



SUMMARIES

Skin cancers

Attività di NP-G2-044 (inibitore di fascin) + anti-PD-1 in tumori solidi avanzati/metastatici resistenti agli ICI con espansione nel carcinoma squamocellulare cutaneo (CSCC)

Andrew Poklepovic et al.

Virginia Commonwealth University - Massey Comprehensive Cancer Center, Richmond, VA

ⓧ Introduzione

- La maggior parte dei pazienti non risponde alla terapia anti-PD-1 e molti responder sviluppano resistenza acquisita.
- Nel CSCC, i tassi di risposta sono circa del 50% e la resistenza acquisita si verifica in circa il 35% dei responder iniziali, evidenziando la necessità di convertire i tumori refrattari agli ICI o con resistenza acquisita in tumori responsivi.
- NP-G2-044 è un inibitore di fascin first-in-class che attiva le cellule dendritiche (DC) intra-tumoral, potenziando la captazione/attivazione dell'antigene, aumentando le strutture linfoidi terziarie e promuovendo un'immunità antitumorale dipendente da IL-12/IFN- γ che può agire in sinergia con il blocco di PD-1; l'inibizione di fascin sopprime inoltre la formazione di nuove metastasi.

ⓧ Metodi

- NP-G2-044-P2-01 è uno studio di fase 2 che valuta NP-G2-044 per via orale QD in combinazione con terapia anti-PD-1 in diverse coorti di espansione specifiche per tumore, in pazienti con malattia refrattaria agli ICI o con resistenza acquisita senza selezione tramite biomarcatori molecolari.
- L'endpoint primario è l'ORR confermato secondo RECIST 1.1, con endpoint secondari comprendenti DCR, DOR e PFS. La sicurezza è stata valutata mediante CTCAE.

ⓧ Risultati

- 45 pazienti con malattia primaria refrattaria agli ICI o con resistenza acquisita agli ICI erano valutabili per efficacia. CR e PR sono state osservate in 7 tipi tumorali, incluse 5 CR composite (RECIST, cliniche o patologiche) in adenocarcinomi della cervice uterina, endometrio, CSCC, pancreas e giunzione gastroesofagea. 3 pazienti hanno interrotto il trattamento e risultano liberi da malattia da >1 anno, e 3 pazienti presentano una PFS >2 anni. La MFI mediana era di 14 mesi.
- Nella coorte CSCC (popolazione valutabile per efficacia N = 6), le risposte includevano 1 CR secondo RECIST, 1 CR clinica (solo cicatrizzazione profonda residua) e 1 CR patologica, per un ORR del 50% (3/6) e un DCR confermato del 100% (6/6).
- Nel caso della CR clinica, il ctDNA tumor-informed era rilevabile al basale, si è negativizzato dopo 8 settimane di trattamento ed è rimasto negativo per >2 anni; il paziente rimane in CR clinica un anno dopo la sospensione della terapia.
- Gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE; n = 56) erano prevalentemente di grado 1/2; i TEAE più comuni ($\geq 20\%$) erano fatigue, nausea, aumento di ALT, aumento di AST e vomito. Gli eventi avversi correlati al farmaco in studio erano per lo più di grado 1/2 (66%), con grado 3 nell'8,9% e grado 4 nell'1,8%, senza nuovi segnali di sicurezza.
- Analisi meccanicistiche mediante immunofluorescenza multiplex e immunofenotipizzazione hanno mostrato un aumento dell'infiltrazione e della proliferazione delle cellule T CD8⁺ intratumorali, insieme a un aumento delle DC attivate intra-tumorali, coerente con una forte risposta immunomodulatoria.

ⓧ Conclusione

- NP-G2-044 più anti-PD-1 ha dimostrato attività pan-tumorale in tumori solidi avanzati/metastatici resistenti agli ICI con beneficio duraturo, incluse risposte persistenti dopo l'interruzione del trattamento.
- Nel CSCC avanzato/metastatico resistente agli ICI, il regime ha raggiunto un ORR del 50% e un controllo di malattia del 100% con CR durature. Questi dati supportano l'inibizione di fascino come nuova backbone immunoterapica attivatrice delle DC per il CSCC immuno-resistente.