RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enhertu 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di trastuzumab deruxtecan. Dopo la ricostituzione, un flaconcino da 5 mL di soluzione contiene 20 mg/mL di trastuzumab deruxtecan (vedere paragrafo 6.6).

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo farmaco-coniugato (*Antibody-Drug Conjugate*, ADC) che contiene un anticorpo monoclonale (*Monoclonal Antibody,* mAb) IgG1 umanizzato anti-HER2 con la stessa sequenza di aminoacidi di trastuzumab, prodotto da cellule di mammifero (ovaio di criceto cinese), legato in modo covalente a DXd, un derivato di exatecan e un inibitore della topoisomerasi I, tramite un linker scindibile tetrapeptidico. A ciascuna molecola di anticorpo si legano circa 8 molecole di deruxtecan.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino da 100 mg contiene 1,5 mg di polisorbato 80 (E433).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata di colore da bianco a bianco-giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cancro della mammella

Cancro della mammella HER2-positivo

Cancro della mammella in fase precoce
Enhertu in monoterapia è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo resecato che presentano malattia residua invasiva dopo trattamento neoadiuvante a base di taxani e trattamento HER2-mirato (per la selezione dei pazienti sulla base dei biomarcatori, vedere paragrafo 4.2).

Cancro della mammella metastatico
Enhertu in associazione a pertuzumab è indicato per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico (per la selezione dei pazienti sulla base dei biomarcatori, vedere paragrafo 4.2).

Enhertu in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2.

Cancro della mammella HER2-low e HER2-ultralow
Enhertu in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con

- cancro della mammella positivo per i recettori ormonali (HR), HER2-low o HER2-ultralow non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto almeno una terapia endocrina per malattia metastatica e che non sono considerati candidabili alla terapia endocrina quale linea di trattamento successiva (vedere paragrafi 4.2 e 5.1);
- cancro della mammella HER2-low non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante (vedere paragrafo 4.2).

Cancro del polmone non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer,* NSCLC)

Enhertu in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con NSCLC avanzato il cui tumore ha una mutazione attivante di HER2 (ERBB2) e che richiede una terapia sistemica dopo una precedente chemioterapia a base di platino con o senza immunoterapia.

Cancro dello stomaco

Enhertu in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) avanzato HER2-positivo, che hanno ricevuto un precedente regime a base di trastuzumab.

Altri tumori solidi non resecabili o metastatici

Enhertu in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con tumori solidi HER2-positivi (IHC3+) non resecabili o metastatici, che hanno ricevuto un precedente trattamento e che non dispongono di opzioni terapeutiche soddisfacenti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1; per la selezione dei pazienti sulla base dei biomarcatori, vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Enhertu deve essere prescritto da un medico e somministrato sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nell'uso di medicinali antitumorali. Al fine di evitare errori con il medicinale, è importante verificare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il medicinale che si sta preparando e somministrando sia Enhertu (trastuzumab deruxtecan) e non trastuzumab o trastuzumab emtansine.

Enhertu non deve essere sostituito con trastuzumab o trastuzumab emtansine.

Selezione dei pazienti

Cancro della mammella HER2-positivo
I pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan o trastuzumab deruxtecan in associazione a pertuzumab per cancro della mammella devono avere stato tumorale HER2-positivo documentato, definito come punteggio di 3 + mediante esame immunoistochimico (IHC) o rapporto ≥ 2,0 mediante ibridazione *in situ* (ISH) o ibridazione *in situ* fluorescente (FISH), valutato con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE. Qualora non fosse disponibile un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE, lo stato HER2 deve essere valutato con un test validato alternativo.

Cancro della mammella HER2-low o HER2-ultralow
I pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan devono avere stato tumorale HER2-low documentato, definito come punteggio di IHC 1+ o IHC 2+/ISH-, o stato tumorale HER2-ultralow, descritto come

IHC 0 con presenza di colorazione di membrana (IHC > 0 < 1+), valutato con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE. Qualora non fosse disponibile un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE, lo stato HER2 deve essere valutato con un test validato alternativo (vedere paragrafo 5.1).

Cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC)
I pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan per NSCLC avanzato devono avere una mutazione attivante di *HER2 (ERBB2)* rilevata con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE. Qualora non fosse disponibile un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE, lo stato della mutazione di *HER2* deve essere valutato con un test validato alternativo.

Cancro dello stomaco
I pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan per il cancro dello stomaco o della giunzione gastroesofagea devono avere uno stato tumorale HER2-positivo documentato, definito come punteggio di 3 + mediante esame immunoistochimico (IHC) o rapporto ≥ 2 mediante ibridazione *in situ* (ISH) o ibridazione *in situ* fluorescente (FISH), valutato con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE. Qualora non fosse disponibile un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE, lo stato HER2 deve essere valutato con un test validato alternativo.

Altri tumori solidi non resecabili o metastatici
I pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan per i tumori solidi devono avere uno stato tumorale HER2-positivo (IHC3+) documentato, valutato con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE. Qualora non fosse disponibile un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE, lo stato HER2 deve essere valutato con un test validato alternativo.

Posologia

Tabella 1: Posologia Raccomandata

Indicazione	**Posologia raccomandata di Enhertu**	**Durata della Terapia**
Monoterapia		
Cancro della mammella in fase precoce – Post terapia neoadiuvante	5,4 mg/kg di peso corporeo somministrata come infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane (ciclo di 21 giorni)	14 cicli a meno di recidiva della malattia o di comparsa di tossicità inaccettabile
Cancro della mammella metastatico, NSCLC e altri tumori solidi non resecabili o metastatici	5,4 mg/kg di peso corporeo somministrata come infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane (ciclo di 21 giorni)	Fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile
Cancro dello stomaco	6,4 mg/kg di peso corporeo somministrata come infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane (ciclo di 21 giorni)	Fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile
Trattamento combinato		
Cancro della mammella metastatico	5,4 mg/kg di peso corporeo somministrata come infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane (ciclo di 21 giorni), a distanza di circa 30 minuti tra le infusioni: • Ciclo 1, Giorno 1: Somministrare 5,4 mg/kg di Enhertu seguiti da un'infusione endovenosa separata di pertuzumab da 840 mg.	Fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile

Indicazione	Posologia raccomandata di Enhertu	Durata della Terapia
	• Cicli successivi, Giorno 1: Somministrare 5,4 mg/kg di Enhertu seguiti da un'infusione endovenosa separata di pertuzumab da 420 mg	

La dose iniziale deve essere somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 90 minuti. Se l'infusione precedente è stata ben tollerata, le dosi successive di Enhertu possono essere somministrate come infusioni della durata di 30 minuti.

Se il paziente sviluppa sintomi correlati all'infusione, la velocità di infusione di Enhertu deve essere diminuita o l'infusione deve essere sospesa (vedere paragrafo 4.8). Enhertu deve essere interrotto definitivamente in caso di reazioni severe legate all'infusione.

Premedicazione

Enhertu è emetogeno (vedere paragrafo 4.8), che comprende nausea e/o vomito ritardati. Prima di ogni dose di Enhertu, i pazienti devono essere sottoposti a terapia preventiva con un regime di associazione basato su due o tre medicinali (ad es. desametasone con un antagonista del recettore 5-HT3 e/o un antagonista del recettore NK1, nonché altri medicinali come indicato) per la prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia.

Modifiche della dose

La gestione delle reazioni avverse può richiedere la sospensione temporanea, la riduzione della dose o l'interruzione definitiva del trattamento con Enhertu, secondo le linee guida riportate nelle Tabelle 2 e 3.

La dose di Enhertu non deve essere nuovamente aumentata dopo una precedente riduzione.

Enhertu in associazione a pertuzumab
In caso di sospensione, modifica o interruzione di Enhertu, fare riferimento alla Tabella 2. Le modifiche della dose di pertuzumab devono essere gestite in accordo al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di pertuzumab. Pertuzumab non deve essere somministrato come agente singolo.

Tabella 2. Schema di riduzione della dose

Schema di riduzione della dose	Cancro della mammella, NSCLC e altri tumori solidi	Cancro dello stomaco
Dose iniziale raccomandata	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Prima riduzione della dose	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Seconda riduzione della dose	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Necessità di un'ulteriore riduzione della dose	Interrompere definitivamente il trattamento	Interrompere definitivamente il trattamento

Tabella 3. Modifiche della dose per reazioni avverse

Reazione avversa	Severità		Modifica del trattamento
Malattia polmonare interstiziale (*Interstitial Lung Disease*, ILD)/polmonite *(per polmonite correlata a radioterapia vedere sotto)*	ILD/polmonite asintomatiche (grado 1)		Sospendere Enhertu fino a risoluzione a grado 0, poi: • in caso di risoluzione entro 28 giorni dalla data di insorgenza, mantenere la dose; • in caso di risoluzione dopo più di 28 giorni dalla data di insorgenza, ridurre la dose di un livello (vedere Tabella 2); • considerare la possibilità di trattamento con corticosteroidi non appena si sospetta ILD/polmonite (vedere paragrafo 4.4).
	ILD/polmonite sintomatiche (grado 2 o superiore)		• Interrompere definitivamente Enhertu. • Avviare prontamente un trattamento con corticosteroidi non appena si sospetta ILD/polmonite (vedere paragrafo 4.4).
Neutropenia	Grado 3 (meno di 1,0-0,5 × 10^9/L)		• Sospendere Enhertu fino a risoluzione a grado 2 o inferiore, poi mantenere la dose.
	Grado 4 (meno di 0,5 × 10^9/L)		• Sospendere Enhertu fino a risoluzione a grado 2 o inferiore. • Ridurre la dose di un livello (vedere Tabella 2).
Neutropenia febbrile	Conta assoluta dei neutrofili inferiore a 1,0 × 10^9/L e temperatura superiore a 38,3 °C, o temperatura di 38 °C o superiore che persiste per più di un'ora.		• Sospendere Enhertu fino a risoluzione. • Ridurre la dose di un livello (vedere Tabella 2).
Disfunzione del ventricolo sinistro (LVD)	Frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) superiore al 45% e diminuzione assoluta rispetto al basale compresa tra il 10% e il 20%		• Continuare il trattamento con Enhertu.
	LVEF dal 40% al 45%	E diminuzione assoluta rispetto al basale inferiore al 10%	• Continuare il trattamento con Enhertu. • Ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane.
		E diminuzione assoluta rispetto al basale compresa tra il 10% e il 20%	• Sospendere Enhertu. • Ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane. • In caso di mancato ritorno della LVEF entro il 10% rispetto al basale, interrompere definitivamente Enhertu. • In caso di ritorno della LVEF entro il 10% rispetto al basale, riprendere il trattamento con Enhertu alla stessa dose.

Reazione avversa	Severità	Modifica del trattamento
	LVEF inferiore al 40% o diminuzione assoluta rispetto al basale superiore al 20%	• Sospendere Enhertu. • Ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane. • In caso di conferma di LVEF inferiore al 40% o di diminuzione assoluta rispetto al basale superiore al 20%, interrompere definitivamente Enhertu.
	Insufficienza cardiaca congestizia (CHF) sintomatica	• Interrompere definitivamente Enhertu.
Modifiche della dose per polmonite correlata a radioterapia nell'ambito del cancro della mammella in fase precoce post trattamento neoadiuvante		
Polmonite correlata a radioterapia dopo radioterapia (RT) adiuvante sequenziale o concomitante.	Grado 1 (asintomatica)	• Continuare il trattamento con Enhertu
	Grado 2 (sintomatica)	• Interrompere Enhertu fino al recupero al basale o Grado ≤ 1. • Gestione secondo la normale pratica clinica.
	Grado 3 o 4 (sintomatica, severa o pericolosa per la vita)	• Interrompere definitivamente Enhertu. • Gestione secondo la normale pratica clinica.

I gradi di tossicità sono conformi ai criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute versione 5.0 (NCI-CTCAE v.5.0).

Dose dimenticata o assunta in ritardo

Se si dimentica o si assume in ritardo una dose programmata, la dose deve essere somministrata non appena possibile senza attendere il ciclo successivo previsto. Lo schema di somministrazione deve essere aggiustato per mantenere un intervallo di 3 settimane tra le dosi. L'infusione deve essere somministrata alla dose e alla velocità tollerate dal paziente nell'infusione più recente.

Popolazioni speciali

Anziani
Non è richiesto un aggiustamento della dose di Enhertu nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Sono disponibili dati limitati nei pazienti di età ≥ 75 anni.

Compromissione renale
Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina [CLcr] ≥ 60 e < 90 mL/min) o moderata (CLcr ≥ 30 e < 60 mL/min) (vedere paragrafo 5.2). Non è possibile determinare la potenziale necessità di un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale severa o nefropatia in stadio terminale, poiché la compromissione renale severa era un criterio di esclusione negli studi clinici. Nei pazienti con compromissione renale moderata è stata osservata un'incidenza più elevata di ILD/polmonite di grado 1 e 2 che ha comportato un aumento di interruzioni definitive della terapia. Nei pazienti con compromissione renale moderata al basale che hanno ricevuto Enhertu 6,4 mg/kg è stata osservata un'incidenza più elevata di gravi reazioni avverse rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I pazienti con compromissione renale moderata o severa devono essere attentamente monitorati per reazioni avverse comprese ILD/polmonite (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica
Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con bilirubina totale ≤ 1,5 volte il limite superiore della norma (ULN), indipendentemente dal livello di aspartato transaminasi (AST). Non è

possibile determinare la potenziale necessità di un aggiustamento della dose nei pazienti con bilirubina totale > 1,5 volte l'ULN, indipendentemente dal livello di AST, a causa di dati limitati; pertanto, tali pazienti devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Enhertu nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Enhertu è per uso endovenoso. Deve essere ricostituito e diluito da un operatore sanitario e somministrato come infusione endovenosa. Enhertu non deve essere somministrato come iniezione endovenosa rapida o in bolo.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Al fine di evitare errori con il medicinale, è importante verificare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il medicinale che si sta preparando e somministrando sia Enhertu (trastuzumab deruxtecan) e non trastuzumab o trastuzumab emtansine.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Malattia polmonare interstiziale/polmonite

Con Enhertu da solo o in associazione a pertuzumab sono stati segnalati casi di malattia polmonare interstiziale (ILD) e/o polmonite (vedere paragrafo 4.8). Sono stati osservati casi con esito fatale. I pazienti devono essere avvisati di segnalare immediatamente tosse, dispnea, febbre e/o l'insorgenza o il peggioramento di sintomi respiratori. I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di ILD/polmonite. Evidenze di ILD/polmonite devono essere oggetto di accertamenti immediati. I pazienti con sospetta ILD/polmonite devono essere valutati mediante esame radiografico, preferibilmente con tomografia computerizzata (TC). Si deve considerare la possibilità di consultare uno pneumologo. Per ILD/polmonite asintomatiche (grado 1), considerare il trattamento con corticosteroidi (ad es. ≥ 0,5 mg/kg/die di prednisolone o equivalente). Enhertu deve essere sospeso fino al recupero a grado 0 e può essere ripreso secondo le istruzioni contenute nella Tabella 3 (vedere paragrafo 4.2). Per ILD/polmonite sintomatiche (grado 2 o superiore), iniziare prontamente il trattamento con corticosteroidi (ad es. ≥ 1 mg/kg/die di prednisolone o equivalente) e continuare per almeno 14 giorni, quindi procedere alla riduzione graduale per almeno 4 settimane. Enhertu deve essere interrotto definitivamente nei pazienti con diagnosi di ILD/polmonite sintomatiche (grado 2 o superiore) (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con anamnesi positiva per ILD/polmonite o i pazienti con compromissione renale moderata o severa possono essere a maggior rischio di sviluppare ILD/polmonite e devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.2). Sono stati osservati casi fatali di infezione polmonare, compresi due casi confermati come ILD.

Neutropenia

Negli studi clinici condotti con Enhertu o Enhertu in associazione a pertuzumab sono stati segnalati casi di neutropenia con esito fatale, inclusa neutropenia febbrile. Deve essere monitorata la conta

ematica prima di iniziare il trattamento con Enhertu, prima di ogni dose e quando clinicamente indicato. In base alla severità della neutropenia, può essere necessario interrompere il trattamento o ridurre la dose di Enhertu (vedere paragrafo 4.2).

Disfunzione del ventricolo sinistro

Con le terapie anti-HER2 è stata osservata disfunzione del ventricolo sinistro (LVD).
Prima di iniziare Enhertu o Enhertu in associazione a pertuzumab e a intervalli regolari durante il trattamento, come clinicamente indicato, devono essere eseguiti i test standard della funzionalità cardiaca (ecocardiogramma o angiocardioscintigrafia all'equilibrio [*multigated acquisition scanning*], MUGA) per la valutazione della LVEF. La LVD deve essere gestita mediante sospensione del trattamento. In caso di LVEF inferiore al 40% o diminuzione assoluta rispetto al basale superiore al 20%, Enhertu deve essere interrotto definitivamente. Enhertu deve essere interrotto definitivamente nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (CHF) sintomatica (vedere Tabella 3 al paragrafo 4.2).

Tossicità embriofetale

Enhertu può causare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Nelle segnalazioni post-marketing, l'uso di trastuzumab, un antagonista del recettore HER2, durante la gravidanza ha provocato casi di oligoidramnios, manifestatisi come ipoplasia polmonare fatale, anomalie scheletriche e morte neonatale. Sulla base delle evidenze negli animali e del suo meccanismo d'azione, anche il componente inibitore della topoisomerasi I di Enhertu, DXd, può causare danno embriofetale in caso di somministrazione a donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Nelle donne in età fertile deve essere verificato lo stato di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Enhertu. La paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto. Le donne in età fertile devono essere avvisate di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 7 mesi dopo l'ultima dose di Enhertu. I pazienti con partner femminili in età fertile devono essere avvisati di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Enhertu e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Enhertu (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti con compromissione epatica moderata o severa

I dati sono limitati nei pazienti con compromissione epatica moderata e sono assenti nei pazienti con compromissione epatica severa. Poiché le principali vie di eliminazione dell'inibitore della topoisomerasi I, DXd, sono il metabolismo e l'escrezione biliare, Enhertu deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata e severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Efficacia in altri tumori solidi non resecabili o metastatici

L'efficacia di Enhertu in altri tumori solidi HER2-positivi (IHC3+) non resecabili o metastatici è stata stabilita in studi che hanno incluso pazienti adulti (N = 192). Gli effetti favorevoli di Enhertu in questa indicazione sono stati dimostrati sulla base del tasso di risposta obiettiva e della durata della risposta nei diversi tipi di tumore. L'effetto può essere quantitativamente diverso a seconda del tipo di tumore (vedere paragrafo 5.1). Per questi motivi, Enhertu deve essere usato solo nel caso in cui non vi siano opzioni terapeutiche per le quali sia stato accertato un beneficio clinico, oppure qualora tali opzioni terapeutiche fossero state esaurite (ossia in assenza di opzioni terapeutiche soddisfacenti).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante con ritonavir, un inibitore di OATP1B, CYP3A e P-gp, o con itraconazolo, un forte inibitore del CYP3A e della P-gp, non ha determinato un aumento clinicamente significativo (circa 10-20%) delle esposizioni a trastuzumab deruxtecan o all'inibitore della topoisomerasi I, DXd, rilasciato. Non è richiesto un aggiustamento della dose durante la somministrazione concomitante di trastuzumab deruxtecan con medicinali che sono inibitori del CYP3A o dei trasportatori OATP1B o P-gp (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Lo stato di gravidanza delle donne in età fertile deve essere verificato prima di iniziare il trattamento con Enhertu.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Enhertu e per almeno 7 mesi dopo l'ultima dose.

Gli uomini con partner femminili in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Enhertu e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Enhertu in donne in gravidanza non esistono. Tuttavia, trastuzumab, un antagonista del recettore HER2, può causare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Nelle segnalazioni post-marketing, l'uso di trastuzumab durante la gravidanza ha provocato casi di oligoidramnios, alcuni dei quali manifestatisi come ipoplasia polmonare fatale, anomalie scheletriche e morte neonatale. Sulla base delle evidenze negli animali e del suo meccanismo d'azione, è prevedibile che il componente inibitore della topoisomerasi I di Enhertu, DXd, causi danno embriofetale in caso di somministrazione a donne in gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di Enhertu in donne in gravidanza non è raccomandata e le pazienti devono essere informate dei potenziali rischi per il feto prima di iniziare una gravidanza. Le donne che iniziano una gravidanza devono contattare immediatamente il medico. Se una donna inizia una gravidanza durante il trattamento con Enhertu o nei 7 mesi successivi all'ultima dose di Enhertu, si raccomanda un attento monitoraggio.

Allattamento

Non è noto se trastuzumab deruxtecan sia escreto nel latte materno. L'IgG umana è secreta nel latte materno e il potenziale di assorbimento e di gravi reazioni avverse per il lattante è sconosciuto. Pertanto, le donne non devono allattare con latte materno durante il trattamento con Enhertu o per 7 mesi dopo l'ultima dose. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e/o il beneficio della terapia con Enhertu per la donna.

Fertilità

Non sono stati condotti studi dedicati sulla fertilità con trastuzumab deruxtecan. Sulla base dei risultati derivati dagli studi di tossicità negli animali, Enhertu può compromettere la funzione riproduttiva e la fertilità nei maschi. Non è noto se trastuzumab deruxtecan o suoi metaboliti si rilevino nel liquido seminale. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti di sesso maschile devono essere avvisati di richiedere una consulenza sulla conservazione dello sperma. I pazienti di sesso maschile non devono congelare o donare lo sperma per il tutto il periodo di trattamento e per almeno 4 mesi dopo la dose finale di Enhertu.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Enhertu può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di usare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari nel caso in cui si manifestino stanchezza, cefalea o capogiro durante il trattamento con Enhertu (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Enhertu in monoterapia

Enhertu 5,4 mg/kg
La popolazione di sicurezza aggregata è stata valutata in relazione ai pazienti che negli studi clinici hanno ricevuto almeno una dose di Enhertu 5,4 mg/kg (n = 4 146) in diversi tipi di tumore. La durata mediana del trattamento in questa popolazione aggregata è stata di 9,7 mesi (intervallo: da 0,1 a 76,0 mesi).

Le reazioni avverse più comuni sono state nausea (70,5%), stanchezza (55,5%), neutropenia (37,1%), vomito (35,3%), anemia (33,0%), stipsi (32,9%), alopecia (31,3%), diarrea (28,5%), transaminasi aumentate (27,9%), dolore muscoloscheletrico (27,1%), appetito ridotto (26,7%), leucopenia (23,3%) e trombocitopenia (22,7%).

Le reazioni avverse di grado 3 o 4 più comuni definite secondo i criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE v.5.0) sono state neutropenia (18,7%), anemia (8,2%), stanchezza (7,4%), leucopenia (6,6%), trombocitopenia (5,4%), linfopenia (5,0%), nausea (4,5%), transaminasi aumentate (3,3%), ipokaliemia (3,1%), pancitopenia (2,8%), diarrea (2,1%), vomito (2,0%), appetito ridotto (1,4%), ed infezione polmonare (1,2%). Reazioni avverse di grado 5 si sono verificate nello 0,9% dei pazienti, tra queste è compresa l'ILD/polmonite (0,8%).

Sospensioni della dose a causa di reazioni avverse si sono verificate nel 34,5% dei pazienti trattati con Enhertu. Le reazioni avverse più frequenti associate a sospensione della dose sono state neutropenia (12,7%), ILD/polmonite (5,0%), stanchezza (4,2%), anemia (3,9%), leucopenia (3,6%), infezione delle vie respiratorie superiori (3,6%), trombocitopenia (2,9%) e infezione polmonare (2,1%). Riduzioni della dose si sono verificate nel 20,9% dei pazienti trattati con Enhertu. Le reazioni avverse più frequenti associate a riduzione della dose sono state stanchezza (5,6%), nausea (4,9%), neutropenia (3,3%) e trombocitopenia (2,3%). L'interruzione definitiva della terapia a causa di una reazione avversa si è verificata nel 11,6% dei pazienti trattati con Enhertu. La reazione avversa più frequente associata a interruzione definitiva del trattamento è stata l'ILD/polmonite (9,3%).

Enhertu 6,4 mg/kg
La popolazione di sicurezza aggregata è stata valutata in relazione ai pazienti che negli studi clinici hanno ricevuto almeno una dose di Enhertu 6,4 mg/kg (n = 1 133) in diversi tipi di tumore. La durata mediana del trattamento in questa popolazione aggregata è stata di 5,1 mesi (intervallo: da 0,4 a 41,0 mesi).

Le reazioni avverse più comuni sono state nausea (64,3%), stanchezza (57,3%), anemia (47,9%), appetito ridotto (46,8%), neutropenia (45,9%), vomito (34,7%), diarrea (33,0%), trombocitopenia (32,9%), leucopenia (31,2%), alopecia (29,0%), stipsi (28,2%) e transaminasi aumentate (26,4%).

Le reazioni avverse di grado 3 o 4 più comuni secondo i criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute sono state neutropenia (28,4%), anemia (22,8%), leucopenia (12,3%), trombocitopenia (10,8%), stanchezza (8,6%), ipokaliemia (5,8%), pancitopenia (5,6%), nausea (5,6%), linfopenia (5,5%), appetito ridotto (5,3%), transaminasi aumentate (3,6%), infezione polmonare (3,0%), neutropenia febbrile (2,6%), vomito (2,6%), diarrea (1,9%), peso diminuito (1,7%), dolore addominale (1,5%), fosfatasi alcalina ematica aumentata (1,2%), bilirubina ematica aumentata (1,2%), malattia polmonare interstiziale (ILD, 1,1%) e frazione di eiezione ridotta (1,1%). Reazioni avverse di grado 5 si sono verificate nel 2,2% dei pazienti, tra queste è compresa l'ILD (1,6%).

Sospensioni della dose a causa di reazioni avverse si sono verificate nel 40,7% dei pazienti trattati con Enhertu. Le reazioni avverse più frequenti associate a sospensione della dose sono state neutropenia (14,7%), anemia (8,5%), stanchezza (6,0%), ILD (4,7%), leucopenia (3,9%), infezione polmonare (3,3%), trombocitopenia (3,2%), appetito ridotto (2,7%) e infezione delle vie respiratorie superiori

(2,6%). Riduzioni della dose si sono verificate nel 29,1% dei pazienti trattati con Enhertu. Le reazioni avverse più frequenti associate a riduzione della dose sono state stanchezza (8,4%), neutropenia (6,4%), nausea (5,6%), appetito ridotto (4,1%) e trombocitopenia (3,8%). L'interruzione definitiva della terapia a causa di una reazione avversa si è verificata nel 13,8% dei pazienti trattati con Enhertu. La reazione avversa più frequente associata a interruzione definitiva del trattamento è stata l'ILD (10,1%).

Nei pazienti con cancro dello stomaco trattati con Enhertu 6,4 mg/kg (n = 546), il 19,2% ha ricevuto una trasfusione entro 28 giorni dall'insorgenza dell'anemia o della trombocitopenia. Le trasfusioni sono state effettuate principalmente per anemia.

Enhertu 5,4 mg/kg in associazione a pertuzumab

La popolazione di sicurezza aggregata descritta è stata valutata per i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di Enhertu 5,4 mg/kg in associazione a pertuzumab nell'ambito di un'analisi aggregata su 431 pazienti con cancro della mammella non resecabile o metastatico negli studi DESTINY-Breast07 (n = 50) e DESTINY-Breast09 (n = 381). La durata mediana del trattamento è stata di 22 mesi (intervallo da 0,3 a 44,5).

Le reazioni avverse più comuni sono state nausea (74,2%), diarrea (64,0%), stanchezza (53,4%), neutropenia (49,0%), alopecia (47,8%), vomito (45,7%), anemia (40,4%), transaminasi aumentate (38,7%), infezione delle vie respiratorie superiori (32,0%), stipsi (31,3%), appetito ridotto (31,3%), leucopenia (29,7%), peso diminuito (28,1%), ipokaliemia (26,7%), trombocitopenia (25,8%), frazione di eiezione ridotta (25,3%), dolore muscoloscheletrico (23,0%) e dolore addominale (22,3%).

Le reazioni avverse di grado 3 o 4 più comuni secondo i criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE v.5.0) sono state neutropenia (24,8%), ipokaliemia (13,2%), anemia (10,7%), diarrea (7,4%), stanchezza (7,2%), trombocitopenia (7,0%), transaminasi aumentate (5,3%), leucopenia (5,1%), nausea (4,9%), linfopenia (3,9%), frazione di eiezione ridotta (3,2%), peso diminuito (2,8%), neutropenia febbrile (2,3%), appetito ridotto (2,1%), vomito (2,1%), infezione delle vie respiratorie superiori (1,6%), infezione polmonare (1,2%) e stomatite (1,2%). Reazioni avverse di grado 5 si sono verificate nell'1,6% dei pazienti; tra queste sono comprese infezione polmonare (0,9%), ILD/polmonite (0,5%), dispnea (0,2%) e neutropenia febbrile (0,2%).

Sospensioni della dose a causa di reazioni avverse si sono verificate nel 54,1% dei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg in associazione a pertuzumab. Le reazioni avverse più frequenti (>2%) associate alla sospensione della dose sono state neutropenia (15,5%), infezione delle vie respiratorie superiori (12,3%), anemia (7,2%), stanchezza (7,2%), ILD (7,0%), ipokaliemia (6,3%), diarrea (5,8%), trombocitopenia (5,3%), infezione polmonare (4,6%), leucopenia (3,9%), transaminasi aumentate (3,7%), tosse (2,6%), bilirubina ematica aumentata (2,3%), appetito ridotto (2,1%), piressia (2,1%) e vomito (2,1%). Riduzioni della dose si sono verificate nel 38,5% dei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg in associazione a pertuzumab. Le reazioni avverse più frequenti (>2%) associate alla riduzione della dose sono state stanchezza (11,6%), neutropenia (7,4%), nausea (6,5%), diarrea (6,0%), ILD (3,2%), trombocitopenia (3,2%), vomito (3,0%), transaminasi aumentate (2,8%), peso diminuito (2,3%) e neutropenia febbrile (2,1%). L'interruzione definitiva di qualsiasi farmaco a causa di una reazione avversa si è verificata nel 15,5% dei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg in associazione a pertuzumab. La reazione avversa più frequente (>2%) associata all'interruzione definitiva è stata l'ILD (6,3%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse nei pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di Enhertu o Enhertu in associazione a pertuzumab in studi clinici sono riportate nella Tabella 4. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA e alle categorie di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100,

< 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan

Classificazione per sistemi e organi Categoria di frequenza	**5,4 mg/kg in monoterapia** Reazione avversa	**6,4 mg/kg in monoterapia** Reazione avversa	**5,4 mg/kg + pertuzumab** Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni			
Molto comune	infezione delle vie respiratorie superiori[a]	infezione delle vie respiratorie superiori[a]	infezione delle vie respiratorie superiori[a]
Comune	infezione polmonare	infezione polmonare	infezione polmonare
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Molto comune	anemia[b], trombocitopenia[d], neutropenia[c], leucopenia[e], linfopenia[f]	anemia[b], neutropenia[c], trombocitopenia[d], leucopenia[e], linfopenia[f]	neutropenia[c], trombocitopenia[d], anemia[b], leucopenia[e], linfopenia[f]
Comune	pancitopenia[g]	neutropenia febbrile, pancitopenia[g]	neutropenia febbrile, pancitopenia[g]
Non comune	neutropenia febbrile		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Molto comune	ipokaliemia[h], appetito ridotto	ipokaliemia[h], appetito ridotto	ipokaliemia[h], appetito ridotto
Comune	disidratazione	disidratazione	disidratazione
Patologie del sistema nervoso			
Molto comune	cefalea[i]		cefalea[i], capogiro, disgeusia
Comune	capogiro, disgeusia	capogiro, cefalea[i], disgeusia	
Patologie dell'occhio			
Molto comune			occhio secco
Comune	occhio secco, visione offuscata[j]	occhio secco, visione offuscata[j]	visione offuscata[j]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Molto comune	malattia polmonare interstiziale[k], tosse	malattia polmonare interstiziale[k], tosse	malattia polmonare interstiziale[k], tosse
Comune	dispnea, epistassi	dispnea, epistassi	dispnea, epistassi
Patologie gastrointestinali			
Molto comune	vomito, nausea, diarrea, dolore addominale[l], stipsi, stomatite[m], dispepsia	nausea, vomito, diarrea, stipsi, dolore addominale[l], stomatite[m]	diarrea, vomito, nausea, stomatite[m], dolore addominale[l], stipsi, dispepsia
Comune	gastrite, distensione dell'addome, flatulenza	dispepsia, distensione dell'addome, gastrite, flatulenza	gastrite, distensione dell'addome, flatulenza
Patologie epatobiliari			
Molto comune	transaminasi aumentate[n]	transaminasi aumentate[n]	transaminasi aumentate[n]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Molto comune	alopecia	alopecia	eruzione cutanea[p], prurito, alopecia
Comune	iperpigmentazione cutanea[o], eruzione cutanea[p] prurito	eruzione cutanea[p], prurito, iperpigmentazione cutanea[o]	pelle secca, iperpigmentazione cutanea[o]

Classificazione per sistemi e organi Categoria di frequenza	**5,4 mg/kg in monoterapia** Reazione avversa	**6,4 mg/kg in monoterapia** Reazione avversa	**5,4 mg/kg + pertuzumab** Reazione avversa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Molto comune	dolore muscoloscheletrico[q]	dolore muscoloscheletrico[q]	dolore muscoloscheletrico[q]
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Molto comune	stanchezza[r], piressia	stanchezza[r], piressia, edema periferico	stanchezza[r], piressia
Comune	edema periferico		infiammazione della mucosa
Esami diagnostici			
Molto comune	frazione di eiezione ridotta[s], peso diminuito	frazione di eiezione ridotta[s], peso diminuito	frazione di eiezione ridotta[s], peso diminuito, fosfatasi alcalina ematica aumentata
Comune	bilirubina ematica aumentata[t], creatinina ematica aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata	fosfatasi alcalina ematica aumentata, bilirubina ematica aumentata[t], creatinina ematica aumentata	bilirubina ematica aumentata[t], creatinina ematica aumentata
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			
Comune	reazioni correlate a infusione[u]		reazioni correlate a infusione[u]
Non comune		reazioni correlate a infusione[u]	

[a] Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg e per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, comprende influenza, malattia simil-influenzale, nasofaringite, faringite, sinusite, rinite, laringite e infezione delle vie respiratorie superiori. Per la dose di 5,4 mg/kg + pertuzumab, comprende influenza, malattia simil-influenzale, laringite, nasofaringite, faringite, rinite, sinusite e infezione delle vie respiratorie superiori.

[b] Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg, comprende anemia, emoglobina diminuita, conta eritrocitaria diminuita ed ematocrito diminuito. Per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, comprende anemia, emoglobina diminuita, ematocrito diminuito e conta eritrocitaria diminuita. Per la dose di 5,4 mg/kg + pertuzumab, comprende anemia, ematocrito diminuito, emoglobina diminuita e conta eritrocitaria diminuita.

[c] Comprende neutropenia e conta dei neutrofili diminuita.

[d] Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg e per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, comprende trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita. Per la dose di 5,4 mg/kg + pertuzumab, comprende conta delle piastrine diminuita e trombocitopenia.

[e] Comprende leucopenia e conta dei leucociti diminuita.

[f] Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg e per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, comprende linfopenia e conta linfocitaria diminuita. Per la dose di 5,4 mg/kg + pertuzumab, comprende conta dei linfociti diminuita e linfopenia.

[g] Pancitopenia è definita come un soggetto che soddisfa tutti e 3 i seguenti criteri: livello di emoglobina < 100 g/L, conta dei neutrofili < 1,5 × 10^9/L e conta piastrinica < 100 × 10^9/L sulla base di campioni di laboratorio raccolti nella stessa data e/o del termine preferito pancitopenia.

[h] Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg e per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, comprende ipokaliemia e potassio ematico diminuito. Per la dose di 5,4 mg/kg + pertuzumab, comprende potassio ematico diminuito e ipokaliemia.

[i] Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg, comprende cefalea, cefalea sinusale ed emicrania. Per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg e di 5,4 mg/kg + pertuzumab, comprende cefalea ed emicrania.

[j] Comprende visione offuscata e compromissione della visione.

[k] Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg, la malattia polmonare interstiziale comprende eventi confermati come ILD: insufficienza respiratoria acuta (n = 2), alveolite (n = 2), infezione polmonare atipica (n = 1), bronchiectasie (n = 1), bronchiolite (n = 1), bronchite (n = 2), bronchite cronica (n = 1), COVID-19 (n = 1), infezione polmonare da COVID-19 (n = 2), progressione di malattia (n = 1), polmonite da ipersensibilità (n = 1), ipokaliemia (n = 1), infezione polmonare interstiziale idiopatica (n = 1), malattia polmonare interstiziale (n = 180), infezione delle vie respiratorie inferiori (n = 1), malattia polmonare (n = 1), infiltrazione polmonare (n = 2), opacità polmonare (n = 7), linfangite (n = 1), bronchiolite obliterante (n = 1),

infezione polmonare in via di organizzazione (n = 14), infezione polmonare da pneumocystis jirovecii (n = 1), infezione polmonare (n = 12), infezione polmonare batterica (n = 2), infezione polmonare micotica (n = 1), polmonite (n = 260), fibrosi polmonare (n = 2), massa polmonare (n = 1), lesione polmonare da radiazioni (n = 5), tossicità polmonare (n = 6), fibrosi polmonare da radiazioni (n = 2), polmonite da radiazioni (n = 230), patologia respiratoria (n = 1) e insufficienza respiratoria (n = 5). Alcuni studi non prevedevano la revisione centralizzata e sono stati esclusi dal raggruppamento ILD. Il numero di pazienti nel gruppo tutti i tipi di tumore trattati con trastuzumab deruxtecan alla dose di 5,4 mg/kg raggruppati per ILD era 3 642. Per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, la malattia polmonare interstiziale comprende eventi confermati come ILD: alveolite (n = 1), malattia polmonare interstiziale (n = 68), opacità polmonare (n = 2), infezione polmonare in via di organizzazione (n = 4), infezione polmonare (n = 1), polmonite (n = 98), tossicità polmonare (n = 1), polmonite da radiazioni (n = 1) e insufficienza respiratoria (n = 5). Per la dose di 5,4 mg/kg + pertuzumab, la malattia polmonare interstiziale comprende eventi che sono stati giudicati come ILD: broncopneumopatia cronica ostruttiva (n = 1), malattia polmonare interstiziale (n = 25), infezione polmonare in via di organizzazione (n = 1), infezione polmonare (n = 4), polmonite (n = 27) e polmonite da radiazioni (n = 2).

[l] Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg e per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, comprende fastidio addominale, dolore gastrointestinale, dolore addominale, dolore addominale inferiore e dolore addominale superiore. Per la dose di 5,4 mg/kg + pertuzumab, comprende fastidio addominale, dolore addominale, dolore addominale basso, dolore addominale alto e dolore gastrointestinale.

[m] Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg, comprende stomatite, ulcera aftosa, ulcerazione della bocca, erosione della mucosa orale ed eruzione della mucosa orale. Per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, comprende stomatite, ulcera aftosa e ulcerazione della bocca. Per la dose di 5,4 mg/kg + pertuzumab, comprende ulcera aftosa, ulcerazione della bocca, eruzione della mucosa orale e stomatite.

[n] Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg e per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, comprende transaminasi aumentate, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, gamma-glutamiltransferasi aumentata, funzione epatica anormale, prova di funzionalità epatica anormale, test della funzionalità epatica aumentato e ipertransaminasemia. Per la dose di 5,4 mg/kg + pertuzumab, comprende alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, gamma-glutamil transferasi aumentata, funzione epatica anormale, ipertransaminasemia, prova di funzionalità epatica aumentata e transaminasi aumentate.

[o] Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg, comprende iperpigmentazione cutanea, alterazione del colore della pelle e disturbo della pigmentazione. Per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, comprende iperpigmentazione cutanea e disturbo della pigmentazione. Per la dose di 5,4 mg/kg + pertuzumab, comprende disturbo della pigmentazione, alterazione del colore della pelle e iperpigmentazione cutanea.

[p] Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg, comprende eruzione cutanea, esantema pustoloso, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea maculare ed eruzione cutanea pruriginosa. Per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, comprende eruzione cutanea, esantema pustoloso, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare ed eruzione cutanea pruriginosa. Per la dose di 5,4 mg/kg + pertuzumab, comprende eruzione cutanea, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea pruriginosa ed esantema pustoloso.

[q] Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg comprende dolore dorsale, mialgia, dolore a un arto, dolore muscoloscheletrico, spasmi muscolari, dolore osseo, dolore al collo, dolore toracico muscolo-scheletrico artralgia e fastidio agli arti. Per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, comprende dolore dorsale, mialgia, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, spasmi muscolari, dolore osseo, dolore al collo, dolore toracico muscoloscheletrico e fastidio agli arti. Per la dose di 5,4 mg/kg + pertuzumab, comprende dolore dorsale, dolore osseo, spasmi muscolari, dolore toracico muscolo-scheletrico, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore al collo e dolore a un arto.

[r] Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg e per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, comprende astenia, stanchezza, malessere e letargia. Per la dose di 5,4 mg/kg + pertuzumab, comprende astenia, stanchezza, letargia e malessere.

[s] Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg, la frazione di eiezione ridotta comprende parametri di laboratorio di LVEF ridotta (n = 562) e/o i termini preferiti di frazione di eiezione ridotta (n = 197), insufficienza cardiaca (n = 6), insufficienza cardiaca acuta (n = 1), insufficienza cardiaca cronica (n = 2), insufficienza cardiaca congestizia (n = 1) e disfunzione del ventricolo sinistro (n = 5). Per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, la frazione di eiezione ridotta comprende parametri di laboratorio di LVEF ridotta (n = 125) e/o i termini preferiti di frazione di eiezione ridotta (n = 20), disfunzione del ventricolo sinistro (n = 1), insufficienza cardiaca (n = 2), insufficienza cardiaca acuta (n = 1) e insufficienza cardiaca congestizia (n = 1). Per la dose di 5,4 mg/kg + pertuzumab, la frazione di eiezione ridotta comprende parametri di laboratorio di LVEF ridotta (n = 104) e/o i termini preferiti di frazione di eiezione ridotta (n = 36), insufficienza cardiaca (n = 5), insufficienza cardiaca cronica (n = 1) e disfunzione del ventricolo sinistro (n = 5).

[t] Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg, comprende bilirubina ematica aumentata, iperbilirubinemia, bilirubina coniugata aumentata e bilirubina ematica non coniugata aumentata. Per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, comprende bilirubina ematica aumentata, iperbilirubinemia e bilirubina coniugata aumentata. Per la dose di 5,4 mg/kg + pertuzumab, comprende bilirubina coniugata aumentata, bilirubina ematica aumentata, bilirubina ematica non coniugata aumentata e iperbilirubinemia.

[u] Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg, casi di reazioni correlate a infusione comprendono reazione correlata a infusione (n = 39) e ipersensibilità (n = 4). La maggioranza delle reazioni correlate a infusione erano di Grado 1 e Grado 2, un soggetto ha manifestato una reazione di Grado 3, che ha portato all'interruzione del trattamento. Per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, casi di reazioni correlate a infusione comprendono reazione correlata a infusione (n = 6) e ipersensibilità (n = 1). La maggioranza dei casi di reazioni correlate a infusione erano di grado 1 e 2. Per la dose di 5,4 mg/kg + pertuzumab, comprende reazione correlata a infusione (n = 10).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Malattia polmonare interstiziale/polmonite

Enhertu in monoterapia
Nei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg negli studi clinici per diversi tipi di tumore (n = 3 642), ILD, polmonite, infezione polmonare in via di organizzazione e polmonite interstiziale acuta sono state segnalate dallo sperimentatore nel 14,6% dei pazienti. L'ILD/polmonite da qualsiasi causa è stata confermata mediante valutazione clinica nel 19,0% dei pazienti (di cui 11,4% erano ILD/polmonite correlate al farmaco e il 7,6% erano ILD/polmonite non correlate al farmaco, inclusa la polmonite da radiazioni), portando all'interruzione definitiva del farmaco nel 9,3% dei pazienti e alla sospensione del farmaco nel 5,0% dei pazienti. La maggior parte dei casi di ILD/polmonite era di grado 1 (6,8%) e di grado 2 (10,6%). I casi di grado 3 si sono verificati nello 0,8% e si sono verificati due casi di grado 4. Eventi di grado 5 (fatali) si sono verificati nello 0,8% dei pazienti. Il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 4,1 mesi (intervallo: da -1,9 a 40,2), inclusi 6 pazienti con ILD preesistente confermata. Non è stato riportato recupero per il 28,9% dei pazienti con ILD/polmonite confermata a un follow-up mediano di 596,5 giorni (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nei pazienti trattati con Enhertu 6,4 mg/kg negli studi clinici per diversi tipi di tumore (n = 1 133), ILD, polmonite, infezione polmonare in via di organizzazione e polmonite interstiziale acuta sono state segnalate dallo sperimentatore nel 16,9% dei pazienti. ILD/polmonite è stata confermata mediante valutazione clinica nel 15,4% dei pazienti, portando all'interruzione definitiva del farmaco nel 10,1% dei pazienti e alla sospensione del farmaco nel 4,7% dei pazienti. La maggior parte dei casi di ILD/polmonite era di grado 1 (4,1%) e di grado 2 (8,6%). I casi di grado 3 si sono verificati nell'1,1% e si è verificato un caso di grado 4. Eventi di grado 5 (fatali) si sono verificati nell'1,6% dei pazienti. Il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 4,1 mesi (intervallo: da -0,5 a 21,0), inclusi due pazienti con ILD preesistente confermata. Non è stato riportato recupero per il 37,4% dei pazienti con ILD/polmonite confermata a un follow-up mediano di 251 giorni (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Enhertu 5,4 mg/kg in associazione a pertuzumab
Nei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg in associazione a pertuzumab (n = 431), ILD, polmonite, infezione polmonare in via di organizzazione e polmonite interstiziale acuta sono state segnalate dallo sperimentatore nel 16,7% dei pazienti. La ILD è stata confermata mediante valutazione clinica nel 13,0% dei pazienti, portando all'interruzione definitiva del farmaco nel 6,3% dei pazienti e alla sospensione del farmaco nel 7,0% dei pazienti. La maggior parte dei casi di ILD era di grado 1 (3,9%) e di grado 2 (8,4%). I casi di grado 3 si sono verificati nello 0,2%. Non si è verificato alcun caso di grado 4. Eventi di grado 5 (fatali) si sono verificati nello 0,5% dei pazienti. Il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 8,1 mesi (intervallo: da 0,6 a 33,8). Non è stato riportato recupero per il 26,8% dei pazienti con ILD/polmonite confermata a un follow-up mediano di 336 giorni (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Polmonite da radioterapia e ILD/polmonite nell'ambito del cancro della mammella in fase precoce post terapia neoadiuvante

Come riportato dallo sperimentatore, nei pazienti che hanno ricevuto radioterapia adiuvante concomitante o sequenziale nello studio DESTINY-Breast05, la polmonite da radiazioni si è verificata nel 31,4% dei pazienti che hanno ricevuto Enhertu 5,4 mg/kg (n = 757) e nel 30,5% dei pazienti che hanno ricevuto trastuzumab emtansine (T-DM1) 3,6 mg/kg (n = 750). Tutti i casi di pazienti che hanno ricevuto Enhertu e radioterapia adiuvante erano di Grado 1 (26,6%) o Grado 2 (4,9%). Tutti i casi di pazienti che hanno ricevuto T-DM1 e radioterapia adiuvante erano di Grado 1 (23,6%) o Grado 2 (6,9%).

Tra i pazienti partecipanti allo studio DESTINY-Breast05 trattati con Enhertu e radioterapia adiuvante (n = 757), l'ILD/polmonite è stata valutata correlata al farmaco nel 10,0% dei pazienti e non correlata al farmaco, compresa la polmonite da radiazioni, nel 34,9% dei pazienti, con una percentuale complessiva di ILD/polmonite per tutte le cause valutata pari al 44,9%. Al momento dell'analisi primaria della sopravvivenza libera da malattia invasiva (*Invasive Disease-Free Survival*, IDFS), il 50,3% dei casi di ILD/polmonite per tutte le cause valutati si è risolto con una durata mediana di 75 giorni (intervallo da 1 a 1 029 giorni). È stata segnalata ILD/polmonite seria per tutte le cause nel 5,5% dei pazienti.

Neutropenia

Enhertu in monoterapia
Nei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg negli studi clinici (n = 4 146) per diversi tipi di tumore, la neutropenia è stata segnalata nel 37,1% dei pazienti e il 18,7% ha manifestato eventi di grado 3 o 4. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 22 giorni (intervallo: da 0 giorni a 51,5 mesi) e la durata mediana del primo evento è stata di 21 giorni (intervallo: da 1 giorno a 30,8 mesi). Neutropenia febbrile è stata segnalata nello 0,8% dei pazienti e < 0,1% era di grado 5 (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti trattati con Enhertu 6,4 mg/kg negli studi clinici per diversi tipi di tumore (n = 1 133), la neutropenia è stata segnalata nel 45,9% dei pazienti e il 28,4% ha manifestato eventi di grado 3 o 4. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 16 giorni (intervallo: da 1 giorno a 24,8 mesi) e la durata mediana del primo evento è stata di 9 giorni (intervallo: da 1 giorno a 17,2 mesi). Neutropenia febbrile è stata segnalata nel 2,6% dei pazienti e lo 0,1% dei casi era di grado 5 (vedere paragrafo 4.2).

Enhertu 5,4 mg/kg in associazione a pertuzumab
Nei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg in associazione a pertuzumab negli studi clinici (n = 431), la neutropenia è stata segnalata nel 49% dei pazienti e il 24,8% ha manifestato eventi di grado 3 o 4. Il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 42 giorni (intervallo: da 1 giorno a 36,8 mesi) e la durata mediana del primo evento è stata di 20 giorni (intervallo: da 1 giorno a 27,6 mesi). La neutropenia febbrile è stata segnalata nel 2,6% dei pazienti e un evento (0,2%) era di grado 5 (vedere paragrafo 4.2).

Disfunzione del ventricolo sinistro

Enhertu in monoterapia
Nei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg negli studi clinici per diversi tipi di tumore (n = 4 146), la disfunzione del ventricolo sinistro è stata segnalata in 210 pazienti (5,1%), di cui 18 (0,4%) casi erano di grado 1, 172 (4,1%) di grado 2, 19 (0,5%) di grado 3 e 1 (< 0,1%) di grado 4. La frequenza osservata di LVEF ridotta, sulla base dei parametri di laboratorio (ecocardiogramma o MUGA), è stata di 533/3 754 (14,2%) per i casi di grado 2 e 28/3 754 (0,7%) per i casi di grado 3. Il trattamento con Enhertu non è stato studiato in pazienti con LVEF inferiore al 50% prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

La disfunzione del ventricolo sinistro ha portato alla sospensione del trattamento in 35/4 146 (0,8%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza della LVEF di grado peggiore è stato di 6,2 mesi e il tempo mediano di recupero (≥ 90% dal basale) dalla LVEF di grado peggiore è stato di 2,8 mesi.

Nei pazienti trattati con Enhertu 6,4 mg/kg negli studi clinici per diversi tipi di tumore (n = 1 133), la riduzione della LVEF è stata segnalata in 23 pazienti (2,0%), di cui 1 (0,1%) caso era di grado 1,

16 (1,4%) erano di grado 2 e 6 (0,5%) di grado 3. La frequenza osservata di LVEF ridotta, sulla base dei parametri di laboratorio (ecocardiogramma o MUGA), è stata di 114/953 (12,0%) per i casi di grado 2 e 11/953 (1,2%) per i casi di grado 3.

La disfunzione del ventricolo sinistro ha portato alla sospensione del trattamento in 6/1 113 (0,5%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza della LVEF di grado peggiore è stato di 5,5 mesi e il tempo mediano di recupero (≥ 90% dal basale) dalla LVEF di grado peggiore è stato di 2,8 mesi.

Enhertu 5,4 mg/kg in associazione a pertuzumab
Nei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg in associazione a pertuzumab (n = 431), la disfunzione del ventricolo sinistro è stata segnalata in 46 pazienti (10,7%), di cui 4 (0,9%) erano di grado 1, 33 (7,7%) di grado 2, 8 (1,9%) di grado 3 e 1 (0,2%) di grado 4. La frequenza osservata di LVEF ridotta, sulla base dei parametri di laboratorio (ecocardiogramma o MUGA), è stata di 90/407 (22,1%) per il grado 2 e 14/407 (3,4%) per il grado 3. Il trattamento con Enhertu non è stato studiato in pazienti con LVEF inferiore al 50% prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

La disfunzione del ventricolo sinistro ha portato all'interruzione definitiva del trattamento in 8/431 (1,9%) pazienti e alla sospensione del trattamento in 6/431 (1,4%) pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza della LVEF di grado peggiore è stato di 11,6 mesi e il tempo mediano di recupero (≥90% al basale) dalla LVEF di grado peggiore è stato di 3,0 mesi.

Reazioni correlate a infusione

Enhertu in monoterapia
Nei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg negli studi clinici per diversi tipi di tumore (n = 4 146), le reazioni correlate a infusione sono state segnalate in 43 pazienti (1,0%), la maggioranza delle quali aveva una severità di grado 1 o 2. 11 eventi (0,3%) di reazioni correlate a infusione hanno portato a sospensioni della dose e un evento (< 0,1%) ha determinato l'interruzione definitiva della terapia.

Nei pazienti trattati con Enhertu 6,4 mg/kg negli studi clinici per diversi tipi di tumore (n = 1 133), le reazioni correlate a infusione sono state segnalate in 7 pazienti (0,6%), di cui tutte avevano una severità di grado 1 o 2. Non sono stati segnalati eventi di grado 3. Un evento (0,1%) di reazione correlata a infusione ha portato alla sospensione della dose e nessun evento ha determinato l'interruzione definitiva della terapia.

Enhertu 5,4 mg/kg in associazione a pertuzumab
Nei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg in associazione a pertuzumab negli studi clinici (n = 431), le reazioni correlate a infusione sono state segnalate in 10 pazienti (2,3%), la maggioranza delle quali aveva una severità di grado 1 o 2. Sette eventi (1,6%) di reazioni correlate a infusione hanno portato a sospensioni della dose e nessun evento ha determinato l'interruzione definitiva della terapia.

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, esiste un potenziale di immunogenicità. Tra le dosi di 5,4 mg/kg e 6,4 mg/kg valutate negli studi clinici, il 2,2% (70/3 124) dei pazienti valutabili ha sviluppato anticorpi verso trastuzumab deruxtecan dopo il trattamento con Enhertu. L'incidenza degli anticorpi neutralizzanti contro trastuzumab deruxtecan emergenti dal trattamento è stata dello 0,1% (3/3 124). Non vi è stata alcuna apparente correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la farmacocinetica, la sicurezza e/o l'efficacia di Enhertu.

Popolazione pediatrica

La sicurezza non è stata stabilita in questa popolazione.

Anziani

Enhertu in monoterapia
Nei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg negli studi clinici in diversi tipi di tumore (n = 4 146), il 22,8% aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 4,5% aveva un'età pari o superiore a 75 anni. È stata osservata un'incidenza più elevata di reazioni avverse di grado 3-4 nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (46,7%), rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni (43,1%), con conseguente maggior numero di interruzioni definitive dovute a reazioni avverse. L'incidenza di reazioni avverse fatali è stata del 2,0% nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni e dello 0,6% nei pazienti di età inferiore a 65 anni.

Dei 1 133 pazienti trattati con Enhertu 6,4 mg/kg negli studi clinici in diversi tipi di tumore, il 39,6% aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 7,9% aveva un'età pari o superiore a 75 anni. L'incidenza di reazioni avverse di grado 3-4 nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni è stata del 60,8% e del 61,1% nei pazienti di età inferiore. È stata osservata un'incidenza più elevata di reazioni avverse di grado 3-4 nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni (64,4%), rispetto ai pazienti di età inferiore a 75 anni (60,7%). Nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni, è stata osservata un'incidenza più elevata di gravi reazioni avverse (34,4%) ed eventi fatali (4,4%), rispetto ai pazienti di età inferiore a 75 anni (21,2% e 1,6%). I dati sono limitati per stabilire la sicurezza nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Enhertu 5,4 mg/kg in associazione a pertuzumab
Nei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg in associazione a pertuzumab (n = 431), il 17,4% aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 3% aveva un'età pari o superiore a 75 anni. L'incidenza di reazioni avverse di grado 3-4 osservata nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni era del 52% e nei pazienti più giovani era del 55,1%. L'incidenza di reazioni avverse fatali è stata del 4,0% nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni e dello 1,1% nei pazienti di età inferiore a 65 anni. L'incidenza di ILD/polmonite confermata è stata del 20,0% nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni e dell'11,5% nei pazienti di età inferiore a 65 anni.

Differenze etniche

Negli studi clinici non sono state osservate differenze rilevanti nell'esposizione o nell'efficacia tra i pazienti appartenenti a gruppi etnici diversi. La popolazione asiatica trattata con Enhertu 6,4 mg/kg aveva un'incidenza più elevata (differenza ≥ 10%) di neutropenia (58,3% vs. 29,4%), anemia (55,2% vs. 38,3%), leucopenia (46,7% vs. 10,5%) e trombocitopenia (43,1% vs. 19,3%) rispetto alla popolazione non asiatica. Nella popolazione asiatica, il 3,4% ha manifestato un evento di sanguinamento entro 14 giorni dall'insorgenza della trombocitopenia rispetto allo 0,8% della popolazione non asiatica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.
.

4.9 Sovradosaggio

La dose massima tollerata di trastuzumab deruxtecan non è stata determinata. Negli studi clinici non sono state valutate dosi singole maggiori di 8,0 mg/kg. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito un trattamento sintomatico adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori di HER2 (recettore 2 del fattore di crescita epiteliale umano), codice ATC: L01FD04

Meccanismo d'azione

Enhertu, trastuzumab deruxtecan, è un anticorpo farmaco-coniugato mirato contro HER2. L'anticorpo è una IgG1 umanizzata anti-HER2 coniugata a deruxtecan, un inibitore della topoisomerasi I (DXd), mediante un linker scindibile tetrapeptidico. L'anticorpo farmaco-coniugato è stabile nel plasma. La funzione della porzione di anticorpo è legarsi a HER2 espressa sulla superficie di determinate cellule tumorali. Dopo il legame, il complesso trastuzumab deruxtecan subisce internalizzazione e clivaggio del linker a livello intracellulare da parte degli enzimi lisosomiali che sono iper-espressi nelle cellule tumorali. Successivamente al suo rilascio, DXd, in grado di attraversare la membrana, causa danno del DNA e morte delle cellule per apoptosi. DXd, un derivato di exatecan, è circa 10 volte più potente di SN-38, il metabolita attivo di irinotecan.

Gli studi *in vitro* indicano che la porzione di anticorpo di trastuzumab deruxtecan, che ha la stessa sequenza di aminoacidi di trastuzumab, si lega anche all'FcγRIIIa e al complemento C1q. L'anticorpo media la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (*Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity*, ADCC) nelle cellule del cancro della mammella umane che iper-esprimono HER2. L'anticorpo inibisce inoltre la segnalazione tramite la via della fosfatidilinositolo-3 chinasi (PI3-K) nelle cellule del cancro della mammella umane che iper-esprimono HER2.

Efficacia clinica

Cancro della mammella HER2-positivo

Studio DESTINY-Breast05 (NCT04622319)
L'efficacia e la sicurezza di Enhertu sono state studiate nello studio DESTINY-Breast05, uno studio di fase 3, randomizzato, multicentrico, in aperto, che ha arruolato 1 635 pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo con malattia residua invasiva dopo terapia neoadiuvante. La positività HER2 (IHC 3+ o ISH+) era determinata dai test PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) e VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail valutati presso un laboratorio centrale.

I pazienti erano eleggibili se presentavano un cancro della mammella HER2-positivo con malattia residua invasiva dopo terapia neoadiuvante ed almeno un criterio di alto rischio: inoperabile al momento della diagnosi (stadi clinici T4, N0-3, M0 o T1-3, N2-3, M0) con malattia residua nella mammella o nei linfonodi ascellari, oppure operabile al momento della diagnosi (stadi clinici T1-3, N0-1, M0) con stato linfonodale patologico positivo (ypN1-3) dopo terapia neoadiuvante.

Lo studio ha escluso i pazienti con anamnesi di ILD/polmonite che avesse richiesto il trattamento con steroidi o ILD/polmonite allo screening, i pazienti con tumore T1N0, o performance status ECOG > 1 o che erano stati trattati in precedenza con ADC anti-HER2.

I pazienti sono stati sottoposti a radioterapia adiuvante concomitante o sequenziale, a discrezione dello sperimentatore, e a terapia ormonale secondo le linee guida locali. Oltre alla tomografia computerizzata (TC) del torace eseguita su tutti i pazienti in fase di screening, i pazienti sottoposti a radioterapia sono stati sottoposti a regolari esami TC del torace durante il trattamento e a un ulteriore esame 40 giorni dopo il termine dello stesso.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere 14 cicli di Enhertu 5,4 mg/kg per infusione endovenosa ogni 3 settimane (n = 818), oppure 14 cicli di trastuzumab emtansine (T-DM1) 3,6 mg/kg per infusione endovenosa ogni tre settimane (n = 817). I pazienti sono stati stratificati per stato chirurgico alla diagnosi (*operabile/inoperabile*), stato linfonodale post terapia neoadiuvante

(*positivo/negativo*), stato del recettore ormonale (*positivo/negativo*) e terapia neoadiuvante anti-HER2 (*singola/doppia*). Il trattamento con Enhertu è stato somministrato per un massimo di 14 cicli o fino a recidiva di malattia, morte, ritiro del consenso o tossicità inaccettabile.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da malattia invasiva (*Invasive Disease-Free Survival*, IDFS) definita come il tempo intercorso dalla randomizzazione alla prima evidenza di recidiva di cancro della mammella invasivo omolaterale locale o regionale, recidiva a distanza, cancro della mammella invasivo controlaterale o morte per qualsiasi causa. L'endpoint secondario chiave di efficacia era la sopravvivenza libera da malattia (*Disease-Free Survival*, DFS). La sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS) era l'endpoint secondario.

Nella popolazione oggetto dello studio, le caratteristiche dei pazienti erano età mediana di 50,5 anni (intervallo: 21-83), il 10,0% era di 65 o più anni, il 99,6% era di sesso femminile; il 38,8% dei pazienti era bianco, il 48,0% asiatico e il 2,1% era nero. Le caratteristiche del tumore erano: il 71,2% era HR+ ed il 28,8% HR-; il 52,3% aveva un tumore inoperabile al momento della diagnosi (T4, N0-3, M0 o T1-3, N2-3, M0); l'80,6% dei pazienti aveva uno stato linfonodale patologico dopo terapia neoadiuvante (ypN1-3). Le caratteristiche del trattamento neoadiuvante erano: il 21,2% dei pazienti aveva ricevuto una singola terapia neoadiuvante anti-HER2; il 78,8% dei pazienti aveva ricevuto una doppia terapia neoadiuvante anti- HER2; il 50,3% dei pazienti aveva ricevuto antracicline ed il 100% aveva ricevuto i taxani come parte del regime neoadiuvante. Le caratteristiche della radioterapia adiuvante erano: 37,0% dei pazienti aveva ricevuto radioterapia adiuvante sequenziale ed il 56,1% dei pazienti aveva ricevuto RT adiuvante concomitante.

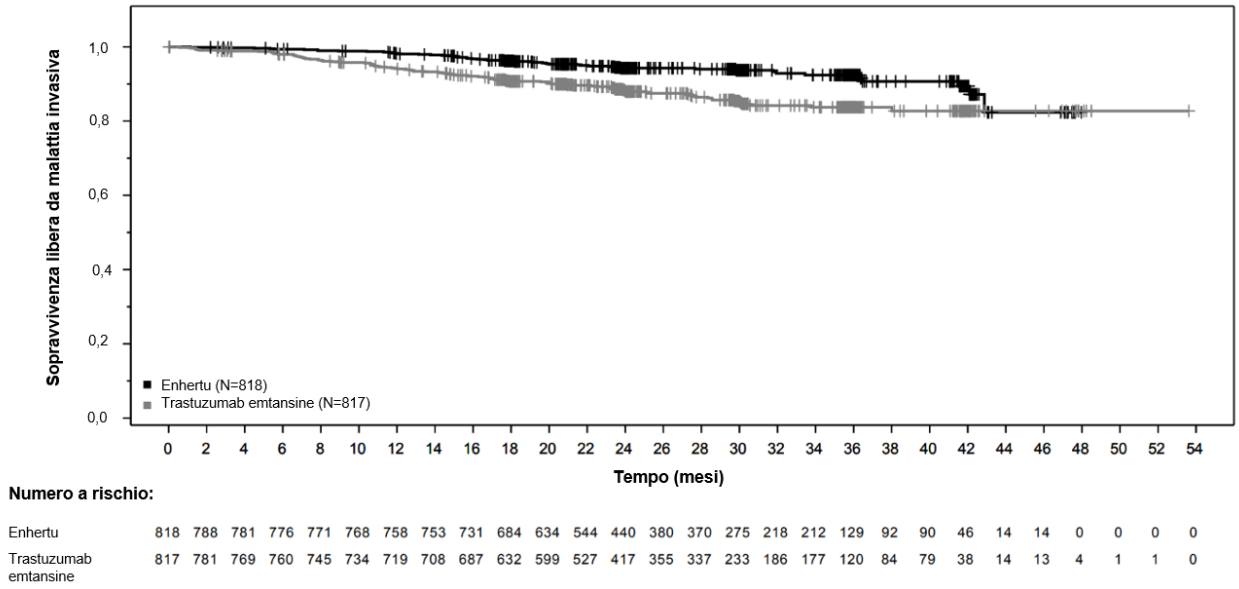
I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 5 e nella Figura 1

Tabella 5: Risultati di efficacia nello studio DESTINY-Breast05

Parametro di efficacia	**Enhertu (5,4 mg/kg) N = 818**	**Trastuzumab emtansine (3,6 mg/kg) N = 817**
Sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS)		
Numero di eventi (%)	51 (6,2)	102 (12,5)
Tasso libero da eventi a 3 anni, % (IC al 95%)	92,4 (89,7; 94,4)	83,7 (80,2; 86,7)
Rapporto di rischio (Hazard Ratio) (IC al 95%)	0,47 (0,34; 0,66)	
valore p[a]	p< 0,0001	
Sopravvivenza libera da malattia (DFS)		
Numero di eventi (%)	52 (6,4)	103 (12,6)
Tasso libero da eventi a 3 anni, % (IC al 95%)	92,3 (89,5; 94,3)	83,5 (79,9; 86,4)
Rapporto di rischio (Hazard Ratio) (IC al 95%)	0,47 (0,34; 0,66)	
valore p[b]	p< 0,0001	

[a] Il valore p bilaterale è stato calcolato utilizzando un test log rank stratificato; ha oltrepassato il limite di efficacia di 0,0183.
[b] Il valore p bilaterale è stato calcolato utilizzando un test log rank stratificato; ha oltrepassato il limite di efficacia di 0,0144.

Figura 1: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da malattia invasiva (IDFS)



Numero a rischio:

Enhertu	818	788	781	776	771	768	758	753	731	684	634	544	440	380	370	275	218	212	129	92	90	46	14	14	0	0	0	0
Trastuzumab emtansine	817	781	769	760	745	734	719	708	687	632	599	527	417	355	337	233	186	177	120	84	79	38	14	13	4	1	1	0

Studio DESTINY-Breast09 (NCT04784715)
L'efficacia e la sicurezza di Enhertu in associazione a pertuzumab sono state studiate nello studio DESTINY-Breast09, uno studio globale di fase 3, randomizzato, a tre bracci, multicentrico, che ha arruolato 1 157 pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo (IHC 3+ o ISH+) avanzato o metastatico, come determinato dai test PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) e VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail valutati presso un laboratorio centrale.

Lo studio ha incluso pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico che non avevano ricevuto una precedente chemioterapia o terapia mirata anti-HER2-per il cancro della mammella avanzato o metastatico. I pazienti erano eleggibili se (a) presentavano un cancro della mammella metastatico *di nuova insorgenza (de novo)* o (b) avevano ricevuto chemioterapia neoadiuvante o adiuvante e/o terapia mirata anti-HER2 che era stata completata più di 6 mesi prima della diagnosi di malattia avanzata o metastatica. Una singola linea di precedente terapia endocrina era consentita per il cancro della mammella avanzato o metastatico. Lo studio ha escluso i pazienti con anamnesi di ILD/polmonite che avesse richiesto il trattamento con steroidi o ILD/polmonite allo screening, i pazienti con metastasi cerebrali sintomatiche o performance status ECOG > 1 e i pazienti con anamnesi di malattia cardiaca clinicamente significativa.

I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere Enhertu 5,4 mg/kg in monoterapia (n = 387), Enhertu 5,4 mg/kg più pertuzumab (n = 383) o THP (taxano [docetaxel o paclitaxel], trastuzumab e pertuzumab) (n = 387) mediante infusione endovenosa ogni tre settimane. Ai pazienti che hanno ricevuto Enhertu più pertuzumab o THP e che presentavano tumori HR positivi (n = 416) è stato consentito di ricevere terapia endocrina concomitante dopo 6 cicli di Enhertu o dopo l'interruzione del taxano nel braccio THP. Ciò si è verificato, rispettivamente, nel 13,5% (n = 28) dei pazienti con tumori HR positivi nel braccio Enhertu più pertuzumab e nel 38,3% (n = 80) dei pazienti nel braccio THP.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival*, PFS) valutata mediante revisione centralizzata indipendente in cieco (*Blinded Independent Central Review*, BICR) secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, v1.1).

La sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS) era un endpoint secondario chiave di efficacia. Gli endpoint secondari erano la PFS basata sulla valutazione dello sperimentatore, il tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate*, ORR) confermata e la durata della risposta (*Duration of Response*, DOR).

Nella popolazione globale, le caratteristiche demografiche e della malattia al basale risultavano bilanciate tra i bracci di trattamento. Dei 1 157 pazienti randomizzati, l'età mediana era di 54 anni (intervallo: 20-88); l'82% era <65 anni; il 100% era di sesso femminile; il 50% dei pazienti era asiatico, il 37,2% era bianco e il 2,6% era nero o afroamericano. La percentuale di pazienti con malattia *di nuova insorgenza* era del 52,2% e la malattia ricorrente era del 47,8%. La percentuale di pazienti con tumori HR positivi era del 53,2%, quella con tumori HR negativi era del 46,8%, mentre il 30,9% dei pazienti presentava una mutazione di PIK3CA.

I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 6 e nella Figura 2. I dati relativi all'OS erano immaturi al momento dell'analisi ad interim per la PFS.

Tabella 6: Risultati di efficacia nello studio DESTINY-Breast09

Parametro di efficacia	**Enhertu 5,4 mg/kg + pertuzumab* N = 383**	**THP[§] N = 387**
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo BICR		
Numero di eventi (%)	118 (30,8)	172 (44,4)
Mediana, mesi (IC al 95%)	40,7 (36,5; NS)	26,9 (21,8; NS)
Rapporto di rischio (Hazard Ratio) (IC al 95%)	0,56 (0,44; 0,71)	
valore p[†¶]	< 0,00001	
Sopravvivenza globale (OS)		
Numero di eventi (%)	58 (15,1)	68 (17,6)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NS	NS
Rapporto di rischio (Hazard Ratio) (IC al 95%)	0,84 (0,59; 1,19)	
Tasso di risposta obiettiva (ORR) confermato secondo BICR[‡]		
n (%)	326 (85,1)	304 (78,6)
IC al 95%	(81,2; 88,5)	(74,1; 82,5)

IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile.

§ THP = taxano [docetaxel o paclitaxel], trastuzumab e pertuzumab.

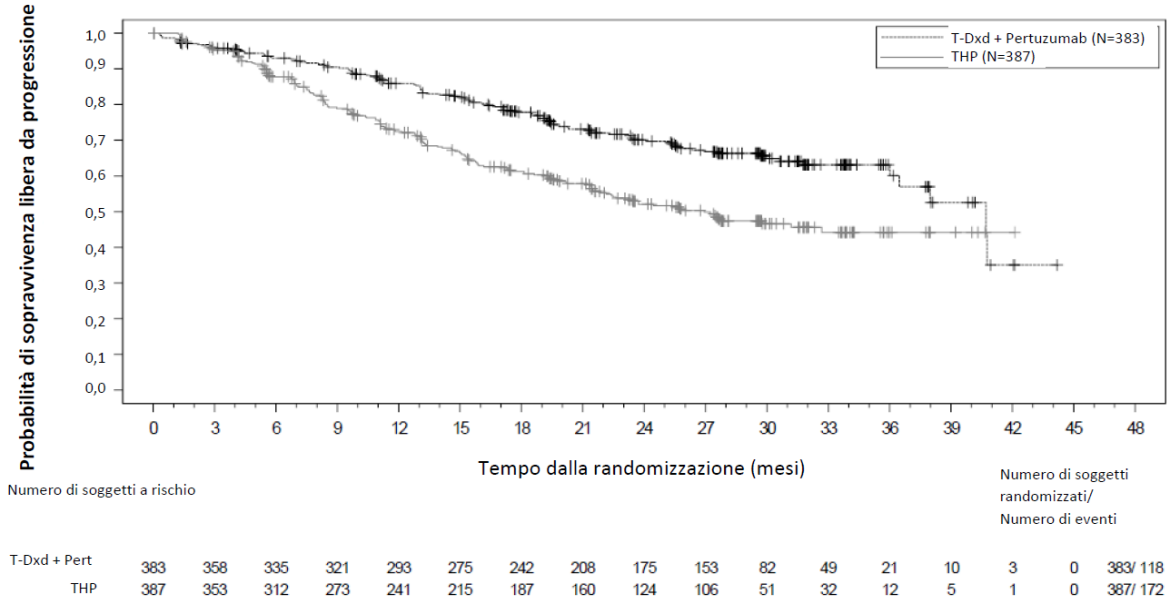
* I pazienti che hanno interrotto il trattamento con Enhertu a causa di tossicità prima della progressione della malattia hanno potuto proseguire il trattamento dello studio con trastuzumab; ciò si è verificato nell'8,7% dei pazienti nel braccio Enhertu in combinazione con pertuzumab.

¶ In occasione di questo cut-off dei dati (26 feb 2025), il criterio di analisi ad interim per la superiorità (valore p < 0,00043) risultava già soddisfatto per Enhertu in combinazione con pertuzumab rispetto a THP. Enhertu più placebo rimane in cieco fino all'analisi finale della PFS, che è programmata dopo un numero predefinito di eventi di PFS in tutti i bracci.

† Il valore p è stato calcolato utilizzando un test log rank stratificato.

‡ Non controllato per molteplicità.

Figura 2: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione secondo BICR



Studio DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

L'efficacia e la sicurezza di Enhertu sono state studiate nello studio DESTINY-Breast03, uno studio di fase 3 multicentrico, in aperto, con controllo attivo, randomizzato, a due bracci, che ha arruolato pazienti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto una precedente terapia con trastuzumab e un taxano per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della terapia adiuvante.

Campioni di tumore mammario di archivio erano richiesti per dimostrare la positività a HER2, definita come HER2 IHC 3+ o ISH-positiva. Lo studio ha escluso pazienti con anamnesi di ILD/polmonite necessitante di trattamento con steroidi o con ILD/polmonite allo screening, pazienti con metastasi cerebrali non trattate e sintomatiche, pazienti con anamnesi di cardiopatia clinicamente significativa e pazienti precedentemente trattati con un anticorpo farmaco-coniugato anti-HER2 nel contesto metastatico. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 al trattamento con Enhertu 5,4 mg/kg (N = 261) o trastuzumab emtansine 3,6 mg/kg (N = 263) somministrato mediante infusione endovenosa una volta ogni tre settimane. La randomizzazione è stata stratificata in base a stato dei recettori ormonali, precedente terapia con pertuzumab e anamnesi di patologia viscerale. Il trattamento è stato somministrato fino a progressione della malattia, morte, revoca del consenso o tossicità inaccettabile.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival*, PFS) valutata mediante revisione centralizzata indipendente in cieco (*Blinded Independent Central Review*, BICR) secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours,* v1.1). La sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS) era un endpoint secondario chiave di efficacia. Gli endpoint secondari erano la PFS basata sulla valutazione dello sperimentatore, il tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate*, ORR) confermata e la durata della risposta (*Duration of Response*, DOR).

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale risultavano bilanciate tra i bracci di trattamento. Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale dei 524 pazienti randomizzati erano: età mediana 54 anni (intervallo: da 20 a 83); 65 anni di età o oltre (20,2%); donne (99,6%); popolazione asiatica (59,9%), bianca (27,3%); nera o afroamericana (3,6%); performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pari a 0 (62,8%) o 1 (36,8%); stato dei recettori ormonali (positivo: 51,9%); presenza di malattia viscerale (73,3%); presenza di metastasi cerebrali al basale (15,6%) e il 48,3% dei pazienti aveva ricevuto una linea di precedente terapia sistemica nel contesto metastatico. La percentuale di pazienti che non aveva ricevuto un precedente

trattamento per malattia metastatica era pari al 9,5%. La percentuale di pazienti che era stata precedentemente trattata con pertuzumab era pari a 61,1%.

All'analisi *ad interim* prespecificata per la PFS basata su 245 eventi (73% del totale degli eventi pianificati per l'analisi finale), lo studio ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS secondo BICR nei pazienti randomizzati a Enhertu rispetto a trastuzumab emtansine. La PFS secondo i dati BICR derivati dall'analisi primaria (cut-off dei dati del 21 maggio 2021) e i risultati aggiornati di OS, ORR e DOR dal cut-off dei dati del 25 luglio 2022 sono presentati nella Tabella 7.

Tabella 7: Risultati di efficacia nello studio DESTINY-Breast03

Parametro di efficacia	**Enhertu N = 261**	**trastuzumab emtansine N = 263**
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo BICR[a]		
Numero di eventi (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NR (18,5; NS)	6,8 (5,6; 8,2)
Rapporto di rischio (Hazard ratio) (IC al 95%)	0,28 (0,22, 0,37)	
Valore p	p < 0,000001[†]	
Sopravvivenza globale (OS)[b]		
Numero di eventi (%)	72 (27,6)	97 (36,9)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NR (40,5; NS)	NR (34,0; NS)
Rapporto di rischio (Hazard ratio) (IC al 95%)	0,64 (0,47; 0,87)	
Valore p[c]	p = 0,0037	
PFS secondo BICR (aggiornata)[b]		
Numero di eventi (%)	117 (44,8)	171 (65,0)
Mediana, mesi (IC al 95%)	28,8 (22,4; 37,9)	6,8 (5,6; 8,2)
Rapporto di rischio (Hazard ratio) (IC al 95%)	0,33 (0,26, 0,43)	
Tasso di risposta obiettiva (ORR) confermata secondo BICR[b]		
n (%)	205 (78,5)	92 (35,0)
IC al 95%	(73,1; 83,4)	(29,2; 41,1)
Risposta completa n (%)	55 (21,1)	25 (9,5)
Risposta parziale n (%)	150 (57,5)	67 (25,5)
Durata della risposta secondo BICR[b]		
Mediana, mesi (IC al 95%)	36,6 (22,4; NS)	23,8 (12,6; 34,7)

IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile; NR = non raggiunta

[†]Presentato come 6 cifre decimali

[a] Cut-off dei dati del 21 maggio 2021

[b] Cut-off dei dati del 25 luglio 2022 per un'analisi ad interim dell'OS pre-pianificata

[c] Il valore p si basa su un log rank test stratificato; ha oltrepassato il limite di efficacia di 0,013.

Figura 3: Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale (Cut-off dei dati del 25 luglio 2022)

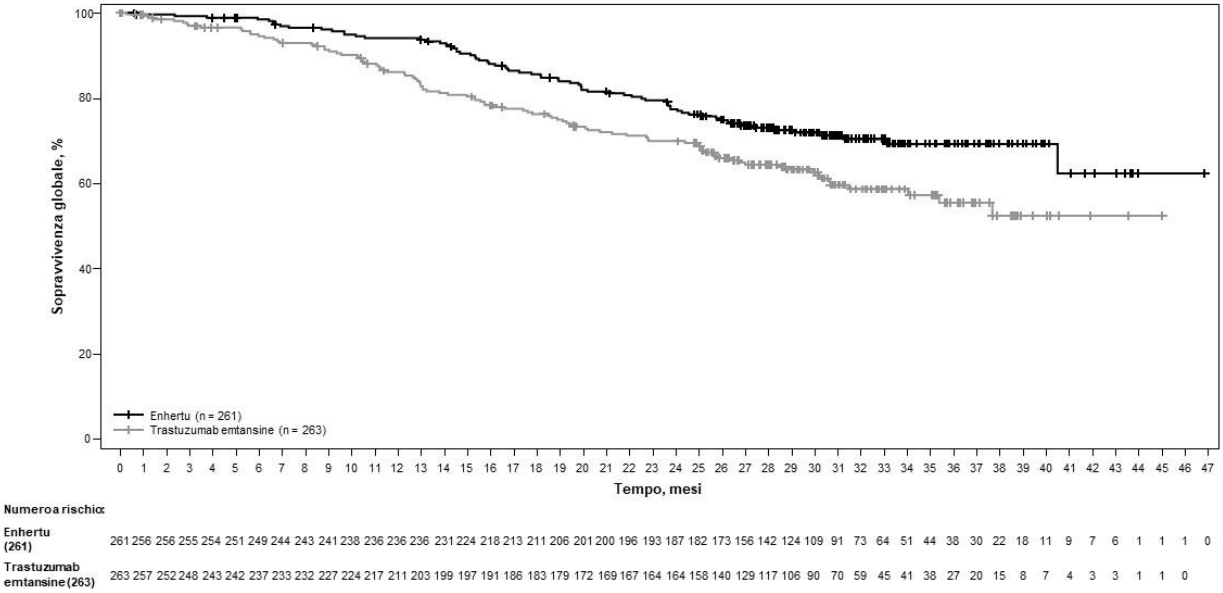
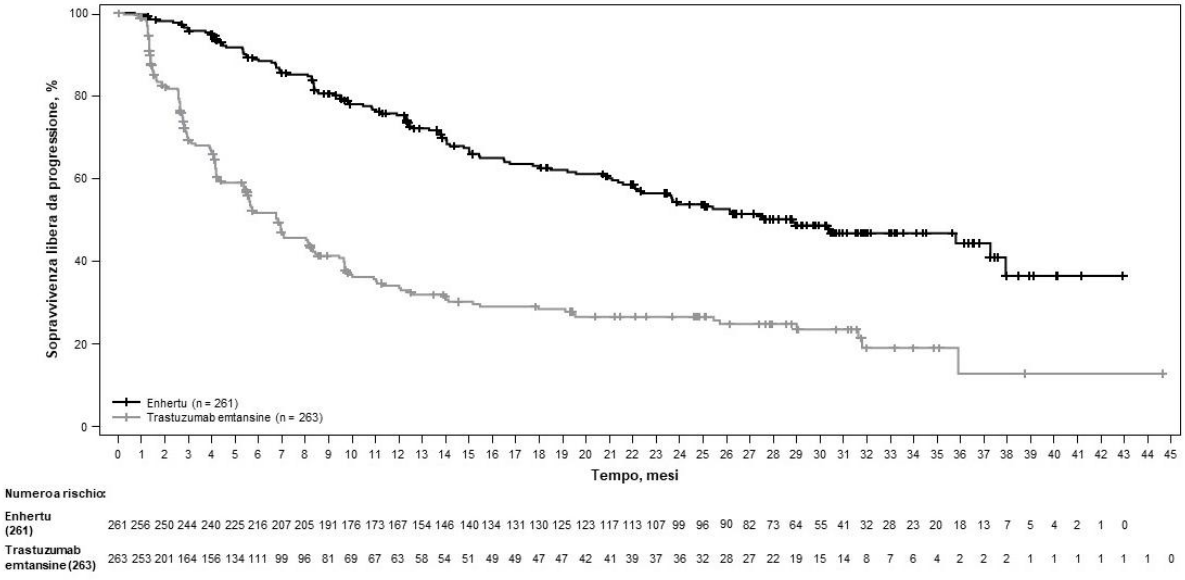


Figura 4: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione secondo BICR (Cut-off dei dati del 25 luglio 2022)



Simili risultati di PFS sono stati osservati tra i sottogruppi prespecificati, che comprendevano precedente terapia con pertuzumab, stato dei recettori ormonali e presenza di malattia viscerale.

DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

L'efficacia e la sicurezza di Enhertu sono state valutate nello studio DESTINY-Breast02, uno studio di fase 3 randomizzato, multicentrico, in aperto, con controllo attivo, che ha arruolato pazienti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile e/o metastatico, resistenti o refrattari a una precedente terapia con T-DM1. Campioni di tumore mammario di archivio erano richiesti per dimostrare la positività a HER2, definita come HER2 IHC 3+ o ISH-positiva. Lo studio ha escluso pazienti con anamnesi di ILD/polmonite necessitante di trattamento con steroidi o con ILD/polmonite allo screening, pazienti con metastasi cerebrali non trattate e sintomatiche e pazienti con anamnesi di cardiopatia clinicamente significativa. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 al trattamento con Enhertu 5,4 mg/kg (n = 406) mediante infusione endovenosa una volta ogni tre settimane o al trattamento scelto dal medico (n = 202, trastuzumab più capecitabina o lapatinib più capecitabina). La randomizzazione è stata stratificata in base a stato dei recettori ormonali, precedente

trattamento con pertuzumab e anamnesi di patologia viscerale. Il trattamento è stato somministrato fino a progressione della malattia, morte, revoca del consenso o tossicità inaccettabile.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata mediante revisione centralizzata indipendente in cieco (BICR) secondo i criteri RECIST v1.1. La sopravvivenza globale (OS) era un endpoint secondario chiave di efficacia. Gli endpoint secondari erano la PFS basata sulla valutazione dello sperimentatore, il tasso di risposta obiettiva (ORR) confermata e la durata della risposta (DOR).

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale risultavano simili tra i bracci di trattamento. Dei 608 pazienti randomizzati, le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano: età mediana 54 anni (intervallo: da 22 a 88); donne (99,2%); bianchi (63,2%), asiatici (29,3%), neri o afroamericani (2,8%); performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pari a 0 (57,4%) o 1 (42,4%); stato dei recettori ormonali (positivo: 58,6%); presenza di malattia viscerale (78,3%); presenza di metastasi cerebrali al basale (18,1%) e il 4,9% dei pazienti aveva ricevuto una linea di precedente terapia sistemica nel contesto metastatico.

I risultati di efficacia sono riepilogati nella Tabella 8 e nelle Figure 5 e 6.

Tabella 8: Risultati di efficacia nello studio DESTINY-Breast02

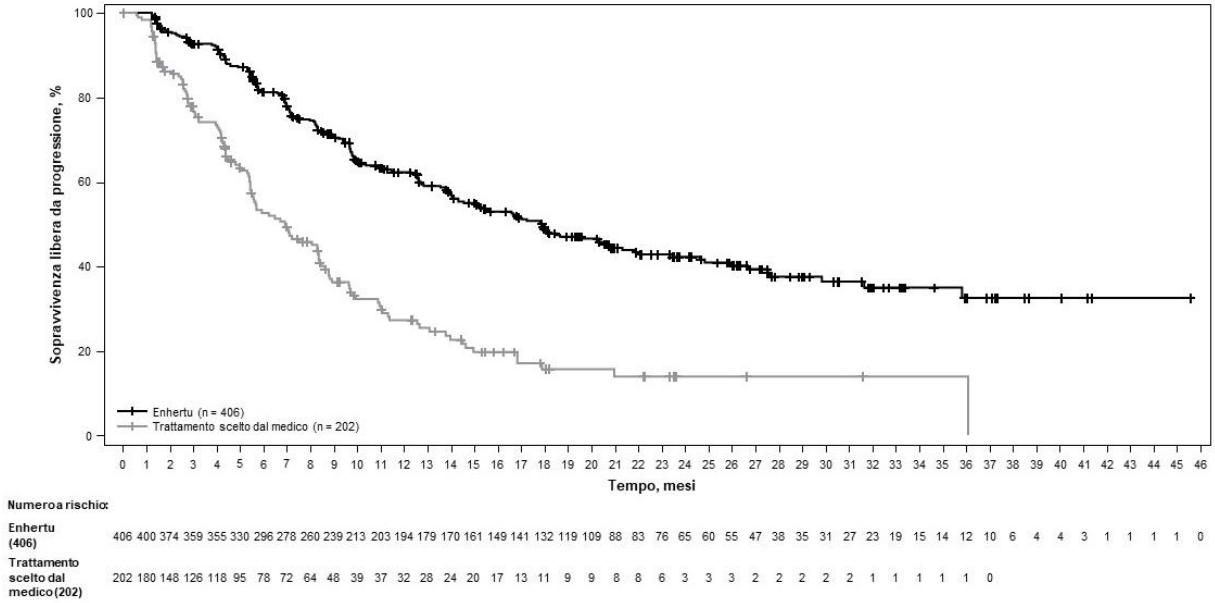
Parametro di efficacia	**Enhertu N = 406**	**Trattamento scelto dal medico N = 202**
PFS secondo BICR		
Numero di eventi (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Mediana, mesi (IC al 95%)	17,8 (14,3; 20,8)	6,9 (5,5; 8,4)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,36 (0,28; 0,45)	
Valore p	p < 0,000001[†]	
Sopravvivenza globale (OS)		
Numero di eventi (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Mediana, mesi (IC al 95%)	39,2 (32,7; NS)	26,5 (21,0; NS)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,66 (0,50; 0,86)	
valore p[a]	p = 0,0021	
PFS secondo la valutazione dello sperimentatore		
Numero di eventi (%)	206 (50,7)	152 (75,2)
Mediana, mesi (IC al 95%)	16,7 (14,3; 19,6)	5,5 (4,4; 7,0)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,28 (0,23; 0,35)	
Tasso di risposta obiettiva (ORR) confermata secondo BICR		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
IC al 95%	(65,0; 74,1)	(23,0; 36,0)
Risposta completa n (%)	57 (14,0)	10 (5,0)
Risposta parziale n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)
Durata della risposta secondo BICR		
Mediana, mesi (IC al 95%)	19,6 (15,9; NS)	8,3 (5,8; 9,5)

IC = intervallo di confidenza, NS = non stimabile

[†] Presentato come 6 cifre decimali

[a] Il valore p si basa su un log rank test stratificato; ha oltrepassato il limite di efficacia di 0,004.

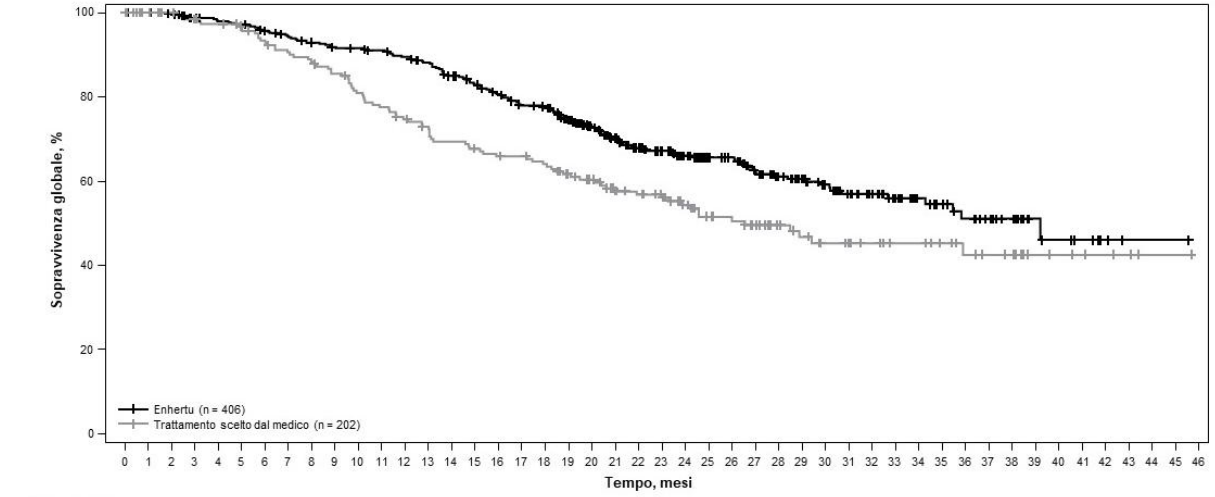
Figura 5: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione secondo BICR



Numero a rischio:

Enhertu (406)	406 400 374 359 355 330 296 278 260 239 213 203 194 179 170 161 149 141 132 119 109 88 83 76 65 60 55 47 38 35 31 27 23 19 15 14 12 10 6 4 4 3 1 1 1 1 0
Trattamento scelto dal medico(202)	202 180 148 126 118 95 78 72 64 48 39 37 32 28 24 20 17 13 11 9 9 8 8 6 3 3 3 2 2 2 2 1 1 1 1 1 0

Figura 6: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale



Numero a rischio:

Enhertu (406)	406 404 400 390 385 382 374 366 357 352 350 346 339 331 317 306 295 282 277 257 234 215 196 183 160 144 139 122 104 93 82 72 63 51 40 34 29 25 19 10 8 6 3 1 1 1 0
Trattamento scelto dal medico(202)	202 192 187 182 178 173 167 161 157 151 142 136 130 124 118 114 111 110 106 95 89 79 76 72 61 53 50 46 38 33 29 28 25 22 22 18 15 13 12 7 6 5 4 3 1 1 0

DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

L'efficacia e la sicurezza di Enhertu sono state studiate nello studio DESTINY-Breast01, uno studio di fase 2 multicentrico, in aperto, a braccio singolo, che ha arruolato pazienti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile e/o metastatico già sottoposte a due o più regimi a base di anti-HER2, inclusi trastuzumab emtansine (100%), trastuzumab (100%) e pertuzumab (65,8%). Campioni di tumore mammario di archivio erano richiesti per dimostrare la positività a HER2, definita come HER2 IHC 3+ o ISH-positiva. Lo studio ha escluso le pazienti con anamnesi di ILD trattata o ILD allo screening, le pazienti con metastasi cerebrali non trattate o sintomatiche e le pazienti con anamnesi di cardiopatia clinicamente significativa. Le pazienti arruolate avevano almeno 1 lesione misurabile secondo i criteri RECIST v1.1. Enhertu è stato somministrato mediante infusione endovenosa a una dose di 5,4 mg/kg ogni tre settimane fino a progressione della malattia, morte, revoca del consenso o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate*, ORR) confermata secondo RECIST v1.1 nella popolazione intent-to-treat (ITT), valutato mediante revisione centrale indipendente (*Independent Central Review,* ICR). L'endpoint secondario di efficacia era la durata della risposta (*Duration of Response*, DOR).

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale delle 184 pazienti arruolate nello studio DESTINY-Breast01 erano: età mediana 55 anni (intervallo: da 28 a 96); 65 anni di età e oltre (23,9%); donne (100%); popolazione bianca (54,9%); asiatica (38,0%); nera o afroamericana (2,2%); performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pari a 0 (55,4%) o 1 (44,0%); stato dei recettori ormonali (positivo: 52,7%); presenza di patologia viscerale (91,8%); metastasi cerebrali precedentemente trattate e stabili (13,0%); numero mediano di terapie precedenti nel contesto metastatico: 5 (intervallo: da 2 a 17); somma dei diametri delle lesioni target (< 5 cm: 42,4%, ≥ 5 cm: 50,0%).

Un'analisi precedente (durata mediana del follow-up 11,1 mesi [intervallo: da 0,7 a 19,9 mesi]) ha evidenziato un tasso di risposta obiettiva confermata del 60,9% (IC al 95%: 53,4; 68,0), dove il 6,0% ha avuto una risposta completa e il 54,9% una risposta parziale; il 36,4% aveva malattia stabile, l'1,6% malattia progressiva e l'1,1% non era valutabile. La durata mediana della risposta in tale momento era di 14,8 mesi (IC al 95%: 13,8; 16,9), dove l'81,3% delle pazienti in risposta ha avuto una risposta ≥ 6 mesi (IC al 95%: 71,9; 87,8). I risultati di efficacia derivati da un cut-off dei dati aggiornato con durata mediana del follow-up di 20,5 mesi (intervallo: da 0,7 a 31,4 mesi) sono riportati nella Tabella 9.

Tabella 9: Risultati di efficacia nello studio DESTINY-Breast01 (set per l'analisi intent-to-treat)

	DESTINY-Breast01 n = 184
Tasso di risposta obiettiva confermata (IC al 95%)*†	61,4% (54,0; 68,5)
Risposta completa (CR)	6,5%
Risposta parziale (PR)	54,9%
Durata della risposta‡	
Mediana, mesi (IC al 95%)	20,8 (15,0; NR)
% con durata della risposta ≥ 6 mesi (IC al 95%)§	81,5% (72,2; 88,0)

IC al 95% della ORR calcolato con il metodo di Clopper-Pearson
IC = intervallo di confidenza
Gli IC al 95% sono calcolati con il metodo di Brookmeyer-Crowley
*Le risposte confermate (mediante revisione centrale indipendente in cieco) sono state definite come risposta registrata di CR/PR, confermata da imaging ripetuto non meno di 4 settimane dopo la visita in cui la risposta è stata osservata per la prima volta
†Delle 184 pazienti, il 35,9% aveva malattia stabile, l'1,6% malattia progressiva e l'1,1% non era valutabile
‡Comprende 73 pazienti con dati censurati
§Basata sulla stima di Kaplan-Meier
NR = non raggiunta

L'attività antitumorale è risultata coerente tra i sottogruppi prespecificati sulla base della precedente terapia con pertuzumab e dello stato dei recettori ormonali.

Cancro della mammella HER2-low e HER2-ultralow

DESTINY-Breast06 (NCT04494425)
L'efficacia e la sicurezza di Enhertu sono state valutate nello studio DESTINY-Breast06, uno studio di fase 3 randomizzato, multicentrico, in aperto, che ha randomizzato 866 pazienti adulti con cancro della mammella HR+ avanzato o metastatico con espressione HER2-low (IHC 1+ o IHC 2+/ISH-) o HER2-ultralow, come determinato dal test PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) valutato presso un laboratorio centrale. HER2-ultralow (IHC 0 con presenza di colorazione di membrana, descritto nello studio come IHC > 0 < 1+) è definito come colorazione di membrana HER2 debole e incompleta che si osserva nel 10% o meno delle cellule tumorali. I pazienti erano eleggibili se presentavano progressione della malattia dopo almeno (a) 2 linee di terapia endocrina nel contesto metastatico o (b) dopo una linea di terapia endocrina nel contesto metastatico ed evidenza di progressione entro 24 mesi dall'avvio della terapia endocrina adiuvante o entro 6 mesi dall'avvio della terapia endocrina di prima

linea in associazione a un inibitore di CDK4/6 nel contesto metastatico. I pazienti che avevano ricevuto precedente chemioterapia nel contesto neo-adiuvante o adiuvante erano eleggibili se presentavano un intervallo libero da malattia superiore a 12 mesi. Lo studio ha escluso i pazienti trattati con precedente chemioterapia per malattia avanzata o metastatica, i pazienti con anamnesi di ILD/polmonite che richiedevano il trattamento con steroidi o ILD/polmonite allo screening, malattia cardiovascolare non controllata o significativa, metastasi cerebrali non trattate e sintomatiche o performance status ECOG > 1.

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere Enhertu 5,4 mg/kg (N = 436) mediante infusione endovenosa ogni tre settimane o chemioterapia con agente singolo scelto dal medico (N = 430, capecitabina 60%, nab-paclitaxel 24% o paclitaxel 16%). La randomizzazione è stata stratificata in base a precedente trattamento con inibitori di CDK4/6 (sì o no), precedente trattamento con taxani nel contesto non metastatico (sì o no) e stato HER2 IHC dei campioni tumorali (IHC 2+/ISH-, IHC 1+, IHC > 0< 1+). Il trattamento con Enhertu è stato somministrato fino a progressione della malattia, morte, revoca del consenso o tossicità inaccettabile.

L'endpoint primario di efficacia era la PFS nei pazienti con cancro della mammella HER2-low valutata mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1. Le misure degli endpoint secondari chiave di efficacia erano la PFS valutata mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1 nella popolazione complessiva (HER2-low e HER2-ultralow), l'OS nei pazienti HER2-low e l'OS nella popolazione complessiva. ORR e DOR erano endpoint secondari.

Nella popolazione complessiva, le caratteristiche demografiche e tumorali al basale erano simili tra i bracci di trattamento. Degli 866 pazienti randomizzati l'età mediana era 57 anni (intervallo: da 28 a 87), il 31% aveva un'età pari o superiore a 65 anni, il 99,9% era di sesso femminile, il 53% era di popolazione bianca, il 35% asiatica e l'1% nera o afroamericana. I pazienti avevano un performance status ECOG pari a 0 (59%) o 1 (39%) al basale; il 18% era IHC > 0 < 1+, il 55% era IHC 1+, il 27% era IHC 2+/ISH-; il 67% presentava metastasi epatiche, il 32% metastasi polmonari, l'8% metastasi cerebrali e il 3% solo metastasi ossee. I pazienti avevano ricevuto una mediana di 2 linee precedenti di terapia endocrina nel contesto metastatico (intervallo: da 1 a 5), di cui il 17% aveva ricevuto 1 e il 68% 2 linee precedenti di terapia endocrina. L'ottantanove percento dei pazienti era stato precedentemente trattato con terapia endocrina in associazione al trattamento con inibitori di CDK4/6 nel contesto metastatico, il 47% era stato precedentemente trattato con antracicline e il 41% con taxani nel contesto non metastatico.

I risultati di efficacia sono riepilogati nella Tabella 10 e nelle Figure 7 e 8.

Tabella 10: Risultati di efficacia nello studio DESTINY-Breast06

Parametro di efficacia	**HER2-low**		**Popolazione complessiva (HER2-low e HER2-ultralow)**	
	Enhertu (N = 359)	**Chemioterapia (N = 354)**	**Enhertu (N = 436)**	**Chemioterapia (N = 430)**
Sopravvivenza libera da progressione secondo BICR				
Numero di eventi (%)	225 (62,7)	232 (65,5)	269 (61,7)	271 (63,0)
Mediana, mesi (IC al 95%)	13,2 (11,4; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)	13,2 (12,0; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,62 (0,52; 0,75)		0,64 (0,54; 0,76)	
Valore p	< 0,0001		< 0,0001	
Sopravvivenza globale*				
Numero di eventi (%)	136 (37,9)	146 (41,2)	161 (36,9)	174 (40,5)
Mediana, mesi (IC al 95%)	28,9 (25,7; 33,7)	27,1 (23,5; 29,9)	28,9 (26,4; 32,7)	27,4 (23,9; 29,9)
Hazard ratio	0,83 (0,66; 1,05)		0,81 (0,66; 1,01)	

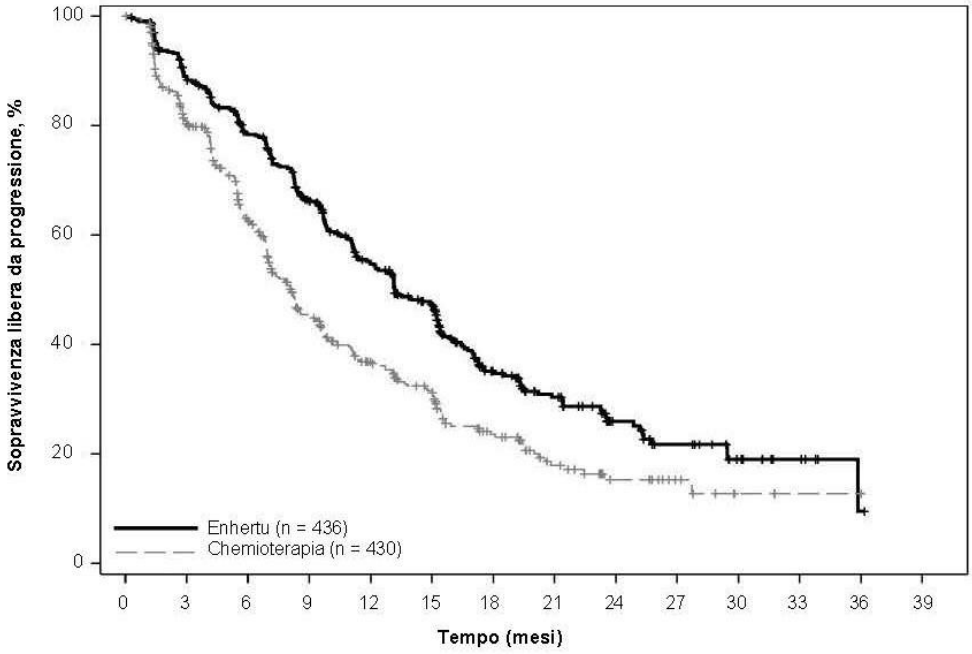
Parametro di efficacia	HER2-low		Popolazione complessiva (HER2-low e HER2-ultralow)	
	Enhertu (N = 359)	**Chemioterapia (N = 354)**	**Enhertu (N = 436)**	**Chemioterapia (N = 430)**
(IC al 95%)				
Tasso di risposta obiettiva confermata secondo BICR†				
n (%)	203 (56,5)	114 (32,2)	250 (57,3)	134 (31,2)
IC al 95%	51,2; 61,7	27,4; 37,3	52,5; 62,0	26,8; 35,8
Durata della risposta secondo BICR†				
Mediana, mesi (IC al 95%)	14,1 (11,8; 15,9)	8,6 (6,7; 11,3)	14,3 (12,5; 15,9)	8,6 (6,9; 11,5)

Cut-off dei dati: 18 marzo 2024
IC = intervallo di confidenza
*Prima analisi ad interim pianificata
†I risultati non sono stati controllati per errore di tipo 1 e devono essere interpretati in modo descrittivo

Il beneficio in termini di PFS è risultato coerente tra più sottogruppi prespecificati, compresi espressione di HER2 (IHC > 0 < 1+, IHC 1+, IHC 2+/ISH-), precedente trattamento con inibitori di CDK4/6 (sì o no), precedente trattamento con taxani nel contesto non metastatico (sì o no) e numero di precedenti linee di terapia endocrina nel contesto metastatico.

Nel sottogruppo HER2-ultralow (n = 152), la PFS mediana è risultata pari a 13,2 mesi (IC al 95%: 9,8; 17,3) nei pazienti randomizzati a Enhertu (N = 76) e a 8,3 mesi (IC al 95%: 5,8; 15,2) nei pazienti randomizzati a chemioterapia con un hazard ratio di 0,78 (IC al 95%: 0,50; 1,21). La OS mediana è stata pari a 29,5 mesi (IC al 95%: 27,9; NS) nei pazienti randomizzati a Enhertu e a 27,4 mesi (IC al 95%: 19,4; NS) nei pazienti randomizzati a chemioterapia con un hazard ratio di 0,75 (IC al 95%: 0,43; 1,29). Il tasso di risposta obiettiva confermata è stato pari al 61,8% (IC al 95%: 50,0; 72,8) e al 26,3% (IC al 95%: 16,9; 37,7) rispettivamente nei pazienti randomizzati a Enhertu e a chemioterapia. La durata mediana della risposta è stata pari a 14,3 mesi ((IC al 95%: 9,2; 20,7) e a 14,1 mesi (IC al 95%: 5,9; non stimabile) rispettivamente nei pazienti randomizzati a Enhertu e a chemioterapia.

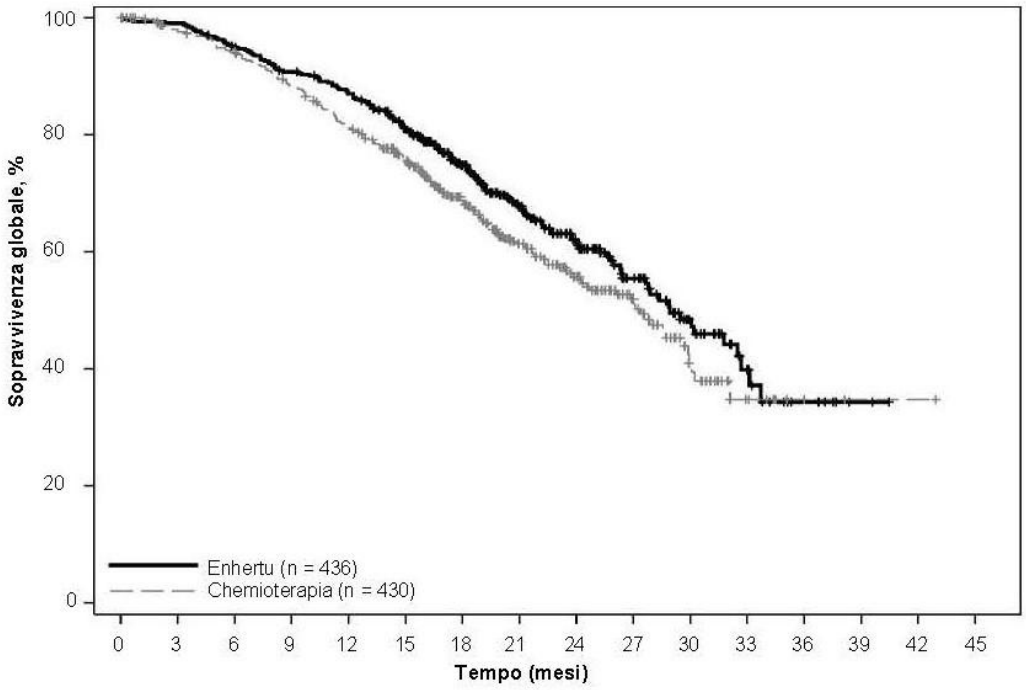
Figura 7: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione (popolazione complessiva)



Numero a rischio

Enhertu	436	375	319	258	199	156	82	56	32	21	11	6	1	0
Chemioterapia	430	306	224	142	103	79	44	25	13	7	2	1	1	0

Figura 8: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (popolazione complessiva)



Numero a rischio

Enhertu	436	431	412	391	373	329	235	169	120	69	39	16	7	2	0	0
Chemioterapia	430	402	387	360	328	292	210	143	101	62	27	9	3	1	1	0

DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

L'efficacia e la sicurezza di Enhertu sono state studiate nello studio DESTINY-Breast04, uno studio di fase 3 randomizzato, multicentrico, in aperto, che ha arruolato 557 pazienti adulti con cancro della mammella HER2-low non resecabile o metastatico. Lo studio includeva 2 coorti: 494 pazienti positivi ai recettori ormonali (HR+) e 63 pazienti negativi ai recettori ormonali (HR-). L'espressione HER2-low era definita come IHC 1+ (definito come colorazione di membrana lieve, parziale in più del 10% delle cellule tumorali) o IHC 2+/ISH-, come determinato dal test PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) valutato presso un laboratorio centrale. I pazienti dovevano aver ricevuto precedente chemioterapia nel contesto metastatico o aver sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante. Secondo i criteri di inclusione, i pazienti che erano HR+ dovevano aver ricevuto almeno una terapia endocrina e non essere eleggibili a ulteriore terapia endocrina al momento della randomizzazione. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere Enhertu 5,4 mg/kg (N = 373) mediante infusione endovenosa ogni tre settimane o chemioterapia a scelta dal medico (N = 184, eribulina 51,1%, capecitabina 20,1%, gemcitabina 10,3%, nab-paclitaxel 10,3% o paclitaxel 8,2%). La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato HER2 definito tramite IHC dei campioni tumorali (IHC 1+ o IHC 2+/ISH-), numero di precedenti linee di chemioterapia nel contesto metastatico (1 o 2) e stato HR/precedente trattamento con inibitori di CDK4/6 (HR+ con precedente trattamento a base di inibitori di CDK4/6, HR+ senza precedente trattamento a base di inibitori di CDK4/6, o HR-). Il trattamento è stato somministrato fino a progressione della malattia, morte, revoca del consenso o tossicità inaccettabile. Lo studio ha escluso pazienti con anamnesi di ILD/polmonite che richiedeva trattamento con steroidi o ILD/polmonite allo screening e pazienti con anamnesi di cardiopatia clinicamente significativa. Sono stati esclusi anche pazienti con metastasi cerebrali non trattate o sintomatiche o con performance status ECOG > 1.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival*, PFS) nei pazienti con cancro della mammella HR+ valutata mediante BICR secondo RECIST v1.1. Gli endpoint secondari chiave di efficacia erano la PFS valutata mediante BICR secondo RECIST v1.1 nella popolazione complessiva (tutti i pazienti randomizzati HR+ e HR-), la sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS) nei pazienti HR+ e la OS nella popolazione complessiva. Gli endpoint secondari erano ORR, DOR e gli esiti riferiti dal paziente (*Patient-Reported Outcomes*, PRO).

Le caratteristiche demografiche e tumorali al basale risultavano bilanciate tra i bracci di trattamento. Le caratteristiche dei 557 pazienti randomizzati erano: età mediana 57 anni (intervallo da 28 a 81); il 23,5% aveva un'età di 65 anni o oltre, il 99,6% era di sesso femminile e lo 0,4% era di sesso maschile; il 47,9% era di popolazione bianca, il 40,0% asiatica e l'1,8% nera o afroamericana. I pazienti avevano un performance status ECOG pari a 0 (54,8%) o 1 (45,2%) al basale; il 57,6% era IHC 1+, il 42,4% era IHC 2+/ISH-; l'88,7% era HR+ e l'11,3% HR-; il 69,8% presentava metastasi epatiche, il 32,9% metastasi polmonari e il 5,7% metastasi cerebrali. La percentuale di pazienti precedentemente trattata con antracicline nel contesto (neo)adiuvante era pari al 46,3% e, nel contesto localmente avanzato e/o metastatico, pari al 19,4%. Nel contesto metastatico, i pazienti avevano ricevuto una mediana di 3 precedenti linee di terapia sistemica (intervallo: da 1 a 9), di cui il 57,6% aveva ricevuto 1 e il 40,9% 2 precedenti regimi di chemioterapia; il 3,9% presentava una progressione precoce (i cosiddetti *early-progressor*, progressione nel contesto neo/adiuvante). Nei pazienti HR+, il numero mediano di precedenti linee di terapia endocrina era 2 (intervallo: da 0 a 9) e il 70% aveva ricevuto un precedente trattamento con inibitori di CDK4/6.

I risultati di efficacia sono riepilogati nella Tabella 11 e nelle Figure 9 e 10.

Tabella 11: Risultati di efficacia nello studio DESTINY-Breast04

Parametro di efficacia	Coorte HR+		Popolazione complessiva (coorte HR+ e HR-)	
	Enhertu (N = 331)	**Chemioterapia (N = 163)**	**Enhertu (N = 373)**	**Chemioterapia (N = 184)**
Sopravvivenza globale (OS)				
Numero di eventi (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Mediana, mesi (IC al 95%)	23,9 (20,8; 24,8)	17,5 (15,2; 22,4)	23,4 (20,0; 24,8)	16,8 (14,5; 20,0)
Rapporto di rischio (Hazard ratio) (IC al 95%)	0,64 (0,48; 0,86)		0,64 (0,49; 0,84)	
Valore p	0,0028		0,001	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo BICR				
Numero di eventi (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Mediana, mesi (IC al 95%)	10,1 (9,5; 11,5)	5,4 (4,4; 7,1)	9,9 (9,0; 11,3)	5,1 (4,2; 6,8)
Rapporto di rischio (Hazard ratio) (IC al 95%)	0,51 (0,40; 0,64)		0,50 (0,40; 0,63)	
Valore p	< 0,0001		< 0,0001	
Tasso di risposta obiettiva (ORR) confermata secondo BICR*				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
IC al 95%	47,0; 58,0	11,0; 22,8	47,1; 57,4	11,3; 22,5
Risposta completa n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Risposta parziale n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
Durata della risposta secondo BICR*				
Mediana, mesi (IC al 95%)	10,7 (8,5; 13,7)	6,8 (6,5; 9,9)	10,7 (8,5; 13,2)	6,8 (6,0; 9,9)

IC = intervallo di confidenza
*Secondo i dati ricavati dalla scheda raccolta dati della coorte HR+: N = 333 per il braccio Enhertu e N = 166 per il braccio chemioterapia.

Il beneficio in termini di OS e PFS è risultato coerente tra i sottogruppi prespecificati, compresi stato HR, precedente trattamento con inibitori di CDK4/6, numero di precedenti regimi chemioterapici e stato IHC 1+ e IHC 2+/ISH-. Nel sottogruppo HR-, l'OS mediana è risultata pari a 18,2 mesi (IC al 95%: 13,6; non stimabile) nei pazienti randomizzati a Enhertu rispetto a 8,3 mesi (IC al 95%: 5,6; 20,6) nei pazienti randomizzati alla chemioterapia con un rapporto di rischio (Hazard Ratio) di 0,48 (IC al 95%: 0,24; 0,95). La PFS mediana è stata pari a 8,5 mesi (IC al 95%: 4,3; 11,7) nei pazienti randomizzati a Enhertu rispetto a 2,9 mesi (IC al 95%: 1,4; 5,1) nei pazienti randomizzati alla chemioterapia con un rapporto di rischio (Hazard Ratio) di 0,46 (IC al 95%: 0,24; 0,89).

In un'analisi descrittiva aggiornata con un follow-up mediano di 32 mesi, i miglioramenti dell'OS sono risultati coerenti con l'analisi primaria. L'HR nella popolazione complessiva è stato pari a 0,69 (IC al 95%: 0,55; 0,86) con una OS mediana di 22,9 mesi (IC al 95%: 21,2; 24,5) nel braccio Enhertu rispetto a 16,8 mesi (IC al 95%: 14,1; 19,5) nel braccio chemioterapia. La curva di Kaplan-Meier per l'analisi della OS aggiornata è riportata nella Figura 9.

Figura 9: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (popolazione complessiva) (analisi aggiornata)

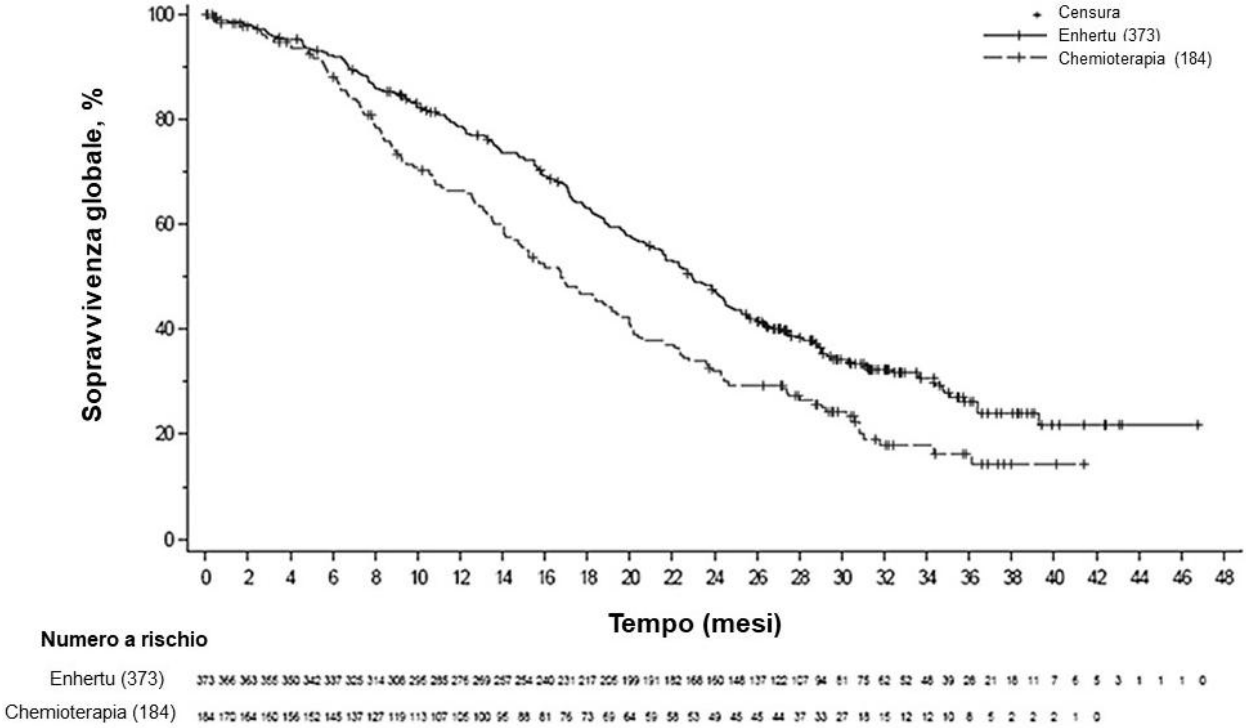
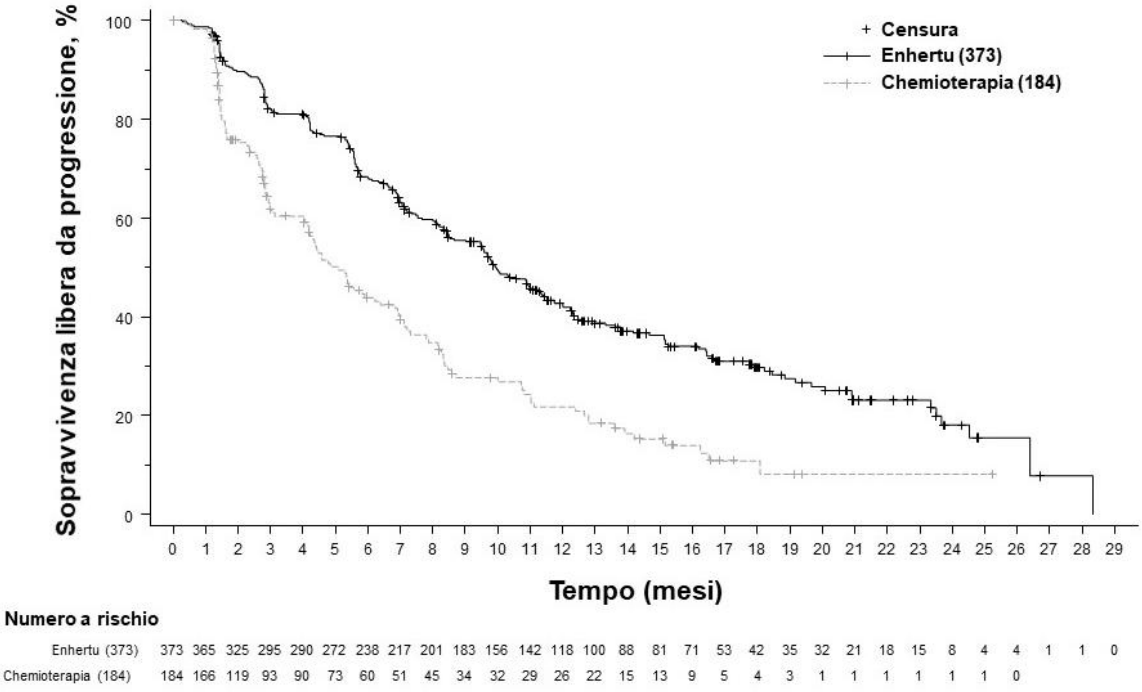


Figura 10: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione secondo BICR (popolazione complessiva)



Cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC)

DESTINY-Lung02 (NCT04644237)

L'efficacia e la sicurezza di Enhertu sono state studiate in DESTINY-Lung02, uno studio di fase 2 randomizzato, che ha valutato due livelli di dose. L'assegnazione del dosaggio del trattamento era in cieco per i pazienti e gli sperimentatori. Lo studio includeva pazienti adulti con NSCLC metastatico *HER2*-mutato che avevano ricevuto almeno un regime contenente chemioterapia a base di platino. L'identificazione di una mutazione attivante di *HER2 (ERBB2*) è stata determinata prospetticamente nel tessuto tumorale da laboratori locali mediante test validati, quali sequenziamento di nuova

generazione (Next Generation Sequencing, NGS), reazione a catena della polimerasi (Polymerase Chain Reaction, PCR) o spettrometria di massa. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere Enhertu a una dose rispettivamente di 5,4 mg/kg o 6,4 mg/kg ogni 3 settimane. La randomizzazione è stata stratificata per precedente trattamento anti-recettore-1 di morte cellulare programmata (PD-1) e/o anti-ligando-1 di morte cellulare programmata (PD-L1) (sì vs no). Il trattamento è stato somministrato fino a progressione della malattia, morte, revoca del consenso o tossicità inaccettabile. Lo studio ha escluso i pazienti con anamnesi di ILD/polmonite necessitante di trattamento con steroidi o ILD/polmonite allo screening e cardiopatia clinicamente significativa. I pazienti sono stati inoltre esclusi per metastasi cerebrali non trattate e sintomatiche o performance status ECOG >1.

L'endpoint primario di efficacia era l'ORR confermata mediante BICR secondo i criteri RECIST v1.1. L'endpoint secondario di efficacia era la DOR.

Dei 102 pazienti arruolati nel braccio trattato con la dose di 5,4 mg/kg, le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano: età mediana 59,4 anni (intervallo: da 31 a 84); donne (63,7%); asiatici (63,7%), bianchi (22,5%) o altro (13,7%); performance status ECOG pari a 0 (28,4%) o 1 (71,6%); il 97,1% aveva una mutazione nel dominio della chinasi di ERBB2, il 2,9% nel dominio extracellulare; il 96,1% aveva una mutazione *HER2* nell'esone 19 o nell'esone 20; il 34,3% aveva metastasi cerebrali stabili; il 46,1% era ex fumatore, nessuno era fumatore attivo; il 21,6% era stato sottoposto a precedente resezione del polmone. Nel contesto metastatico, il 32,4% era stato sottoposto a più di 2 terapie sistemiche precedenti, il 100% aveva ricevuto una terapia a base di platino, il 73,5% aveva ricevuto una terapia anti-PD-1/PD-L1 e il 50,0% era stato precedentemente trattato con terapia a base di platino e terapia anti-PD-1/PD-L1 in associazione.

I risultati di efficacia sono riepilogati nella Tabella 12. La durata mediana del follow-up è stata di 11,5 mesi (cut-off dei dati: 23 dicembre 2022).

Tabella 12: Risultati di efficacia nello studio DESTINY-Lung02

Parametro di efficacia	**DESTINY-Lung02 5,4 mg/kg N = 102**
Tasso di risposta obiettiva (ORR) confermata secondo BICR	
n (%)	50 (49,0)
(IC al 95%)*	(39,0; 59,1)
Risposta completa (CR) n (%)	1 (1,0)
Risposta parziale (PR) n (%)	49 (48,0)
Durata della risposta	
Mediana, mesi (IC al 95%) †	16,8 (6,4; NS)

***** IC al 95% calcolato con il metodo di Clopper-Pearson
IC = intervallo di confidenza, NS = non stimabile
† IC al 95% calcolato con il metodo di Brookmeyer-Crowley

Cancro dello stomaco

DESTINY-Gastric04 (NCT04704934)
L'efficacia e la sicurezza di Enhertu sono state valutate nello studio DESTINY-Gastric04, uno studio di fase 3 randomizzato, multicentrico, in aperto, con controllo attivo. Lo studio ha incluso pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) localmente avanzato, non resecabile o metastatico HER2-positivo, che hanno avuto una progressione durante o dopo un trattamento con regime contenente trastuzumab. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere Enhertu (N = 246) o ramucirumab più paclitaxel (N = 248). La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato HER2 (IHC 3+ o IHC 2+/ISH-positivo), regione geografica (Asia [esclusa la Cina continentale] vs Europa occidentale vs Cina continentale/resto del mondo) e tempo alla progressione durante la terapia di prima linea (< 6 mesi o ≥ 6 mesi). I campioni

di tumore dovevano presentare positività a HER2 confermata a livello locale o centrale, definita come IHC 3+ o IHC 2+/ISH-positiva. Lo studio ha escluso pazienti con anamnesi di ILD/polmonite necessitante di trattamento con steroidi o ILD/polmonite allo screening, pazienti con anamnesi di cardiopatia clinicamente significativa e pazienti con metastasi cerebrali attive. Il trattamento è stato somministrato fino a progressione della malattia, morte o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (OS). PFS, ORR confermata e DOR erano endpoint secondari.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale risultavano simili tra i bracci di trattamento. Tra i 494 pazienti arruolati nello studio DESTINY-Gastric04, l'età mediana era di 63,7 anni (intervallo da 21,1 a 87,0); il 79,4% era costituito da uomini; il 49,8% della popolazione era bianca, il 40,1% asiatica e lo 0,4% nera o afroamericana. I pazienti avevano un performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pari a 0 (37,4%) o 1 (61,9%); il 61,1% aveva adenocarcinoma dello stomaco e il 38,9% adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea (GEJ); l'84% era IHC 3+ e il 16% era IHC 2+/ISH-positivo; il 70% dei pazienti aveva due o più siti metastatici, il 61,7% aveva metastasi epatiche e il 6,9% metastasi cerebrali; il 15,6% dei pazienti era stato precedentemente sottoposto a immunoterapia.

I risultati di efficacia sono riepilogati nella Tabella 13 e nella Figura 11.

Tabella 13: Risultati di efficacia nello studio DESTINY-Gastric04

Parametro di efficacia	**Enhertu N = 246**	**Ramucirumab più paclitaxel N = 248**
Sopravvivenza globale (OS)		
Numero di eventi (%)	124 (50,4)	142 (57,3)
Mediana, mesi (IC al 95%)	14,7 (12,1; 16,6)	11,4 (9,9; 15,5)
Hazard ratio (IC al 95%)[*]	0,70 (0,55; 0,90)	
Valore p[†]	p = 0,0044	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo la valutazione dello sperimentatore		
Numero di eventi (%)	166 (67,5)	156 (62,9)
Mediana, mesi (IC al 95%)	6,7 (5,6; 7,1)	5,6 (4,9; 5,8)
Hazard ratio (IC al 95%)[*]	0,74 (0,59; 0,92)	
Valore p[†]	p = 0,0074	
Tasso di risposta obiettiva (ORR) confermata secondo la valutazione dello sperimentatore[††]		
n (%)	104 (44,3)	69 (29,1)
IC al 95%	(37,8; 50,9)	(23,4; 35,3)
Valore p[§]	p = 0,0006	
Risposta completa n (%)	7 (3,0)	3 (1,3)
Risposta parziale n (%)	97 (41,3)	66 (27,8)
Durata della risposta (DOR) secondo la valutazione dello sperimentatore		
Mediana, mesi (IC al 95%)	7,4 (5,7; 10,1)	5,3 (4,1; 5,7)

IC = intervallo di confidenza

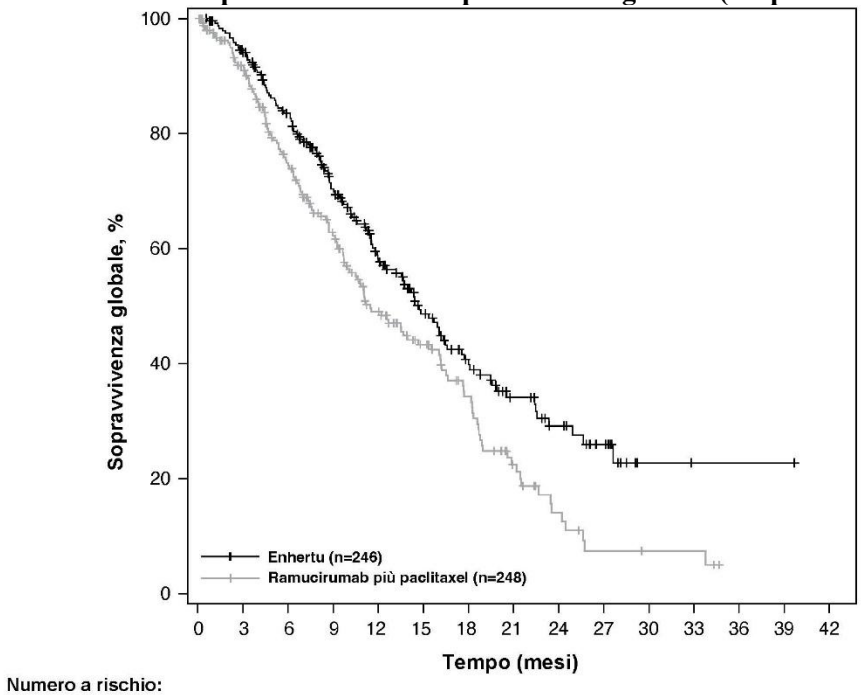
[*]Valore p a due code derivato da log rank test stratificato e modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato, aggiustato per fattori di stratificazione del sistema di risposta interattiva: stato HER2 (IHC 3+ o IHC 2+/ISH+).

[†]Basato su log rank test stratificato per stato HER2 (IHC3+ o IHC2+/ISH+)

[††]I soggetti eleggibili per l'ORR sono quelli randomizzati almeno 77 giorni (ossia 2 × 6 settimane - 1° settimana) prima della data di cut-off dei dati (DCO) dell'analisi ad interim. L'ORR confermata è calcolata utilizzando i soggetti eleggibili come denominatore: Enhertu = 235, ramucirumab più paclitaxel = 237

[§]Il valore p per la differenza nell'ORR utilizza il test di Cochran-Mantel-Haenszel aggiustato per il fattore di stratificazione: stato HER2 (IHC 3+ o IHC 2+/ISH+).

Figura 11: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (set per l'analisi completa)



Numero a rischio:

Enhertu (246)	246	219	185	134	94	65	45	30	21	12	2	1	1	1	0
Ramucirumab più paclitaxel (248)	248	204	150	109	76	52	36	18	9	4	3	3	0		

DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

L'efficacia e la sicurezza di Enhertu sono state studiate nello studio DESTINY-Gastric02, uno studio di fase 2 multicentrico, in aperto, a braccio singolo, condotto presso centri in Europa e negli Stati Uniti. Lo studio ha arruolato pazienti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) localmente avanzato o metastatico HER2-positivo, che hanno avuto una progressione a un precedente trattamento con regime a base di trastuzumab. La positività a HER2 dei pazienti, definita come HER2 IHC 3+ o IHC 2+/ISH-positiva, doveva essere confermata a livello centrale. Lo studio ha escluso i pazienti con anamnesi di ILD/polmonite che richiedeva il trattamento con steroidi o di ILD/polmonite allo screening, pazienti con anamnesi di cardiopatia clinicamente significativa e pazienti con metastasi cerebrali attive. Enhertu è stato somministrato mediante infusione endovenosa a una dose di 6,4 mg/kg ogni tre settimane fino a progressione della malattia, morte, revoca del consenso o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate*, ORR) valutato mediante ICR secondo RECIST v1.1. Gli endpoint secondari erano DOR e OS.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale dei 79 pazienti arruolati nello studio DESTINY-Gastric02, erano: età mediana 61 anni (intervallo: da 20 a 78); il 72% era di sesso maschile; l'87% era di popolazione bianca, il 5,0% asiatica e l'1,0% nera o afro-americana. I pazienti presentavano un performance status ECOG pari a 0 (37%) o 1 (63%); il 34% aveva adenocarcinoma dello stomaco e il 66% adenocarcinoma della GEJ; l'86% era IHC 3+ e il 13% IHC 2+/ISH-positivo; il 63% presentava metastasi epatiche.

I risultati di efficacia per ORR e DOR sono riepilogati nella Tabella 14.

Tabella 14: Risultati di efficacia nello studio DESTINY-Gastric02 (set per l'analisi completa*)

Parametro di efficacia	**DESTINY-Gastric02 N = 79**
Data di cut-off dei dati del 8 novembre 2021	
Tasso di risposta obiettiva confermata[†] % (IC al 95%)[‡]	41,8 (30,8; 53,4)

Parametro di efficacia	DESTINY-Gastric02 N = 79
Data di cut-off dei dati del 8 novembre 2021	
Risposta completa n (%)	4 (5,1)
Risposta parziale n (%)	29 (36,7)
Durata della risposta Mediana[§], mesi (IC al 95%)[¶]	8,1 (5,9; NS)

NS = non stimabile
*Comprende tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di Enhertu
[†]Parametro valutato mediante revisione centrale indipendente
[‡]Calcolato con il metodo di Clopper-Pearson
[§]Basata sulla stima di Kaplan-Meier
[¶]Calcolato con il metodo di Brookmeyer e Crowley

DESTINY-*Gastric01 (NCT03329690)*
L'efficacia e la sicurezza di Enhertu sono state studiate nello studio DESTINY-Gastric01, uno studio di fase 2 multicentrico, in aperto, randomizzato, condotto presso centri in Giappone e nella Corea del Sud. Questo studio di supporto ha incluso pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) localmente avanzato o metastatico HER2-positivo, che hanno avuto una progressione ad un trattamento con almeno due precedenti regimi, che includevano trastuzumab, un agente a base di fluoropirimidine e un agente a base di platino. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 al trattamento con Enhertu (N = 126) o chemioterapia scelta dal medico: irinotecan (N = 55) o paclitaxel (N = 7). Campioni di tumore erano richiesti per dimostrare la positività a HER2 a livello centrale, definita come HER2 IHC 3+ o IHC 2+/ISH-positiva. Lo studio ha escluso i pazienti con anamnesi di ILD/polmonite che richiedeva il trattamento con steroidi o di ILD/polmonite allo screening, pazienti con anamnesi di cardiopatia clinicamente significativa e pazienti con metastasi cerebrali attive. Il trattamento è stato somministrato fino a progressione della malattia, morte, revoca del consenso o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate*, ORR) non confermata, valutato mediante ICR sulla base di RECIST v1.1. La sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la DOR e la ORR confermata erano endpoint secondari.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale risultavano simili tra i bracci di trattamento. L'età mediana dei 188 pazienti era di 66 anni (intervallo: da 28 a 82); il 76% era di sesso maschile; il 100% era di popolazione asiatica. I pazienti presentavano un performance status ECOG pari a 0 (49%) o 1 (51%); l'87% aveva adenocarcinoma dello stomaco e il 13% adenocarcinoma della GEJ; il 76% era IHC 3+ e il 23% IHC 2+/ISH-positivo; il 54% presentava metastasi epatiche; il 29% aveva metastasi polmonari; la somma dei diametri delle lesioni target era < 5 cm nel 47%, da ≥ 5 a < 10 cm nel 30% e ≥ 10 cm nel 17%; il 55% era stato trattato con due e il 45% con tre o più regimi precedenti nel contesto localmente avanzato o metastatico.

I risultati di efficacia (data di cut-off dei dati: 3 giugno 2020) per Enhertu (n = 126) rispetto alla chemioterapia scelta dal medico (n = 62) erano una ORR confermata 39,7% (IC al 95%: 31,1; 48,8) vs. 11,3% (IC al 95%: 4,7; 21,9). Il tasso di risposta completa era 7,9% vs. 0% e il tasso di risposta parziale era 31,7% vs. 11,3%. Risultati di efficacia aggiuntivi per Enhertu rispetto alla chemioterapia scelta dal medico erano una DOR mediana di 12,5 mesi (IC al 95%: 5,6; NS) vs. 3,9 mesi (IC al 95%: 3,0; 4,9). La PFS mediana era 5,6 mesi (IC al 95%: 4,3; 6,9) vs. 3,5 mesi (IC al 95%: 2,0; 4,3; hazard ratio = 0,47 [IC al 95%: 0,31; 0,71]). Un'analisi della OS, prespecificata a 133 decessi, ha mostrato un beneficio di sopravvivenza con il trattamento con Enhertu rispetto al gruppo trattato con la chemioterapia scelta dal medico (hazard ratio = 0,60). L'OS mediana era pari a 12,5 mesi (IC al 95%: 10,3; 15,2) nel gruppo Enhertu e 8,9 mesi (IC al 95%: 6,4; 10,4) nel gruppo chemioterapia scelta dal medico.

Altri tumori solidi non resecabili o metastatici

L'efficacia e la sicurezza di Enhertu sono state valutate in pazienti adulti con tumori solidi HER2-positivi non resecabili o metastatici precedentemente trattati, che erano stati arruolati in uno dei tre studi di fase 2 multicentrici: DESTINY-PanTumor02 e gli studi di supporto DESTINY-Lung01 e DESTINY-CRC02.

DESTINY-PanTumor02

DESTINY-PanTumor02 era uno studio di fase 2 multicentrico, in aperto, che ha arruolato e trattato 267 pazienti adulti con tumori solidi localmente avanzati che esprimono HER2 (IHC3+, IHC2+), non resecabili o metastatici, che hanno avuto una progressione dopo almeno un precedente regime sistemico o che non dispongono di opzioni terapeutiche alternative soddisfacenti. I pazienti hanno ricevuto Enhertu 5,4 mg/kg per infusione endovenosa ogni tre settimane. Il trattamento è stato somministrato fino a progressione della malattia, morte, revoca del consenso o tossicità inaccettabile. Lo studio ha escluso i pazienti con anamnesi di ILD/polmonite che richiedeva trattamento con steroidi o di ILD/polmonite allo screening e cardiopatia clinicamente significativa. I pazienti sono stati inoltre esclusi per metastasi cerebrali non trattate e sintomatiche o performance status ECOG > 1.

L'efficacia è stata valutata *post hoc* nel sottogruppo di pazienti (N = 111) con tumori solidi HER2-positivi (IHC3+ mediante valutazione locale o centrale). L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta obiettiva (ORR) confermata, valutato dallo sperimentatore, mentre un endpoint secondario di efficacia era la durata della risposta (DOR). La revisione centrale indipendente (ICR) basata sui criteri RECIST v1.1 è stata applicata in maniera retrospettiva nello studio.

I 111 pazienti presentavano le seguenti caratteristiche demografiche e della malattia al basale: l'età mediana era di 64 anni (intervallo: da 23 a 85); il 59,5% era costituito da donne; il 57,7% della popolazione era bianca, il 34,2% asiatica e il 3,6% nera o afroamericana. I pazienti presentavano un performance status ECOG pari a 0 (48,6%) o 1 (51,4%) al basale. Il numero mediano di precedenti regimi era 2 (intervallo: da 0 a 9).

I risultati di efficacia per i tumori solidi HER2-positivi (IHC3+) sono riepilogati nella Tabella 15 e nella Tabella 16.

Tabella 15: Risultati di efficacia nei pazienti HER2-positivi (IHC3+) nello studio DESTINY-PanTumor02

Parametro di efficacia	**DESTINY-PanTumor02 N = 111**
Tasso di risposta obiettiva confermata[†]	
n (%)	58 (52,3)
IC al 95%[‡]	(42,6; 61,8)
Risposta completa, n (%)	12 (10,8)
Risposta parziale, n (%)	46 (41,4)
Durata della risposta[†]	
Mediana[§], mesi (IC al 95%)[¶]	21,1 (10,6; 25,0)

IC = intervallo di confidenza
[†]Valutato dallo sperimentatore
[‡]L'IC è derivato sulla base del metodo di Clopper-Pearson
[§]Calcolata mediante la tecnica di Kaplan-Meier
[¶]L'IC è derivato sulla base del metodo di Brookmeyer-Crowley

Tabella 16: Risultati di efficacia nei pazienti HER2-positivi (IHC3+) per tipo di tumore nello studio DESTINY-PanTumor02

Tipo di tumore	Pazienti N	ORR confermata[†] % (IC al 95%) [‡]	DOR Mediana[§], mesi (IC al 95%) [‡]
Cancro della vescica	27	44,4 (25,5; 64,7)	8,7 (4,1; 10,6)
Cancro delle vie biliari	22	40,9 (20,7; 63,6)	8,6 (2,1; NS)
Cancro endometriale	16	62,5 (35,4; 84,8)	28,8 (4,2; NS)
Cancro dell'ovaio	15	73,3 (44,9; 92,2)	22,1 (2,8; NS)
Cancro della cervice	10	80,0 (44,4; 97,5)	NS (9,3; NS)
Cancro della ghiandola salivare	9	55,6 (21,2; 86,3)	10,9 (4,1; NS)
Cancro pancreatico	5	0,0 (0,0; 52,2)	NS
Malattia di Paget extramammaria	1	100,0 (2,5; 100,0)	23,6 (NS; NS)
Testa e collo	1	100,0 (2,5; 100,0)	NS
Cancro delle labbra e/o della cavità orale	1	0,0 (0; 97,5)	NS
Adenocarcinoma esofageo	1	100 (2,5; 100)	NS
Carcinoma a cellule squamose dell'esofago	1	0,0 (0; 97,5)	NS
Tumore dell'orofaringe	1	100,0 (2,5; 100,0)	21,1 (NS; NS)
Cancro della vulva	1	100,0 (2,5; 100,0)	NS

IC = intervallo di confidenza, NS = non stimabile
[†]Valutato dallo sperimentatore
[‡]L'IC è derivato sulla base del metodo di Clopper-Pearson
[§]Calcolata mediante la tecnica di Kaplan-Meier

Studi di supporto

DESTINY-Lung01 era uno studio di fase 2 multicentrico, in aperto, a 2 coorti, che ha arruolato e trattato 181 pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) con espressione di HER2 (IHC3+ o IHC2+) o HER2-mutato precedentemente trattato, non resecabile o metastatico. I pazienti hanno ricevuto Enhertu 5,4 mg/kg per infusione endovenosa ogni tre settimane. L'efficacia è stata valutata nel sottogruppo di pazienti (N = 17) con cancro del polmone non a piccole cellule HER2-positivo (IHC3+) confermato a livello centrale. L'endpoint primario di efficacia di ORR confermata era del 52,9% (IC al 95%: 27,8; 77,0) e l'endpoint secondario chiave di efficacia di DOR era di 6,9 mesi (IC al 95%: 4,0; 9,8). Tutti gli endpoint sono stati valutati mediante revisione centrale indipendente (ICR) basata sui criteri RECIST v1.1.

DESTINY-CRC02 era uno studio di fase 2 multicentrico, randomizzato, a 2 bracci, che ha arruolato e trattato 122 pazienti con cancro di colon e retto (CRC) con espressione di HER2 (IHC3+ o IHC2+/ISH+) non resecabile o metastatico, precedentemente trattato. I pazienti hanno ricevuto Enhertu 5,4 mg/kg per infusione endovenosa ogni tre settimane. L'efficacia è stata valutata nel sottogruppo di pazienti (N = 64) con CRC HER2-positivo (IHC3+) confermato a livello centrale. L'endpoint primario di efficacia di ORR confermata era del 46,9% (IC al 95%: 34,3; 59,8) e l'endpoint secondario chiave di efficacia di DOR era di 5,5 mesi (IC al 95%: 4,2; 8,1). Tutti gli endpoint sono stati valutati mediante revisione centrale indipendente (ICR) basata sui criteri RECIST v1.1.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il cancro della mammella, NSCLC e cancro dello stomaco (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.
L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Alla posologia raccomandata di Enhertu per i pazienti con cancro della mammella, NSCLC e tumori solidi HER2-positivi (IHC3+) metastatici (5,4 mg/kg), la media geometrica (coefficiente di variazione [CV]%) della C_{max} allo stato stazionario di trastuzumab deruxtecan e dell'inibitore della topoisomerasi I, DXd, era rispettivamente di 131 µg/mL (22%) e di 5,1 ng/mL (47%), mentre l'AUC allo stato stazionario di trastuzumab deruxtecan e di DXd era rispettivamente di 739 µg giorno/mL (34%) e di 30,7 ng giorno/mL (49%).

Alla posologia raccomandata di Enhertu per i pazienti con cancro dello stomaco HER2-positivo (6,4 mg/kg), la media geometrica della C_{max} allo stato stazionario di trastuzumab deruxtecan e di DXd era rispettivamente di 131 µg/mL (21%) e di 5,2 ng/mL (42,0%), mentre l'AUC allo stato stazionario di trastuzumab deruxtecan e di DXd era rispettivamente di 762 µg giorno/mL (29%) e di 32,1 ng giorno/mL (44,1%).

Assorbimento

Trastuzumab deruxtecan è somministrato per via endovenosa. Non sono stati condotti studi con altre vie di somministrazione.

Distribuzione

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione del compartimento centrale (Vc) di trastuzumab deruxtecan e di DXd era stimato rispettivamente in 2,8 L e 28,0 L. Il volume di distribuzione del compartimento periferico (Vp) di trastuzumab deruxtecan era stimato in 6,0 L.

In vitro, il legame medio alle proteine plasmatiche umane di DXd era di circa il 97%.

In vitro, il rapporto di concentrazione sangue/plasma di DXd era di circa 0,6.

Biotrasformazione

Trastuzumab deruxtecan subisce clivaggio intracellulare da parte degli enzimi lisosomiali per il rilascio di DXd.

L'anticorpo monoclonale IgG1 HER2 umanizzato si degrada prevedibilmente in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso vie cataboliche, analogamente a quanto avviene per le IgG endogene.

Studi del metabolismo condotti *in vitro* in microsomi epatici umani indicano che DXd viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4 tramite vie ossidative e non è soggetto a un metabolismo significativo da parte dell'enzima uridina difosfato glucoronosiltransferasi (UGT) o di altri enzimi del CYP.

Eliminazione

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione dopo somministrazione endovenosa di trastuzumab deruxtecan in pazienti con cancro della mammella metastatico HER2-positivo, cancro della mammella HER2-low o NSCLC *HER2*-mutato, la clearance di trastuzumab deruxtecan era calcolata in 0,4 L/giorno e la clearance di DXd era 18,4 L/ora. Nei pazienti con adenocarcinoma dello stomaco e della GEJ localmente avanzato o metastatico, la clearance di trastuzumab deruxtecan era superiore di circa il 20% rispetto ai pazienti con cancro della mammella metastatico HER2-positivo.

Nel 3° ciclo, l'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) apparente di trastuzumab deruxtecan e di DXd rilasciato era di circa 7 giorni. È stato osservato un moderato accumulo di trastuzumab deruxtecan (circa il 35% nel 3° ciclo, rispetto al 1° ciclo).

Dopo somministrazione endovenosa di DXd ai ratti, la via di escrezione principale era costituita dalle feci attraverso la via biliare. DXd è risultato il componente più abbondante nelle urine, nelle feci e nella bile. Dopo somministrazione endovenosa singola di trastuzumab deruxtecan (6,4 mg/kg) alle scimmie, DXd rilasciato immodificato era il componente più abbondante nelle urine e nelle feci. L'escrezione di DXd non è stata studiata nell'uomo.

Interazioni *in vitro*

Effetti di Enhertu sulla farmacocinetica di altri medicinali
Gli studi *in vitro* indicano che DXd non inibisce i principali enzimi del CYP450, inclusi CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A. Gli studi *in vitro* indicano che DXd non inibisce i trasportatori OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP o BSEP.

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di Enhertu
In vitro, DXd è risultato un substrato di P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 e BCRP. Non si prevedono interazioni clinicamente significative con medicinali che sono inibitori dei trasportatori MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B o BCRP (vedere paragrafo 4.5).

Linearità/Non linearità

L'esposizione a trastuzumab deruxtecan e a DXd rilasciato, con somministrazione per via endovenosa, è aumentata in proporzione alla dose nell'intervallo da 3,2 mg/kg a 8,0 mg/kg (circa da 0,6 a 1,5 volte la dose raccomandata) con variabilità interindividuale da bassa a moderata. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, la variabilità interindividuale nella clearance di eliminazione di trastuzumab deruxtecan e DXd è stata rispettivamente del 24% e del 28%, mentre per il volume di distribuzione centrale è stata rispettivamente del 16% e del 55%. La variabilità intraindividuale nei valori di AUC (area sotto la curva concentrazione sierica/tempo) di trastuzumab deruxtecan e DXd è stata rispettivamente dell'8% e del 14%.

Popolazioni speciali

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età (20-96 anni), la popolazione, l'origine etnica, il sesso e il peso corporeo non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione a trastuzumab deruxtecan o a DXd rilasciato.

Anziani
L'analisi farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che l'età (intervallo: 20-96 anni) non ha influito sulla farmacocinetica di trastuzumab deruxtecan.

Compromissione renale
Non sono stati condotti studi dedicati sulla compromissione renale. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione comprendente pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina [CLcr] ≥ 60 e < 90 mL/min) o moderata (CLcr ≥ 30 e < 60 mL/min) (stimata con il metodo di Cockcroft-Gault), la farmacocinetica di DXd rilasciato non è stata influenzata da una compromissione renale lieve o moderata, rispetto a una funzionalità renale normale (CLcr ≥ 90 mL/min).

Compromissione epatica
Non sono stati condotti studi dedicati sulla compromissione epatica. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, l'impatto delle variazioni sulla farmacocinetica di trastuzumab deruxtecan nei pazienti con bilirubina totale ≤ 1,5 volte l'ULN, indipendentemente dal livello di AST, non è clinicamente significativo. I dati per i pazienti con bilirubina totale da > 1,5 a 3 volte l'ULN, indipendentemente dal livello di AST, sono limitati per trarre conclusioni e non sono disponibili dati

per i pazienti con bilirubina totale > 3 volte l'ULN, indipendentemente dal livello di AST (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica
Non sono stati condotti studi per valutare la farmacocinetica di trastuzumab deruxtecan in bambini o adolescenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali sono state osservate tossicità negli organi linfatici ed emopoietici, nell'intestino, nei reni, nei polmoni, nei testicoli e nella cute, dopo la somministrazione di trastuzumab deruxtecan a livelli di esposizione all'inibitore della topoisomerasi I (DXd) al di sotto dell'esposizione plasmatica clinica. In questi animali, i livelli di esposizione dell'anticorpo farmaco-coniugato (ADC) erano simili o superiori all'esposizione plasmatica clinica.

DXd è risultato clastogenico sia in un test *in vivo* del micronucleo del midollo osseo di ratto sia in un test *in vitro* di aberrazione cromosomica nel polmone di criceto cinese e non è risultato mutageno in un test *in vitro* di retromutazione batterica.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con trastuzumab deruxtecan.

Non sono stati condotti studi dedicati sulla fertilità con trastuzumab deruxtecan. Sulla base dei risultati derivati da studi di tossicità generale negli animali, trastuzumab deruxtecan può compromettere la funzione riproduttiva e la fertilità nei maschi.

Non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione o dello sviluppo negli animali con trastuzumab deruxtecan. Sulla base degli studi di tossicità generale negli animali, trastuzumab deruxtecan e DXd sono risultati tossici per le cellule a divisione rapida (organi linfatici/emopoietici, intestino o testicoli), e DXd è risultato genotossico, suggerendo un potenziale di embriotossicità e teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
Saccarosio
Polisorbato 80 (E433)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Per la ricostituzione o la diluizione, non deve essere utilizzata una soluzione per infusione di sodio cloruro poiché può causare la formazione di particolato.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

4 anni.

Soluzione ricostituita

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per un periodo fino a 48 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

Soluzione diluita

Si raccomanda di utilizzare la soluzione diluita immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, la soluzione ricostituita diluita in sacche per infusione contenenti soluzione di glucosio al 5% può essere conservata a temperatura ambiente (≤ 30 °C) per un massimo di 4 ore incluso il tempo di preparazione e infusione, o in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 24 ore, protetta dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Enhertu è fornito in un flaconcino di vetro borosilicato ambrato di tipo 1 da 10 mL, chiuso da un tappo di gomma butilica rivestita in resina fluorata e con capsula di chiusura con ghiera a strappo gialla in polipropilene/alluminio.
Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Al fine di evitare errori con il medicinale, è importante verificare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il medicinale che si sta preparando e somministrando sia Enhertu (trastuzumab deruxtecan) e non trastuzumab o trastuzumab emtansine.

Devono essere utilizzate procedure adeguate per la preparazione di medicinali chemioterapici. Deve essere utilizzata una tecnica asettica adeguata per le seguenti procedure di ricostituzione e diluizione.

Ricostituzione

- Ricostituire immediatamente prima della diluizione.
- È possibile che sia necessario più di un flaconcino per una dose completa. Calcolare la dose (mg), il volume totale richiesto di soluzione di Enhertu ricostituita e il numero di flaconcini di Enhertu necessari (vedere paragrafo 4.2).
- Ricostituire ogni flaconcino da 100 mg utilizzando una siringa sterile per iniettare lentamente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili in ciascun flaconcino, al fine di ottenere una concentrazione finale di 20 mg/mL.
- Fare roteare delicatamente il flaconcino fino alla completa dissoluzione. Non agitare.
- Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per un

periodo fino a 48 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Conservare i flaconcini di Enhertu ricostituito in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, protetti dalla luce. Non congelare.
- Il prodotto ricostituito non contiene conservanti ed è esclusivamente monouso.

Diluizione

- Prelevare la quantità calcolata dal flaconcino (o flaconcini) usando una siringa sterile. Ispezionare la soluzione ricostituita per rilevare l'eventuale presenza di particolato o alterazione del colore. La soluzione deve essere limpida e da incolore a giallo chiaro. Non utilizzare se si osservano particelle visibili o se la soluzione è torbida o presenta alterazioni di colore.
- Diluire il volume calcolato di Enhertu ricostituito in una sacca per infusione contenente 100 mL di soluzione di glucosio per infusione al 5%. Non usare una soluzione di sodio cloruro (vedere paragrafo 6.2). Si raccomanda una sacca per infusione di polivinilcloruro o poliolefina (copolimero di etilene e polipropilene).
- Capovolgere delicatamente la sacca per infusione per miscelare completamente la soluzione. Non agitare.
- Coprire la sacca per infusione per proteggerla dalla luce.
- Se non viene utilizzata immediatamente, conservare a temperatura ambiente (≤ 30 ºC) per un massimo di 4 ore incluso il tempo di preparazione e infusione, o in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 24 ore, protetta dalla luce. Non congelare.
- Eliminare la parte inutilizzata eventualmente rimasta nel flaconcino.

Somministrazione

- Se la soluzione per infusione è stata conservata in frigorifero (2 °C - 8 °C), si raccomanda di lasciare che raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione, protetta dalla luce.
- Somministrare Enhertu come infusione endovenosa esclusivamente con un filtro in linea in polieteresolfone (PES) o polisolfone (PS) da 0,20 o 0,22 micron.
- La dose iniziale deve essere somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 90 minuti. Se l'infusione precedente è stata ben tollerata, le dosi successive di Enhertu possono essere somministrate come infusioni della durata di 30 minuti. Non somministrare come iniezione endovenosa rapida o in bolo (vedere paragrafo 4.2).
- Coprire la sacca per infusione per proteggerla dalla luce.
- Non miscelare Enhertu con altri medicinali e non somministrare altri medicinali attraverso la stessa linea infusionale.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1508/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 gennaio 2021
Data del rinnovo più recente: 21 novembre 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

23 ottobre 2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.