

Análisis de las complejidades del tratamiento del CPNM: Un enfoque en los conjugados anticuerpo-fármaco

Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *touchIME no avala los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de touchIME*
- *touchIME no acepta responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

Panel de expertos



Prof. Jarushka Naidoo

Beaumont RCSI Cancer Centre
Dublín, Irlanda



Dra. Rebecca Heist

Hospital General de Massachusetts
Boston, MA, EE. UU.



Dr. Antonio Passaro

Instituto Europeo de Oncología
Milán, Italia



Programa

ADC: Una clase terapéutica emergente en el CPNM avanzado

ADC en el CPNM avanzado: Un análisis de su impacto y eficacia

ADC en el CPNM avanzado: Consideraciones para una administración segura y eficaz



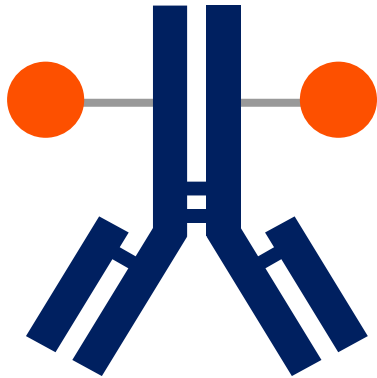
Conjugados anticuerpo-fármaco: Una clase terapéutica emergente en el CPNM avanzado

Prof. Jarushka Naidoo

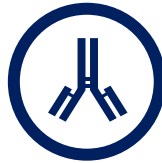
Beaumont RCSI Cancer Centre
Dublín, Irlanda



Estructura de los ADC



Componentes clave:



Anticuerpo



Conector



Fármaco citotóxico/
carga activa

Los ADC se diferencian por:

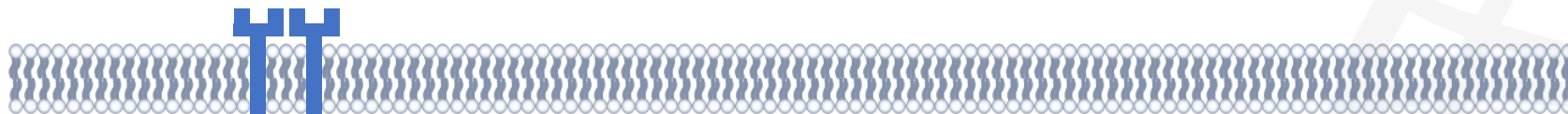
- El antígeno al que se dirigen
- El tipo de carga activa
- Relación fármaco-anticuerpo (RFA)
- Las características bioquímicas/estructurales del anticuerpo y el conector
- Niveles de unión celular a ADC y y tasas de internalización

Mecanismo de acción de los ADC



1

Unión del ADC al
antígeno diana

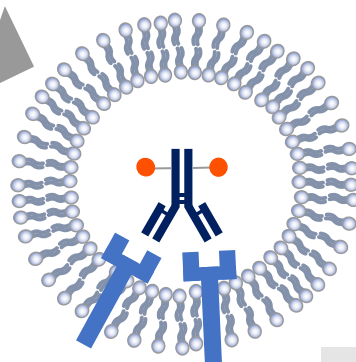
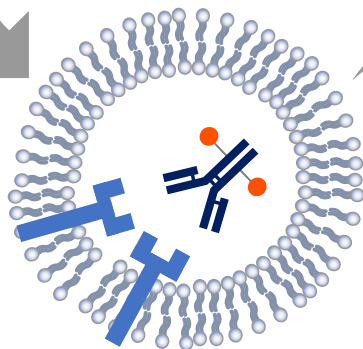


3

Degradación lisosomal

2

Internalización
del ADC



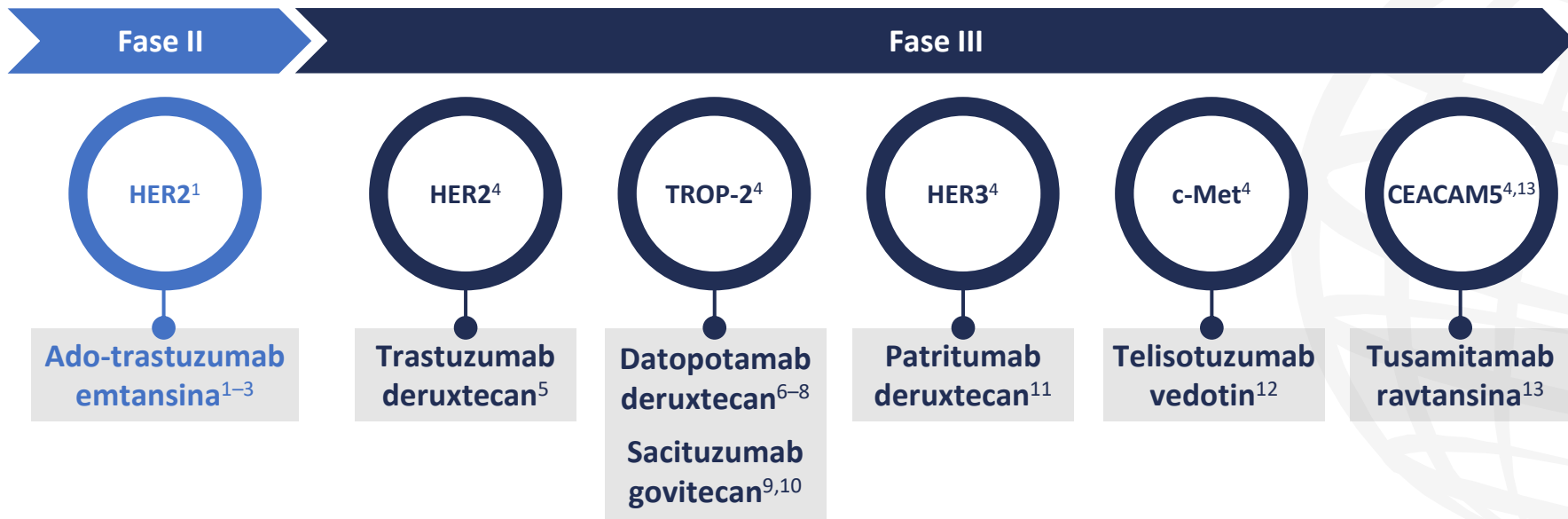
4

Liberación de
la carga activa

EFECTO
CITOTÓXICO

EFECTO POR
VECINDAD

Los ADC en desarrollo se dirigen a diferentes antígenos



ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CEACAM5, molécula de adhesión celular 5 relacionada con el antígeno carcinoembrionario; c-Met, factor de transición epitelial-mesenquimal; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; HER3, receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico humano; TROP-2, antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto.

1. Hotta K, et al. *J Thorac Oncol.* 2018;13:273-9; 2. Peters S, et al. *Clin Cancer Res.* 2019;25:64-72; 3. Li BT, et al. *J Clin Oncol.* 2018;36:2532-7; 4. Desai A, et al. *Lung Cancer.* 2022;163:96-106;

5. ClinicalTrials.gov. NCT05048797; 6. ClinicalTrials.gov. NCT05215340; 7. ClinicalTrials.gov. NCT04656652; 8. ClinicalTrials.gov. NCT05555732; 9. ClinicalTrials.gov. NCT05609968; 10. ClinicalTrials.gov. NCT05089734; 11. ClinicalTrials.gov. NCT05338970; 12. ClinicalTrials.gov. NCT04928846; 13. ClinicalTrials.gov. NCT04154956.

Todos los ensayos clínicos se pueden buscar por número de NCT. Disponible en: <https://beta.clinicaltrials.gov/> (último acceso el 14 de diciembre de 2022).

Uso de pruebas de biomarcadores para guiar las decisiones de tratamiento



Algunos ADC requieren una preselección mediante pruebas de biomarcadores, mientras que otros se pueden utilizar independientemente de la mutación genética o del patrón de expresión de proteínas

HER2

Ado-trastuzumab
emtansina (T-DM1)

Trastuzumab
deruxtecan

Selección: Pacientes con CPNM metastásico o irresecable con mutación de *HER2*¹⁻⁴

- Mutaciones *HER2* presentes en ~3 % de los pacientes con **adenocarcinomas pulmonares** metastásicos o recurrentes^{1,5}
- En los ensayos clínicos, los pacientes con CPNM con mutación de *HER2* han demostrado tasas de respuesta del **50 %** (ado-trastuzumab emtansina) y del **62 %** (trastuzumab deruxtecan)⁶

TROP-2

Sacituzumab govitecan

Selección: Ninguno recomendado;⁷ el ensayo EVOKE-01 de fase III no seleccionará a los pacientes en función de TROP-2⁸

- Sobreexpresión de TROP-2 en el **75 %** de los pacientes con **cáncer de pulmón de células escamosas** (no asociado con la mortalidad) y el **64 %** de los pacientes con **adenocarcinoma pulmonar** (asociado con una mayor mortalidad)⁹
- Los datos del ensayo clínico indican eficacia **independientemente** de la preselección de pacientes según la sobreexpresión de TROP-2^{10,11}

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; *HER2*, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano;

TROP-2, antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto.

1. Li BT, et al. *N Engl J Med*. 2022;386:241-51; 2. Li BT, et al. *J Clin Oncol*. 2018;36:2532-7; 3. National Comprehensive Cancer Network. 2022. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (último acceso el 21 de diciembre de 2022); 4. FDA. FT de Trastuzumab deruxtecan. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761139s024lbl.pdf (último acceso el 13 de enero de 2023); 5. Pillai RN, et al. *Cancer*. 2017;123:4099-105; 6. Riudavets M, et al. *ESMO Open*. 2021;6:100260; 7. Bardia A, et al. *Ann Oncol*. 2021;32:746-56; 8. Garassino MC, et al. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl.):TPS9149; 9. Inamura K, et al. *Oncotarget*. 2017;8:28725-35; 10. Starodub AN, et al. *Clin Cancer Res*. 2015;21:3870-8; 11. Heist RS, et al. *J Clin Oncol*. 2017;35:2790-7.



ADC en el CPNM avanzado: Un análisis de su impacto y eficacia

Prof. Jarushka Naidoo

Beaumont RCSI Cancer Centre
Dublín, Irlanda



Respuesta a los ADC en pacientes tratados previamente

ADC	Trastuzumab deruxtecan ¹	Datopotamab deruxtecan ³	Sacituzumab govitecan ^{5,6}	Patritumab deruxtecan ⁸	Telisotuzumab vedotin ¹¹
Estudio	DESTINY-Lung01 Fase II, NCT03505710	TROPION-PanTumor01 Fase I, NCT03401385	IMMU-132-01 Fase I/II, NCT01631552 ^{5,6}	U31402-A-U102 Fase I, NCT03260491	LUMINOSITY Fase II, NCT03539536
Población de pacientes	CPNM metastásico/irreseccable con mutación de <i>HER2</i> o sobreexpresión de <i>HER2</i> (N=91*)	CPNM metastásico, avanzado o irreseccable no seleccionado para la expresión de TROP-2 (N=180)	CPNM metastásico no seleccionado para expresión de TROP-2 (n=54) ^{5,6}	CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación activadora de <i>EGFR</i> (N=57)	CPNM localmente avanzado o metastásico con sobreexpresión de c-Met (N=136)
Resultados clave de eficacia	TRO: 55 % (95 % IC, 44–65) mDOR: 9,3 meses (95 % IC, 5,7–14,7) mSG: 17,8 meses (95 % IC, 13,8–22,1)	TRO: 4 mg/kg: 24 % 6 mg/kg: 26 % 8 mg/kg: 24 %	TRO: 17 % ⁵ (95 % IC, 7,9–29,3) mDOR: 6,0 meses ⁵ (95 % IC, 2,5–21,0) mSG: 7,3 meses ⁵ (95 % IC, 5,6–14,6)	TRO: 39 % (95 % IC, 26,0–52,4) mDOR: 6,9 meses (95 % IC, 3,1–NE) mSG: NE (95 % IC, 9,4–NE)	TRO: 36,5 % c-Met alto: 52,2 % c-Met intermedio: 24,1 %
Ensayos en curso	DESTINY-Lung04 de fase III NCT05048797 ²	Estudio de determinación de la dosis: dosis de 6 mg/kg para el TROPION-Lung01 de fase III ³ NCT04656652 ⁴	Estudio de determinación de la dosis: ⁵ dosis de 10 mg/kg para EVOKE-01 de fase III NCT05089734 ⁷	HERTHENA-Lung01 de fase II NCT04619004 ⁹ HERTHENA-Lung02 de fase III NCT05338970 ¹⁰	Fase III NCT04928846 ¹²

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.





*Los 91 pacientes tenían un tumor con una mutación de *HER2* localmente.¹ †Pacientes con varios tipos de tumor incluidos. Población de seguridad global N=495,⁵ de los cuales 54 tenían CPNM.^{5,6}

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; C-Met, factor de transición epitelial-mesenquimal; CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; *EGFR*, receptor del factor de crecimiento epidérmico; *HER2*, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IC, intervalo de confianza; mDOR, mediana de duración de la respuesta; mSG, mediana de supervivencia global; NE, no evaluable;

TRO, tasa de respuesta objetiva; TROP-2, antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto. 1. Li BT, et al. *N Engl J Med.* 2022;386:241–51; 2. ClinicalTrials.gov. NCT05048797; 3. Garon EB, et al. *J Thorac Oncol.* 2021;16(Suppl.):S892–3; 4. ClinicalTrials.gov. NCT04656652; 5. Bardia A, et al. *Ann Oncol.* 2021;32:746–56; 6. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–7; 7. Garassino MC, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl.):TPS9149; 8. Jänne PA, et al. *Cancer Discov.* 2022;12:74–89; 9. ClinicalTrials.gov. NCT04619004; 10. ClinicalTrials.gov. NCT05338970; 11. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl.):9016;

12. ClinicalTrials.gov. NCT04928846. Todos los ensayos clínicos se pueden buscar por número de NCT. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ct2/home (último acceso el 4 de enero de 2022).

Ensayos de terapia combinada con ADC en curso

ADC 	Trastuzumab deruxtecan ¹	Datopotamab deruxtecan ^{2,3}	Datopotamab deruxtecan ⁴	Datopotamab deruxtecan ⁵	Sacituzumab govitecan ⁶	Patritumab deruxtecan ⁷
Tratamiento combinado 	+ durvalumab + QT	+ pembrolizumab ± QT Pt	+ pembrolizumab ± QT Pt	+ pembrolizumab	+ pembrolizumab ± QT Pt	+ osimertinib
Estudio 	DESTINY-Lung03 Fase Ib NCT04686305	TROPION-Lung02 Fase Ib NCT04526691	TROPION-Lung07 Fase III NCT05555732	TROPION-Lung08 Fase III NCT05215340	EVOKE-02 Fase II NCT05186974	NCT04676477 Fase I
Resultados publicados 	N/D ensayo en curso Finalización prevista: Julio de 2025	– QT (n=38) ² • TRO: 37 % • TCE: 84 % + QT (n=37) ² • TRO: 41 % • TCE: 84 %	N/D ensayo en curso Fecha de finalización principal prevista: Agosto de 2027	N/D ensayo en curso Fecha de finalización principal prevista: Junio de 2026	N/D ensayo en curso Fecha de finalización principal prevista: Mayo de 2023	N/D ensayo en curso Fecha de finalización principal prevista: Enero de 2024

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; N/D, no disponible; TCE, tasa de control de la enfermedad; TRO, tasa de respuesta objetiva; Pt, con platino; QT, quimioterapia.

1. ClinicalTrials.gov. NCT04686305; 2. Levy B, et al. Presentado en: IASLC 2022 World Conference on Lung Cancer, Viena, Austria. 6–9 de agosto de 2022. Abstr MA13.07;

3. ClinicalTrials.gov. NCT04526691; 4. ClinicalTrials.gov. NCT05555732; 5. ClinicalTrials.gov. NCT05215340; 6. ClinicalTrials.gov. NCT05186974; 7. ClinicalTrials.gov. NCT04676477.

Todos los ensayos clínicos se pueden buscar por número de NCT. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ct2/home (último acceso el 15 de diciembre de 2022).



ADC en el CPNM avanzado: Consideraciones para una administración segura y eficaz

Prof. Jarushka Naidoo

Beaumont RCSI Cancer Centre
Dublín, Irlanda



Seguridad de los ADC en pacientes tratados previamente

ADC	Trastuzumab deruxtecan ¹	Datopotamab deruxtecan ²	Sacituzumab govitecan ^{3,4}	Patritumab deruxtecan ⁵	Telisotuzumab vedotin ⁶
Estudio	DESTINY-Lung01 Fase II, NCT03505710	TROPION-PanTumor01 Fase I, NCT03401385	IMMU-132-01 Fase I/II, NCT01631552 ^{3,4}	U31402-A-U102 Fase I, NCT03260491	LUMINOSITY Fase II, NCT03539536
Población de pacientes	CPNM metastásico/irreseccable con mutación de <i>HER2</i> o sobreexpresión de <i>HER2</i> (N=91*)	CPNM metastásico o avanzado no seleccionado para la expresión de <i>TROP-2</i> (N=180)	CPNM metastásico no seleccionado para la expresión de <i>TROP-2</i> (n=54†) ^{3,4}	CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación activadora de <i>EGFR</i> (N=57)	CPNM localmente avanzado o metastásico con sobreexpresión de c-Met (N=136)
Resultados clave de seguridad	<p>≥1 AADT relacionado con el fármaco: 97 %</p> <p>≥1 AADT de grado ≥3 relacionado con el fármaco: 46 %</p> <p>AADT relacionado con el fármaco asociado con la interrupción: 25 %</p>	<p>≥1 AADT de grado ≥3 por cualquier causa: 47 %</p> <p>AADT asociado con la interrupción: 15 %</p> <p>ILD relacionada con el fármaco: 11 %</p>	<p>Acontecimientos de cualquier grado más habituales⁴</p> <p>Náuseas: 80 %</p> <p>Diarrea: 61 %</p> <p>Fatiga: 46 %</p> <p>Acontecimientos de grado ≥3 más habituales⁴</p> <p>Neutropenia: 28 %</p> <p>Leucopenia: 9 %</p> <p>Neumonía: 9 %</p>	<p>≥1 AADT relacionado con el fármaco: 96 %</p> <p>≥1 AADT de grado ≥3 relacionado con el fármaco: 54 %</p> <p>AADT relacionado con el fármaco asociado con la interrupción: 11 %</p>	<p>Acontecimientos de cualquier grado más habituales</p> <p>PSN: 25 %</p> <p>Náuseas: 22 %</p> <p>Hipoalbuminemia: 21 %</p> <p>Posibles AA de grado 5 relacionados con el fármaco:</p> <p>Muerte súbita (n=1)</p> <p>Neumonitis (n=1)</p>

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.

*Los 91 pacientes tenían un tumor con una mutación de *HER2* localmente.¹ †Pacientes con varios tipos de tumor incluidos. Población de seguridad global N=495,³ de los cuales 54 tenían CPNM.^{3,4} AA, acontecimiento adverso; AADT, AA durante el tratamiento; ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; C-Met, factor de transición epitelial-mesenquimal; CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; *EGFR*, receptor del factor de crecimiento epidérmico; *HER2*, factor 2 de crecimiento epidérmico humano; ILD, enfermedad pulmonar intersticial; PSN, neuropatía sensorial periférica; *TROP-2*, antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto. 1. Li BT, et al. *N Engl J Med.* 2022;386:241–51; 2. Garon EB, et al. *J Thorac Oncol.* 2021;16(Suppl.):S892–3; 3. Bardia A, et al. *Ann Oncol.* 2021;32:746–56; 4. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–7; 5. Jänne PA, et al. *Cancer Discov.* 2022;12:74–89; 6. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl.):9016.

Seguridad de los ADC en pacientes tratados previamente

ADC	Trastuzumab deruxtecan ¹	Datopotamab deruxtecan ²	Sacituzumab govitecan ³	Patritumab deruxtecan* ⁴	Telisotuzumab vedotin ⁵
Estudio	DESTINY-Lung01	TROPION-PanTumor01	IMMU-132-01	U31402-A-U102	LUMINOSITY
AA habituales	<p>Cualquier grado Náuseas: 73 % Fatiga: 53 % Alopecia: 46 %</p> <p>Grado 3 Neutropenia: 15 % Anemia: 10 % Náuseas: 9 %</p>	<p>Cualquier grado Náuseas: 52 % Estomatitis: 48 % Alopecia: 39 %</p> <p>Grado ≥3 Estomatitis: 2 % Náuseas: 1 % Neutropenia: 1 %</p>	<p>Cualquier grado Náuseas: 80 % Diarrea: 61 % Fatiga: 46 %</p> <p>Grado ≥3 Neutropenia: 28 % Leucopenia: 9 % Neumonía: 9 %</p>	<p>Cualquier grado Fatiga: 65 % Náuseas: 60 % Trombocitopenia: 53 %</p> <p>Grado ≥3 Trombocitopenia: 30 % Neutropenia: 19 % Fatiga: 14 %</p>	<p>Cualquier grado PSN: 25 % Náuseas: 22 % Hipoalbuminemia: 21 %</p> <p>Grado 5 Muerte súbita: n=1 Neumonitis: n=1</p>
ILD	<p>Relacionada con el fármaco: 26 % (n=24) Grado 1: n=3 Grado 2: n=15 Grado 3: n=4 Grado 5: n=2</p>	<p>Relacionada con el fármaco: 11 % (n=19) Grado 1: n=4 Grado 2: n=10 Grado 3: n=2 Grado 5: n=3</p>	No notificado	<p>Relacionada con el fármaco: 7 % (n=4) Grado 1: n=2 Grado 2: n=1 Grado 3: n=1</p>	No notificado

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.

*Datos presentados para la población que recibió la dosis recomendada para ampliación: 5,6 mg/kg una vez cada 3 semanas (n=57).

AA, acontecimiento adverso; ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; ILD, enfermedad pulmonar intersticial; PSN, neuropatía sensorial periférica.

1. Li BT, et al. *N Engl J Med.* 2022;386:241-51; 2. Garon EB, et al. *J Thorac Oncol.* 2021;16(Suppl.):S892-3; 3. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790-7;

4. Jänne PA, et al. *Cancer Discov.* 2022;12:74-89; 5. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl.):9016.

Conclusiones



Los ADC permiten la administración dirigida de fármacos citotóxicos de gran potencia y de uso generalizado



Se requiere más investigación para determinar qué enfoque aplicar a cada ADC: orientado a los biomarcadores o indiferente a los biomarcadores



Datos de eficacia prometedores de ensayos en curso de monoterapia con ADC y ADC en combinación con otros fármacos



Se han notificado toxicidades generales y un efecto de la carga activa



El objetivo es equilibrar la eficacia con la seguridad y la CdV, para ayudar a los pacientes a vivir más tiempo y mejor