

# *Daiichi Sankyo presenta i dati di DS-1062 nel trattamento dello stadio avanzato di NSCLC*

*Daiichi Sankyo ha presentato i risultati di sicurezza e tollerabilità del farmaco anticorpo-coniugato anti-TROP2 in pazienti con NSCLC a uno stato avanzato*



*Alla World Conference on Lung Cancer 2019, dopo la presentazione dei dati aggiornati sull'ADC U3-1402, Daiichi Sankyo ha presentato promettenti risultati di tollerabilità e sicurezza per il nuovo DS-1062, un farmaco anticorpo-coniugato anti-TROP2, in sperimentazione in pazienti non selezionati con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), ad uno stato avanzato, non reseccabile, che sono refrattari o hanno avuto recidive dopo il trattamento standard o per i quali non è disponibile alcun trattamento standard. Altre analisi dei biomarker hanno inoltre dimostrato una relazione tra il livello di espressione di TROP2 e la risposta del paziente.*

*Barcellona, 11 settembre 2019 – Daiichi Sankyo ha presentato i risultati clinici aggiornati dello studio di fase I e nuove analisi biomarker per DS-1062, un farmaco anticorpo-coniugato anti-TROP2, in sperimentazione in 52 pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), ad uno stato avanzato, pesantemente pre-trattati. I dati sono stati presentati in una mini sessione orale alla Conferenza mondiale IASLC 2019 sul cancro al polmone (# WCLC19) in corso a Barcellona (([Abstract #3854](#))).*

Il TROP2 (trophoblast cell-surface antigen 2, antigene 2 della superficie cellulare dei trofoblasti) è una glicoproteina transmembrana che si esprime a livelli elevati in molti tumori solidi, incluso il carcinoma polmonare non a piccole cellule. I ricercatori hanno riconosciuto il TROP2 come promettente target molecolare per lo sviluppo di terapie in vari tipi di tumori maligni, incluso il NSCLC. La sovraespressione di TROP2 è stata associata all'aumento dell'aggressività del cancro e alla riduzione della sopravvivenza in numerosi tumori. Uno studio ha identificato un'alta espressione di TROP2 nel 64% degli adenocarcinomi non a piccole cellule e nel 75% dei carcinomi squamosi non a piccole cellule. Attualmente non è approvata alcuna terapia mirata anti-TROP2 per il NSCLC né per altri tipi di cancro.

DS-1062 è stato progettato utilizzando la tecnica DXd di Daiichi Sankyo per indirizzare e veicolare la chemioterapia all'interno delle cellule tumorali che esprimono TROP2 come antigene della superficie cellulare. La tecnica DXd offre la flessibilità per adattare il rapporto farmaco-anticorpo (DAR) o il numero di molecole DXd coniugate per anticorpo. Studi preclinici hanno dimostrato che il DS-1062 si lega selettivamente al recettore TROP2 sulla superficie di una cellula tumorale. L'intento è quello di veicolare il DS-1062 all'interno della cellula cancerosa dove gli enzimi lisosomiali scindono il legante a base tetrapeptidica, rilasciando il carico farmacologico DXd.

I risultati di efficacia aggiornati per 46 pazienti valutabili che hanno ricevuto DS-1062 a una delle otto dosi sperimentate (da 0,27 mg/kg a 10,0 mg/kg) hanno mostrato 12 risposte parziali (10 confermate, 2 precoci) osservate in modo dose-dipendente. Cinque delle risposte parziali confermate sono state osservate in sette pazienti (71,4%) trattati con DS-1062 a 8 mg/kg, la dose raccomandata per l'estensione. Gli altri due pazienti che hanno ricevuto la dose di 8 mg/kg hanno manifestato una malattia stabile e sei di questi sette pazienti stanno proseguendo la sperimentazione. I soggetti avevano ricevuto trattamenti precedenti tra cui inibitori del checkpoint immunitario (86,5%), inibitori dell'EGFR e inibitori dell'ALK. Trentacinque pazienti erano nello studio al 20 agosto 2019.

Trentacinque pazienti erano valutabili per l'espressione di TROP2 mediante analisi immunohistochemica (IHC). L'espressione di TROP2 è risultata più elevata nei pazienti che hanno manifestato una risposta parziale. L'analisi genica ha suggerito che l'espressione di SLFN11, precedentemente associata alla risposta agli inibitori della topoisomerasi I, è stata più elevata nei pazienti con riduzione del tumore. Inoltre, i dati hanno mostrato una diminuzione del cfDNA nei pazienti che hanno manifestato una risposta parziale e una malattia stabile.

*"Sono necessarie nuove opzioni terapeutiche per aiutare i pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule ad uno stadio avanzato che continua a progredire se trattato con terapie standard, e questi risultati con DS-1062 in soggetti fortemente pretrattati sono incoraggianti", ha spiegato, **Rebecca S. Heist**, MD, MPH, oncologo medico al Massachusetts General Hospital, professore associato di medicina all'Harvard Medical School e sperimentatrice dello studio - *Continuiamo a osservare ulteriori risposte parziali a dosi più elevate, e ulteriori studi in più pazienti trattati con la dose di espansione raccomandata aiuteranno a valutare ancora meglio il potenziale anti-TROP2 di DS-1062 nel carcinoma polmonare non a piccole cellule.*"*

I dati aggiornati al 3 luglio 2019 su 52 pazienti valutabili per la sicurezza, hanno mostrato che DS-1062 era ben tollerato in dosaggi fino a 8 mg/kg, dose massima tollerata e dose raccomandata per l'estensione. Gli eventi avversi più comuni durante il trattamento (di qualsiasi grado, verificatesi nel  $\geq 30\%$  dei pazienti) includevano spossatezza (36,5%) e nausea (36,5%). Ventidue pazienti (42,3%) hanno manifestato almeno un evento avverso di grado  $\geq 3$  durante il trattamento. Tossicità dose-limitanti si sono verificate in due pazienti al dosaggio di 10 mg/kg (un'inflammatione della mucosa e una stomatite) e in un paziente al dosaggio di 6 mg/kg (rash maculopapulare). Il verificarsi di

eventi avversi ha portato all'interruzione del trattamento in due pazienti (3,8%). Eventi avversi gravi sono stati riportati in 14 pazienti (26,9%) indipendentemente dal rapporto di causalità. Un paziente (1,9%) con progressione della malattia trattato con la dose di 6 mg/kg ha sviluppato un evento avverso polmonare di particolare interesse (insufficienza respiratoria, grado V). Ogni evento polmonare sospettato di essere malattia polmonare interstiziale (ILD) o polmonite è considerato evento avverso di particolare interesse ed è valutato da un comitato indipendente. Questo caso è stato stabilito non essere malattia polmonare interstiziale. Quattro potenziali casi di ILD sono stati segnalati dopo il cut-off dei dati e sono in attesa di giudizio: una polmonite di grado II [6 mg/kg], una bronchiolite di grado II [8 mg/kg], una polmonite di grado II [8 mg/kg] e un'insufficienza respiratoria di grado V in un paziente con progressione della malattia [8 mg/kg].

*"Questi risultati indicano DS-1062 come potenziale terapia anti-TROP2 nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule, e rimarcano ulteriormente la forza e la flessibilità della nostra piattaforma ADC DXd, che consente a ciascuno dei nostri farmaci anticorpo-coniugati di essere progettato su misura per fornire potenzialmente un equilibrio ottimale tra sicurezza ed efficacia - ha dichiarato il ricercatore **Eric Slosberg**, Capo del Global Translational Development, Oncology Research and Development di Daiichi Sankyo. - Mentre lo studio prosegue, continueremo con la nostra ricerca traslazionale per aiutare a scoprire i fattori che contribuiscono alla risposta del paziente e ad identificare i pazienti che hanno maggiori probabilità di rispondere al DS-1062."*

#### **Lo studio**

Lo studio di fase I, in aperto, primo sull'uomo, sta valutando la sicurezza e la tollerabilità di DS-1062 in pazienti con NSCLC ad uno stadio avanzato, non resecabile, che sono refrattari o che hanno avuto recidive a seguito dei trattamenti standard o per i quali non sono disponibili tali trattamenti. La prima parte dello studio (sull'aumento del dosaggio) valuta la sicurezza e la tollerabilità di dosi crescenti di DS-1062, al fine di determinare la dose massima tollerata e la dose raccomandata per l'estensione. La seconda parte dello studio (sull'estensione del dosaggio) valuterà la sicurezza e la tollerabilità di DS-1062 alla dose raccomandata per l'estensione e arruolerà altri 40 pazienti con NSCLC ad uno stadio avanzato. Gli endpoint dello studio includono sicurezza, farmacocinetica, percentuale di risposta obiettiva, durata della risposta, percentuale di controllo della malattia, tempo di risposta, sopravvivenza libera da progressione, sopravvivenza globale, analisi dei biomarker e immunogenicità. Lo studio attualmente sta arruolando pazienti con NSCLC ad uno stadio avanzato, non resecabile, negli Stati Uniti e in Giappone. Per ulteriori informazioni sullo studio, visita [ClinicalTrials.gov](https://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; 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) costituisce 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 ad uno stadio 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.

#### **DS-1062**

Incluso nel Franchise sperimentale sui Farmaci Anticorpo-Coniugati di Daiichi Sankyo Cancer Enterprise, DS-1062 è un ADC anti-TROP2 in fase di sperimentazione. 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, DS-1062 è composto da un anticorpo monoclonale anti-TROP2 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.

DS-1062 è uno dei tre ADC di Daiichi Sankyo in fase di sviluppo clinico per l'NSCLC, insieme a U3-1402 e [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201), quest'ultimo sviluppato a livello globale in partnership con AstraZeneca con cui sarà commercializzato. DS-1062, U3-1402 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/immuno-oncologia 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](http://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 disordini immunitari.

Per maggiori informazioni visita il sito [www.daiichi-sankyo.it](http://www.daiichi-sankyo.it)

### **Contatti**

#### **Daiichi Sankyo**

Elisa Porchetti

Tel.+39 0685255-202

[elisa.porchetti@daiichi-sankyo.it](mailto:elisa.porchetti@daiichi-sankyo.it)

Valeria Carbone Basile

Tel: +39 339 1704748

[valeria.carbonebasile@gmail.com](mailto:valeria.carbonebasile@gmail.com)