



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Trodelvy

Estensione dell'indicazione, in associazione con pembrolizumab, per il trattamento di prima linea del carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico

Autore: Andrea Abate

Revisore: Rossana Roncato

Agosto 2026

Il 23 luglio 2026 il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha adottato un parere positivo per una nuova indicazione terapeutica del farmaco Trodelvy (sacituzumab govitecan). L’estensione riguarda l’impiego in associazione con pembrolizumab per il trattamento del carcinoma mammario triplo negativo localmente avanzato non resecabile o metastatico, in pazienti non precedentemente trattati con terapia sistemica per la malattia metastatica e i cui tumori esprimono PD-L1 con un *Combined Positive Score (CPS)* ≥ 10 .

Descrizione del farmaco e meccanismo d’azione

Sacituzumab govitecan è un anticorpo-farmaco coniugato (*antibody-drug conjugate*, ADC) diretto contro Trop-2, una glicoproteina di superficie espressa in numerosi tipi di cellule tumorali, incluse quelle del carcinoma mammario. Il farmaco è costituito da un anticorpo monoclonale umanizzato anti-Trop-2 coniugato, mediante un linker idrolizzabile, a SN-38, metabolita attivo dell’irinotecan e potente inibitore della topoisomerasi I. Dopo il legame dell’anticorpo a Trop-2 sulla superficie della cellula tumorale, il complesso viene internalizzato e SN-38 viene rilasciato all’interno della cellula. SN-38 inibisce la topoisomerasi I, interferendo con i processi di replicazione del DNA e determinando danno al DNA, con conseguente morte della cellula tumorale [1].

Il medicinale è già autorizzato nell’Unione Europea, in monoterapia, per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario triplo negativo (*Triple-Negative Breast Cancer*, TNBC) localmente avanzato non resecabile o metastatico, non precedentemente trattati con terapia sistemica per la malattia metastatica e non candidabili a terapia con inibitori di PD-1/PD-L1, nonché nei pazienti con TNBC non resecabile o metastatico già sottoposti ad almeno due precedenti terapie sistemiche, di cui almeno una per malattia avanzata. È inoltre autorizzato nel carcinoma mammario HR-positivo/HER2-negativo non resecabile o metastatico, dopo terapia endocrina e almeno due ulteriori terapie sistemiche per malattia avanzata [1].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il TNBC rappresenta circa il 15% di tutti i carcinomi mammari [2] ed è diagnosticato più frequentemente nelle donne giovani e in premenopausa, con una maggiore prevalenza nelle donne di etnia nera e ispanica [2,3]. A differenza di altri sottotipi di carcinoma mammario, il TNBC è caratterizzato dall’assenza di espressione dei recettori per gli estrogeni e per il progesterone e dalla mancata sovraespressione o amplificazione di HER2. Queste caratteristiche biologiche, associate a un comportamento clinico particolarmente aggressivo e a opzioni terapeutiche più limitate, rendono il TNBC una patologia complessa da trattare. Nella malattia avanzata, la prognosi rimane sfavorevole, con una sopravvivenza globale mediana di circa 12-18 mesi e una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di circa il 15% [4].

Nel *setting* metastatico, la scelta del trattamento dipende da diversi fattori clinici e biomolecolari, tra cui l’espressione di PD-L1. Nei pazienti con tumori PD-L1-positivi, l’introduzione dell’immunoterapia in associazione alla chemioterapia ha consentito di migliorare gli esiti clinici nel trattamento di prima linea [5]. Nei pazienti non candidabili a immunoterapia, la chemioterapia ha rappresentato storicamente una delle principali opzioni terapeutiche.

Pochi mesi fa, Trodelvy era già stato oggetto di un’estensione dell’indicazione, con l’introduzione di una seconda indicazione in monoterapia nel TNBC, per il trattamento di pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile o metastatica, non precedentemente trattati con terapia sistemica per la malattia metastatica e non candidabili a terapia con inibitori di PD-1/PD-L1 [1, 6].

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della nuova indicazione

Il parere positivo del CHMP si basa principalmente sui risultati dello studio ASCENT-04/KEYNOTE-D19 (NCT05382286), un *trial* di fase III, randomizzato, in aperto, disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di sacituzumab govitecan in associazione a pembrolizumab rispetto alla chemioterapia in associazione a pembrolizumab in pazienti affetti da TNBC localmente avanzato non resecabile o metastatico, non precedentemente trattate con terapia sistemica per la malattia metastatica e con tumori che esprimono PD-L1 con un CPS ≥ 10 .

Le 443 pazienti arruolate sono state randomizzate in rapporto 1:1 a ricevere sacituzumab govitecan (n=221) alla dose di 10 mg/kg per via endovenosa nei giorni 1 e 8 di ciascun ciclo di 21 giorni, in associazione a pembrolizumab 200 mg per via endovenosa al giorno 1 di ciascun ciclo, oppure chemioterapia a scelta dello sperimentatore (n=222) in associazione a pembrolizumab. Il trattamento è proseguito fino alla progressione della malattia, confermata mediante revisione centrale indipendente in cieco, o alla comparsa di tossicità inaccettabile, mentre pembrolizumab è stato somministrato per un massimo di 35 cicli. Alle pazienti randomizzate al braccio di chemioterapia era consentito, nell'ambito dello studio, il passaggio a sacituzumab govitecan in caso di progressione di malattia.

L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS), valutata mediante revisione centrale indipendente in cieco secondo i criteri RECIST v1.1. Gli endpoint secondari comprendevano, tra gli altri, la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS), il tasso di risposta obiettiva (*objective response rate*, ORR), la durata della risposta (*duration of response*, DOR) e la sicurezza.

Il trattamento con sacituzumab govitecan in associazione a pembrolizumab ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della PFS rispetto alla chemioterapia più pembrolizumab, con una PFS mediana di 11,2 mesi rispetto a 7,8 mesi. Tale risultato corrisponde a una riduzione del 35% del rischio di progressione di malattia o morte. Sebbene i dati fossero ancora immaturi al momento dell'analisi, è stata osservata una tendenza precoce favorevole al miglioramento dell'OS.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli eventi avversi emergenti dal trattamento di grado ≥ 3 più frequentemente osservati, con un'incidenza $\geq 10\%$, sono stati neutropenia (43%) e diarrea (10%) nel braccio sacituzumab govitecan più pembrolizumab, e neutropenia (45%), anemia (16%) e trombocitopenia (14%) nel braccio chemioterapia più pembrolizumab.

Nel complesso, i risultati dello studio ASCENT-04/KEYNOTE-D19 indicano che, nelle pazienti con TNBC localmente avanzato non resecabile o metastatico, non precedentemente trattate con terapia sistemica per la malattia metastatica e con tumori PD-L1 positivi con un CPS ≥ 10 , sacituzumab govitecan in associazione a pembrolizumab determina un beneficio clinicamente rilevante rispetto alla chemioterapia associata a pembrolizumab, con un miglioramento significativo della PFS e senza evidenziare nuovi segnali di sicurezza per sacituzumab govitecan o pembrolizumab [7].

Bibliografia

1. [Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Trodelvy](#) -
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. European Medicines Agency (EMA). *Trodelvy – opinion on variation to marketing authorisation.* 23 luglio 2026.
7. Tolaney SM, de Azambuja E, Kalinsky K, Loi S, Kim SB, Yam C, Rapoport B, Im SA, Pistilli B, Mchayleh W, Cescon DW, Watanabe J, Bañuelas MAL, Freitas-Junior R, Salvador Bofill J, Afshari M, Gary D, Wang L, Lai C, Schmid P; ASCENT-04/KEYNOTE-D19 Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan plus Pembrolizumab for Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2026 Jan 22;394(4):354-366. doi: 10.1056/NEJMoa2508959. PMID: 41564397.