



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Datroway

Estensione delle indicazioni per il trattamento di prima linea del carcinoma mammario triplo negativo non resecabile o metastatico non candidabile a terapia con inibitori di PD-1/PDL-1

Autore: Andrea Abate

Revisore: Ambra Grolla

Luglio 2026

Il 23 giugno 2026 il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) di EMA ha adottato un parere positivo per una nuova indicazione terapeutica del farmaco Datroway (datopotamab deruxtecan). L'estensione riguarda l'impiego di Datroway per il trattamento di prima linea dei pazienti adulti con carcinoma mammario triplo negativo non resecabile o metastatico non candidati a terapia con inibitori di PD-1/PDL-1.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Datopotamab deruxtecan è un anticorpo-farmaco coniugato diretto contro la glicoproteina TROP2, espressa sulla superficie di diverse cellule tumorali, incluse quelle del carcinoma mammario. Il farmaco è costituito da un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato anti-TROP2 legato, tramite un *linker* tetrapeptidico scindibile, a deruxtecan (Dxd), un inibitore della topoisomerasi I. Il coniugato risulta stabile nel plasma e si lega selettivamente a TROP2 espressa sulla superficie di alcune cellule tumorali. A seguito del legame con il bersaglio, datopotamab deruxtecan viene internalizzato all'interno delle cellule tumorali, dove il rilascio di DXd determina danno al DNA mediante inibizione della topoisomerasi I e induce morte cellulare per apoptosi. Datopotamab deruxtecan può inoltre esercitare attività citotossica indiretta, come evidenziato in vitro, attraverso meccanismi di citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (*Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity*, ADCC), fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente (*Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis*, ADCP) e mediante l'effetto citotossico *bystander* di DXd, rivolto sia alle cellule tumorali che esprimono TROP2 sia alle cellule adiacenti [1].

Il medicinale è già autorizzato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella positivo al recettore ormonale (*hormone receptor*, HR), HER2-negativo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto una terapia endocrina e almeno una linea di chemioterapia nella malattia avanzata.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il carcinoma mammario triplo negativo (*triple-negative breast cancer*, TNBC) rappresenta circa il 15% di tutti i casi di carcinoma mammario [2]. Il TNBC viene diagnosticato più frequentemente nelle donne giovani e in premenopausa e mostra una maggiore prevalenza nelle donne di etnia nera e ispanica [2,3]. A differenza di altri sottotipi di carcinoma mammario, che possono esprimere i recettori per gli estrogeni, i recettori per il progesterone o presentare sovraespressione/amplificazione di *HER2*, il TNBC risulta negativo per tutti e tre questi marcatori. Tale profilo biologico, unitamente al comportamento clinico aggressivo, rende il TNBC particolarmente complesso da trattare, con una sopravvivenza globale mediana di circa 12-18 mesi e una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi pari a circa il 15% [4].

Nei pazienti con malattia metastatica e tumori che esprimono PD-L1, l'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia ha determinato un miglioramento degli esiti clinici nel trattamento di prima linea [5]. Tuttavia, diversi pazienti non sono candidabili all'immunoterapia a causa di una bassa espressione di PD-L1 ed in questo caso l'approccio terapeutico si basa sulla sola chemioterapia [6]. Recentemente, un altro anticorpo monoclonale umanizzato coniugato, sacituzumab govitecan (Trodelvy), già approvato per gli adulti con TNBC che hanno ricevuto due o più linee di terapia sistemica, ha ricevuto un'estensione di indicazione da EMA per l'uso in prima linea [7]. Esclusivamente in pazienti TNBC che presentano mutazioni germinali nei geni *BRCA1* o *BRCA2*, sono disponibili anche gli inibitori PARP, come olaparib e talazoparib, che bloccano la proteina PARP impedendo la riparazione del DNA tumorale e portando le cellule tumorali alla morte [8].

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della nuova indicazione

Il parere positivo del CHMP si è basato principalmente sui risultati dello studio TROPION-Breast02 (NCT05374512), un *trial* di fase III, randomizzato, in aperto, disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di datopotamab deruxtecan rispetto alla chemioterapia a scelta dello sperimentatore in pazienti affetti da TNBC localmente recidivato non operabile o metastatico, non precedentemente trattati per la malattia avanzata e per le quali l'immunoterapia non rappresentava un'opzione terapeutica. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere datopotamab deruxtecan alla dose di 6 mg/kg per via endovenosa ogni 3 settimane oppure una chemioterapia scelta dallo sperimentatore. La randomizzazione è stata stratificata in base all'area geografica, all'intervallo libero da malattia e allo stato di espressione di PD-L1. Gli *endpoint* primari dello studio erano la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS), valutata mediante revisione centrale indipendente in cieco secondo i criteri RECIST v1.1, e la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS).

Nel periodo compreso tra il 16 maggio 2022 e l'11 giugno 2024 sono stati arruolati 644 pazienti (642 di sesso femminile), di cui 323 assegnati al trattamento con datopotamab deruxtecan e 321 alla chemioterapia. Il trattamento con datopotamab deruxtecan ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della PFS rispetto alla chemioterapia, con una mediana pari a 10.8 mesi rispetto a 5.6 mesi nel braccio di controllo. Tale risultato corrisponde a una riduzione del rischio di progressione o morte del 43%. Anche la OS è risultata significativamente superiore nel braccio trattato con datopotamab deruxtecan, con una mediana di 23.7 mesi rispetto a 18.7 mesi osservati con la chemioterapia.

Il profilo di sicurezza è risultato coerente con quanto già noto per datopotamab deruxtecan. Gli eventi avversi correlati al trattamento di grado pari o superiore a 3 sono stati riportati nel 33% dei pazienti trattati con datopotamab deruxtecan e nel 29% di quelli trattati con chemioterapia. L'interruzione del trattamento a causa di eventi avversi correlati è stata osservata nel 4% dei pazienti nel braccio datopotamab deruxtecan e nel 7% dei pazienti nel braccio chemioterapia. Non sono stati riportati decessi correlati al trattamento in nessuno dei due gruppi.

Nel complesso, i risultati dello studio TROPION-Breast02 indicano che datopotamab deruxtecan è associato a un beneficio clinicamente rilevante rispetto alla chemioterapia standard in termini sia di PFS sia di OS, in una popolazione di pazienti con TNBC avanzato per i quali l'immunoterapia non è indicata [9].

Bibliografia

1. [Riassunto delle caratteristiche del prodotto – Datroway](#)
2. O'Reilly D, Sendi MA, Kelly CM. Overview of recent advances in metastatic triple negative breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2021 Mar 24;12(3):164-182. doi: 10.5306/wjco.v12.i3.164. PMID: 33767972; PMCID: PMC7968109.
3. Martínez ME, Gomez SL, Tao L, Cress R, Rodriguez D, Unkart J, Schwab R, Nodora JN, Cook L, Komenaka I, Li C. Contribution of clinical and socioeconomic factors to differences in breast cancer subtype and mortality between Hispanic and non-Hispanic white women. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Nov;166(1):185-193. doi: 10.1007/s10549-017-4389-z. Epub 2017 Jul 11. Erratum in: *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Nov;166(1):195. doi: 10.1007/s10549-017-4455-6. PMID: 28698973; PMCID: PMC5647237.
4. Huppert LA, Gumusay O, Rugo HS. Emerging treatment strategies for metastatic triple-negative breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2022 Apr 7;14:17588359221086916. doi: 10.1177/17588359221086916. PMID: 35422881; PMCID: PMC9003656.

5. Geurts V, Kok M. Immunotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer: Current Paradigm and Future Approaches. *Curr Treat Options Oncol*. 2023 Jun;24(6):628-643. doi: 10.1007/s11864-023-01069-0. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37079257; PMCID: PMC10172210.
6. Riaz F, Gruber JJ, Telli ML. New Treatment Approaches for Triple-Negative Breast Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2025 Jun;45(3):e481154. doi: 10.1200/EDBK-25-481154. Epub 2025 Jun 3. PMID: 40460322.
7. [Union Register of medicinal products for human use - Trodelvy](#) -.
8. Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An Overview of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer. *Target Oncol*. 2021 May;16(3):255-282. doi: 10.1007/s11523-021-00796-4.
9. Dent R, Shao Z, Schmid P, Cortes J, Cescon DW, Saji S, Jung KH, Bachelot T, Wang S, Ramírez EM, Basaran G, Stradella A, Mathiba R, Chen SC, Shen K, Wéber Á, Battelli N, Niikura N, Luo T, Chae YS, Fischbach N, Garbaos G, Patera A, Zhao K, Vuković P, Maxwell MJ, Traina T; TROPION-Breast02 investigators. Datopotamab deruxtecan in patients with untreated, advanced triple-negative breast cancer (TROPION-Breast02): a randomised, open-label, international, phase III trial. *Ann Oncol*. 2026 Apr 3:S0923-7534(26)00130-4. doi: 10.1016/j.annonc.2026.03.008. Epub ahead of print. PMID: 41937088.