SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Enhertu

Estensione di indicazione per il trattamento adiuvante del carcinoma mammario HER2-positivo

Autore: Andrea Abate
Revisore: Valerio Liguori

Ottobre 2026

Il 17 settembre 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha espresso parere positivo per l'estensione dell'indicazione terapeutica di Enhertu (trastuzumab deruxtecan) in monoterapia per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2-positivo resecato che presentano malattia invasiva residua dopo trattamento neoadiuvante a base di taxani e terapie anti-HER2.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo-farmaco coniugato (*antibody-drug conjugate*, ADC) diretto contro HER2, un recettore transmembrana tirosin-chinasico appartenente alla famiglia dei recettori del fattore di crescita epidermico, espresso fisiologicamente in diversi tessuti e sovraespresso e/o amplificato in una quota di tumori mammari [1]. Il farmaco è costituito da un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato anti-HER2, coniugato mediante un linker tetrapeptidico scindibile a deruxtecan (DXd), un inibitore della topoisomerasi I. In seguito al legame con HER2, il complesso trastuzumab deruxtecan viene internalizzato dalla cellula tumorale e il linker viene scisso a livello intracellulare, consentendo il rilascio del metabolita citotossico DXd, con conseguente danno al DNA e induzione della morte cellulare per apoptosi [2].

Prima dell'estensione dell'indicazione, trastuzumab deruxtecan era già autorizzato nell'Unione Europea per diverse indicazioni, comprendenti il carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico, dopo uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2, carcinoma mammario HER2-*low* o HER2-*ultralow* non resecabile o metastatico, carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer,* NSCLC) avanzato con mutazione attivante di HER2, adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo avanzato e altri tumori solidi HER2-positivi non resecabili o metastatici, in specifici setting dopo precedenti linee di trattamento [2].

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il carcinoma mammario HER2-positivo è caratterizzato dalla sovraespressione della proteina HER2 e/o dall'amplificazione del gene *ERBB2* e rappresenta circa il 15–20% dei carcinomi mammari invasivi. La presenza di alterazioni di HER2 è associata a un fenotipo tumorale più aggressivo, a un maggiore rischio di recidiva e, di conseguenza, a una prognosi sfavorevole [3]. Nei pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo in fase precoce ad alto rischio, il trattamento può prevedere una terapia sistemica neoadiuvante a base di chemioterapia e terapia anti-HER2, seguita dall'intervento chirurgico [4]. La presenza di malattia invasiva residua nella mammella e/o nei linfonodi al termine del trattamento neoadiuvante è associata a un maggiore rischio di recidiva rispetto al conseguimento di una risposta patologica completa [5]. In questo setting, trastuzumab emtansine (T-DM1) rappresenta il trattamento adiuvante di riferimento per i pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo in fase precoce dopo terapia neoadiuvante a base di chemioterapia e terapia anti-HER2 [6]. L'estensione dell'indicazione di trastuzumab deruxtecan amplia le opzioni terapeutiche disponibili nel setting adiuvante per i pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo e malattia invasiva residua.

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della nuova indicazione

Il parere favorevole del CHMP per l'estensione dell'indicazione di trastuzumab deruxtecan si basa principalmente sui risultati dello studio internazionale di fase III, randomizzato e in aperto DESTINY-Breast05 (NCT04622319), che ha confrontato trastuzumab deruxtecan (T-DXd) alla dose di 5,4 mg/kg con trastuzumab emtansine (T-DM1) alla dose di 3,6 mg/kg, entrambi somministrati il giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni. Lo studio ha incluso 1.635 pazienti adulti con carcinoma mammario

HER2-positivo precoce ad alto rischio e malattia invasiva residua dopo terapia neoadiuvante, randomizzati a ricevere T-DXd (n = 818) o T-DM1 (n = 817) [7]. L'*endpoint* primario era la sopravvivenza libera da malattia invasiva (*invasive disease-free survival*, iDFS). Alla data di cut-off dei dati, la durata mediana del *follow-up* era di circa 30 mesi in entrambi i gruppi. Trastuzumab deruxtecan ha mostrato una riduzione del 53% del rischio di recidiva invasiva o morte rispetto a T-DM1 (HR 0,47; IC 95% 0,34–0,66; p<0,001). La iDFS a 3 anni è risultata pari al 92,4% nel gruppo trattato con T-DXd rispetto all'83,7% nel gruppo trattato con T-DM1 [7]. Sul piano della sicurezza, l'incidenza di malattia polmonare interstiziale (*interstitial lung disease*, ILD) correlata al trattamento e confermata da un comitato indipendente di valutazione è risultata maggiore con T-DXd rispetto a T-DM1 (9,6% vs 1,6%); nel gruppo trattato con T-DXd sono stati inoltre riportati due decessi attribuiti a ILD [7].
Il profilo beneficio-rischio complessivo osservato nello studio ha supportato il parere favorevole del CHMP per l'impiego di trastuzumab deruxtecan nel trattamento adiuvante dei pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo e malattia invasiva residua dopo terapia neoadiuvante.

Bibliografia

1. Atallah NM, et al. HER2 expression in breast cancer: evidence gaps and challenges. NPJ Precis Oncol. 2025 Dec 17;10(1):6. doi: 10.1038/s41698-025-01209-9
2. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Enhertu
3. Marra A, et al. Management of patients with advanced-stage HER2-positive breast cancer: current evidence and future perspectives. Nat Rev Clin Oncol. 2024 Mar;21(3):185-202. doi: 10.1038/s41571-023-00849-9. Epub 2024 Jan 8. Erratum in: Nat Rev Clin Oncol. 2024 Sep;21(9):701. doi: 10.1038/s41571-024-00933-8
4. Korde LA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2021 May 1;39(13):1485-1505. doi: 10.1200/JCO.20.03399. Epub 2021 Jan 28
5. von Minckwitz G, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 Feb 14;380(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017. Epub 2018 Dec 5.
6. Loibl S, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024 Feb;35(2):159-182. doi: 10.1016/j.annonc.2023.11.016. Epub 2023 Dec 13
7. Loibl S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Residual HER2-Positive Early Breast Cancer. N Engl J Med. 2026 Feb 26;394(9):845-857. doi: 10.1056/NEJMoa2514661. Epub 2025 Dec 10. Erratum in: N Engl J Med. 2026 Apr 2;394(13):1352. doi: 10.1056/NEJMx260006