

Congresso ASCO 2021. Carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato, l'anti-HER3 Patritumab Deruxtecán di Daiichi Sankyo dimostra efficacia in termini di risposte su meccanismi multipli di resistenza in pazienti con mutazione EGFR.

Gli inibitori tirosin-chinasici dell'EGFR sono lo standard di cura per i pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato con mutazione di EGFR. Tuttavia, l'attività di questi agenti è limitata dallo sviluppo di meccanismi di resistenza acquisita e la malattia progredisce. I dati preliminari con l'anticorpo monoclonale coniugato anti-HER3 patritumab deruxtecán (HER3-DXd) mostrano una risposta tumorale clinicamente significativa e duratura in pazienti affetti da questo tipo di carcinoma, e hanno delineato il disegno per lo studio registrativo HERTHENA-Lung01, attualmente in corso. I dati presentati al Congresso ASCO 2021.

Tokyo, Monaco e Basking Ridge, NJ – (4 giugno 2021) – Nuovi dati sull'anticorpo monoclonale coniugato anti-HER3 patritumab deruxtecán (HER3-DXd) hanno offerto prove preliminari di una risposta tumorale clinicamente significativa e duratura in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico, con mutazione EGFR, resistente agli inibitori tirosin-chinasici (TKI) dell'EGFR. Daiichi Sankyo ha presentato oggi i dati estesi di follow-up dello studio di fase I con patritumab deruxtecán durante il Programma Scientifico Virtuale dell'American Society of Clinical Oncology (#ASCO21).

Sebbene l'efficacia della terapia mirata con gli inibitori tirosin-chinasici (TKI) dell'EGFR sia ben consolidata nel trattamento di pazienti affetti da NSCLC avanzato con mutazione di EGFR, lo sviluppo di un ampio range di meccanismi di resistenza porta comunemente alla progressione della malattia. [\[1,2\]](#)

Di conseguenza, dopo i trattamenti con TKI anti-EGFR e chemioterapia a base di platino, le terapie di salvataggio hanno un'efficacia limitata, con la sopravvivenza libera progressione che si attesta tra i 2,8 e i 3,2 mesi. [\[3\]](#) Per questi pazienti sono necessari nuovi approcci terapeutici al fine di superare la resistenza e migliorare la sopravvivenza.

Il tasso di risposta oggettiva (ORR) preliminare valutato da una revisione centrale indipendente in cieco, è stato del 39% (CI 95%; 26-52%) in 57 pazienti valutabili trattati con patritumab deruxtecán in monoterapia (5,6 mg/kg). Un paziente ha raggiunto una risposta completa (CR) e 21 hanno raggiunto risposte parziali (PR). Il tasso di controllo della malattia è stato del 72% (CI 95%; 59-83%).

Dopo un follow-up mediano di 10,2 mesi (intervallo 5,2-19,9 mesi), la durata mediana stimata della risposta è stata di 6,9 mesi (IC 95%; intervallo 3,1-NE mesi) e la PFS (sopravvivenza libera da progressione) mediana stimata è stata di 8,2 mesi (IC 95 %; intervallo, 4,4-8,3 mesi).

Risposte confermate sono state osservate in pazienti con tumori che presentavano un diverso range di espressione di HER3 di membrana al basale, con presenza di mutazioni attivanti EGFR e meccanismi di resistenza agli inibitori tirosin-chinasici dell'EGFR, incluse mutazioni attivanti EGFR (Ex19del, L858R, G719Y), altre mutazioni EGFR (T790M, C797S, Ex20ins), amplificazioni (EGFR, CCNE1, MET) e mutazioni e fusioni non-EGFR (MET, KRAS).

In un sottogruppo di pazienti precedentemente trattati con osimertinib e chemioterapia a base di platino (n=44), patritumab deruxtecán ha dimostrato un'efficacia simile al resto della popolazione in studio. In questo sottogruppo è stata osservata un tasso di risposta oggettiva (ORR) del 39% (IC 95% 24-55%) e una PFS di 8,2 mesi (IC 95% 4,0-NE). Inoltre, l'ORR confermata e la PFS mediana erano simili nei pazienti con o senza una storia di metastasi cerebrali.

*“Gli inibitori tirosin-chinasici dell'EGFR sono lo standard di cura per i pazienti con NSCLC avanzato con mutazione di EGFR. Tuttavia, l'attività di questi agenti è limitata dallo sviluppo di meccanismi di resistenza acquisita - ha spiegato **Pasi A. Jänne**, MD, PhD, Direttore del Lowe Center for Thoracic Oncology presso il Dana-Farber Cancer Institute - In questo studio, in cui i pazienti erano stati pesantemente pretrattati, l'efficacia è stata osservata in pazienti con e senza meccanismi di resistenza noti ai TKI contro EGFR, in una popolazione spesso difficile da trattare. Mirare a colpire l'HER3 con patritumab deruxtecan può essere una strategia nuova e promettente e non vediamo l'ora di valutare ulteriormente l'attività clinica e la sicurezza nello studio registrativo HERTHENA-Lung01”.*

Il profilo di sicurezza di patritumab deruxtecan nei 57 pazienti trattati con la dose di 5,6 mg/kg è coerente con quello osservato in tutti gli 81 pazienti, sia nella fase dello studio a differenti dosaggi che in quella di espansione della dose, nella coorte 1 dello studio (range di dosaggio da 3,2 a 6,4 mg/kg).

Eventi emergenti dal trattamento (TEAE) di grado 3 o superiore si sono verificati nel 64% di tutti i pazienti (n=81). I TEAE di grado 3 o di gravità superiore che si sono verificati in ? 5% di tutti i pazienti sono stati piastrinopenia, neutropenia, astenia, anemia, dispnea, neutropenia febbrile, ipossia, leucopenia, ipopotassiemia e linfocitopenia.

Sono stati segnalati quattro casi di malattia polmonare interstiziale (ILD) correlata al trattamento, come determinato da un comitato di valutazione indipendente, di cui due di gravità di grado 1, uno di grado 2 e uno di grado 3. Il tempo mediano all'insorgenza accertata dell'ILD correlata al trattamento è stato di 53 giorni (range 13-130 giorni). Ci sono stati cinque TEAE associati a decesso, inclusi due casi di progressione di malattia, due casi di insufficienza respiratoria e un caso di shock. Tutti i TEAE che hanno portato a morte sono stati considerati non correlati al farmaco in studio.

*“Le opzioni di trattamento che forniscono benefici terapeutici significativi sono limitate per i pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione di EGFR, con progressione della malattia a seguito del trattamento standard con inibitori tirosin-chinasici contro EGFR e chemioterapia a base di platino. - Ha dichiarato **Gilles Gallant**, BPharm, PhD, FOPQ, Vice Presidente Senior, e direttore Globale dello Sviluppo oncologico, del Dipartimento R&D di Daiichi Sankyo. - L'HER3 rappresenta un nuovo bersaglio per lo sviluppo terapeutico poiché è ampiamente espresso in questo tipo di cancro al polmone. Questi dati sono incoraggianti poiché hanno mostrato un profilo di sicurezza coerente con i risultati precedenti e la risposta a patritumab deruxtecan è stata osservata indipendentemente dal livello di espressione di HER3 o dal meccanismo di resistenza alle precedenti terapie”.*

Prima di ricevere il trattamento con patritumab deruxtecan 5.6 mg/kg, i 57 pazienti erano stati sottoposti a una mediana di quattro terapie (range, 1-9), inclusi inibitori tirosin-chinasici contro EGFR (100%), chemioterapia a base di platino (91%) e immunoterapia (40%). La maggioranza di essi aveva ricevuto osimertinib (86%). Su 57 pazienti, 27 presentavano metastasi cerebrali all'inizio dello studio. Al cut-off dei dati del 24 settembre 2020, il 32% dei pazienti arruolati rimaneva in trattamento con patritumab deruxtecan.

Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

Il carcinoma del polmone è il cancro più comune al mondo e la principale causa di morte per cancro; nel 2020 sono stati osservati al mondo circa 2,2 milioni di nuovi casi di carcinoma del polmone e approssimativamente 1,8 milioni di morti. ^[i] La maggior parte dei tumori al polmone sono diagnosticati in stadio già avanzato o metastatico. ^[ii] Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) corrisponde a circa l'80-85% di tutti i carcinomi al polmone. ^[iii] Nel decennio scorso, l'introduzione di terapie mirate e di inibitori del checkpoint, ha migliorato il panorama terapeutico per i pazienti affetti da NSCLC avanzato o metastatico; tuttavia, la prognosi resta particolarmente infausta per i pazienti in cui il cancro continua a progredire nonostante le terapie standard. Per coloro che non sono eleggibili agli attuali trattamenti o che mostrano una progressione della malattia, sono quindi necessari nuovi approcci terapeutici. ^[iv]

La mutazione attivante di EGFR è un target oncogenico consolidato per la gestione del carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato. ^[vi] Per pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato e con EGFR mutato, la terapia mirata con gli inibitori tirosin-chinasici (TKI) contro EGFR offre percentuali di risposta e sopravvivenza libera da progressione più elevate rispetto alla chemioterapia. ^[vi]

Tuttavia la maggior parte dei pazienti sviluppa dopo qualche tempo una resistenza a questi farmaci, e da quel momento le opzioni di trattamento diventano più limitate. ^[vii]

Le opzioni di trattamento in questo setting storicamente hanno dimostrato un'efficacia limitata, con una sopravvivenza libera da progressione fino a 6,4 mesi con chemioterapia a base di platino e 3,2 mesi con altre terapie di salvataggio. ^[viii]

Per questi pazienti sono necessari nuovi approcci terapeutici al fine di superare la resistenza e migliorare la sopravvivenza.

HER3

L'HER3 è un membro della famiglia dei recettori tirosin-chinasici del fattore umano di crescita epiteliale (EGFR), che sono associati ad una crescita e sopravvivenza cellulare anormale. ^[x]

Circa il 25-30% dei carcinomi polmonari nel mondo presenta una mutazione che attiva l'EGFR e si stima che circa l'83% di tutti i tumori NSCLC esprima la proteina HER3, che può essere associata ad aumento dell'incidenza delle metastasi, ridotta sopravvivenza e resistenza ai trattamenti standard. ^{[xi],[xii],[xiii]} Attualmente nessun agente anti-HER3 è approvato per il trattamento del cancro.

Patritumab Deruxtecan

Patritumab deruxtecan (HER3-DXd) è uno dei 3 principali anticorpi monoclonali coniugati (ADC) DXd della pipeline oncologica di Daiichi Sankyo.

Realizzato con l'impiego della tecnologia DXd brevettata da Daiichi Sankyo, patritumab deruxtecan è composto da un anticorpo anti-HER3 umanizzato legato al chemioterapico inibitore della topoisomerasi I derivato di exatecan, mediante un legante a base tetrapeptidica.

Patritumab deruxtecan è attualmente in fase di valutazione in un programma completo di sviluppo in multipli differenti tumori, sia in monoterapia che in combinazione con altri trattamenti antitumorali. Il programma di sviluppo comprende lo studio registrativo di fase 2 [HERTHENA-Lung01](#), in pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico con EGFR mutato, precedentemente trattati con TKI e chemioterapia a base di platino; uno [studio di fase 2](#) in pazienti con carcinoma coloretale avanzato/metastatico con progressione della malattia dopo almeno due precedenti linee di terapia sistemica; uno [studio di fase 1/2](#) sul carcinoma mammario metastatico che esprime HER3; uno [studio di fase 1](#) in combinazione con osimertinib nel NSCLC localmente avanzato/metastatico con mutazione di EGFR; e uno [studio di Fase 1](#) in pazienti con NSCLC metastatico o non resecabile, precedentemente trattati.

Patritumab deruxtecan 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 di Fase 1

Lo Studio globale in due parti in aperto di Fase 1 sta valutando patritumab deruxtecan in pazienti precedentemente trattati per carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico o non resecabile.

La prima parte dello studio a differenti dosaggi ha valutato pazienti affetti da NSCLC con mutazione EGFR che erano in progressione dopo osimertinib oppure risultavano negativi al test per la mutazione T790M dopo

progressione nonostante una terapia con erlotinib, gefitinib, dacomitinib o afatinib.

L'obiettivo primario di questa fase dello studio era quello di valutare la sicurezza e la tollerabilità di patritumab deruxtecan e determinare la dose raccomandata per l'estensione dello studio (RDE).

Patritumab deruxtecan è in valutazione alla dose raccomandata per l'estensione dello studio a 5,6 mg/kg ogni tre settimane, in 3 coorti. La coorte 1 include pazienti affetti da NSCLC con mutazione EGFR, localmente avanzato o metastatico, la cui malattia è progredita nonostante l'assunzione di uno o più inibitori tirosin-chinasici di EGFR e uno o più regimi chemioterapici a base di platino. La coorte 2 include pazienti con NSCLC squamoso o non-squamoso senza mutazioni di EGFR, dopo chemioterapia a base di platino e dopo regime a base di anticorpi anti-PD-1 o anti-PD-L1. La coorte 3 è costituita da pazienti con NSCLC con mutazioni di EGFR che includono qualsiasi istologia diversa dal carcinoma polmonare a piccole cellule o non a piccole cellule. I pazienti della coorte 3 sono randomizzati 1:1 per ricevere la dose raccomandata per l'estensione (coorte 3a) o un aumento della titolazione di patritumab deruxtecan (Coorte 3b).

L'obiettivo primario della fase di estensione del dosaggio è quello di valutare l'efficacia di patritumab deruxtecan così come misurata dalla risposta oggettiva confermata da una revisione centrale indipendente in cieco. Gli obiettivi secondari includono la valutazione dell'ORR da parte dell'investigatore, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia preliminare, nonché la caratterizzazione della farmacocinetica di patritumab deruxtecan. Lo studio ha arruolato pazienti in centri situati in Stati Uniti, Giappone, Europa e altri Paesi asiatici. Per ulteriori informazioni: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

I dati preliminari sull'aumento del dosaggio furono [presentati](#) alla Conferenza mondiale sul cancro al polmone (WCLC) del 2019, e i primi dati dello studio sulla dose raccomandata (5,6 mg/kg) e della Coorte 1 dello studio sull'estensione della dose sono stati [presentati](#) al Congresso della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) nel 2020. Le analisi esplorative dei biomarcatori che valutano le alterazioni genomiche dei tumori dei pazienti sono state [presentate](#) alla Conferenza mondiale sul cancro al polmone (WCLC) sempre nel 2020.

Riferimenti

- [I] Engelman JA, et al. [Science](#). 2007;316:1039-1043.
- [II] Schoenfield AJ, et al. [J Thorac Oncol](#) 2020;15:18-21.
- [III] Yang CJ, et al. [BMC Pharmacol Toxicol](#). 2017,18(1).
- [IV] World Health Organization. GLOBOCAN 2020. [Lung Cancer Fact Sheet](#). January 2021.
- [V] American Cancer Society. [Lung Cancer Early Detection, Diagnosis](#). May 2021.
- [VI] American Cancer Society. [Types of Non-Small Cell Lung Cancer](#). 2019.
- [VII] Economopoulou P, et al. [Ann Transl Med](#). 2018;6(8):138.
- [VIII] Planchard D, et al. [Ann Oncol](#). 2018;29(4):iv192–237.
- [IX] Economopoulou P, et al. [Ann Transl Med](#). 2018;6(8):138.
- [X] Morgillo F, et al. [ESMO Open](#). 2016;1:e000060.
- [XI] Han B, et al. [Onco Targets Ther](#) 2018;11; 2121-2129.
- [XII] Yang CJ, et al. [BMC Pharmacol Toxicol](#). 2017,18(1).
- [XIII] Mishra R, et al. [Oncol Rev](#). 2018;12:355.
- [XIV] Zhang YL, et al. [Oncotarget](#). Vol. 7 No 49. 78985-78993.
- [XV] Muller-Tidow C, et al. [Cancer Res](#). 2005;65:1778-1772.
- [XVI] Scharpenseel, et al. [Scientific Reports](#). 2019;9:7406.