenti istotipi tumorali [3]. Attualmente, la gestione terapeutica dei tumori HER2-positivi dipende dal tipo di neoplasia, dallo stadio di malattia, dalle caratteristiche biologiche del tumore e dai trattamenti precedentemente

ricevuti. Le opzioni disponibili comprendono chemioterapia, terapie target anti-HER2 e altri trattamenti sistemici specifici per ciascun istotipo. Tuttavia, nei pazienti con malattia non resecabile o metastatica che hanno esaurito le opzioni terapeutiche convenzionali, le alternative di trattamento rimangono limitate e la prognosi spesso sfavorevole [2,4]. In tale contesto, il recente parere positivo del CHMP per l'estensione dell'indicazione terapeutica di trastuzumab deruxtecan al trattamento di pazienti adulti con tumori solidi HER2-positivi (IHC3+) non resecabili o metastatici, precedentemente trattati e per i quali non siano disponibili opzioni terapeutiche soddisfacenti, rappresenta un importante avanzamento nell'ambito dell'oncologia di precisione. Tale approccio, basato sul biomcatore HER2 piuttosto che sulla sede anatomica di origine del tumore, amplia le possibilità terapeutiche per una popolazione di pazienti caratterizzata da un significativo bisogno clinico ancora insoddisfatto [5].

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

L'estensione dell'indicazione terapeutica di trastuzumab deruxtecan (Enhertu) al trattamento di pazienti adulti con tumori solidi HER2-positivi (IHC3+) non resecabili o metastatici, precedentemente trattati e per i quali non siano disponibili opzioni terapeutiche soddisfacenti, si basa sulle evidenze cliniche generate nell'ambito del programma di sviluppo DESTINY, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco in differenti neoplasie HER2-esprimenti [5]. In particolare, lo studio multicentrico di fase II DESTINY-PanTumor02 ha rappresentato il principale studio a supporto della nuova indicazione. Lo studio ha coinvolto pazienti affetti da diversi tumori solidi avanzati HER2-esprimenti, inclusi tumori ginecologici, delle vie biliari, della vescica, del pancreas e altre neoplasie rare, con l'obiettivo di valutare l'attività antitumorale di trastuzumab deruxtecan indipendentemente dalla sede anatomica di origine del tumore [5]. L'*endpoint* primario era il tasso di risposta obiettiva (*objective response rate*, ORR), valutato mediante revisione centrale indipendente secondo i criteri RECIST v1.1. I risultati dello studio hanno dimostrato una rilevante attività clinica di trastuzumab deruxtecan nei pazienti con elevata espressione di HER2 (IHC3+), con risposte obiettive osservate in molteplici istotipi tumorali e una durata della risposta clinicamente significativa. Le analisi successive hanno confermato che nei pazienti con elevata espressione di HER2 (IHC3+) il tasso di risposta obiettiva è risultato pari a circa il 61%, con una durata mediana della risposta superiore a 22 mesi [5,7]. Ulteriori dati derivanti da analisi di sottogruppo condotte nell'ambito del programma DESTINY hanno confermato la consistenza dell'attività antitumorale del farmaco in specifiche popolazioni di pazienti, incluse quelle affette da tumori ginecologici HER2-esprimenti, nelle quali sono stati osservati tassi di risposta elevati e duraturi, in linea con i risultati ottenuti nella popolazione complessiva dello studio [8]. Per quanto riguarda la sicurezza, il profilo di tollerabilità di trastuzumab deruxtecan è risultato coerente con quello già noto nelle indicazioni precedentemente autorizzate. Gli eventi avversi più frequentemente riportati comprendevano nausea, vomito, affaticamento, alopecia, anemia, neutropenia e riduzione dell'appetito. La malattia polmonare interstiziale (*interstitial lung disease*, ILD) o polmonite interstiziale rappresenta l'evento avverso di maggiore rilevanza clinica associato al trattamento e richiede un attento monitoraggio durante la terapia, nonché una tempestiva gestione diagnostica e terapeutica in caso di sospetto clinico [6].

Nel complesso, le evidenze disponibili dimostrano che trastuzumab deruxtecan è in grado di fornire un beneficio clinico significativo in una popolazione di pazienti con tumori solidi HER2-positivi avanzati o metastatici precedentemente trattati, caratterizzata da limitate opzioni terapeutiche. L'attività antitumorale osservata in differenti istotipi tumorali, unitamente a un profilo di sicurezza considerato gestibile e coerente con l'esperienza clinica già maturata, supporta l'utilizzo del farmaco

secondo un approccio terapeutico guidato dal biomarcatore HER2, indipendentemente dalla sede di origine del tumore [5–8].

Bibliografia

1. [Agenzia Italiana del Farmaco \(AIFA\). Enhertu® \(trastuzumab deruxtecan\) – Report Tecnico-Scientifico. Roma: AIFA; 2023.](#)
2. European Society for Medical Oncology. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of HER2-positive solid tumours. *Annals of Oncology*.
3. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastrointestinal Cancer Research*. 2015;8(3-4):83-87.
4. Oh DY, Bang YJ. HER2-targeted therapies — a role beyond breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2020;17(1):33-48. doi:10.1038/s41571-019-0268-3.
5. Meric-Bernstam F, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Advanced HER2-Expressing Solid Tumors (DESTINY-PanTumor02). *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(1):47-58.
6. Oaknin A, Lee JY, Makker V, et al. Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Expressing Solid Tumors by Enrollment HER2 IHC Status: Post Hoc Analysis of DESTINY-PanTumor02. *Advances in Therapy*. 2024;41(11):4125-4139. doi:10.1007/s12325-024-02975-x.
7. Oaknin A, Makker V, Lee JY, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-expressing gynecologic cancers from DESTINY-PanTumor02: antitumor activity, safety, and exploratory biomarker analyses. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2026;37:e65. doi:10.3802/jgo.2026.37.e65.
8. European Medicines Agency (EMA). Enhertu (trastuzumab deruxtecan) – Opinion on variation to marketing authorisation. CHMP positive opinion for HER2-positive (IHC3+) unresectable or metastatic solid tumours. Amsterdam: EMA; 21 May 2026.