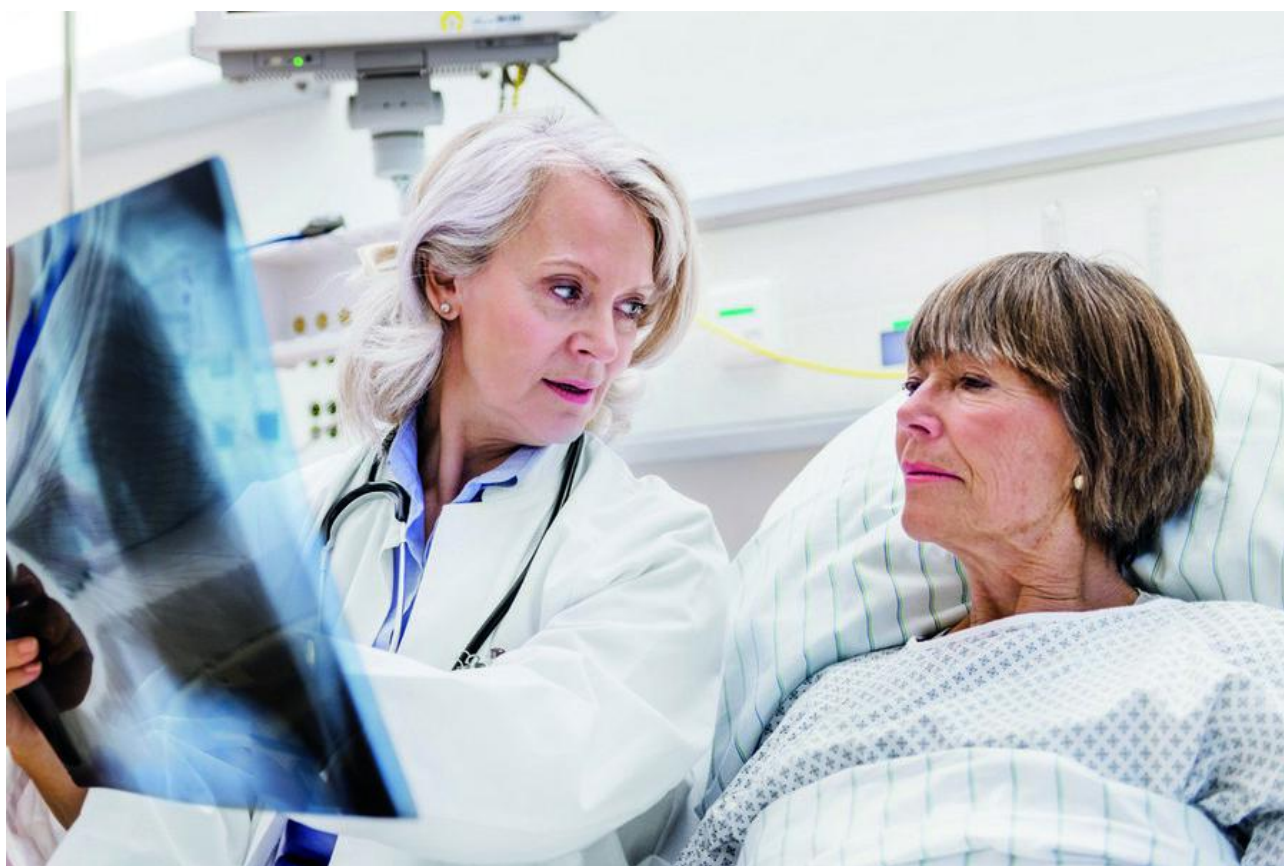


Daiichi Sankyo presenta i risultati del farmaco U3-1402 nel trattamento di NSCLC

Studio di fase I su U3-1402: il farmaco anticorpo-coniugato (ADC) anti HER3 ha comportato una riduzione nelle dimensioni del tumore in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule con EGFR mutato



Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) costituisce circa l'80-85% di tutti i carcinomi al polmone, 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.

Barcellona, 10 settembre 2019 – Daiichi Sankyo ha presentato oggi, in una sessione orale allo IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer (#WCLC19) in corso a Barcellona, i dati aggiornati dello studio di fase I su U3-1402, un farmaco anticorpo-coniugato (ADC) anti HER3 in sperimentazione in 30 pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico, con mutazione EGFR e resistente agli inibitori tirosin-chinasici. I risultati aggiornati di efficacia per 26 pazienti che hanno ricevuto U3-1402 in una delle quattro coorti di dosaggio e che hanno avuto una valutazione del tumore al basale e almeno una post-basale, dimostrano sei risposte parziali confermate in tre livelli di dosaggio. Una riduzione nelle dimensioni del tumore è stata osservata in 22 pazienti in tutto il range di dosi, con un cambiamento medio migliore di -25,7% [range da

-82,6% a 13,3%]. Sono state riportate risposte in pazienti con o senza anamnesi di metastasi al sistema nervoso centrale.

U3-1402 è un farmaco anticorpo-coniugato 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 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, U3-1402 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. 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.

Tutti i 30 pazienti arruolati nel trial erano stati sottoposti ad un precedente trattamento a base di inibitori tirosin-chinasici (TKI) dell’EGFR, inclusi 28 (93%) trattati con osimertinib. 15 pazienti (50%) avevano anche ricevuto precedente chemioterapia. Il follow-up medio è stato di 4,5 mesi. Al 3 maggio 2019, momento dell’estrazione dei dati, un totale di 17 pazienti è rimasto in trattamento.

Le analisi dell’NGS (Next-generation sequencing) e del cfDNA hanno rivelato la presenza di meccanismi di resistenza multipli alle precedenti terapie TKI dell’EGFR in pazienti che avevano sperimentato risposte parziali e riduzione del tumore mentre erano in trattamento con U3-1402. Tre pazienti con risposta parziale confermata hanno mostrato le mutazioni T790M, che è il target di osimertinib, e C797S, che è associata alla resistenza a osimertinib. Inoltre, nell’analisi retrospettiva immunohistochimica (IHC) (n=25), tutti i tumori valutabili hanno mostrato un’espressione HER3 a vari livelli.

*“Man mano che aumenta il numero dei pazienti trattati, i risultati continuano a dimostrare un’attività di U3-1402, incluse le attuali risposte parziali confermate in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule metastatico con EGFR mutante, che non rispondono più alla terapia a base di inibitori tirosin-chinasici anti-EGFR. - ha spiegato **Helena Yu**, medico oncologo al Memorial Sloan Kettering Cancer Center e sperimentatrice del trial – *Questi dati suggeriscono che mirare all’HER3 con U3-1402 può essere una strategia terapeutica efficace, a prescindere dai meccanismi di resistenza individuati nei setting di resistenza agli inibitori tirosin-chinasici dell’EGFR, che richiedono nuovi trattamenti di precisione”*.*

I dati di sicurezza preliminari su 30 pazienti che hanno ricevuto l’ADC U3-1402 ad uno dei quattro dosaggi, hanno evidenziato un profilo di sicurezza maneggevole per una esposizione al trattamento media di 3,2 mesi. La dose raccomandata per l’estensione è stata stabilita a 5,6 mg/kg. I più comuni eventi avversi osservati durante il trattamento, ad ogni grado, si sono verificati nel $\geq 30\%$ di pazienti, e includevano nausea (63,3%), spossatezza (43,3%), vomito (36,7%) diminuzione del numero delle piastrine (30%). Uno di questi eventi di grado ≥ 3 si è verificato in più del 10% di pazienti (diminuzione del numero delle piastrine, 20%). Le seguenti tossicità dose-limitanti sono state osservate in 4 pazienti: diminuzione del numero delle piastrine di grado IV e neutropenia febbrile di grado III. Un paziente ha riportato un evento avverso associato all’interruzione del trattamento (3,3%). In nove pazienti (30%) si è verificato un evento avverso serio durante il trattamento, a prescindere dal rapporto di causalità. In quattro pazienti (13,3%) gli eventi avversi erano correlati al trattamento in studio.

*“L’HER3 è frequentemente sovra espresso nel carcinoma polmonare non a piccole cellule così come in altri tipi di tumori solidi, ma non ci sono ancora terapie mirate anti-HER3 per l’NSCLC o altri tumori - ha dichiarato **Dalila Sellami**, MD, Vice Presidente e Global Team Leader U3-1402, Global Oncology Research and Development di Daiichi Sankyo.- *U3-1402 è un potenziale ADC di prima classe progettato per veicolare**

il trattamento direttamente ai tumori che esprimono HER3 e, in base a questi risultati, arriveremo all'espansione della dose e amplieremo lo scopo del trial per includere pazienti con NSCLC squamoso o non-squamoso".

----- **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. La maggior parte dei tumori al polmone sono diagnosticati solo allo stadio avanzato o metastatico. Il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) corrisponde a circa l'80-85% di tutti i carcinomi al polmone. 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.

La mutazione EGFR è un target oncogenico consolidato per la gestione del carcinoma polmonare non a piccole cellule. Per pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato e con EGFR mutato, la terapia mirata con 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, e da quel momento le opzioni di trattamento diventano più limitate. 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. Allo stesso tempo, la maggior parte degli NSCLC con EGFR mutante mostra diversi livelli di espressione dell'HER3.

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. L'espressione di HER3 è stata associata ad un aumento delle metastasi e a ridotta sopravvivenza nei pazienti con NSCLC, e si presenta con una frequenza del 75%. L'HER3 è sovra espresso in molti tipi di cancro. Recentemente i ricercatori hanno riconosciuto il potenziale dell'HER3 come target terapeutico, ma attualmente nessun agente anti-HER3 è approvato per il carcinoma polmonare non a piccole cellule o altri tipi di cancro.

Lo studio

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. La prima parte dello studio include pazienti che hanno presentato progressione della malattia 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.

Gli obiettivi primari dello studio sono quelli di valutare la sicurezza e la tollerabilità di U3-1402. Gli obiettivi secondari sono la valutazione preliminare dell'efficacia, misurando l'attività antitumorale di U3-1402 e la caratterizzazione della sua farmacocinetica.

La prima parte dello studio (sull'aumento del dosaggio) valuta U3-1402 a quattro dosi (da 3,2 mg/kg a 6.4 mg/kg) al fine di determinare la dose raccomandata per l'estensione. La seconda parte (sull'estensione del dosaggio) valuterà U3-1402 alla dose raccomandata per l'estensione di 5,6 mg/kg, e includerà un'ulteriore coorte di pazienti con NSCLC metastatico squamoso o non-squamoso senza mutazione EGFR, la cui malattia è progredita dopo la chemioterapia e i regimi terapeutici con anticorpi anti-PDL1. Si stima che saranno arruolati più di 100 pazienti in circa 17 centri nel mondo. Per ulteriori info: [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov).

Il farmaco anticorpo-coniugato 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 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, U3-1402 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. 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.

U3-1402 è uno dei tre ADC di Daiichi Sankyo in fase di sviluppo clinico per l’NSCLC, insieme a DS-1062 e [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201) quest’ultimo sviluppato a livello globale in partnership con AstraZeneca con cui sarà commercializzato. U3-1402 è in sperimentazione in uno studio di fase I/II su pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico HER3 positivo.

U3-1402, DS-1062 e DS-8201 sono in fase di sperimentazione e non sono ancora stati approvati 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.

I Centri di ricerca della Daiichi Sankyo Cancer Enterprise includono due laboratori di bio/immunoncologia 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

Fonte: [Daiichi Sankyo Italia](#)

Daiichi Sankyo

Daiichi Sankyo è un Gruppo attivamente impegnato nello sviluppo e nella diffusione di terapie farmacologiche innovative con la mission di migliorare gli standard di cura a livello globale e di colmare i diversi bisogni dei pazienti ancora non soddisfatti, grazie ad una ricerca scientifica e una tecnologia di prima classe. 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, possono contare su una ricca eredità di innovazione e una valida linea di farmaci promettenti per aiutare le persone. Oltre a mantenere il suo solido portafoglio di farmaci per il trattamento delle malattie cardiovascolari, e con la Vision del Gruppo al 2025 di diventare una “Global Pharma Innovator con vantaggi competitivi in area oncologica”, Daiichi Sankyo è impegnata nella ricerca di nuove terapie oncologiche e in altre aree terapeutiche incentrate su malattie rare e disturbi immunitari.

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

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