

World Conference on Lung Cancer (WCLC2021). Cancro al polmone, trastuzumab deruxtecan (ENHERTU®) evidenzia una promettente attività antitumorale anche nei pazienti con carcinoma NSCLC avanzato

Dopo la recente approvazione UE di trastuzumab deruxtecan (ENHERTU®) come terapia mirata per il carcinoma mammario metastatico, l'anticorpo monoclonale coniugato di Daiichi Sankyo e AstraZeneca mostra una promettente attività anti-tumorale anche nei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato o metastatico con iper-espressione di HER2. I dati aggiornati del trial di Fase II DESTINY-Lung01 sono stati presentati alla Conferenza Mondiale sul cancro al polmone (WCLC2021), insieme a quelli altrettanto promettenti del trial di fase I TROPION-PanTumor01, che sperimenta datopotamab deruxtecan, un altro ADC della pipeline che agisce contro la mutazione TROP2 nello stesso setting di NSCLC.

Tokyo, Monaco e Basking Ridge – (5 febbraio 2021) – Nuovi dati su trastuzumab deruxtecan (ENHERTU), l'anticorpo monoclonale coniugato anti-HER2 di Daiichi Sankyo e AstraZeneca basato sulla tecnologia DXd, dimostrano risultati incoraggianti in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato o metastatico (NSCLC). Durante la Conferenza Mondiale sul Cancro al Polmone (WCLC2021) ospitata dall'Associazione internazionale per lo studio del cancro al polmone (IASLC), un'analisi ad interim della coorte con iper-espressione di HER2 del trial di Fase II [DESTINY-Lung01](#) ha infatti mostrato una evidenza preliminare di attività antitumorale da parte di trastuzumab deruxtecan. L'ADC è stato recentemente approvato in UE per il trattamento del carcinoma mammario metastatico HER2 positivo.

Il carcinoma polmonare è la principale causa di morte per cancro tra uomini e donne ed è responsabile di circa 1/5 di tutte le morti per cancro a livello globale, e l'80-85% dei casi è classificato come NSCLC. [\[i\]](#) [\[ii\]](#) [\[iii\]](#)

Per i pazienti con malattia metastatica, la prognosi è particolarmente infausta, poiché solo il 6-10% vive oltre i cinque anni dalla diagnosi. [\[iv\]](#) Attualmente non ci sono terapie anti-HER2 approvate per questo tipo di carcinoma.

Nell'analisi ad interim della coorte 1 dello studio di fase II DESTINY-Lung01, l'endpoint primario della risposta obiettiva (ORR) confermata da una revisione centrale indipendente, è stato del 24,5% (12/49) per i pazienti altamente pre-trattati affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico e iper-espressione di HER2 (definito come IHC3 + o IHC2 +) trattato con ENHERTU (6,4 mg / kg) (n = 49), al cutoff dei dati del 30 maggio 2020. Sono state osservate una risposta completa e 11 risposte parziali. I pazienti hanno raggiunto una DCR del 69,4% (34/49 pazienti [CI 95%, range, 54,6-81,8 pazienti]) con una PFS mediana di 5,4 mesi (IC 95%, range 2,8-7,0 mesi). Dopo un follow-up mediano di 6,1 mesi (range 0,4-18 mesi), la durata mediana stimata della risposta (DoR) è stata di 6 mesi (IC 95%, range 3,2-NE mesi) e la sopravvivenza globale mediana (OS) è stata di 11,3 mesi (95% CI, range 7,8-NE mesi).

Il profilo generale di sicurezza e tollerabilità di ENHERTU in DESTINY-Lung01 ha confermato quello osservato in altri trial con lo stesso farmaco. Gli eventi avversi di grado 3 o superiore (>15%) più comuni correlati al trattamento sono stati la neutropenia (20,4%). Sono stati riportati otto casi di malattia polmonare interstiziale (ILD) correlate al trattamento, confermati da una commissione indipendente, inclusi due casi di grado 1, tre casi di grado 3, e tre decessi (grado 5).

I pazienti erano stati trattati con una mediana di tre precedenti linee di terapia (range, 1-8) con la maggior parte di essi sottoposti a chemioterapia a base di platino (91,8%), trattamento anti-PD-1 o PD-L1 (73,5%) o docetaxel (24,5 %). La durata mediana del trattamento è stata di 18 settimane (range, 3,0-57,1 settimane). Al cutoff dei dati del 30 maggio 2020, il 22% dei pazienti con NSCLC metastatico con iper-espressione di

HER2 è rimasto in trattamento con ENHERTU.

Durante la Conferenza sono stati presentati anche i risultati aggiornati del trial di Fase I [TROPION-PanTumor01](#), che mostrano una promettente attività clinica per datopotamab deruxtecan - un ADC realizzato sempre con la tecnologia DXd ma anti-TROP2 - in pazienti affetti da NSCLC avanzato o metastatico.

*"Lo sviluppo di terapie innovative per i pazienti con carcinoma polmonare, incluse quelle anti-HER2 e anti-TROP2, sono importanti poiché attualmente nel setting metastatico, a progressione da chemioterapia a base di platino e inibitori del checkpoint immunitario, rimangono poche opzioni terapeutiche. - Ha dichiarato **Antoine Yver**, MD, MSc, Vicepresidente esecutivo e Responsabile globale del dipartimento di Ricerca e sviluppo oncologico di Daiichi Sankyo - "Restiamo impegnati con AstraZeneca nel nostro audace piano di sviluppo di trastuzumab deruxtecan e di datopotamab deruxtecan".*

*"Gli anticorpi monoclonali coniugati hanno il potenziale di trasformare gli attuali trattamenti mirati del carcinoma polmonare avanzato, e i primi dati di entrambi gli ADC suggeriscono un promettente beneficio durevole per i pazienti che hanno opzioni di trattamento limitate. - ha dichiarato **Cristian Massacesi**, Vice Presidente Senior, Capo del Late Stage Development del dipartimento Ricerca e Sviluppo in Oncologia di AstraZeneca - Trastuzumab deruxtecan e datopotamab deruxtecan sono entrambi potenti ADC e attendiamo con impazienza ulteriori dati clinici da questi programmi di sviluppo in pazienti con carcinoma polmonare".*

Il Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

Il carcinoma polmonare è la principale causa di morte per cancro sia negli uomini che nelle donne ed è responsabile di circa 1/5 di tutti i decessi per cancro.¹ Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) corrisponde a circa l'80-85% di tutti i carcinomi al polmone.^{2,3} Per i pazienti con malattia metastatica, la prognosi è particolarmente infausta, poiché la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è solo del 6-10%.⁴ 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, per coloro che non sono eleggibili agli attuali trattamenti o per coloro i quali il cancro continua a progredire sono necessari nuovi approcci terapeutici.^[i] Attualmente, nessun farmaco è specificamente approvato per il trattamento di pazienti affetti da NSCLC con mutazione HER2.

L'HER2 è una proteina recettore di membrana tirosin-chinasico presente sulla superficie delle cellule di molti tipi di tumori, tra cui polmonare, mammario, gastrico e coloretale, di cui promuove la crescita. In alcuni tumori, la iper-espressione di HER2 è associata ad una specifica alterazione genetica di HER2 conosciuta come amplificazione ed è associata ad una malattia aggressiva con una prognosi infausta.^[ii] L'iper-espressione dell'HER2 è osservata in 1/3 dei pazienti affetti da NSCLC. ^[iii]^[iv] Altre alterazioni genetiche di HER2 (chiamate mutazioni HER2) sono state identificate nel NSCLC, specificamente adenocarcinomi, come target molecolari distinti e sono presenti in circa 2-4% dei pazienti affetti da NSCLC. ¹¹^[v]^[vi]^[vii] Tali mutazioni genetiche HER2 acquisite sono state associate alla crescita delle cellule tumorali e a prognosi infausta in maniera indipendente.^{13,14}

Il TROP2 (antigene 2 della superficie cellulare del trofoblasto) è una glicoproteina transmembrana che è iper-espressa in molti tumori ^[viii]. L'espressione di TROP2 è stata associata a una scarsa sopravvivenza globale e libera da malattia in diversi tipi di tumori solidi. Fino al 64% degli adenocarcinomi e fino al 75% degli NSCLC squamosi presentano una espressione del TROP2. ^[ix]^[x]^[xi]

Lo studio DESTINY-Lung01

[DESTINY-Lung01](#) è uno studio globale di fase II, in aperto, multicentrico, a due coorti, che valuta la sicurezza e l'efficacia di ENHERTU in 170 pazienti affetti da NSCLC non squamoso non resecabile e metastatico con mutazione HER2 (6.4 mg/kg) o iper-espressione di HER2 (definito come IHC 3+ o IHC 2+, 6.4 mg/kg and 5.4 mg/kg). I pazienti arruolati dovevano aver progredito ad una o più terapie sistemiche tra cui chemioterapia, terapia molecolare mirata o immunoterapia. L'endpoint primario è ORR valutato da una commissione centrale indipendente. Gli endpoint secondari chiave includono DoR, DCR, PFS e OS.

ENHERTU

ENHERTU (5,4 mg /kg) è approvato negli Stati Uniti con valutazione accelerata, e in UE e in Giappone con autorizzazione condizionata, per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma mammario HER2-positivo non resecabile o metastatico, le quali hanno ricevuto due o più precedenti regimi di trattamento anti-HER2. L'approvazione si basa sullo studio [DESTINY-Breast01](#). ENHERTU (6,4 mg /kg) è anche approvato in U.S.A. e Giappone per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma gastrico HER2-positivo avanzato o recidivante non resecabile, che è progredito dopo un regime di trattamento contenente trastuzumab. L'approvazione si basa sui risultati del trial [DESTINY-Gastric01](#).

Il Programma di Sviluppo Clinico ENHERTU

Un ampio e completo programma di sviluppo è attualmente in corso a livello globale con nove studi registrativi che valutano l'efficacia e la sicurezza di ENHERTU in monoterapia per il trattamento di diversi tumori con espressione di HER2, inclusi i carcinomi mammario, gastrico, polmonare e coloretale. Sono anche in corso ulteriori studi clinici con ENHERTU in associazione con altri trattamenti anti-cancro, quali l'immunoterapia.

Nel maggio 2020, ENHERTU ha anche ricevuto una BTM negli U.S.A per il trattamento di pazienti con carcinoma polmonare metastatico non a piccole cellule (NSCLC) che presentino una mutazione di HER2 e progressione di malattia durante o dopo una terapia a base di platino. In USA Non è ancora approvato per il carcinoma polmo

Riferimenti

- [1] World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Lung Fact Sheet. Available at <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>. Accessed January 2021.
- [2] ASCO. Cancer.net. Lung Cancer – Non-Small Cell. Available at: <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer/view-all>. Accessed January 2021.
- [3] Cheema PK, et al. [Curr Oncol](#). 2019;26(1):37-42.
- [4] Goldstraw P, et al. [J Thorac Oncol](#). 2016; 11(1):39–51.
- [5] Economopoulou P, et al. [Ann Transl Med](#) 2018 Apr; 6(8):138.
- [6] The National Comprehensive Care Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Non-Small Cell Lung Cancer Version 3. 2020.
- [7] Hirsch FR, et al. [Lancet Long Engl](#). 2017;389:299-311.
- [8] Pillai RN, et al. [Cancer](#). 2017 Nov 1;123(21):4099-4105.
- [9] Liu S, et al. [Clin Cancer Res](#). 2018;24(11):2594-2604.
- [10] Campbell JD, et al. [Nat Genet](#). 2016 Jun;48(6):607-16.
- [11] Li BT, et al. [J Thorac Oncol](#). 11(3):414-9.
- [12] Inamura K, et al. [Oncotarget](#). 2017; 8(17):28725-28735.
- [13] Pak M, et al. [World J Surg Oncol](#). 2012; 10:53.
- [14] Li Z, et al. [Biochem Biophys Res Commun](#). 2016; 470:197-204.
- [15] Liu T, et al. [PLoS One](#). 2013; 8:e75864.