

Press Release

Congresso ESMO 2020. Carcinomi polmonari e anticorpi monoclonali coniugati (ADC): Daiichi Sankyo ha presentato i risultati di fase I di Patritumab Deruxtecan (U3-1402) in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule con EGFR mutato

Il carcinoma polmonare è il cancro più comune e la principale causa di mortalità per cancro in tutto il mondo, con la maggior parte dei casi diagnosticati in uno stadio avanzato o metastatico.

L'ADC anti-HER3 patritumab deruxtecan in pazienti già pretrattati con inibitori tirosin-chinasici e chemioterapia a base di platino per carcinoma polmonare non a piccole cellule EGFR- mutato metastatico o non resecabile, dimostra una risposta globale preliminare del 25% e una percentuale di controllo della malattia del 70% per una durata mediana di 7 mesi. I risultati presentati da Daiichi Sankyo al Congresso #ESMO2020.

Tokyo, Munich and Basking Ridge, NJ – (18 Settembre 2020) – Oggi, al Congresso virtuale della Società Europea di Oncologia Medica ESMO 2020, Daiichi Sankyo ha presentato i dati aggiornati della sperimentazione di fase 1 dell' anticorpo monoclonale coniugato (ADC) DXd anti-HER3 patritumab deruxtecan (U3-1402) in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico o non resecabile con mutazione del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), la cui malattia è progredita nonostante la terapia a base di inibitori tirosin-chinasici (TKI).

Il carcinoma polmonare è il cancro più comune e la principale causa di mortalità per cancro in tutto il mondo, con la maggior parte dei casi diagnosticati in uno stadio avanzato o metastatico.^[i] Circa il 10-15% dei carcinomi polmonari non a piccole cellule (NSCLC) presentano una mutazione dell'EGFR.^[ii] Si stima che circa l'83% dei pazienti con NSCLC esprimano la proteina HER3, che può essere associata a una maggiore incidenza di metastasi, ridotta sopravvivenza e resistenza al trattamento standard del cancro.^[iv]

Prima di ricevere il trattamento con patritumab deruxtecan, i pazienti arruolati erano stati sottoposti a una mediana di quattro terapie. Tutti i pazienti erano stati trattati precedentemente con inibitori tirosin-chinasici dell'EGFR, e la maggioranza di essi avevano ricevuto osimertinib (86%). Il 90% dei pazienti era stato trattato con chemioterapia a base di platino e il 40% aveva ricevuto una terapia anti -PD-1/PD-L1. Il 47% dei pazienti valutabili presentava una anamnesi di metastasi cerebrali stabili al momento dell'inizio dello studio.

La risposta oggettiva preliminare (ORR), valutata da una revisione centrale indipendente in cieco, è stata del 25% in 56 pazienti valutabili trattati con patritumab deruxtecan in monoterapia (5,6 mg/kg). Un paziente ha

raggiunto una risposta completa (CR) e 13 hanno raggiunto risposte parziali (PR). Al momento dell'estrazione dei dati, 3 ulteriori risposte parziali erano in attesa di conferma, e 6 pazienti avevano solo una valutazione del tumore. Con patritumab deruxtecan è stata osservata una percentuale di controllo della malattia (DCR) del 70% con una durata mediana della risposta (DOR) di 7 mesi. La stabilità della malattia è stata osservata nel 45% dei pazienti.

*"Queste risposte iniziali osservate con patritumab deruxtecan in pazienti con NSCLC e mutazione dell'EGFR pesantemente pretrattati e con diversi meccanismi di resistenza ai trattamenti anti-EGFR, sono molto incoraggianti, soprattutto considerando l'assenza di terapie efficaci approvate in questo tipo di setting. - Ha spiegato **Helena Yu**, medico oncologo al Memorial Sloan Kettering Cancer Center e sperimentatrice del trial, durante la presentazione. - Questi dati confermano che prendere di mira l'HER3, con l'utilizzo di un anticorpo monoclonale coniugato, può essere una strategia terapeutica per superare i vari meccanismi di resistenza nei pazienti con NSCLC ed EGFR mutato che hanno visto progredire la malattia con le opzioni di trattamento attualmente disponibili".*

Il profilo complessivo di sicurezza e tollerabilità di patritumab deruxtecan è coerente con quello osservato nella fase dello studio concernente l'aumento del dosaggio. I più comuni eventi avversi, di ogni grado, si sono verificati almeno nel 25 % dei pazienti che avevano ricevuto patritumab deruxtecan (5.6 mg/kg) e comprendevano spossatezza (58%), nausea (54%), trombocitopenia (53%), inappetenza (35%), neutropenia (33%), vomito (30%), alopecia (30%), anemia (26%) e costipazione (25%). I più comuni eventi avversi di grado 3, verificatisi in più del 10% di pazienti, erano costituiti da trombocitopenia (28%) e neutropenia (19%). In 5 pazienti (9%) si è verificato un evento avverso che ha costretto all'interruzione del trattamento. Sono stati riportati 3 casi (5%) di malattia polmonare interstiziale (ILD) correlata al trattamento, confermati da una commissione indipendente di valutazione.

*"L'HER è spesso sovraespresso nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, perciò diventa un target importante di intervento terapeutico in quei tumori che presentano un'ampia gamma di meccanismi di resistenza alle terapie standard.- Ha dichiarato **Gilles Gallant**, BPharm, PhD, FOPQ, Vice Presidente Senior, e direttore Globale dello Sviluppo oncologico, del Dipartimento R&D di Daiichi Sankyo – Questi risultati preliminari, che mostrano un controllo della malattia con patritumab deruxtecan in un follow up di breve periodo, sono molto incoraggianti e devono essere confermati in un follow-up più lungo. Sulla base di questi dati, stiamo programmando di avviare uno studio di fase II su patritumab deruxtecan in pazienti con NSCLC e mutazione EGFR in stadio avanzato o metastatico".*

Il 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.¹ La maggior parte dei tumori al polmone sono diagnosticati solo allo stadio avanzato o metastatico.² Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) corrisponde a circa l'80-85% di tutti i carcinomi al polmone. [i] 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, la prognosi resta particolarmente infausta per i pazienti in cui il cancro continua a progredire nonostante le terapie standard. [ii] Per coloro che non sono eleggibili agli attuali trattamenti o che mostrano una progressione della malattia, sono quindi necessari nuovi approcci terapeutici. [iii]

La mutazione EGFR è un target oncogenico consolidato per la gestione del carcinoma polmonare non a piccole cellule.[iv] Per pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato e con EGFR mutato, la terapia mirata con gli inibitori tirosin-chinasici dell'EGFR offre percentuali di risposta e sopravvivenza libera da progressione più elevate rispetto alla chemioterapia.⁶ Tuttavia la maggior parte dei pazienti alla fine sviluppa una resistenza a questi farmaci, e da quel momento le opzioni di trattamento

diventano più limitate. [v] La resistenza clinica agli inibitori tirosin-chinasici dell'EGFR è stata correlata a meccanismi genetici multipli e, in molti casi, la causa ad essa sottostante rimane sconosciuta. [vi] [vii] [viii]

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. [ix] Nei pazienti con NSCLC, l'espressione di HER3, che si presenta con una frequenza fino all'83%, è associata ad aumento dell'incidenza delle metastasi e ridotta sopravvivenza.³ La maggioranza dei carcinomi polmonari con mutazione EGFR mostra un certo livello di espressione dell'HER3. [x] [xi] Attualmente nessun agente anti-HER3 è approvato per il carcinoma polmonare non a piccole cellule o altri tipi di cancro.

Patritumab Deruxtecan

Patritumab deruxtecan (U3-1402) è uno dei 3 principali anticorpi monoclonali coniugati (ADC) DXd della pipeline oncologica di Daiichi Sankyo.

Gli ADC sono medicinali antineoplastici mirati che veicolano una chemioterapia citotossica ("carico farmacologico") alle cellule neoplastiche mediante un legante su di un anticorpo monoclonale che si lega a uno specifico bersaglio espresso sulle cellule neoplastiche. Realizzato con l'impiego della tecnica DXd di Daiichi Sankyo, patritumab deruxtecan è composto da un anticorpo anti-HER3 umanizzato legato al carico farmacologico di un nuovo inibitore della topoisomerasi I, mediante un legante a base tetrapeptidica.

Patritumab deruxtecan è attualmente in sperimentazione in uno [studio di fase I](#) in pazienti con NSCLC metastatico non resecabile precedentemente trattati e in uno studio di [fase I/II](#) su pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico HER3 positivo. È iniziato anche uno studio di [fase II](#) su patritumab deruxtecan in pazienti affetti da carcinoma colorettole avanzato o metastatico che sono resistenti, refrattari o intolleranti ad almeno due precedenti linee di terapia sistemica.

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

Lo Studio globale in due parti in aperto di Fase I sta valutando patritumab deruxtecan in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) con mutazione EGFR, metastatico o non resecabile, la cui malattia è progredita dopo le terapie standard, inclusa la somministrazione di inibitori tirosin-chinasici (TKI) dell'EGFR. La prima parte dello studio sull'aumento del dosaggio ha valutato pazienti che hanno presentato una progressione del tumore nonostante una terapia 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 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, e i risultati sono stati presentati alla Conferenza Mondiale sul Carcinoma Polmonare 2019.

Patritumab deruxtecan è in valutazione alla dose raccomandata per l'estensione di 5,6 mg/kg in 3 coorti. La coorte 1 include pazienti affetti da NSCLC con mutazione EGFR, metastatico o non resecabile, 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 metastatico squamoso o non-squamoso senza mutazioni EGFR. La coorte 3 è costituita da pazienti con NSCLC con mutazioni EGFR che includono un'istologia diversa da cellule combinate o cellule non piccole. I pazienti della coorte 3 saranno randomizzati 1:1 per ricevere la dose raccomandata per l'estensione (coorte 3a) o un aumento

Passion for Innovation.
Compassion for Patients.™



della titolazione di patritumab deruxtecan (Cohort 3b).

L'obiettivo primario della fase di studio sull'estensione del dosaggio è quello di valutare l'efficacia misurando la risposta oggettiva (ORR) di patritumab deruxtecan. Gli endpoint 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 sta attualmente arruolando pazienti in centri situati in Stati Uniti, Giappone, Europa e altri Paesi asiatici. Per ulteriori informazioni: [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).