

Daiichi Sankyo nuovi dati sul farmaco anticorpo-coniugato [fam-] trastuzumab deruxtecan

Presentati i dati aggiornati su [fam-] trastuzumab deruxtecan in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule con espressione o mutazione HER2

Il nuovo farmaco anticorpo-coniugato di Daiichi Sankyo in fase I di sperimentazione in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) con mutazione HER2 o espressione di HER2 pesantemente pretrattato, ha dimostrato una risposta globale fino al 72,7% e controllo della malattia fino al 100%



Roma 26 settembre 2018 – Alla 19^a conferenza mondiale IASLC sul carcinoma polmonare in corso a Toronto, sono stati presentati da Daiichi Sankyo i dati aggiornati di fase I su sicurezza ed efficacia per [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201), un farmaco anticorpo-coniugato (ADC) sperimentale anti-HER2, somministrato ad un sottogruppo di pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) con mutazione HER2 o espressione di HER2 pesantemente pretrattato. Il nuovo farmaco ha dimostrato una risposta globale del 72,7% in 11 pazienti con mutazione HER2 già pretrattati e del 58,8% in 17 pazienti con mutazione HER2 o espressione di HER2, nonché un controllo della malattia rispettivamente del 100% e dell'88,2%.

La sovraespressione di HER2 negli NSCLC, è associata a una prognosi sfavorevole e a una ridotta sopravvivenzaglobale.^{4,6} Le mutazioni HER2 sono state più recentemente identificate come target molecolari distinti per NSCLC, ma, attualmente, nessuna terapia è approvata specificamente per il carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione HER2 o sovraespressione di HER2. L'introduzione negli ultimi anni di terapie mirate e di inibitori del checkpoint immunologico ha migliorato il panorama di trattamento per i pazienti con NSCLC metastatico, che in passato avevano limitate opzioni oltre alla chemioterapia sistemica.^{4,5} Tuttavia, per quelli non eleggibili ai trattamenti disponibili, o il cui cancro continua a progredire, sono necessari nuovi approcci che aiutino a gestire la malattia.⁶

I risultati incoraggianti dell'ADC di Daiichi Sankyo

In un'analisi aggiornata di un sottogruppo di 11 pazienti affetti da NSCLC con mutazione HER2 riceventi una espansione di dose raccomandata di 6,4 mg/kg, [fam-] trastuzumab deruxtecan ha dimostrato una risposta globale confermata del 72,7% (8 pazienti su 11) e un controllo della malattia del 100% (11 pazienti su 11) (tasso di risposta e di controllo per me vanno bene; si parla infatti di percentuali). La stima preliminare della durata mediana della risposta ha raggiunto gli 11,5 mesi (IC 95%: 0,03+, 11,5) e la sopravvivenza mediana libera da progressione ha raggiunto i 14,1 mesi (IC 95%: 4,0+, 14,1) per questo sottogruppo di pazienti.

“Questi risultati preliminari osservati con [fam-]trastuzumab deruxtecan sono incoraggianti, specialmente considerata l'attuale esigenza medica insoddisfatta per i pazienti affetti da NSCLC metastatico con alterazioni HER2 e con progressione durante diverse terapie precedenti.”- ha commentato uno degli sperimentatori dello studio, **Junji Tsurutani**, dell'Advanced Cancer Translational Research Institute, dell'Università di Showa di Tokyo - *Questi risultati dimostrano anche che la valutazione continua dei trattamenti anti-HER2 è giustificata nei pazienti con NSCLC.*”

In un'analisi aggiornata del sottogruppo di 17 pazienti affetti da NSCLC con mutazione HER2 o espressione di HER2 (definita come IHC $\geq 1+$ o amplificata) pesantemente pretrattati, [fam-] trastuzumab deruxtecan ha dimostrato una risposta globale confermata del 58,8% (10 pazienti su 17) e un controllo della malattia dell'88,2% (15 pazienti su 17). La stima preliminare della durata mediana della risposta ha raggiunto i 9,9 mesi (IC 95%: 0,0+, 11,5) e la sopravvivenza mediana libera da progressione ha raggiunto i 14,1 mesi (IC 95%: 0,9, 14,1).

“È attualmente in corso l'arruolamento dei pazienti nel nostro studio di fase 2 su [fam-] trastuzumab deruxtecan in pazienti affetti da NSCLC avanzato con mutazione HER2 o sovraespressione di HER2.” ha annunciato **Gilles Gallant**, Leader del Global Team DS-8201, del dipartimento di Ricerca e Sviluppo in Oncologia di Daiichi Sankyo. *“Visto che non ci sono terapie specifiche approvate per il trattamento dei pazienti affetti da NSCLC con alterazioni HER2, è necessario uno studio continuo di [fam-] trastuzumab deruxtecan per comprendere meglio il potenziale ruolo di un farmaco anticorpo-coniugato anti-HER2 nel trattamento di questi pazienti.”*

Per questo stesso sottogruppo di pazienti affetti da NSCLC con mutazione HER2 o espressione di HER2 riceventi [fam-]trastuzumab deruxtecan, sono stati riportati anche gli aggiornamenti sui dati preliminari di sicurezza. Gli eventi avversi più comuni (>30%, qualsiasi grado) comprendevano nausea (50,0%), riduzione dell'appetito (50,0%), alopecia (50,0%), affaticamento (44,4%) e vomito (38,9%). Gli eventi avversi di grado 3 comparsi in più del 10% dei pazienti comprendevano la riduzione del numero dei neutrofili (11,1%). Come già riportato in precedenza, in questa coorte si è osservato 1 evento di grado 5 di polmonite, giudicata non correlata a [fam-] trastuzumab deruxtecan da un comitato di valutazione indipendente. Qualsiasi caso riportato di malattia polmonare interstiziale (ILD)

o polmonite interstiziale nel programma di sviluppo clinico di [fam-] trastuzumab deruxtecan è valutato da un comitato di valutazione indipendente.

Studio di fase 1 su [Fam-] Trastuzumab Deruxtecan

Complessivamente 292 pazienti sono stati arruolati in questo studio di fase I in due parti, in aperto, che sta attualmente valutando [fam-] trastuzumab deruxtecan in pazienti con tumori solidi in stadio avanzato/non operabili o metastatici, refrattari o intolleranti al trattamento standard o per i quali non esiste alcun trattamento standard. L'obiettivo primario della fase di aumento della dose di questo studio era quello di valutarne la sicurezza e la tollerabilità e determinare la dose massima tollerata. I dati di questa parte dello studio sono stati pubblicati su *Lancet Oncology*.⁹

Nella parte di espansione della dose dello studio di fase I, [fam-] trastuzumab deruxtecan viene somministrato in 1 o 2 dosi (5,4 mg/kg e 6,4 mg/kg) in pazienti con carcinoma mammario e gastrico HER2-positivo in stadio avanzato o metastatico, carcinoma mammario a bassa espressione di HER2 e altri tumori solidi con espressione di HER2, compresi gli NSCLC. Per ulteriori informazioni sullo studio, consultare ClinicalTrials.gov.

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.¹ Nel 2012 sono stati riportati circa 1,8 milioni di nuovi casi di carcinoma polmonare in tutto il mondo e approssimativamente 1,6 milioni di morti.¹ Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) è responsabile di circa l'80-85% di tutti i casi, e la sopravvivenza a cinque anni dell'NSCLC metastatico è solo dell'1%.³

La sovraespressione di HER2 è stata riportata in percentuali che vanno dal 4 al 35% degli NSCLC, a seconda delle serie e dei metodi pubblicati, ed è associata a una prognosi sfavorevole e ridotta sopravvivenza globale.^{4,6} Le mutazioni HER2 sono state più recentemente identificate come target molecolari distinti per NSCLC e sono state riportate in una percentuale fino al 5% degli NSCLC.^{7,8} Attualmente, nessuna terapia è approvata specificamente per il carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione HER2 o sovraespressione di HER2.

[Fam-] Trastuzumab Deruxtecan

[Fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201) è il prodotto leader del franchise sperimentale sugli ADC di Daiichi Sankyo Cancer Enterprise. Gli ADC sono medicinali antineoplastici mirati che forniscono 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 ADC di Daiichi Sankyo, [fam-] trastuzumab deruxtecan è composto da un anticorpo HER2 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.

Un ampio e completo programma di sviluppo con [fam-] trastuzumab deruxtecan è attualmente in corso in Nord America, Europa e Asia. [Fam-] trastuzumab deruxtecan si trova nella fase di sviluppo clinico registrativo di fase II per il carcinoma mammario metastatico HER2-positivo resistente o refrattario alla ado-trastuzumab emtansina ([DESTINY-Breast01](#)); sviluppo registrativo di fase II per il carcinoma gastrico in stadio avanzato HER2-positivo resistente o refrattario al trastuzumab ([DESTINY-Gastric01](#)); sviluppo di fase II per il carcinoma colorettole in stadio avanzato con espressione di HER2; sviluppo di fase II per l'NSCLC metastatico non squamoso, con

sovraespressione di HER2 o mutazione HER2; e sviluppo di fase I in associazione con nivolumab per il carcinoma mammario e vescicale metastatico con espressione di HER2.

[Fam-] trastuzumab deruxtecan ha ottenuto dalla statunitense Food and Drug Administration (FDA) la designazione di Breakthrough Therapy per il trattamento dei pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico HER2-positivo, trattati con trastuzumab e pertuzumab e con progressione della malattia dopo ado-trastuzumab emtansina (T-DM1), e la designazione di Fast Track per il trattamento del carcinoma mammario HER2-positivo non operabile e/o metastatico nei pazienti con progressione dopo precedente trattamento con terapie anti-HER2, compresa la T-DM1. Il farmaco ha inoltre ottenuto, dal Ministero della Salute, del Lavoro e della Previdenza giapponese, la designazione di SAKIGAKE per il trattamento del carcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea HER2-positivo in stadio avanzato.

[Fam-] trastuzumab 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.

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 (Fase I).

I Centri di ricerca della Daiichi Sankyo Cancer Enterprise includono due laboratori di bio/immuno-oncologia e "small molecules" in Giappone e Plexikon 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: DS-8201, 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 bibliografici:

Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012. International Agency for Research on Cancer. 2014.
American Cancer Society. About Non-Small Cell Lung Cancer. Types of Non-Small Cell Lung Cancer. 2018.
American Cancer Society. Non-Small Cell Lung Cancer Survival Rates, by Stage. 2018.
Ricciardi, et al. Journal of Thoracic Oncology. 2014;9(12):1750-62.
The National Comprehensive Care Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Non-Small Cell Lung Cancer Version 3. 2018.
Nakamura H et al. Cancer. 2005 May 1;103(9):1865-73.
Landi and Cappuzzo. Expert Review of Anticancer Therapy. 2013;13(10):1219-28
Pillai RN et al. Cancer. 2017 Nov 1;123(21):4099-4105.
Doi T, et al. Lancet Oncology. November 2017; 18: 1512-22.

Contatti

Daiichi Sankyo

Elisa Porchetti

Tel. +39 0685255-202

elisa.porchetti@daiichi-sankyo.it

Valeria Carbone Basile

Tel: +39 339 1704748

valeria.carbonebasile@gmail.com

Daiichi Sankyo

Daiichi Sankyo è un Gruppo farmaceutico attivamente impegnato nella ricerca, nello sviluppo e nella produzione di farmaci innovativi con la mission di colmare i diversi bisogni di cura ancora non soddisfatti dei pazienti, sia nei mercati industrializzati che in quelli emergenti. Con più di 100 anni di esperienza scientifica e una presenza in più di 20 Paesi, Daiichi Sankyo e i suoi 15.000 dipendenti in tutto il mondo contano su una ricca eredità di innovazione e una robusta linea di farmaci promettenti per aiutare le persone. Oltre a mantenere il suo robusto portafoglio di farmaci per il trattamento dell'ipertensione e dei disordini trombotici, e con la Vision del Gruppo al 2025 di diventare una "Global Pharma Innovator con vantaggi competitivi in area oncologica", le attività di ricerca e sviluppo di Daiichi Sankyo sono focalizzate alla creazione di nuove terapie per l'oncologia e l'immuno-oncologia, con un ulteriore focus su nuove frontiere quali la gestione del dolore, le malattie neurodegenerative e cardiometaboliche, e altre patologie rare.

Per maggiori informazioni visita il sito www.daiichi-sankyo.it

Fonte: [Daiichi Sankyo](#)