

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), Datopotamab deruxtecan migliora la sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemioterapia in pazienti precedentemente trattati -I risultati dello studio di Fase 3 TROPION-Lung01-

Datopotamab deruxtecan di Daiichi Sankyo e AstraZeneca ha ridotto il rischio di progressione della malattia o di morte del 25% nella popolazione complessiva e del 37% nei pazienti con tumore non squamoso.

Datopotamab deruxtecan è il primo anticorpo farmaco-coniugato a dimostrare un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione rispetto al docetaxel in questo contesto.

Madrid, 24 ottobre 2023 - I risultati positivi dello studio registrativo di fase 3 TROPION-Lung01 hanno dimostrato che datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) ha migliorato in modo statisticamente significativo la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto a docetaxel, l'attuale standard terapeutico, nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico trattato con almeno una linea precedente di terapia. Questi dati sono stati presentati durante la terza sessione Presidenziale del Congresso della Società Europea di Oncologia Medica (#ESMO23) 2023.

Datopotamab deruxtecan è un anticorpo farmaco-coniugato specificamente ingegnerizzato per essere diretto contro il recettore TROP2 e veicolare selettivamente un potente chemioterapico (DXd). Datopotamab deruxtecan è sviluppato e commercializzato congiuntamente da Daiichi Sankyo e AstraZeneca.

Datopotamab deruxtecan ha **ridotto il rischio di progressione della malattia o di morte del 25%** rispetto a docetaxel (hazard ratio [HR]=0,75; intervallo di confidenza [IC] al 95%: 0,62-0,91; p=0,004) come valutato dalla revisione centrale indipendente (blinded independent central review, BICR). La PFS mediana è stata di 4,4 mesi nei pazienti trattati con datopotamab deruxtecan rispetto ai 3,7 mesi con docetaxel. I risultati hanno anche mostrato un tasso di risposta obiettiva (ORR) confermato del 26,4% nei pazienti trattati con datopotamab deruxtecan rispetto a un ORR del 12,8% nei pazienti trattati con docetaxel. La durata mediana della risposta (DoR) è stata di 7,1 mesi (95% IC: 5,6-10,9) nel braccio datopotamab deruxtecan rispetto a 5,6 mesi (95% IC: 5,4-8,1) nel braccio docetaxel.

Nei pazienti con **NSCLC non squamoso**, datopotamab deruxtecan ha dimostrato un beneficio clinicamente significativo, **riducendo il rischio di progressione della malattia o di morte del 37%** rispetto a docetaxel (HR=0,63; 95% IC: 0,51-0,78). La **PFS mediana è stata di 5,6 mesi** nei pazienti trattati con datopotamab deruxtecan rispetto ai 3,7 mesi di quelli trattati con docetaxel. Nel braccio datopotamab deruxtecan è stato osservato un ORR confermato del 31,2%, comprese quattro risposte complete (CR), rispetto al 12,8% del braccio docetaxel, che non ha ottenuto nessuna CR. La DoR mediana è stata di 7,7 mesi nel braccio datopotamab deruxtecan rispetto ai 5,6 mesi del braccio docetaxel. Datopotamab deruxtecan non ha dimostrato un beneficio in termini di PFS nei pazienti con NSCLC squamoso.

Per il doppio endpoint primario della sopravvivenza complessiva (OS), i risultati ad interim sono numericamente a favore di datopotamab deruxtecan rispetto al docetaxel nella popolazione globale (HR=0,90; 95% IC: 0,72-1,13) e nei pazienti con tumori non squamosi (HR=0,77; 95% IC: 0,59-1,01), tuttavia i risultati non hanno raggiunto la significatività statistica al momento del cut-off dei dati. Lo studio è attualmente in corso e la OS sarà valutata nell'analisi finale.

*“Gli anticorpi farmaco-coniugati, come datopotamab deruxtecan, hanno il potenziale di trasformare gli attuali trattamenti del carcinoma polmonare avanzato – afferma **Filippo de Marinis**, Direttore della Divisione di Oncologia Toracica dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano -. Per i pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato, l'attuale standard terapeutico di seconda linea, il*

docetaxel, è associato a un beneficio limitato e a una tossicità sostanziale. Il miglioramento della sopravvivenza libera da progressione osservato con datopotamab deruxtecan, in particolare nei pazienti con tumori non squamosi, e la migliore tollerabilità di questo anticorpo farmaco-coniugato rispetto al docetaxel rappresentano un significativo progresso per i pazienti con tumore al polmone, che resta ancora un big killer".

*"I carcinomi polmonari non a piccole cellule rappresentano circa l'85% di tutti i casi di tumore del polmone – spiega **Silvia Novello**, Ordinario di Oncologia Medica all'Università degli Studi di Torino e Responsabile Oncologia Polmonare all'Ospedale San Luigi Gonzaga di Orbassano -. La sovraespressione di TROP2 è stata associata all'aumento dell'aggressività del cancro e alla riduzione della sopravvivenza, per questo servono terapie sempre più efficaci. I risultati dello studio TROPION-Lung01 supportano il potenziale di datopotamab deruxtecan nei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule già trattati con immunoterapia o targeted therapies e chemioterapia standard. Insieme al dato di efficacia, va poi considerata anche la buona tollerabilità di questo nuovo approccio di cura, elemento ovviamente importantissimo nei pazienti con malattia avanzata".*

Nello studio TROPION-Lung01, non sono stati identificati nuovi segnali legati alla sicurezza di datopotamab deruxtecan. La durata mediana del trattamento con datopotamab deruxtecan è stata di 4,2 mesi rispetto ai 2,8 mesi del docetaxel. Eventi avversi correlati al trattamento (treatment-related adverse events, TRAE) di grado 3 o superiore si sono verificati nel 25% e nel 41% dei pazienti rispettivamente nel braccio datopotamab deruxtecan e docetaxel. Gli eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 o superiore più comuni sono stati: neutropenia (1% vs. 23%), stomatite (6% vs. 1%), anemia (4% vs. 4%), astenia (3% vs. 2%), nausea (2% vs. 1%) e affaticamento (1% vs. 2%) rispettivamente per datopotamab deruxtecan e docetaxel. Eventi di malattia interstiziale polmonare (ILD) giudicati correlati al farmaco di grado 3 o superiore si sono verificati nel 3% e nell'1% dei pazienti rispettivamente nel braccio datopotamab deruxtecan e docetaxel. Nel braccio datopotamab deruxtecan, ci sono stati sette eventi di ILD di grado 5 (2%) giudicati correlati al farmaco da un comitato indipendente. La causa primaria del decesso in quattro di questi casi è stata attribuita dallo sperimentatore alla progressione della malattia. Dei sette eventi di ILD di grado 5 giudicati correlati al farmaco, quattro (1,7%) erano in pazienti con NSCLC non squamoso e tre (4,6%) in pazienti con NSCLC squamoso. Nel braccio docetaxel si è verificato un evento di ILD di grado 5 correlato al farmaco (0,3%).

*"Questi risultati di datopotamab deruxtecan presentati a ESMO forniscono un potenziale cambiamento della pratica clinica della nostra tecnologia DXd su diversi bersagli e tipi di tumore che si possono trattare con gli anticorpi farmaco-coniugati", ha dichiarato **Ken Takeshita**, MD, Capo Globale del Dipartimento di Ricerca & Sviluppo di Daiichi Sankyo. "I benefici che abbiamo osservato nei pazienti con tumori non squamosi sono notevoli e, insieme ai dati dello studio TROPION-Lung05, forniscono una promettente evidenza che datopotamab deruxtecan può svolgere un ruolo importante nel trattamento dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule che attualmente hanno limitate opzioni efficaci dopo il trattamento iniziale."*

*"Datopotamab deruxtecan crediamo rivesta un ruolo centrale per il futuro che immaginiamo, in cui gli anticorpi farmaco-coniugati migliorano e infine sostituiscono gli standard di cura consolidati, come la chemioterapia, in diversi tipi di cancro", ha dichiarato **Susan Galbraith**, MBBChir, PhD, Vice Presidente Esecutivo Ricerca e Sviluppo in Oncologia di AstraZeneca. "I risultati di TROPION-Lung01 dimostrano per la prima volta che un anticorpo farmaco-coniugato è in grado di ritardare la progressione della malattia o la morte più a lungo rispetto alla chemioterapia convenzionale nei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato. Questo risultato è particolarmente degno di nota se si considera che datopotamab deruxtecan è stato anche associato a un minor numero di eventi avversi gravi correlati al trattamento rispetto alla chemioterapia."*

L'istotipo del tumore dei pazienti arruolati nello studio era bilanciato nei due bracci di trattamento ed in linea con la pratica clinica: il 78% e il 77% dei pazienti rispettivamente nei bracci datopotamab deruxtecan e

docetaxel^[1] avevano un tumore con istotipo non squamoso. Nel braccio datopotamab deruxtecan, i pazienti erano stati precedentemente trattati con terapia contenente platino (99%), terapia anti-PD1/anti-PDL1 (88%) o terapia mirata (15%). Nel braccio docetaxel, i pazienti erano stati precedentemente trattati con terapia contenente platino (100%), terapia anti-PD1/anti-PDL1 (88%) o terapia mirata (16%). In entrambi i bracci, il 17% dei pazienti presentava tumori che esprimevano alterazioni genomiche attivabili, come mutazioni del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). Al momento dell'analisi dei dati del 29 marzo 2023, 52 pazienti erano ancora in trattamento con datopotamab deruxtecan e 17 con docetaxel.

I risultati di TROPION-Lung05

Nello studio di fase 2 TROPION-Lung05, datopotamab deruxtecan ha mostrato un'attività antitumorale promettente nei pazienti fortemente pretrattati per NSCLC localmente avanzato o metastatico con alterazioni genomiche, tra le quali mutazioni di EGFR e riarrangiamenti della chinasi del linfoma anaplastico (ALK). I dati sono stati presentati in una mini-sessione orale sabato 21 ottobre al Congresso ESMO 2023.

Nella popolazione complessiva (n=137), datopotamab deruxtecan ha dimostrato un ORR confermato del 35,8% (95% CI: 27,8-44,4), incluse quattro risposte complete e 45 risposte parziali, e un tasso di controllo della malattia (DCR) del 78,8%. La PFS mediana è stata di 5,4 mesi (95% CI: 4,7-7,0). Nei pazienti con mutazioni EGFR (n=78), il gruppo più numeroso tra le alterazioni genomiche, datopotamab deruxtecan ha dimostrato un ORR del 43,6% e una DCR dell'82,1%.

Nello studio TROPION-Lung05, gli eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 o superiore più comuni sono stati: stomatite (10%), anemia (6%), inappetenza (4%) e affaticamento (4%). Ci sono stati cinque eventi ILD (4%) giudicati correlati al farmaco da un comitato indipendente, tra cui quattro eventi di grado 1 o 2 e un evento di grado 5.

La collaborazione tra Daiichi Sankyo e AstraZeneca

A marzo 2019, Daiichi Sankyo e AstraZeneca hanno finalizzato una collaborazione a livello globale al fine di sviluppare e commercializzare congiuntamente trastuzumab deruxtecan, a cui si è aggiunto datopotamab deruxtecan a luglio 2020. L'accordo riguarda tutto il mondo, eccetto il Giappone, dove Daiichi Sankyo manterrà i diritti esclusivi per ciascun ADC. Daiichi Sankyo sarà unica responsabile per la produzione e la fornitura di trastuzumab deruxtecan e datopotamab deruxtecan.

Daiichi Sankyo

Daiichi Sankyo è un'azienda farmaceutica globale innovativa che contribuisce allo sviluppo sostenibile della società, scoprendo, sviluppando e mettendo a disposizione nuovi standard di cura per arricchire la qualità della vita in tutto il mondo. Con oltre 120 anni di esperienza, Daiichi Sankyo sfrutta la sua scienza e tecnologia di altissimo livello per creare nuove modalità di trattamento e farmaci innovativi per le persone affette da cancro, malattie cardiovascolari e altre patologie con un elevato bisogno di cura insoddisfatto. Per maggiori informazioni visita il sito www.daiichi-sankyo.it

AstraZeneca

AstraZeneca è un'azienda biofarmaceutica globale impegnata nella ricerca, nello sviluppo e nella commercializzazione di farmaci etici. Ci concentriamo sulla ricerca e puntiamo a essere leader in diverse aree terapeutiche: Oncologia, Malattie rare, Cardiovascolare, Metabolico e Renale, Respiratorio e Immunologico, Infettivologia. In Italia AstraZeneca conta oltre 1000 dipendenti e ha investito nel 2022 38,9 milioni di euro in Ricerca e Sviluppo, con più di 150 studi clinici attivi in oltre 300 centri su tutto il territorio nazionale. Per informazioni www.astrazeneca.it e su [LinkedIn](https://www.linkedin.com/company/astrazeneca).

Riferimenti

[i] National Cancer Institute. [SEER Cancer Statistics Factsheets: Lung and Bronchus Cancer, 2015](#). Accessed October 2023.