

Surmonter les complexités de la voie thérapeutique du CPNPC : zoom sur les conjugués anticorps-médicament

Clause de non-responsabilité

- *Les produits médicaux non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits médicaux approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation en vigueur dans une ou plusieurs juridictions*
- *touchIME a demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée*
- *touchIME ne cautionne explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ou utilisation non approuvée en mentionnant ces produits ou utilisations dans les activités touchIME*
- *touchIME décline toute responsabilité pour toute erreur ou omission*

Panel d'experts



Prof. Jarushka Naidoo

Centre du cancer RCSI de Beaumont
Dublin, Irlande



Dr Rebecca Heist

Hôpital général du Massachusetts
Boston, Massachusetts, États-Unis



Dr Antonio Passaro

Institut européen d'oncologie
Milan, Italie



Ordre du jour

Les ADC : une classe thérapeutique émergente dans le CPNPC avancé

Les ADC dans le CPNPC avancé : examen de leur impact et de leur efficacité

Les ADC dans le CPNPC avancé : considérations pour une administration sûre et efficace



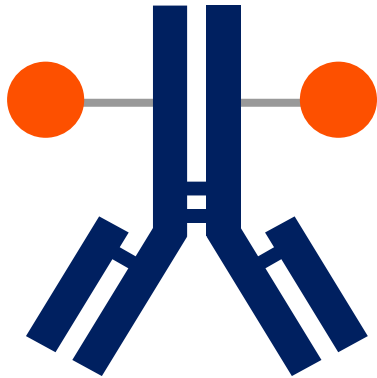
Les conjugués anticorps-médicament : une classe thérapeutique émergente dans le CPNPC avancé

Prof. Jarushka Naidoo

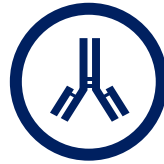
Centre du cancer RCSI de Beaumont
Dublin, Irlande



Structure des ADC



Composants clés :



Anticorps



Lieur



Agent cytotoxique/
charge utile

Les ADC diffèrent dans :

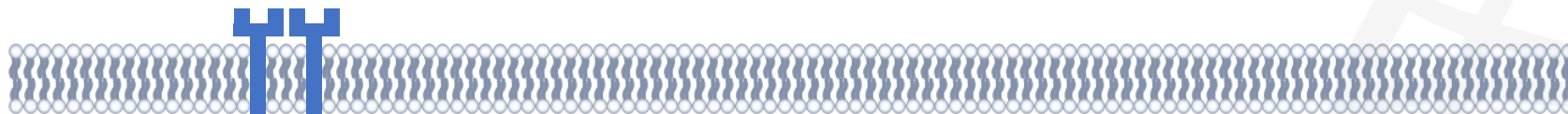
- L'antigène qu'ils ciblent
- Le type de charge utile
- Le rapport médicament/anticorps (RMA)
- La biochimie/structure de l'anticorps et du lieur
- Les niveaux de liaison ADC–cellule et les taux d'internalisation

Mécanisme d'action des ADC



1

Liaison de l'ADC
avec l'antigène cible

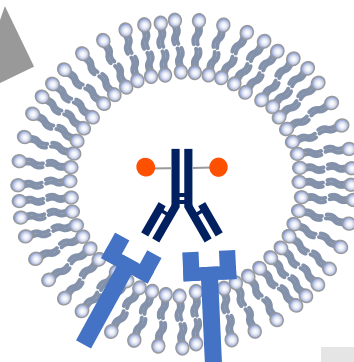
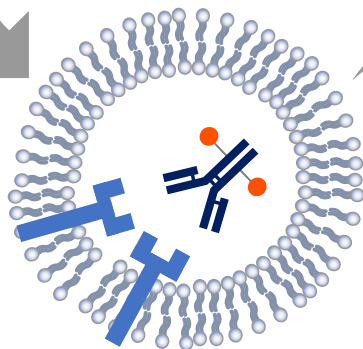


3

Dégradation lysosomale

2

Internalisation
des ADC



4

Libération de
charge utile

**EFFET
CYTOTOXIQUE**

**EFFET
SPECTATEUR**

Les ADC en cours de développement ciblent différents antigènes

Phase II

Phase III

HER2¹

Ado-trastuzumab
emtansine¹⁻³

HER2⁴

Trastuzumab
déruxtécan⁵

TROP-2⁴

Datopotamab
déruxtécan⁶⁻⁸

Sacituzumab
govitecan^{9,10}

HER3⁴

Patritumab
déruxtécan¹¹

c-Met⁴

Télisotuzumab
védotin¹²

CEACAM5^{4,13}

Tusamitamab
ravtansine¹³

ADC, conjugués anticorps-médicament ; CEACAM5, molécule d'adhésion cellulaire antigène carcinoembryonnaire de type 5 ; c-Met, facteur de transition épithélio-mésenchymateuse-c ; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; HER3, récepteur 3 du facteur de croissance épidermique humain ; TROP-2, antigène trophoblaste 2 de surface cellulaire.
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.

Tous les essais cliniques peuvent être retrouvés grâce à leur numéro NCT. Disponible à l'adresse : <https://beta.clinicaltrials.gov/> (consulté le 14 décembre 2022).

Utilisation de tests des biomarqueurs pour guider les décisions de traitement



Certains ADC nécessitent une présélection par le biais de tests des biomarqueurs, tandis que d'autres peuvent être utilisés indépendamment de la mutation génétique ou du modèle d'expression des protéines

HER2

Ado-trastuzumab
emtansine (T-DM1)

Trastuzumab
déruxtécan

Sélection : patients atteints d'un CPNPC non résécable ou métastatique porteur de mutations du récepteur *HER2*¹⁻⁴

- Mutations du récepteur *HER2* présentes chez ~3 % des patients avec des **adénocarcinomes pulmonaires** métastatiques ou récurrents^{1,5}
- Dans les essais cliniques, les patients atteints d'un CPNPC avec mutations du récepteur *HER2* ont présenté des taux de réponse de **50 %** (ado-trastuzumab emtansine) et **62 %** (trastuzumab déruxtécan)⁶

TROP-2

Sacituzumab govitecan

Sélection : aucune recommandation ;⁷ l'essai EVOKE-01 de phase III ne sélectionnera pas de patients en fonction du TROP-2⁸

- Expression de TROP-2 élevée chez **75 %** des patients atteints d'un **cancer du poumon métastatique** (non associé à une mortalité plus élevée) et **64 %** des patients atteints d'un **adénocarcinome pulmonaire** (associé à une mortalité plus élevée)⁹
- Les données des essais cliniques indiquent une efficacité **quelle que soit** la présélection de patients pour une expression de TROP-2 élevée^{10,11}

ADC, conjugués anticorps-médicament ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; *HER2*, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; TROP-2, antigène trophoblaste 2 de surface cellulaire.

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 à l'adresse :

www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (consulté le 21 décembre 2022) ; 4. FDA. Trastuzumab deruxtecan PI. Disponible à l'adresse :

www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761139s024lbl.pdf (consulté le 13 janvier 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.

Les ADC dans le CPNPC avancé : examen de leur impact et de leur efficacité

Prof. Jarushka Naidoo

Centre du cancer RCSI de Beaumont
Dublin, Irlande



Réponse aux ADC chez les patients précédemment traités

ADC	Trastuzumab déruxtécan ¹	Datopotamab déruxtécan ³	Sacituzumab govitecan ^{5,6}	Patritumab déruxtécan ⁸	Télisotuzumab védotin ¹¹
Étude	DESTINY-Lung01 Phase II, NCT03505710	TROPION-PanTumor01 Phase I, NCT03401385	IMMU-132-01 Phase I/II, NCT01631552 ^{5,6}	U31402-A-U102 Phase I, NCT03260491	LUMINOSITY Phase II, NCT03539536
Population de patients	Métastatique/non résectable CPNPC avec mutation du récepteur <i>HER2</i> ou surexpression du récepteur <i>HER2</i> (N=91*)	CPNPC métastatique, avancé ou non résectable non sélectionné pour l'expression de TROP-2 (N=180)	CPNPC métastatique non sélectionné pour l'expression de TROP-2 (n=54†) ^{5,6}	CPNPC localement avancé ou métastatique avec activation de la mutation de l' <i>EGFR</i> (N=57)	CPNPC localement avancé ou métastatique surexprimant c-Met (N=136)
Principaux résultats d'efficacité	TRO : 55 % (95 % IC, 44–65) mDOR : 9,3 mois (95 % IC, 5,7–14,7) mOS : 17,8 mois (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 mois⁵ (95 % IC, 2,5–21,0) mOS : 7,3 mois⁵ (95 % IC, 5,6–14,6)	TRO : 39 % (95 % IC, 26–52,4) mDOR : 6,9 mois (95 % IC, 3,1–NE) mOS : NE (95 % IC, 9,4–NE)	TRO : 36,5 % c-Met élevé : 52,2 % c-Met intermédiaire : 24,1 %
Essais en cours	Phase III DESTINY-Lung04 NCT05048797 ²	Étude de recherche de dose : dose de 6 mg/kg pour l'étude TROPION-Lung01 de phase III ³ NCT04656652 ⁴	Étude de recherche de dose : ⁵ dose de 10 mg/kg pour l'étude de phase III EVOKE-01 NCT05089734 ⁷	Phase II HERTHENA-Lung01 NCT04619004 ⁹ Phase III HERTHENA-Lung02 NCT05338970 ¹⁰	Phase III NCT04928846 ¹²





On ne peut pas effectuer de comparaisons directes entre les essais en raison de différences dans leur conception.

*Les 91 patients présentaient une tumeur avec une mutation *HER2* localement signalée.¹ †Des patients atteints de différents types de tumeur ont été inclus. Population d'innocuité totale N=495,⁵ dont 54 avaient un CPNPC.^{5,6}

ADC, conjugués anticorps-médicament ; c-Met, facteur de transition épithélio-mésenchymateuse-c ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; *EGFR*, récepteur du facteur de croissance épidermique ; *HER2*, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; IC, intervalle de confiance ; mDOR, durée moyenne de réponse ; mOS, survie globale moyenne ; NE, non évaluable ; TRO, taux de réponse objective ; TROP-2, antigène trophoblaste 2 de surface cellulaire. 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.

Tous les essais cliniques peuvent être retrouvés grâce à leur numéro NCT. Disponible à l'adresse : www.clinicaltrials.gov/ct2/home (consulté le 4 janvier 2022).

Les essais de polythérapie ADC sont en cours

ADC	 Trastuzumab déruxtécan ¹	Datopotamab déruxtécan ^{2,3}	Datopotamab déruxtécan ⁴	Datopotamab déruxtécan ⁵	Sacituzumab govitecan ⁶	Patritumab déruxtécan ⁷
Traitement combiné	 + durvalumab + ChT	+ pembrolizumab ± Pt ChT	+ pembrolizumab ± ChT Pt	+ pembrolizumab	+ pembrolizumab ± ChT Pt	+ osimertinib
Étude	 DESTINY-Lung03 Phase Ib NCT04686305	TROPION-Lung02 Phase Ib NCT04526691	TROPION-Lung07 Phase III NCT05555732	TROPION-Lung08 Phase III NCT05215340	EVOKE-02 Phase II NCT05186974	NCT04676477 Phase I
Résultats publiés	 N/D essai en cours Date d'achèvement prévue : Juillet 2025	– ChT (n=38) ² • TRO : 37 % • TCM : 84 % + ChT (n=37) ² • TRO : 41 % • TCM : 84 %	N/D essai en cours Date d'achèvement primaire prévue : Août 2027	N/D essai en cours Date d'achèvement primaire prévue : Juin 2026	N/D essai en cours Date d'achèvement primaire prévue : Mai 2023	N/D essai en cours Date d'achèvement primaire prévue : Janvier 2024

ADC, conjugués anticorps-médicament ; ChT, chimiothérapie ; N/D, non disponible ; Pt, à base de platine ; TCM, taux de contrôle de la maladie ; TRO, taux de réponse objective.

1. ClinicalTrials.gov. NCT04686305 ; 2. Levy B, et al. Présenté à : Conférence mondiale de l'IASLC 2022 sur le cancer du poumon, Vienne, Autriche. 6–9 août 2022. Abstr MA13.07 ; 3. ClinicalTrials.gov. NCT04526691 ; 4. ClinicalTrials.gov. NCT05555732 ; 5. ClinicalTrials.gov. NCT05215340 ; 6. ClinicalTrials.gov. NCT05186974 ; 7. ClinicalTrials.gov. NCT04676477.

Tous les essais cliniques peuvent être retrouvés grâce à leur numéro NCT. Disponible à l'adresse : www.clinicaltrials.gov/ct2/home (consulté le 15 décembre 2022).



Les ADC dans le CPNPC avancé : considérations pour une administration sûre et efficace

Prof. Jarushka Naidoo

Centre du cancer RCSI de Beaumont
Dublin, Irlande



Innocuité des ADC chez les patients précédemment traités

ADC	Trastuzumab déruxtécan ¹	Datopotamab déruxtécan ²	Sacituzumab govitecan ^{3,4}	Patritumab déruxtécan ⁵	Télisotuzumab védotin ⁶
Étude	DESTINY-Lung01 Phase II, NCT03505710	TROPION-PanTumor01 Phase I, NCT03401385	IMMU-132-01 Phase I/II, NCT01631552 ^{3,4}	U31402-A-U102 Phase I, NCT03260491	LUMINOSITY Phase II, NCT03539536
Population de patients	CPNPC métastatique/non résécable avec mutation du récepteur <i>HER2</i> ou surexpression du récepteur <i>HER2</i> (N=91*)	CPNPC métastatique ou avancé non sélectionné pour l'expression de TROP-2 (N=180)	CPNPC métastatique non sélectionné pour l'expression de TROP-2 (n=54) ^{3,4}	CPNPC localement avancé ou métastatique avec activation de la mutation de l' <i>EGFR</i> (N=57)	CPNPC localement avancé ou métastatique surexprimant c-Met (N=136)
Principaux résultats d'innocuité	<p>≥1 EIAS associés au médicament : 97 %</p> <p>≥1 EIAS de grade ≥3 associés au médicament : 46 %</p> <p>EIAS associés aux médicaments liés à l'arrêt : 25 %</p>	<p>≥1 EIAS de grade ≥3 toutes causes confondues : 47 %</p> <p>EIAS liés à l'arrêt : 15 %</p> <p>ILD associée aux médicaments : 11 %</p>	<p>Événements de tous grades les plus courants⁴</p> <p>Nausées : 80 %</p> <p>Diarrhées : 61 %</p> <p>Fatigue : 46%</p> <p>Événement de grade ≥3 les plus courants⁴</p> <p>Neutropénie : 28 %</p> <p>Leucopénie : 9 %</p> <p>Pneumonie : 9 %</p>	<p>≥1 EIAS associés au médicament : 96 %</p> <p>≥1 EIAS de grade ≥3 associés au médicament : 54 %</p> <p>EIAS associés aux médicaments liés à l'arrêt : 11 %</p>	<p>Évènements de tous grades les plus courants</p> <p>PSN : 25 %</p> <p>Nausées : 22 %</p> <p>Hypoalbuminémie : 21 %</p> <p>Éventuels EI de grade 5 associés aux médicaments :</p> <p>Décès soudain (n=1)</p> <p>Pneumopathie (n=1)</p>

On ne peut pas effectuer de comparaisons directes entre les essais en raison de différences dans leur conception.

*Les 91 patients présentaient une tumeur avec une mutation *HER2* localement signalée.¹ †Des patients atteints de différents types de tumeur ont été inclus. Population d'innocuité totale N=495,³ dont 54 avaient un CPNPC.^{3,4}

ADC, conjugués anticorps-médicament ; c-Met, facteur de transition épithélio-mésenchymateuse-c ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; *EGFR*, récepteur du facteur de croissance épidermique ; EI, effet indésirable ; EIAS, EI associés aux soins ; *HER2*, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; ILD, maladie pulmonaire interstitielle ; PSN, neuropathie sensitive périphérique ; TROP-2, antigène trophoblaste 2 de surface cellulaire. 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.

Innocuité des ADC chez les patients précédemment traités

ADC	Trastuzumab déruxtécan ¹	Datopotamab déruxtécan ²	Sacituzumab govitecan ³	Patritumab déruxtécan* ⁴	Télisotuzumab védotin ⁵
Étude	DESTINY-Lung01	TROPION-PanTumor01	IMMU-132-01	U31402-A-U102	LUMINOSITY
EI communs	<p>N'importe quel grade Nausées : 73 % Fatigue : 53 % Alopecie : 46 %</p> <p>Grade 3 Neutropénie : 15 % Anémie : 10 % Nausées : 9 %</p>	<p>N'importe quel grade Nausées : 52 % Stomatite : 48 % Alopecie : 39 %</p> <p>Grade ≥3 Stomatite : 2 % Nausées : 1 % Neutropénie : 1 %</p>	<p>N'importe quel grade Nausées : 80 % Diarrhées : 61 % Fatigue : 46 %</p> <p>Grade ≥3 Neutropénie : 28 % Leucopénie : 9 % Pneumonie : 9 %</p>	<p>N'importe quel grade Fatigue : 65 % Nausées : 60 % Thrombocytopénie : 53 %</p> <p>Grade ≥3 Thrombocytopénie : 30 % Neutropénie : 19 % Fatigue : 14 %</p>	<p>N'importe quel grade PSN : 25 % Nausées : 22 % Hypoalbuminémie : 21 %</p> <p>Grade 5 Décès soudain : n=1 Pneumopathie : n=1</p>
ILD	<p>Associés au médicament : 26 % (n=24) Grade 1 : n=3 Grade 2 : n=15 Grade 3 : n=4 Grade 5 : n=2</p>	<p>Associés aux médicaments : 11 % (n=19) Grade 1 : n=4 Grade 2 : n=10 Grade 3 : n=2 Grade 5 : n=3</p>	Non signalé	<p>Associés au médicament : 7 % (n=4) Grade 1 : n=2 Grade 2 : n=1 Grade 3 : n=1</p>	Non signalé

On ne peut pas effectuer de comparaisons directes entre les essais en raison de différences dans leur conception.

*Données présentées pour la population ayant reçu la dose recommandée pour l'expansion : 5,6 mg/kg une fois toutes les 3 semaines (n=57).

ADC, conjugués anticorps-médicament ; EI, effet indésirable ; ILD, maladie pulmonaire interstitielle ; PSN, neuropathie sensorielle périphérique.

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.

Conclusions



Les ADC permettent l'administration ciblée d'agents hautement puissants et largement cytotoxiques



Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer quelle approche appliquer à chaque ADC : basée sur les biomarqueurs ou agnostique des biomarqueurs



Données d'efficacité prometteuses issues d'essais sur les ADC en monothérapie et les ADC combinés avec d'autres agents



Un effet de classe de la charge utile et des toxicités générales ont été signalées



L'objectif est d'équilibrer l'efficacité avec l'innocuité et la QdV, pour permettre aux patients de vivre mieux et plus longtemps