



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Enhertu

Estensione dell'indicazione per il trattamento di prima linea del carcinoma mammario HER2-positivo in combinazione con pertuzumab

Autore: Giovanna Casili

Revisore: Raffaella Di Napoli

Agosto 2026

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), nella riunione del 23 luglio 2026, ha espresso parere positivo in merito alla variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco Enhertu (trastuzumab deruxtecan). Tale variazione introduce una nuova indicazione terapeutica che prevede l'impiego in combinazione con pertuzumab per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico, come terapia di prima linea.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo coniugato (*antibody-drug conjugate*, ADC) costituito da un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il recettore HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*), coniugato mediante un *linker* tetrapeptidico scindibile a un derivato della classe degli inibitori della topoisomerasi I (deruxtecan) [1,2]. HER2 è un recettore tirosin-chinasico appartenente alla famiglia dei recettori del fattore di crescita epidermico, sovraespresso in circa il 15–20% dei carcinomi mammari e associato a una maggiore aggressività biologica e a una prognosi sfavorevole. Il meccanismo d'azione di trastuzumab deruxtecan si basa sul legame selettivo dell'anticorpo alle cellule tumorali che esprimono HER2. Dopo l'internalizzazione del complesso recettore-farmaco, il farmaco provoca danni al DNA attraverso l'inibizione della topoisomerasi I, determinando l'arresto del ciclo cellulare e la morte delle cellule neoplastiche. Il farmaco è inoltre in grado di esercitare un effetto "*bystander*", eliminando anche cellule tumorali adiacenti con livelli più bassi di espressione di HER2 [2-4]. L'associazione con pertuzumab, anticorpo monoclonale anti-HER2 che si lega a un epitopo distinto rispetto a trastuzumab deruxtecan, consente un duplice blocco del recettore HER2. Pertuzumab inibisce la dimerizzazione di HER2 con altri membri della famiglia HER, riducendo l'attivazione delle vie di segnalazione coinvolte nella proliferazione e nella sopravvivenza cellulare. La combinazione delle due molecole permette quindi di integrare il blocco della segnalazione mediata da HER2 con il rilascio selettivo del farmaco citotossico all'interno delle cellule tumorali, contribuendo a potenziare l'attività antitumorale.

Il farmaco è già autorizzato in monoterapia per il trattamento di diverse neoplasie HER2-positive, tra cui il carcinoma mammario, il carcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea e il tumore del polmone non a piccole cellule in specifiche popolazioni di pazienti precedentemente trattati. Inoltre, nella riunione di maggio 2026, il CHMP ha espresso parere positivo per l'impiego nei pazienti adulti affetti da tumori solidi HER2-positivi non resecabili o metastatici, precedentemente trattati e per i quali non siano disponibili opzioni terapeutiche soddisfacenti.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il carcinoma mammario HER2-positivo rappresenta circa il 15–20% di tutti i tumori della mammella ed è caratterizzato dall'amplificazione del gene *ERBB2* e/o dalla sovraespressione del recettore HER2. HER2 è un recettore tirosin-chinasico appartenente alla famiglia dei recettori del fattore di crescita epidermico (HER/ErbB), coinvolto nella regolazione della proliferazione, della sopravvivenza e della differenziazione cellulare. La sua iperespressione è associata a un fenotipo tumorale più aggressivo, a una maggiore probabilità di recidiva e a una prognosi sfavorevole [3]. L'introduzione delle terapie mirate anti-HER2 ha profondamente modificato la storia naturale della malattia, determinando un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale sia nelle fasi precoci sia nella malattia avanzata [2]. Nel setting di malattia non resecabile o metastatica, la scelta terapeutica dipende dalle caratteristiche biologiche del tumore, dai trattamenti precedentemente ricevuti, dalle condizioni cliniche del paziente e dall'eventuale presenza di metastasi cerebrali. Per oltre un decennio, lo standard di trattamento di prima linea è stato rappresentato dalla combinazione di trastuzumab, pertuzumab e un taxano, che

ha dimostrato un beneficio significativo in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione rispetto al trattamento con trastuzumab e docetaxel [5]. Nonostante i rilevanti progressi terapeutici, il carcinoma mammario HER2-positivo metastatico rimane una patologia incurabile e la quasi totalità dei pazienti sviluppa progressione di malattia nel corso del tempo. Pertanto, permane un importante bisogno clinico di strategie terapeutiche in grado di migliorare gli esiti clinici già nella prima linea di trattamento, ritardando la progressione della malattia e prolungando la sopravvivenza.

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della nuova indicazione

L'estensione dell'indicazione terapeutica di trastuzumab deruxtecan (Enhertu) in combinazione con pertuzumab per il trattamento di prima linea dei pazienti adulti affetti da carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico si basa sui risultati dello studio clinico di fase III DESTINY-Breast09, sviluppato con l'obiettivo di valutare se l'impiego precoce di un ADC anti-HER2 potesse migliorare gli esiti clinici rispetto allo standard terapeutico costituito dalla combinazione di trastuzumab, pertuzumab e taxano [2,6,7]. DESTINY-Breast09 è uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, condotto in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2-positivo localmente avanzato non resecabile o metastatico, non precedentemente sottoposti a terapia sistemica per la malattia avanzata o metastatica. I pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi di trattamento: trastuzumab deruxtecan in associazione con pertuzumab, trastuzumab deruxtecan in monoterapia e il regime standard costituito da trastuzumab, pertuzumab e un taxano [7,8]. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS).

I risultati hanno evidenziato un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo della PFS nei pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan più pertuzumab rispetto al regime standard. La PFS mediana è risultata pari a 40,7 mesi nel gruppo trattato con trastuzumab deruxtecan più pertuzumab, rispetto a 26,9 mesi nel gruppo trattato con trastuzumab, pertuzumab e taxano, corrispondente a una riduzione del 44% del rischio di progressione della malattia o morte (hazard ratio, HR 0,56; intervallo di confidenza [IC] 95% 0,44–0,71; $P < 0,00001$) [7,8]. Anche il tasso di risposta obiettiva è risultato elevato in entrambi i gruppi, raggiungendo l'85,1% con trastuzumab deruxtecan più pertuzumab rispetto al 78,6% con il regime standard, mentre la durata mediana della risposta è stata rispettivamente di 39,2 e 26,4 mesi [7]. Questi risultati evidenziano un prolungamento significativo del controllo della malattia ottenuto mediante la combinazione contenente trastuzumab deruxtecan rispetto all'attuale approccio basato sulla chemioterapia associata al duplice blocco di HER2.

Per quanto riguarda la sicurezza, il profilo osservato con trastuzumab deruxtecan più pertuzumab è risultato complessivamente coerente con i profili di sicurezza già noti dei singoli trattamenti, senza l'emergere di nuovi segnali di sicurezza inattesi [7,8]. Gli eventi avversi più frequentemente osservati comprendevano principalmente tossicità ematologiche e gastrointestinali, tra cui neutropenia, anemia, nausea e vomito, oltre ad altri eventi già noti per trastuzumab deruxtecan e pertuzumab. La maggior parte degli eventi avversi è risultata gestibile mediante terapia di supporto, modifiche della dose o interruzione temporanea del trattamento, secondo necessità [7].

Particolare rilevanza clinica riveste la malattia polmonare interstiziale (*interstitial lung disease*, ILD) o polmonite, un evento avverso noto e caratteristico del trattamento con trastuzumab deruxtecan. Nello studio DESTINY-Breast09, l'incidenza di ILD o polmonite correlata al trattamento è risultata pari al 12,1% nel gruppo trattato con trastuzumab deruxtecan più pertuzumab, rispetto all'1% osservato nel gruppo trattato con trastuzumab, pertuzumab e taxano; nel gruppo sperimentale sono stati inoltre registrati due eventi fatali correlati a tale tossicità [7,8].

Bibliografia

1. [Riassunto tecnico delle caratteristiche del prodotto - Enhertu® \(trastuzumab deruxtecan\).](#)
2. European Medicines Agency – Enhertu (trastuzumab deruxtecan) EPAR.
3. Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*. 2007;26:6469-6487.
4. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:610-621.
5. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:724-734.
6. Cardoso F, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2024.
7. Cortés J, Hurvitz SA, et al. DESTINY-Breast09: Phase III study of trastuzumab deruxtecan plus pertuzumab versus standard first-line therapy in HER2-positive metastatic breast cancer. ASCO Annual Meeting 2025; dati recepiti nella successiva procedura regolatoria EMA.
8. Tolaney SM, Saura C, Yamashita T, Hurvitz SA, Im SA, Iwata H, et al. Trastuzumab Deruxtecan plus Pertuzumab for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2026 Feb 5;394(6)