

Daiichi Sankyo anuncia en ESMO 2020 los últimos datos de la parte de expansión de la dosis del estudio en fase I de patritumab deruxtecan en pacientes con CPNM con mutación EGFR

- El ADC dirigido a HER3 demuestra actividad clínica en pacientes con CPNM metastásico o no resecable con mutación EGFR, tratados previamente, según se ha notificado en la primera presentación de los datos de la parte de expansión de la dosis de patritumab deruxtecan
- Está previsto realizar un estudio en fase II global para evaluar patritumab deruxtecan en una población similar de pacientes

Madrid – (18 septiembre 2020) – Daiichi Sankyo Company, Limited (en adelante, Daiichi Sankyo) presentó los datos actualizados del estudio en fase I de patritumab deruxtecan (U3-1402), un medicamento inmunoconjugado (ADC) DXd dirigido a HER3, incluyendo los primeros resultados obtenidos en una cohorte de la parte de expansión de la dosis del estudio en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico o no resecable con mutación EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), tras fracaso de un tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI). Los últimos datos (Abstract nº LBA62) se destacaron en el transcurso de una mini presentación oral que tuvo lugar hoy en el congreso virtual de la European Society of Medical Oncology de 2020 (#ESMO20).

El cáncer de pulmón es el más frecuente y la causa principal de mortalidad por cáncer en todo el mundo y la mayoría de los casos se diagnostican cuando la enfermedad está en estadio avanzado o metastásico.^{[1][2]} Aproximadamente entre el 15 y el 50% de los pacientes con CPNM presentan mutación EGFR.^[3] Se calcula que el 83% de los pacientes con CPNM presentan expresión de la proteína HER3, que puede estar asociada con una mayor incidencia de metástasis, reducción de la supervivencia y resistencia a los tratamientos estándar para el cáncer.^{[4][5]}

Antes de ser tratados con patritumab deruxtecan, los pacientes del estudio habían recibido una mediana de cuatro tratamientos previos. Todos los pacientes habían sido tratados previamente con un TKI de EGFR, que en la mayoría de los casos era osimertinib (86%); el 90% habían recibido quimioterapia basada en platino y el 40% una terapia anti -PD-1/PD-L1. El 47% de los pacientes evaluables en este estudio presentaban antecedentes de metástasis cerebrales que estaban estabilizadas en el momento de la inclusión en el estudio.

La tasa de respuesta objetiva (TRO) preliminar, evaluada de forma ciega por un comité de revisión central independiente, fue del 25% en los 56 pacientes evaluables tratados con patritumab deruxtecan en monoterapia (5,6 mg/kg) en las partes de escalada de dosis y de expansión de la dosis del estudio. Un paciente alcanzó respuesta completa (RC) y 13 pacientes respuesta parcial (RP). En la fecha de corte de datos, había 3 RP adicionales pendientes de confirmación y se había realizado una sola evaluación del tumor en 6 pacientes. La tasa de control de la enfermedad (TCE) fue del 70%, con una mediana de duración de la respuesta (DR) de 6,9 meses. Se observó estabilización de la enfermedad en el 45% de los pacientes.

“Estas respuestas iniciales observadas con patritumab deruxtecan en pacientes con CPNM con mutación EGFR tratados previamente de forma significativa y con diversos mecanismos de resistencia a terapia de EGFR son muy alentadoras, teniendo en cuenta la falta de terapias efectivas aprobadas en este entorno,” manifestó Helena Yu, MD, Medical Oncologist, Memorial Sloan Kettering Cancer Center e investigadora participante en este estudio, que presentó los últimos datos. “Estos datos respaldan que el uso de un medicamento inmunoconjugado que actúe específicamente contra HER3 podría ser una estrategia de tratamiento para superar los diversos mecanismos de resistencia en pacientes con CPNM con mutación de EGFR que han manifestado progresión de la enfermedad con las opciones de tratamiento disponibles actualmente.”

El perfil general de seguridad y tolerabilidad de patritumab deruxtecan fue consecuente con el observado en la parte de escalada de dosis del estudio. Los eventos adversos originados durante el tratamiento (EAOT) de cualquier grado más frecuentes, observados en $\geq 25\%$ de los pacientes que recibieron patritumab deruxtecan (5,6 mg/kg), fueron fatiga (58%), náuseas (54%), trombocitopenia (53%), pérdida de apetito (35%), neutropenia (33%), vómitos (30%), alopecia (30%), anemia (26%) y estreñimiento (25%). Los EAOT de grado ≥ 3 más frecuentes observados en más del 10% de los pacientes fueron trombocitopenia (28%) y neutropenia (19%). Cinco pacientes (9%) manifestaron EAOT que requirieron la suspensión del tratamiento. Hubo tres casos (5%) de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) relacionada con el fármaco confirmada, de acuerdo con lo determinado por un comité de adjudicación independiente.

“HER3 está sobreexpresado con frecuencia en CPNM y representa una diana atractiva para la intervención terapéutica en tumores con diversos mecanismos de resistencia a las terapias estándar,” declaró Gilles Gallant, BPharm, PhD, FOPQ, Senior Vice President, Global Head, Oncology Development, Oncology R&D de Daiichi Sankyo. “Estos resultados preliminares que han demostrado un control de la enfermedad con patritumab deruxtecan en los pacientes durante un breve período de seguimiento son muy prometedores y deben ser confirmados con un seguimiento más prolongado. Basándose en estos resultados, tenemos previsto iniciar un ensayo clínico en fase II de patritumab deruxtecan en pacientes con CPNM avanzado o metastásico con mutación EGFR.”

Resumen de los resultados

Variable de eficacia	Total pacientes evaluables en la cohorte 1 (n=56) ^{i, ii, iii}
TRO confirmada (%) (IC 95%) ^{iv, v}	25% (14,4 – 38,4)
RC	2%
RP	23%
EE	45%
PE	16%
NE	14%
TCE (%) (IC 95%) ^{vi}	70% (55,9-81,2)
Mediana DR (IC 95%) (meses)	6,9 meses (3,0-7,0)

CI, intervalo de confianza; TRO, tasa de respuesta objetiva; RC, respuesta completa; TCE, tasa de control de la enfermedad; DR, duración de la respuesta; RP, respuesta parcial; EE, estabilización de la enfermedad; PE, progresión de la enfermedad; NE, no evaluable

ⁱ Dosis de patritumab deruxtecan de 5,6 mg/kg en la parte de escalada de dosis y en la cohorte 1 de la expansión de la dosis incluidos en el grupo del análisis de la eficacia

ⁱⁱ Fecha de corte de datos 30 de abril de 2020

ⁱⁱⁱ La mediana de seguimiento fue de 5 meses y 28 pacientes continuaban recibiendo el tratamiento en la fecha de corte de datos

^{iv} 22/56 (39%) pacientes presentaron una mayor disminución porcentual $\geq 30\%$ en la suma de los diámetros del tumor.

^v La TRO es RC+RP

^{vi} La TCE es RC + RP +EE

Acerca del estudio

En este estudio en fase I global, multicéntrico, abierto, de dos partes se está evaluando patritumab deruxtecan en pacientes con CPNM metastásico o no resecable con mutación EGFR que han presentado progresión de la enfermedad tras un tratamiento estándar, incluyendo un TKI EGFR.

En la parte de escalada de dosis del estudio se evaluaron pacientes con CPNM metastásico o no resecable con mutación EGFR que habían manifestado progresión de la enfermedad durante un tratamiento con erlotinib, gefitinib, dacomitinib o afatinib y eran negativos en el análisis de la mutación T790M, o pacientes con progresión de la enfermedad con osimertinib, independientemente del estado de T790M. El objetivo principal de la parte de escalada de dosis era evaluar la seguridad y tolerabilidad de patritumab deruxtecan y determinar la dosis recomendada para la expansión (DRE). Los datos de la escalada de dosis se presentaron en el congreso anual de la American Society of Clinical Oncology ([ASCO](#)) de 2019 y en la Conferencia Mundial sobre Cáncer de Pulmón ([WCLC](#)) de 2019.

En la parte de expansión de la dosis del estudio se está evaluando patritumab deruxtecan a la DRE (5,6 mg/kg) en tres cohortes. En la cohorte 1 se incluyen pacientes con CPNM metastásico o no resecable con mutación EGFR que manifestaron progresión de la enfermedad después del tratamiento con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) EGFR y uno o más regímenes de quimioterapia basada en platino. En la cohorte 2 se incluyen pacientes con CPNM escamoso o no escamoso, sin mutaciones activadoras de EGFR, y en la cohorte 3 se incluyen pacientes con CPNM con mutaciones EGFR, incluyendo cualquier histología distinta de cáncer de pulmón microcítico y no microcítico combinado; los pacientes de esta cohorte serán asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir tratamiento con la DRE (cohorte 3a) o un régimen de dosis escalonadas ascendentes de patritumab deruxtecan (cohorte 3b).

El objetivo principal de la parte de expansión de la dosis del estudio es evaluar la eficacia basándose en la TRO confirmada de patritumab deruxtecan. Los objetivos secundarios del estudio son la TRO evaluada por el investigador, la seguridad, tolerabilidad y eficacia preliminar y la caracterización de la farmacocinética de patritumab deruxtecan. En este estudio se están incluyendo actualmente pacientes en diversos centros de EE.UU., Europa, Japón y otros países de Asia. Para obtener más información, visite [ClinicalTrials.gov](#).

Acerca del cáncer de pulmón no microcítico

El cáncer de pulmón es el más frecuente y la causa principal de mortalidad por cáncer en todo el mundo; se estima que en 2018 hubo 2,1 millones de casos nuevos de cáncer de pulmón y 1,8 millones de muertes.¹ La mayoría de los casos de cáncer de pulmón se diagnostican cuando la enfermedad está en estadio avanzado o metastásico.² El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) representa entre el 80 y el 85% de todos los cánceres pulmonares.^[6] La introducción de terapias dirigidas e inhibidores de puntos de control inmunitario en la última década ha mejorado el panorama del tratamiento para los pacientes con CPNM avanzado o metastásico; sin embargo, el pronóstico es particularmente desfavorable en los pacientes que han manifestado progresión de la enfermedad tras el tratamiento con terapias estándar. No obstante, para aquellos que no son candidatos a los tratamientos actuales o cuya enfermedad continúa avanzando, son necesarias nuevas estrategias terapéuticas.^[7]

La mutación EGFR es una diana oncogénica bien establecida para el tratamiento del CPNM en estadio avanzado.^[8] En pacientes con CPNM avanzado con mutación EGFR, la terapia dirigida con TKI EGFR proporciona tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión más altas, en comparación con la quimioterapia.⁸ Sin embargo, la mayoría de los pacientes desarrolla finalmente resistencia a estos fármacos y a partir de ese momento, las opciones de tratamiento estándar son limitadas.^[9] La resistencia clínica a los TKI EGFR se ha asociado a múltiples mecanismos basados en los genes y en muchos casos no se conoce todavía la causa subyacente.^{[10][11][12]}

Acerca de HER3

HER3 es un miembro de la familia de EGFR perteneciente a los receptores de tirosina quinasa, que están asociados con proliferación celular aberrante y con la supervivencia.^[13] La expresión de HER3 se ha asociado con una mayor incidencia de metástasis y reducción de la supervivencia en pacientes con CPNM, en los que se ha notificado una frecuencia de la expresión de hasta un 83%.^{4,5} La mayoría de los CPNM con mutación EGFR muestran algún nivel de expresión de HER3.^{[14][15]} Actualmente no hay ninguna terapia dirigida a HER3 aprobada para ningún tipo de cáncer.

Acerca de patritumab deruxtecan

Patritumab deruxtecan (U3-1402) es uno de los tres inmunoconjugados (ADC) DXd principales del pipeline de oncología de Daiichi Sankyo.

Los ADC son medicamentos dirigidos contra el cáncer que distribuyen la quimioterapia citotóxica (“carga”) directamente a las células cancerosas a través de una molécula enlazadora acoplada a un anticuerpo monoclonal que se une a una diana específica expresada en las células cancerosas. Diseñado utilizando la tecnología patentada DXd ADC de Daiichi Sankyo, patritumab deruxtecan está compuesto por un anticuerpo anti-HER3 humano unido a un inhibidor de la topoisomerasa I (carga) mediante un enlazador formado por tetrapéptidos.

Patritumab deruxtecan se está evaluando actualmente en un [estudio](#) en fase I en pacientes con CPNM de mama metastásico con expresión de HER3. Se ha iniciado recientemente un [estudio](#) en fase II de [patritumab deruxtecan](#) en pacientes con cáncer colorrectal avanzado o metastásico, resistentes, refractarios o intolerantes al menos a dos líneas previas de tratamiento sistémico.

Patritumab deruxtecan es un agente en investigación que no ha sido aprobado todavía para ninguna indicación en ningún país. No se ha establecido la seguridad y la eficacia.

Acerca de Daiichi Sankyo Cancer Enterprise

La misión de Daiichi Sankyo Cancer Enterprise es aprovechar nuestra ciencia innovadora de clase mundial e ir más allá del pensamiento tradicional para crear tratamientos que proporcionen resultados significativos para los pacientes con cáncer. Nos comprometemos a transformar la ciencia en valor para los pacientes y este sentido del deber transmite todo lo que hacemos. Anclados por nuestra tecnología DXd para inmunoconjugados (ADC), nuestros potentes motores de investigación incluyen las áreas de biológicos, farmacoquímica y otras modalidades y otros laboratorios de investigación en Japón, así como Plexxikon Inc., nuestro centro de I + D orientado a la estructura de moléculas pequeñas en Berkeley, California. Para obtener más información, visite: www.DSCancerEnterprise.com.

Acerca de Daiichi Sankyo

El grupo Daiichi Sankyo se dedica a la creación y el suministro de medicamentos innovadores para mejorar los tratamientos de referencia y abordar las necesidades médicas diversificadas y no cubiertas de los pacientes a nivel mundial, aprovechando nuestra ciencia y tecnología de clase mundial. Con más de 100 años de experiencia científica y presencia en más de 20 países, Daiichi Sankyo y sus 15.000 empleados en todo el mundo aprovechan un rico legado de innovación y un sólido pipeline de nuevos medicamentos prometedores para ayudar a las personas. Además de contar con una sólida cartera de medicamentos para enfermedades cardiovasculares, según el objetivo de la Visión 2025 del Grupo de llegar a ser “una compañía farmacéutica innovadora global con ventaja competitiva en oncología”, Daiichi Sankyo se centra principalmente en aportar nuevas terapias en oncología, así como en otras áreas de investigación centradas en enfermedades raras y trastornos autoinmunes. Para obtener más información, visite: www.daiichisankyo.com.

Contactos medios comunicación:

Global/EE.UU.:

Victoria Amari

Daiichi Sankyo, Inc.

vamari@dsi.com

+1 908 900 3010 (móvil)

UE:

Lydia Worms

Daiichi Sankyo Europe GmbH

lydia.worms@daiichi-sankyo.eu

+49 (89) 7808751

Japón:

Masashi Kawase

Daiichi Sankyo Co., Ltd.

kawase.masashi.a2@daiichisankyo.co.jp

+81 3 6225 1126 (oficina)

Contacto para relaciones con inversores:

DaiichiSankyoIR@daiichisankyo.co.jp

Referencias

- [1] World Health Organization. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018. Accessible at: gco.iarc.fr/today.
- [2] American Cancer Society. Lung Cancer Prevention and Early Detection. 2019.
- [3] Bogdan Grigoriu, et al. European Respiratory Journal 2015 45: 1132-1141.
- [4] Muller-Tidow C, et al. Identification of metastasis-associated receptor tyrosine kinases in non-small cell lung cancer. Cancer Res. 2005; 65:1778-1772.
- [5] Scharpenseel et al., EGFR and HER3 expression in circulating tumor cells and tumor tissue from non-small cell lung cancer patients, Scientific Reports, 2019.
- [6] American Cancer Society. Types of Non-Small Cell Lung Cancer. 2019.
- [7] Economopoulou and Mountzios. Ann Transl Med 2018 Apr; 6(8):138.
- [8] Planchard D, et al. Metastatic NSCLC. ESMO CPGs. Ann of Onc 29(Supp4): iv192–237 2018. updated Jan2019.
- [9] Morgillo F, Della Corte CM, Fasano M, et al. ESMO Open 2016; 1:e000060.
- [10] Wu, et al. Mol Cancer. 2018;17:38.
- [11] Papadimitrakopoulou, et al. Ann Oncol. 2018;29.
- [12] Ramalingam, et al. Ann Oncol. 2018;29.
- [13] Mishra R, et al. HER3 signaling and targeted therapy in cancer. *Oncology Reviews*. 2018;12:355.
- [14] Yi, et al. High c-erbB-3 protein expression is associated with shorter survival in advanced non-small cell lung carcinomas. *Mod Pathol*. 1997;10:142-148.
- [15] Kawano, et al. ErbB3 mRNA expression correlated with specific clinicopathologic features of Japanese lung cancers. *J Surg Res*. 2008;146:43-48.