

Congresso Asco 2019. Carcinoma polmonare non a piccole cellule con EGFR mutato: riduzione delle dimensioni del tumore nei dati preliminari dello studio di Fase I sul nuovo farmaco anticorpo-coniugato di Daiichi Sankyo U3-1402

Al Congresso ASCO Daiichi Sankyo ha presentato i dati preliminari dello studio di fase I sul suo nuovo farmaco anticorpo-coniugato U3-1402, in sperimentazione nei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule, metastatico, con mutazione EGFR e resistente agli inibitori tirosin-chinasici. I primi risultati dimostrano un buon profilo di sicurezza e una riduzione media delle dimensioni del tumore del 29% (range -30% a -80%) in un follow-up di 4,2 mesi. Nonostante l'espressione dell'HER3 sia frequente in questo tipo di tumore, attualmente non è stata approvata alcuna terapia mirata. Questi dati si aggiungono ai precedenti relativi al carcinoma mammario HER3 positivo, e supportano la più ampia applicabilità della tecnologia DXd ADC di Daiichi Sankyo a diversi target e tipi di tumore.

Chicago, 4 giugno 2019 – Al Congresso ASCO 2019 Daiichi Sankyo ha presentato i dati preliminari dello studio di fase I sul suo nuovo farmaco anticorpo-coniugato (ADC) U3-1402, sperimentato in 23 pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), metastatico, con mutazione EGFR e resistente agli inibitori tirosin-chinasici. I risultati preliminari sull'efficacia per i 16 pazienti che hanno ricevuto l'ADC U3-1402 a dosi da 3,2 mg/kg a 6,4 mg/kg, e valutabili al momento dell'estrazione dei dati, hanno dimostrato riduzione delle dimensioni del tumore per tutti i pazienti con un valore medio del 29 % (in un range da -3% a -80%). Tutti i 16 soggetti erano stati precedentemente trattati con un inibitore della tirosin-chinasi (TKI), inclusi 15 con osimertinib. Sette pazienti erano anche stati sottoposti a chemioterapia. Un totale di 16 pazienti erano ancora in trattamento alla data dell'estrazione dei risultati, il 25 febbraio 2019.

"Questi dati clinici iniziali dimostrano un'attività con U3-1402, inclusa una riduzione precoce delle dimensioni del tumore nei pazienti che hanno sviluppato resistenza agli inibitori tirosin-chinasici EGFR - ha dichiarato uno sperimentatore, Pasi A. Jänne, MD, PhD, Direttore del Lowe Center For Thoracic Oncology, Dana-Farber Cancer Institute – Sono necessari nuovi approcci terapeutici per il carcinoma polmonare non a piccole cellule con EGFR mutato nei pazienti che hanno sviluppato resistenza ai TKI, specialmente a osimertinib, e i risultati preliminari di questo studio indicano che prendere di mira l'HER3 con questo ADC è una strategia che può rivelarsi efficace in diversi meccanismi multipli di resistenza".

L'espressione dell'HER3 è stata riportata nel 75% dei casi di carcinoma polmonare non a piccole cellule,^[1] e nei pazienti dello studio, tutti i tumori sottoposti alla valutazione immunohistochimica retrospettiva (n=19) hanno mostrato di esprimere HER3. I dati preliminari di sicurezza in 23 pazienti valutabili hanno registrato un buon profilo di sicurezza per U3-1402 con una esposizione mediana al trattamento di 105 giorni. La dose massima tollerata non è ancora stata raggiunta. I più comuni eventi avversi, di ogni grado, osservati durante il trattamento (in ~30% dei pazienti) includevano nausea (60,9%), stanchezza (39,1%), vomito (34,7%), inappetenza (30,4%) e diminuzione del numero delle piastrine (30,4%). Un evento avverso di grado ≥ 3 si è verificato in più del 10% dei pazienti (diminuzione del numero delle piastrine, 26,1%). Le seguenti tossicità dose-limitanti sono state osservate in 4 pazienti: diminuzione del numero delle piastrine di grado IV in 4 pazienti e neutropenia febbrile di grado III in 1 paziente. 6 pazienti (26,1%) hanno riportato eventi avversi seri durante il trattamento a prescindere dal rapporto di causalità, in 3 pazienti (13%) tali eventi seri erano correlati al trattamento in studio. Per 1 paziente (4,3%) l'evento avverso ha portato all'interruzione del trattamento.

"Il farmaco anticorpo-coniugato U3-1402 è stato realizzato utilizzando la tecnologia DXd ADC di Daiichi Sankyo per portare la chemioterapia all'interno delle cellule neoplastiche che esprimono HER3 come

antigene della superficie cellulare. - ha commentato **Dalila Sellami**, MD, Vice Presidente Global Team Leader dell'U3-1402, Global Oncology Research and Development di Daiichi Sankyo – *Questi risultati forniscono evidenza di una promettente attività di questo ADC nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, e si aggiungono alla nostra precedente ricerca dove ha dimostrato il suo potenziale uso nel carcinoma mammario metastatico HER3 positivo.*

I bisogni insoddisfatti nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

Il carcinoma polmonare è il cancro più comune al mondo e la principale causa di morte per cancro. Nel 2018 sono stati osservati circa 2,1 milioni di nuovi casi di carcinoma polmonare in tutto il mondo e approssimativamente 1,8 milioni di morti.^[i] La maggior parte dei tumori al polmone sono diagnosticati solo allo stadio avanzato o metastatico.^[ii] Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) corrisponde a circa l'80-85% di tutti i carcinomi al polmone.^[iv] Nel decennio scorso, l'introduzione di terapie mirate e di inibitori checkpoint, ha migliorato il panorama terapeutico per i pazienti affetti da NSCLC avanzato o metastatico; tuttavia, per coloro che non sono eleggibili agli attuali trattamenti o per coloro in cui il cancro continua a progredire, sono necessari nuovi approcci terapeutici.^[v]

Per pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato e con EGFR mutato, gli inibitori tirosin-chinasici dell'EGFR offrono percentuali di risposta e sopravvivenza libera da progressione più elevate rispetto alla chemioterapia; tuttavia la maggior parte dei pazienti alla fine sviluppa una resistenza a questi farmaci, di solito entro un anno, da quel momento le opzioni di trattamento diventano più limitate.^[vi]

L'HER3 è un membro della famiglia dei recettori tirosin-chinasici del fattore di crescita dell'epidermide umana (EGFR), che sono associati ad una crescita cellulare anormale.^[vii] L'HER3 è sovraespresso in molti tipi di cancro ed è stato correlato alla progressione del tumore e ad una peggiore sopravvivenza globale.^[viii] Nei pazienti con NSCLC, l'espressione di HER3, che si presenta con una frequenza del 75%, è associata ad aumento delle metastasi e ridotta sopravvivenza.¹ Recentemente i ricercatori hanno riconosciuto il potenziale dell'HER3 come target terapeutico,⁷ ma attualmente nessun agente anti-HER3 è approvato per il carcinoma polmonare non a piccole cellule o altri tipi di cancro.

U3-1402- Incluso nel Franchise sperimentale sui Farmaci Anticorpo-Coniugati di Daiichi Sankyo Cancer Enterprise, U3-1402 è un ADC che ha il potenziale per essere una terapia "first-in-class" contro l'HER3. Gli ADC sono medicinali antineoplastici mirati che veicolano una chemioterapia citotossica ("carico farmacologico") alle cellule neoplastiche mediante un legante attaccato a un anticorpo monoclonale che si lega a uno specifico bersaglio espresso sulle cellule neoplastiche. Realizzato con l'impiego della tecnica DXd di Daiichi Sankyo, U3-1402 è composto da un anticorpo anti-HER3 umanizzato attaccato al carico farmacologico di un nuovo inibitore della topoisomerasi I, mediante un legante a base tetrapeptidica. Esso è disegnato per portare in modo mirato la chemioterapia all'interno delle cellule neoplastiche, e ridurre così l'esposizione sistemica al carico farmacologico citotossico rispetto ai meccanismi della comune chemioterapia.

U3-1402 è una molecola in fase di sperimentazione non ancora approvata per alcuna indicazione in alcun Paese. La sicurezza e l'efficacia non sono state ancora determinate.

Lo **Studio** globale in due parti in aperto di Fase I sta arruolando pazienti affetti da NSCLC con mutazione EGFR, metastatico o non resecabile, progredito nonostante la terapia a base di inibitore della tirosin-chinasi. Include pazienti che hanno presentato progressione della malattia o con erlotinib, gefitinib, dacomitinib o afatinib e sono risultati negativi al test per la mutazione del T790M, oppure con osimertinib indipendentemente dallo status del T790M.

L'obiettivo primario dello studio è valutare la sicurezza e la tollerabilità di U3-1402 e determinare la dose raccomandata per l'estensione. Gli obiettivi secondari sono la caratterizzazione della farmacocinetica della molecola e la valutazione preliminare dell'efficacia, misurando la sua attività antitumorale. Si stima che

saranno arruolati più di 60 pazienti in circa 17 centri nel mondo. Per ulteriori info: ClinicalTrials.gov.

Daiichi Sankyo Cancer Enterprise

La vision di Daiichi Sankyo Cancer Enterprise consiste nell'applicazione di conoscenze e capacità innovative guidate da un pensiero non convenzionale per sviluppare trattamenti significativi per i pazienti affetti da cancro. L'azienda è impegnata a trasformare la scienza in valore per il paziente, e questo impegno è presente in tutte le sue attività.

L'obiettivo è quello di mettere a disposizione dei pazienti sette nuove molecole nei prossimi otto anni, dal 2018 al 2025, avvalendosi dei risultati dei suoi tre pilastri: il Franchise di Farmaci Anticorpo-Coniugati, quello dedicato alla Leucemia Mieloide Acuta e quello di ricerca focalizzato sullo sviluppo delle nuove molecole.

I Centri di ricerca della Daiichi Sankyo Cancer Enterprise includono due laboratori di bio/immuno-oncologia e "small molecules" in Giappone e Plexxikon Inc. a Berkeley (California), e il centro di R&S sulla struttura delle "small molecules". Tra i composti che si trovano nella fase cruciale di sviluppo figurano: [fam-] trastuzumab deruxtecan, un farmaco anticorpo-coniugato (ADC) per i carcinomi HER2-positivi della mammella, dello stomaco ed altri, il quizartinib, un inibitore orale selettivo di FLT3 per la leucemia mieloide acuta (AML) con mutazioni di FLT3-ITD di nuova diagnosi e recidivante/refrattaria, e il pexidartinib, un inibitore orale di CSF-1R per il tumore tenosinoviale a cellule giganti (TGCT). Per maggiori informazioni, consultare www.DSCancerEnterprise.com

Riferimenti

1.
Muller-Tidow C, et al. *Cancer Res* 2005; 65:1778-1772
2.
Bray F, et al. *CA: Cancer J. Clin* 2018;68:394-424. Global Cancer Statistics 2018
3.
American Cancer Society. Lung Cancer Prevention and Early Detection. 2019
4.
American Cancer Society. Types of Non-Small Cell Lung Cancer. 2019
5.
Economopoulou and Mountzios. *Ann Transl Med* 2018 Apr; 6(8):138
6.
Planchard D, et al. Metastatic NSCLC: ESMO CPGs. *Ann of Onc* 29(Supp4): iv192–237, 2018. updated Jan2019
7.
Mishra R, et al. *Oncology Reviews* 2018;12:355
8.
Mujoo K, et al. *OncoTarget* 2014; 5:21 10222-10236