Evaluación de los enfoques de tratamiento de segunda línea en el CPNM avanzado: El papel de los ADC

Dra. Rebecca Heist
Hospital General de Massachusetts
Boston, MA, EE. UU.

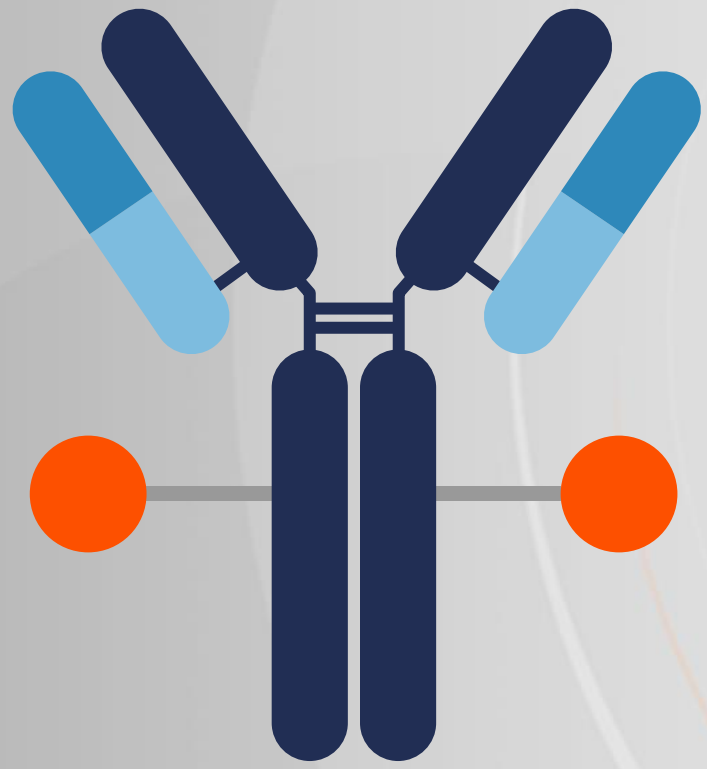
touch™ ONCOLOGY

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 y USF Health para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *touchIME y USF Health no avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de touchIME y USF Health*
- *touchIME y USF Health no aceptan responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

ADC en el CPNM: Vinculación de la estructura con el mecanismo de acción

Componentes clave de los ADC



Anticuerpo
Ayuda a transportar la carga activa conjugada a un lugar específico de la enfermedad dirigiéndose a un antígeno asociado al tumor

Conector
Puente entre el anticuerpo y la carga activa que controla la liberación de la carga activa dentro de las células cancerosas

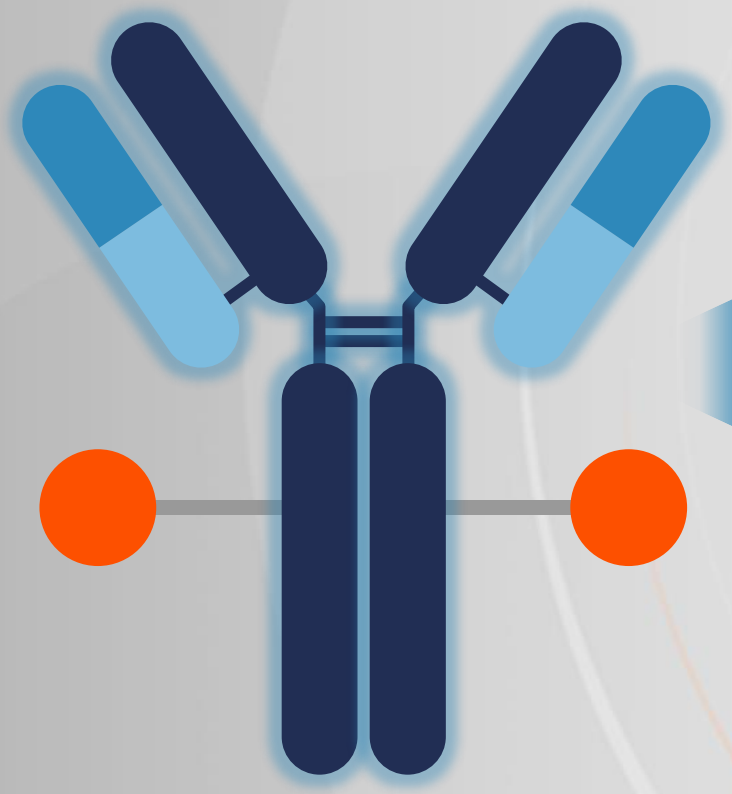
Carga activa citotóxica
Ojiva (agente citotóxico) para destruir células cancerosas

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.
Samantasinghar A, et al. *Biomed Pharmacother.* 2023;161:114408.

touch™ ONCOLOGY

Selección de anticuerpos

Características del anticuerpo ideal para un ADC



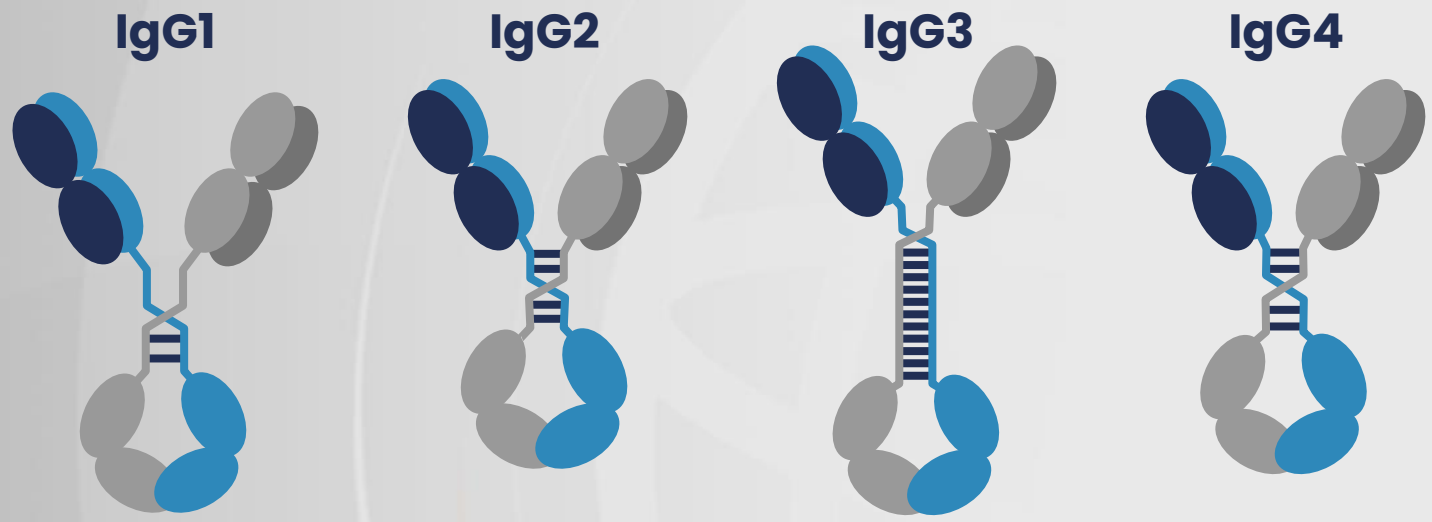
- Alta afinidad de unión al antígeno diana
- Baja inmunogenia
- Internalización rápida
- Bajo peso molecular

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.
Samantasinghar A, et al. *Biomed Pharmacother.* 2023;161:114408.

touch™ ONCOLOGY

Selección de anticuerpos

Clases de anticuerpos



	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Semivida en suero	21 días	21 días	7 días	21 días
CDC	++	+	+++	–
Avidez de Fcγ	+++	+	++++	++

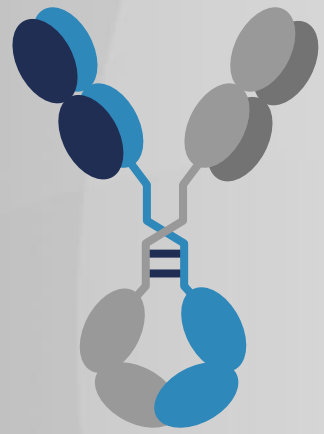
CDC, citotoxicidad dependiente de complemento; IgG, inmunoglobulina G.
Samantasinghar A, et al. *Biomed Pharmacother.* 2023;161:114408.

touch™ ONCOLOGY

Selección de anticuerpos

Clases de anticuerpos

IgG1



Semivida en suero	**21 días**
CDC	**++**
Avidez de Fcγ	**+++**

IgG1 es el anticuerpo más utilizado en el desarrollo de ADC debido a su solubilidad, semivida en suero prolongada y afinidad de unión para los receptores Fcγ[1]

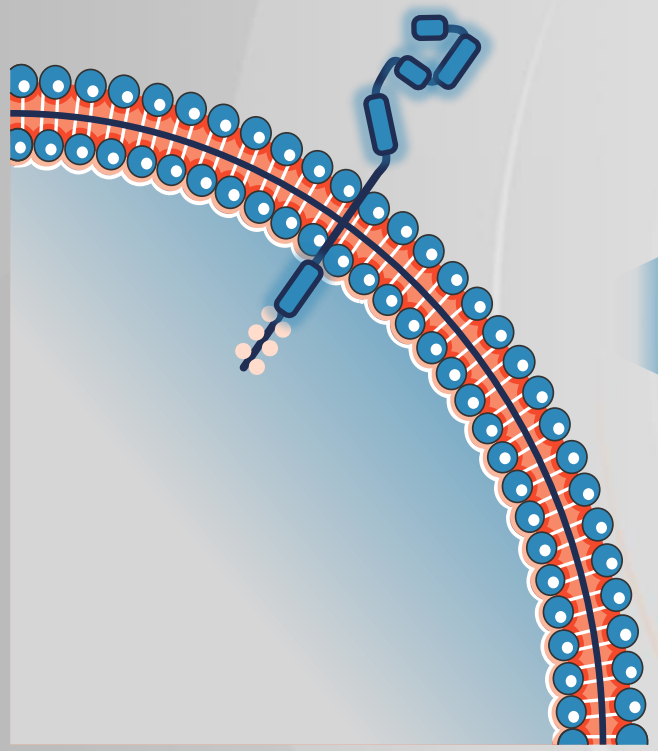
Los principales ADC en desarrollo para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado se **basan en la estructura de IgG1**[1–3]

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CDC, citotoxicidad dependiente de complemento; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; IgG, inmunoglobulina G.

1. Coleman N, et al. *NPJ Precis Oncol.* 2023;7:5; 2. Samantasinghar A, et al. *Biomed Pharmacother.* 2023;161:114408; 3. Desai A, et al. *Lung Cancer.* 2022;163:96–106.

Selección de la diana del antígeno

Características de la diana del antígeno ideal para un ADC



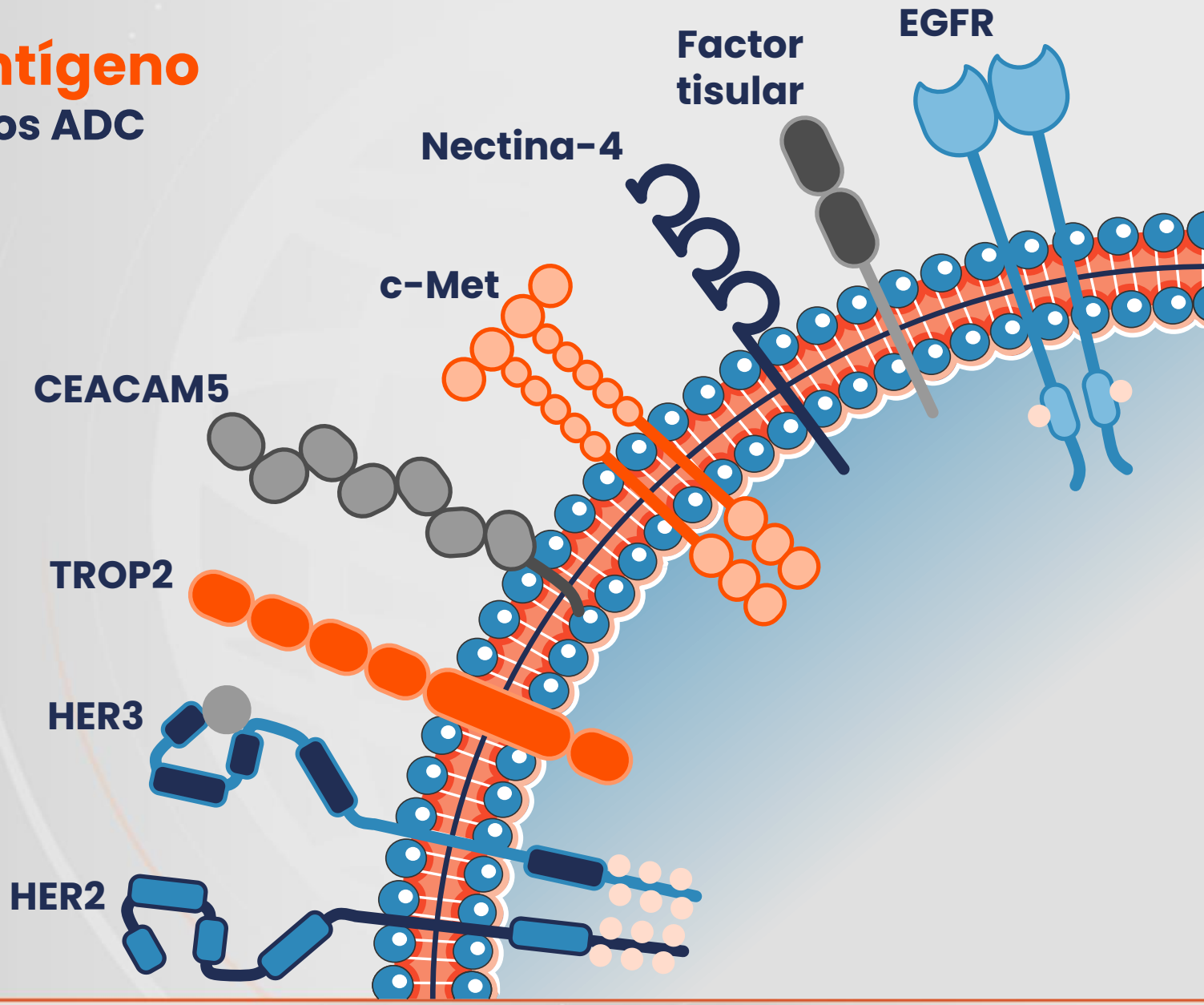
- Sobreexpresada en la superficie de las células cancerosas en comparación con las células sanas
- Punto de unión orientado hacia el exterior
- Ausente de la circulación sistémica
- Potencia para interiorizar el ADC unido

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.
Samantasinghar A, et al. *Biomed Pharmacother.* 2023;161:114408.

touch™ ONCOLOGY

Selección de la diana del antígeno

Dianas antigénicas actuales para los ADC usadas en pacientes con CPNM[1–3]



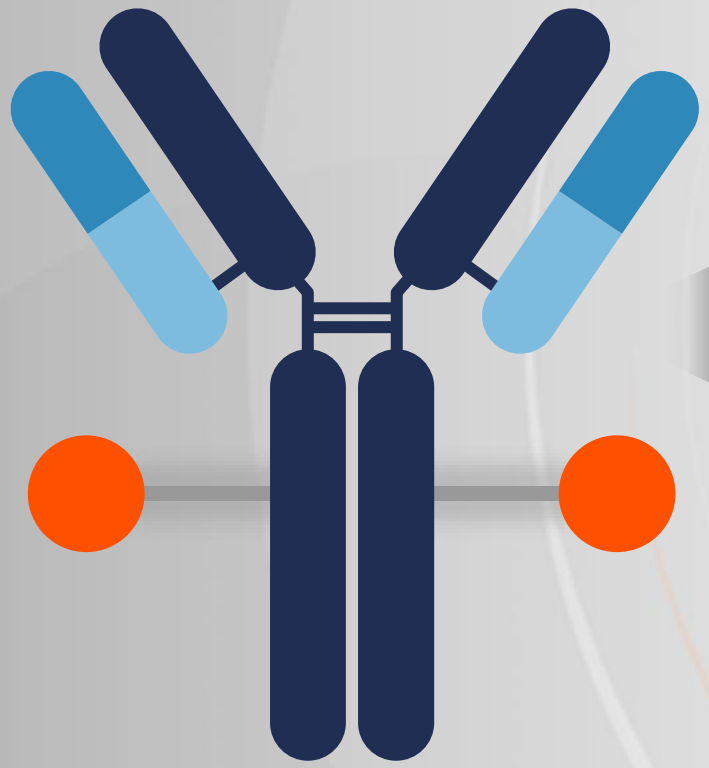
ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CEACAM5, molécula de adhesión celular 5 relacionada con el antígeno carcinoembrionario; c-Met, factor de transición epitelio-mesénquima; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; HER2/3, receptor 2/3 del factor de crecimiento epidérmico humano; TROP2, antígeno 2 de superficie celular del trofoblasto.

1. Desai A, et al. *Lung Cancer.* 2022;163:96–106; 2. Coleman N, et al. *NPJ Precis Oncol.* 2023;7:5; 3. Abuhelwa Z, et al. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102393.

touch™ ONCOLOGY

Moléculas conectoras

Características del conector ideal para un ADC



- Evita la agregación de los ADC
- Evita la liberación prematura de la carga activa en la circulación sistémica

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.
Samantasinghar A, et al. *Biomed Pharmacother.* 2023;161:114408.

touch™ ONCOLOGY

Moléculas
conectoras Diferencias clave en la escisión del conector

No escindible

- Tioéster
- Más estable en la circulación sistémica
- **Mecanismo de liberación del fármaco:** Degradación lisosomal

Escindible

- Ácido-lábil, péptido o disulfuro
- Menos estable en la circulación sistémica
- **Mecanismo de liberación del fármaco:** Condiciones fisiológicas del endosoma

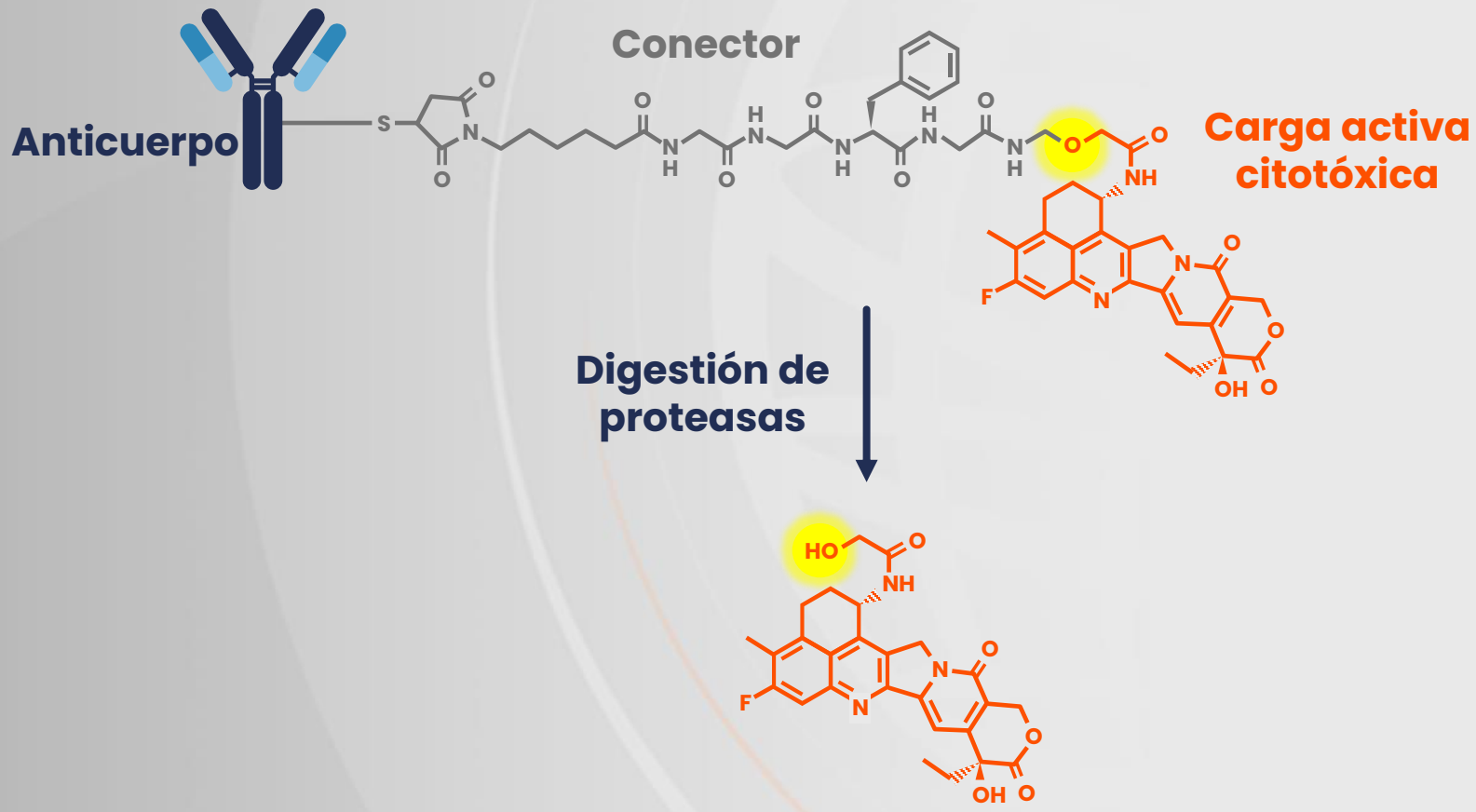
Abuhelwa Z, et al. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102393.

touch™ ONCOLOGY

Molécula conectoras

Trastuzumab deruxtecan:

Un ejemplo de un conector peptídico escindible

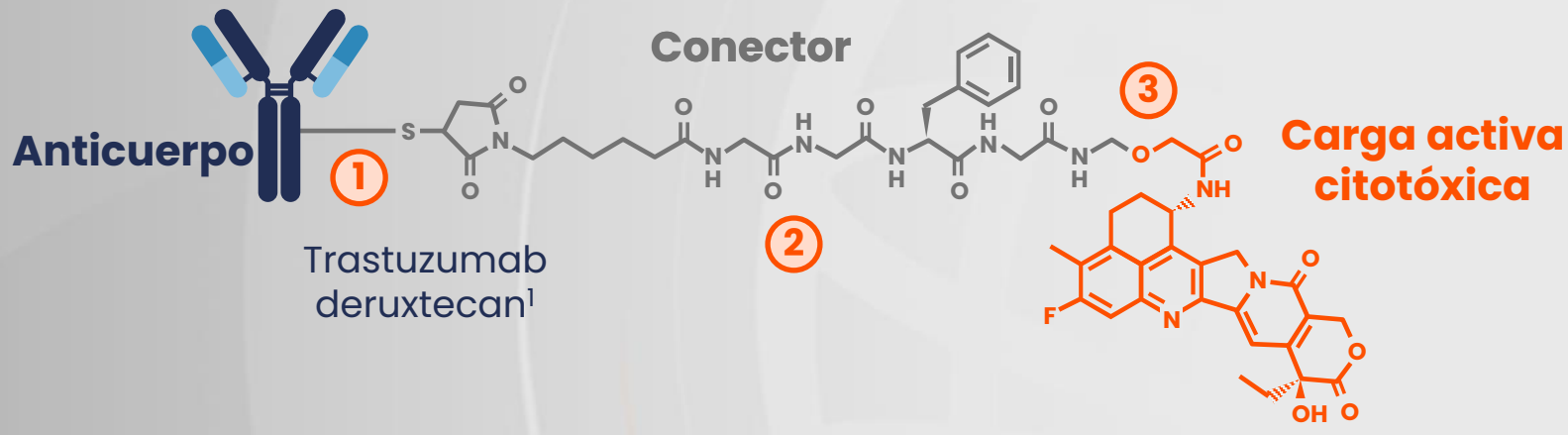


Ogitani Y, et al. *Clin Cancer Res.* 206;22:5097–108.

touch™ ONCOLOGY

Moléculas conectoras

Principales factores que afectan a la estabilidad de la liberación de la carga activa



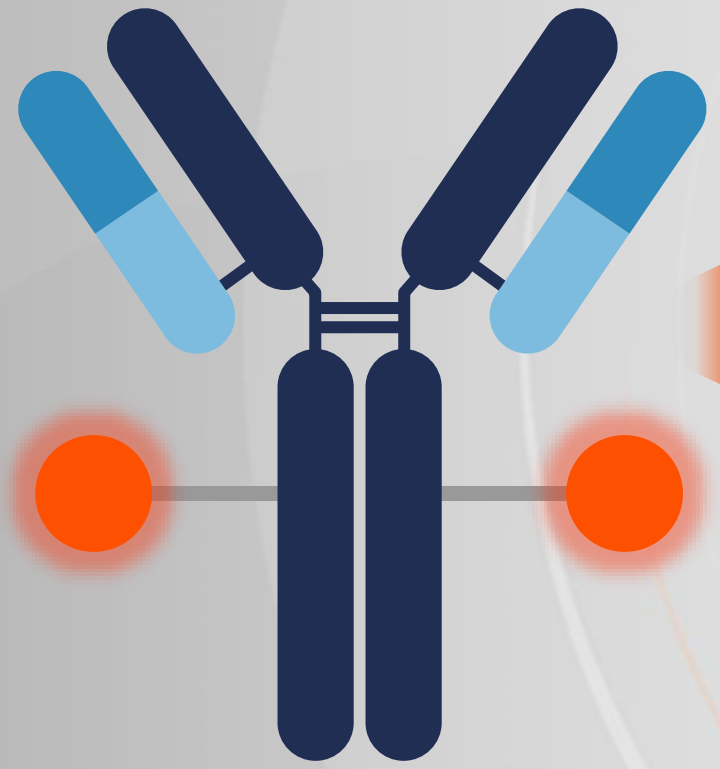
1. **Características químicas del punto de conjugación**[2]
2. **Longitud del conector**[2]
3. **Obstáculo estérico en el punto de escisión**[2]

1. Ogitani Y, et al. *Clin Cancer Res.* 206;22:5097–108; 2. Samantasinghar A, et al. *Biomed Pharmacother.* 2023;161:114408.

touch™ ONCOLOGY

Carga activa citotóxica

Características de la carga activa ideal para un ADC



- Potente[1]
- Estable en la circulación sistémica[1]
- Alta solubilidad[1]
- Baja inmunogenia[2]
- Peso molecular bajo[2]
- Grupo funcional para la conjugación y permeabilidad de la membrana[1]

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

1. Samantasinghar A, et al. *Biomed Pharmacother.* 2023;161:114408; 2. Abuhelwa Z, et al. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102393.

touch™ ONCOLOGY

Carga activa citotóxica

Cargas activas citotóxicas actuales utilizadas en los ADC para el CPNM

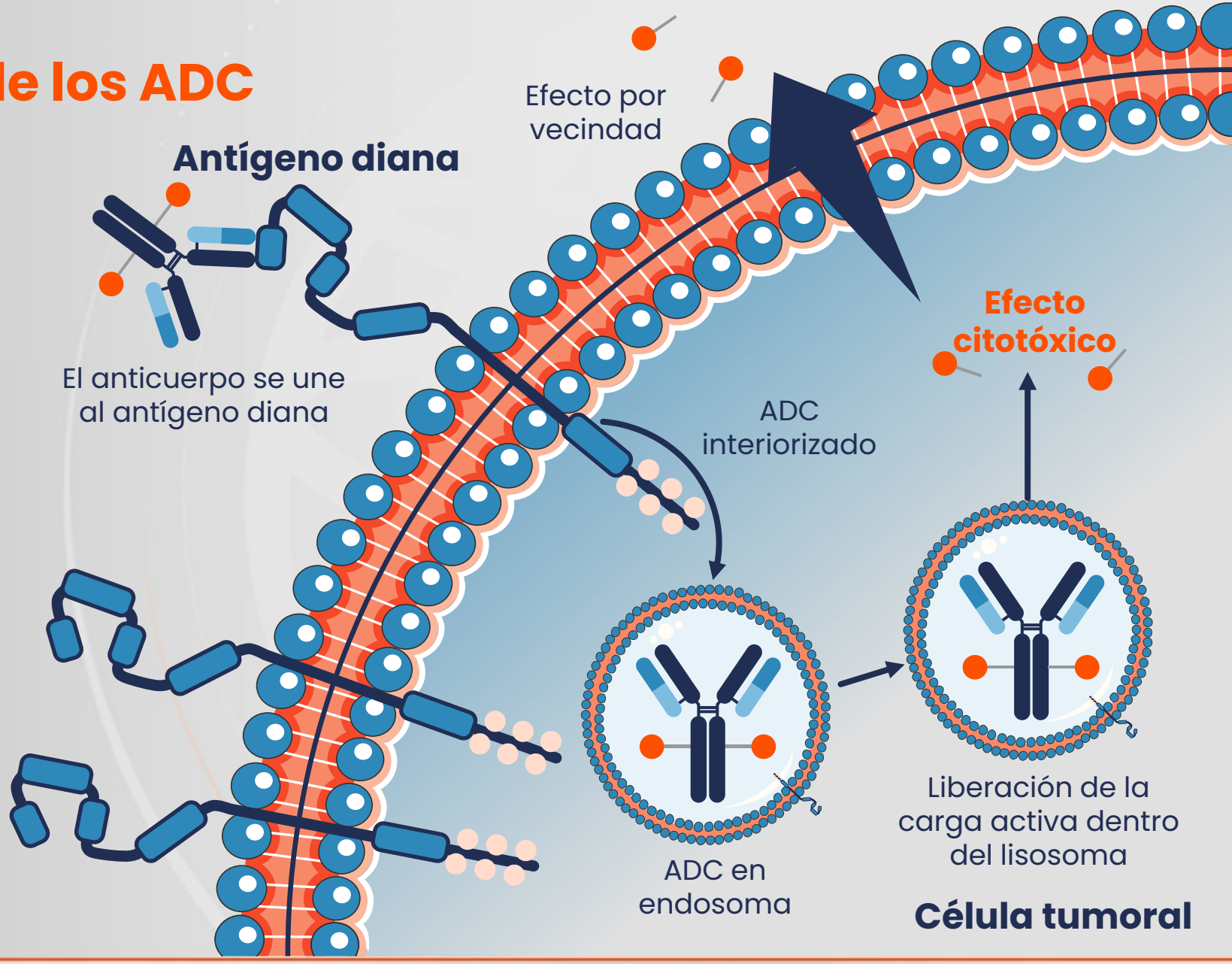
Emtansina	Inhibidor de microtúbulos, DM1 [1]
Ravtansine	Inhibidor de microtúbulos, DM4 [2]
Vedotin	Inhibidor de microtúbulos, MMAE [1]
Deruxtecan	Inhibidor de la topoisomerasa I [1]
Govitecan	Inhibidor de la topoisomerasa I, SN-38 [1]

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; DM1, N_2'-*deacetilo-N2*'-(3-mercapto-1-oxopropil)-maitansina; DM4, $_2$'-*deacetilo-N2*'-mercapto-4-metil-1-oxopentil)-maitansina; MMAE, monometil auristatina E; SN-38, (4*S*)-4,11-dietilo-4,9-dihidroxi-1,4-dihidro-3*H*,14*H*-pirano[3',4':6,7]indolicino[1,2*b*]quinoleína-3,14-diona.

1. Desai A, et al. *Lung Cancer.* 2022;163:96–106; 2. Abuhelwa Z, et al. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102393.

touch™ ONCOLOGY

Mecanismo de acción de los ADC

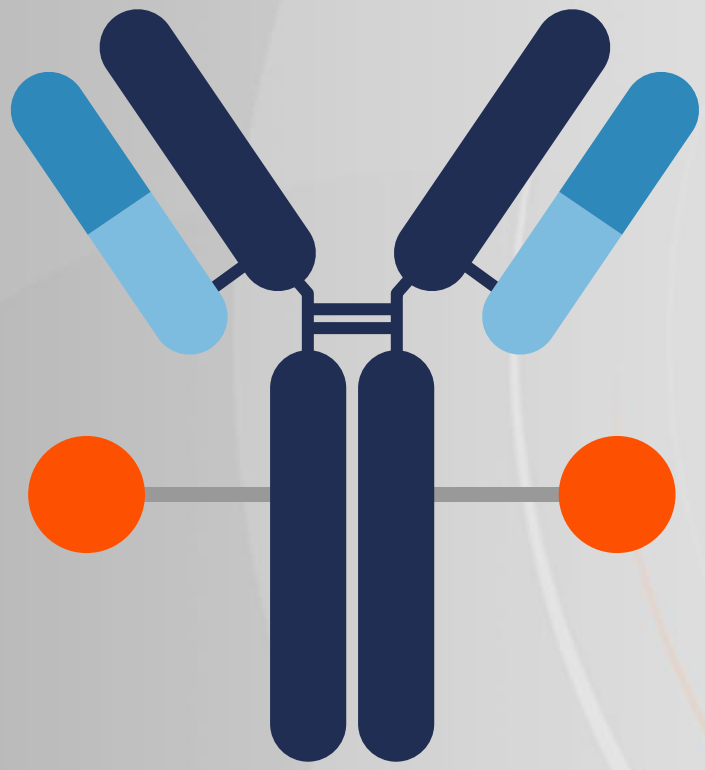


ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.
Desai A, et al. *Lung Cancer.* 2022;163:96–106.

touch™ ONCOLOGY

Vinculación de la estructura del ADC con la eficacia y la toxicidad

Factores asociados al anticuerpo, la carga activa citotóxica y los componentes del conector



Consideraciones de eficacia

- Puede poseer actividad antineoplásica directa e indirecta[1]
- Relación fármaco-anticuerpo[1]
- Efecto por vecindad[1,2]

Consideraciones de seguridad

- Relación fármaco-anticuerpo[1]
- Efecto por vecindad[1,2]
- Liberación prematura de la carga activa en la circulación sistémica [3]
- Estabilidad inadecuada del conector[3]

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

1. Abuhelwa Z, et al. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102393; 2. Nguyen TD, et al. *Cancers (Basel)*. 2023;15:713; 3. Samantasinghar A, et al. *Biomed Pharmacother.* 2023;161:114408.

touch™ ONCOLOGY

Justificación para el uso de ADC en pacientes con CPNM avanzado

Terapias sistémicas	ADC
Los beneficios de la QT se limitan a un índice terapéutico estrecho[1]	La absorción independiente de antígeno de la carga activa citotóxica en células negativas para antígeno es limitada, lo que contribuye a un **índice terapéutico más amplio**[2]
La QT no es selectiva, lo que puede provocar toxicidad sistémica[1]	Los ADC combinan la especificidad de los anticuerpos monoclonales con la citotoxicidad de la QT para **proporcionar cargas activas directamente a las células cancerosas**[1]
La barrera hematoencefálica puede limitar la administración intracraneal de fármacos[3]	El efecto por vecindad observado en algunos ADC **puede facilitar la actividad antiproliferativa «detrás» de la barrera hematoencefálica** [3]
QT, terapias dirigidas e inmunoterapia vinculadas a la resistencia adquirida[1]	Los ADC pueden **ofrecer beneficios terapéuticos a pacientes con resistencia adquirida** al tratamiento de primera línea[1]

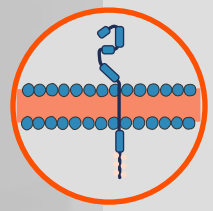
ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; QT, quimioterapia.

1. Abuhelwa Z, et al. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102393; 2. Fu Z, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:93; 3. Mair M, et al. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20:372–89.

touch™ ONCOLOGY

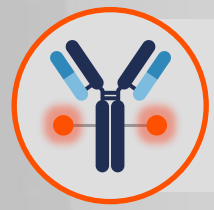
Mecanismos de resistencia a los ADC

Se han descrito distintos mecanismos



Relacionado con el antígeno[1]

- Disminución de la expresión del antígeno
- Formas truncadas del ectodominio del antígeno
- Heterogeneidad tumoral

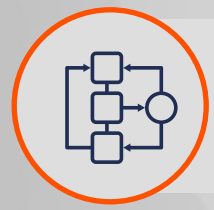


Relacionado con la carga activa

- Mayor expresión de las bombas de expulsión de fármacos[1]
- Mutación en la diana de la carga activa[1,2]

Relacionado con el mecanismo de acción[1]

- Interiorización alterada del ADC
- Función lisosomal alterada



Activación de las vías de señalización[1]

- Activación de PI3K/Akt/mTOR
- Activación de Wnt/β-catenina

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; mTOR, diana de rapamicina en células de mamífero; PI3K, fosfatidilinositol-3-cinasa.

1. Khoury R, et al. *Int J Mol Sci.* 2023;24:9674; 2. Abelman RO, et al. *Cancers (Basel).* 2023:15; 1278.

touch™ ONCOLOGY

Situación actual de los ADC en el CPNM avanzado[1]

ADC	Antígeno diana	Anticuerpo	Conector	Carga activa	DAR
Ado-trastuzumab emtansina	HER2	Trastuzumab	No escindible	Emtansina	3,5
Trastuzumab deruxtecan*			Escindible	Deruxtecan	8
Patritumab deruxtecan	HER3	Patritumab		Deruxtecan	8
Sacituzumab govitecan	TROP2	Sacituzumab		SN-38	7,6
Datopotamab deruxtecan		Datopotamab		Deruxtecan	4
Telisotuzumab vedotin	c-Met	ABT-700		MMAE	3,1
Tusamitamab ravtansine	CEACAM5	Anti-CEACAM5	-	DM4	-

*Aprobado por la FDA en agosto de 2022 para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM irresecable o metastásico cuyos tumores tienen mutaciones activadoras de *HER2* y que han recibido un tratamiento sistémico previo.[2,3] Aprobado por la EMA en octubre de 2023 para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado cuyos tumores tienen una mutación activadora de *HER2* y que requieren tratamiento sistémico después de una quimioterapia basada en platino con o sin inmunoterapia.[4,5]

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CEACAM5, molécula 5 de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario; c-Met, factor de transición epitelio-mesénquima; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; DAR, relación fármaco-anticuerpo; DM4, *N2'-desacetil-N2'*-(4-mercapto-4-metil-1-oxopentil)-maitansina; EMA, Agencia Europea de Medicamentos; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.; HER2/3, receptor 2/3 del factor de crecimiento epidérmico humano; MMAE, monometil auristatina E; SN-38, (4*S*)-4,11-dietil-4,9-dihidroxi-1,4-dihidro-3*H*,14*H*-pirano[3′,4′:6,7] indolicino[1,2*b*]quinoleína-3,14-diona; TROP2, antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto. 1. Abuhelwa Z, et al. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102393; 2. FDA. FT de Trastuzumab deruxtecan. Disponible en: https://bit.ly/3sRTJht (último acceso el 10 de noviembre de 2023); 3. FDA. 2022. Disponible en: https://bit.ly/3uBQ08d (último acceso el 29 de noviembre de 2023); 4. EMA. RCP de Trastuzumab deruxtecan. Disponible en: https://bit.ly/46C9J4Q (último acceso el 30 de noviembre de 2023); 5. EMA. 2023. Disponible en: https://bit.ly/3sNPvHH (último acceso el 30 de noviembre de 2023).

touch™ ONCOLOGY

ADC en fase de desarrollo para el CPNM avanzado

Ensayos en curso en participantes que empeoran durante o después de un tratamiento sistémico previo

Fase I[1]

Telisotuzumab vedotin
(NCT02099058)

Fase II[1]

Telisotuzumab vedotin
(NCT03539536)

Tusamitamab ravtansine
(NCT04524689)

Fase III[1]

Datopotamab deruxtecan
(NCT04656652)

Patritumab deruxtecan
(NCT05338970)

Sacituzumab govitecan
(NCT05089734)

Telisotuzumab vedotin
(NCT04928846)

Tusamitamab ravtansine
(NCT04154956)

Aprobado

Trastuzumab deruxtecan[2,3]

Se están realizando muchos otros ensayos clínicos de ADC en pacientes con CPNM

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico.
1. ClinicalTrials.gov. Disponible en: https://beta.clinicaltrials.gov/; todos los ensayos clínicos se pueden buscar por número de NCT (último acceso el 7 de diciembre de 2023). 2. FDA. FT de Trastuzumab deruxtecan. Disponible en: https://bit.ly/3sRTJht (último acceso el 10 de noviembre de 2023); 2. EMA. RCP de Trastuzumab deruxtecan. Disponible en: https://bit.ly/46C9J4Q (último acceso el 30 de noviembre de 2023).

touch™ ONCOLOGY

Resumen

Los ADC incluyen tres componentes clave:
Un anticuerpo, una carga activa citotóxica y una molécula conectora[1]

Los ADC se dirigen a antígenos expresados en células cancerosas en comparación con células sanas[1]

Cada componente de un ADC se puede modificar para optimizar el beneficio terapéutico[1]

Se ha aprobado un ADC, trastuzumab deruxtecan, para su uso en pacientes con CPNM con mutaciones de *HER2* previamente tratado[2,3] y muchos más están en fase de desarrollo clínico[4]

1. Samantasinghar A, et al. *Biomed Pharmacother.* 2023;161:114408; 2. FDA. FT de Trastuzumab deruxtecan. Disponible en: https://bit.ly/3sRTJht (último acceso el 10 de noviembre de 2023); 3. EMA. RCP de Trastuzumab deruxtecan. Disponible en: https://bit.ly/46C9J4Q (último acceso el 30 de noviembre de 2023); 4. Coleman N, et al. *NPJ Precis Oncol.* 2023;7:5.

ADC en el tratamiento de segunda línea: Análisis de los datos de los ensayos clínicos más recientes

touch™ ONCOLOGY

Datos más recientes de trastuzumab deruxtecan

DESTINY-Lung01

Fase II

N=91

- Adultos con CPNM no escamoso irresecable o metastásico recidivante o resistente
- CPNM con sobreexpresión de *HER2* o mutación de HER2
- Pacientes idóneos con metástasis cerebrales asintomáticas
- ECOG PS: 0 o 1

Trastuzumab deruxtecan IV 6,4 mg/kg cada 3 semanas

Criterio principal de valoración: TRO confirmada
55 % (95 % IC 44–65 %)

AA más habituales de cualquier grado relacionados con el fármaco
Náuseas (73 %), fatiga (53 %), alopecia (46 %)

EPI relacionada con el fármaco
26 %

AA, acontecimiento adverso; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; ECOG PS, estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; EPI, enfermedad pulmonar intersticial; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IC, intervalo de confianza; IV, intravenoso; TRO, tasa de respuesta objetiva.
Li BT, et al. *N Engl J Med.* 2022;386:241–51.

Datos más recientes de trastuzumab deruxtecan

DESTINY-Lung02

Fase II

N=152

- Adultos con CPNM con mutación de *HER2*, irresecable y metastásico
- Recibieron ≥1 QT-Pt previa
- Pacientes idóneos con metástasis cerebrales estables y asintomáticas
- ECOG PS: 0 o 1

Trastuzumab deruxtecan IV 5,4 mg/kg (n=102) o 6,4 mg/kg (n=50) cada 3 semanas

Criterio principal de valoración: TRO confirmada
5,4 mg/kg: 49 % (95 % IC 39–59 %)
6,4 mg/kg: 56 % (95 % IC 41–70 %)

AADT de grado ≥3
5,4 mg/kg: **39 %** 6,4 mg/kg: **58 %**

EPI relacionada con el fármaco
5,4 mg/kg: **13 %** 6,4 mg/kg: **28 %**

AADT, acontecimiento adverso durante el tratamiento; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; ECOG PS, estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; EPI, enfermedad pulmonar intersticial; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IC, intervalo de confianza; IV, intravenoso; QT-Pt, quimioterapia basada en platino; TRO, tasa de respuesta objetiva.

Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852–63.

touch™ ONCOLOGY

Datos más recientes de trastuzumab deruxtecan

Análisis conjunto de DESTINY-Lung01 y DESTINY-Lung02: Actividad intracraneal

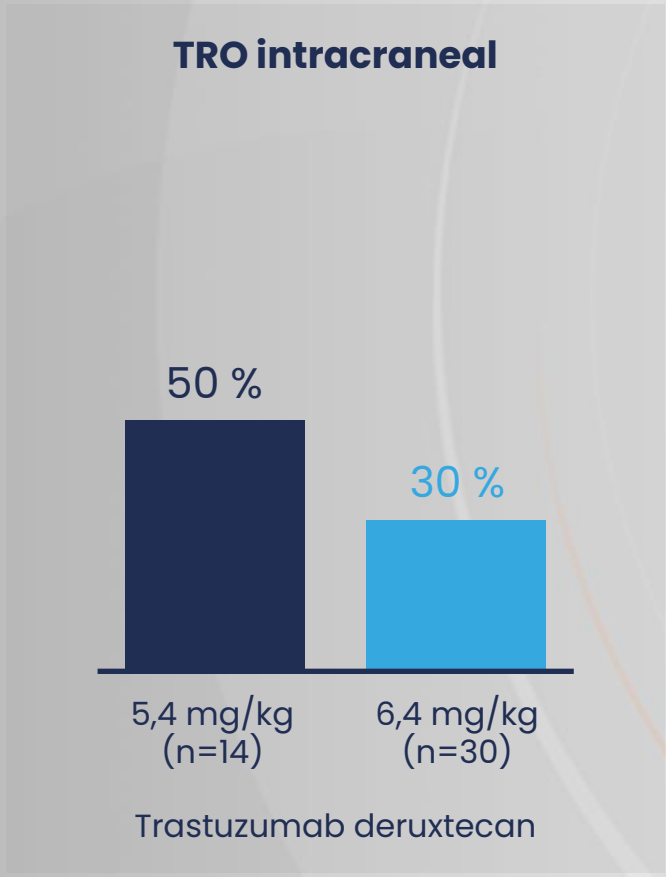
- Análisis a posteriori de los datos agrupados de la población de DESTINY-Lung01 y DESTINY-Lung02
- Pacientes con vs. sin MC

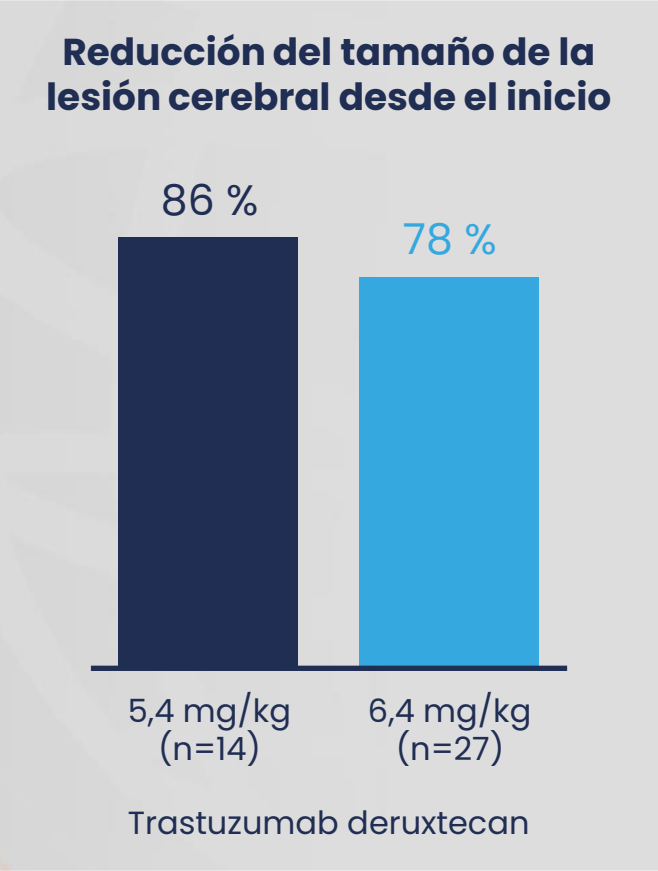
DESTINY-Lung02 (5,4 mg/kg)	DESTINY-Lung01 / DESTINY-Lung02 agrupados (6,4 mg/kg)
Con MC: n=32 Sin MC: n=70	Con MC: n=54 Sin MC: n=87

HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; MC, metástasis cerebrales.
Li BT, et al. *Ann Oncol.* 2023;34(Suppl. 2):S762–3.

Datos más recientes de trastuzumab deruxtecan

Análisis conjunto de DESTINY-Lung01 y DESTINY-Lung02: Pacientes con MC cuantificables al inicio del estudio





HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; MC, metástasis cerebrales; TRO, tasa de respuesta objetiva.
Li BT, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2023, Madrid, España. 20–24 de octubre de 2023. Presentación 1321 MO.

Datos más recientes de datopotamab deruxtecan

TROPION-PanTumor01: Aumento y expansión de la dosis

Fase I

N=180

- Adultos con CPNM avanzado/metastásico, irresecable, recidivante/empeorado con tratamiento estándar
- No se requiere un nivel mínimo de expresión de TROP2
- Pacientes idóneos con metástasis cerebrales clínicamenteinactivas*
- ECOG PS: 0 o 1

Datopotamab deruxtecan IV 4 mg/kg (n=50), 6 mg/kg (n=50) o 8 mg/kg (n=80) cada 3 semanas

Criterio principal de valoración: Seguridad y tolerabilidad, determinación de la dosis máxima tolerada, dosis recomendada para la expansión, AADT

- Dosis máxima tolerada 8 mg/kg cada 3 semanas
- Dosis de **6 mg/kg** seleccionada para su desarrollo

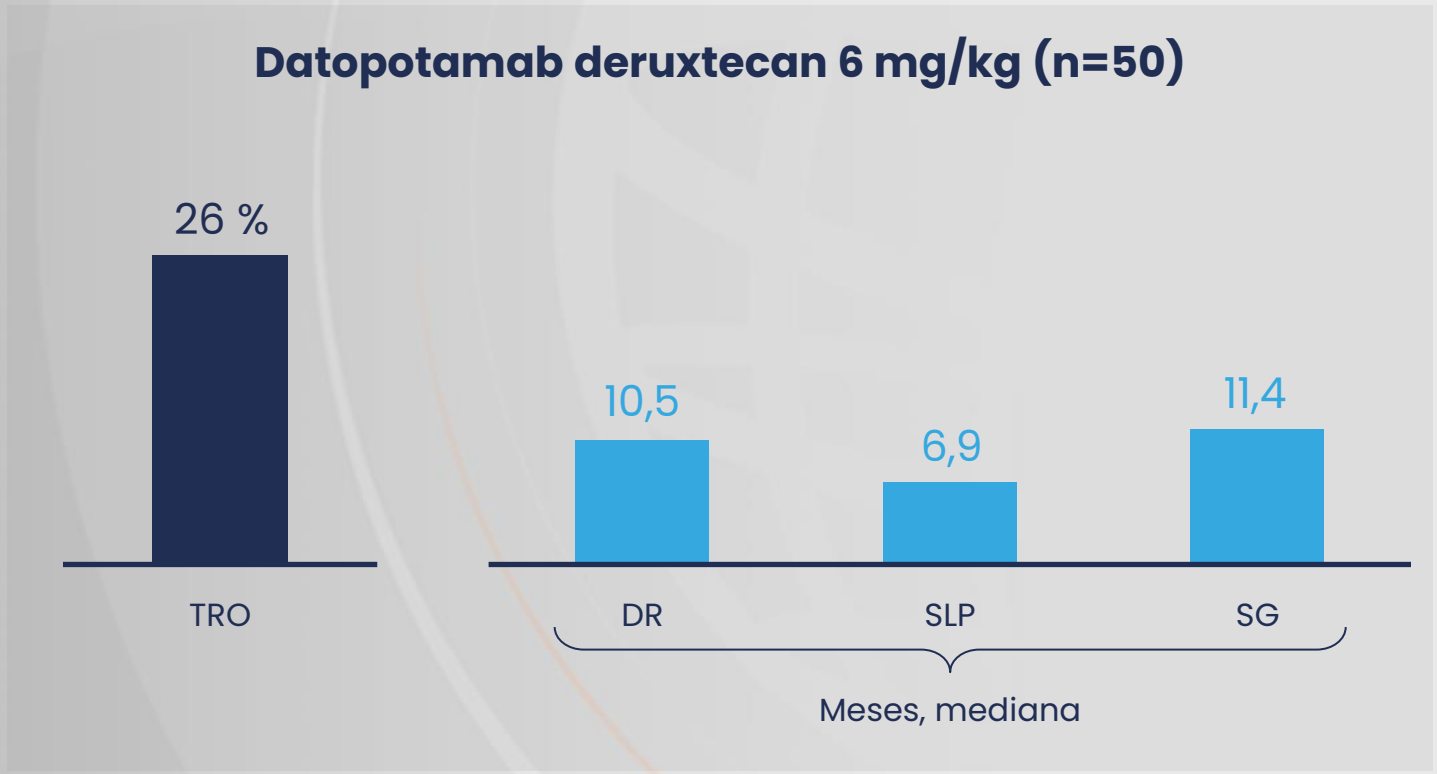
*Si han transcurrido ≥2 semanas desde la radioterapia del cerebro completo en el momento de la inclusión en el estudio.
AADT, acontecimiento adverso durante el tratamiento; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; ECOG PS, estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; IV, intravenoso; TROP2, antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto.
Shimizu T, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4678–87.

touch™ ONCOLOGY

Datos más recientes de datopotamab deruxtecan

TROPION-PanTumor01: Aumento y expansión de la dosis

Fase I



DR, duración de la respuesta; SG, supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO, tasa de respuesta objetiva; TROP2, antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto.
Shimizu T, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4678–87.

touch™ ONCOLOGY

Datos más recientes de datopotamab deruxtecan

TROPION-Lung05

Fase II

El 57 % tenía mutaciones de *EGFR*

N=137

- Adultos con CPNM avanzado/metastásico
- Progresión durante o después de ≥1 inhibidor de cinasa y ≥1 línea de QT-Pt
- Alteraciones genómicas aprovechables
- ECOG PS: 0 o 1

Datopotamab deruxtecan IV 6 mg/kg cada 21 días

Criterio principal de valoración: TRO confirmada
36 % (95 % IC 28–44 %)
TRO confirmada en pacientes con mutación de *EGFR*
44 %

AADT de grado ≥3 más habituales
Estomatitis (10 %), anemia (6 %), ↑ amilasa (6 %)
EPI relacionada con el fármaco
Grado 1 o 2: **3 %** Grado ≥3: **1 %**

↑, aumento; AADT, acontecimiento adverso durante el tratamiento; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; ECOG PS, estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; IC, intervalo de confianza; EPI, enfermedad pulmonar intersticial; IV, intravenoso; QT-Pt, quimioterapia basada en platino; TRO, tasa de respuesta objetiva; TROP2, antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto.

Paz-Ares L, et al. *Ann Oncol.* 2023;34(Suppl. 2):S755–6.

touch™ ONCOLOGY

Datos más recientes de datopotamab deruxtecan

TROPION-Lung01

Fase III

N=590

- Adultos con CPNM localmente avanzado/metastásico (estadio IIIB, IIIC o IV)[1,2]
- Sin alteraciones genómicas aprovechables: 1 o 2 líneas previas, que incluyen QT-Pt y PD-(L)1[1,2]
- Con alteraciones genómicas aprovechables: 1 o 2 terapias dirigidas previas + QT-Pt y ≤1 inhibidor de PD-(L)1[2]
- ECOG PS: 0 o 1[2]
- Pacientes idóneos con metástasis cerebrales asintomáticas y estables/tratadas[1]

Aleatorizado 1:1[1]

Datopotamab deruxtecan
IV 6 mg/kg
cada 3 semanas
(n=299)[1,2]

Docetaxel IV 75 mg/m^2
cada 3 semanas
(n=305)[1,2]

CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; ECOG PS, estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; IV, intravenoso; PD-(L)1, (ligando) 1 de muerte programada; QT-Pt, quimioterapia basada en platino; TROP2, antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto.

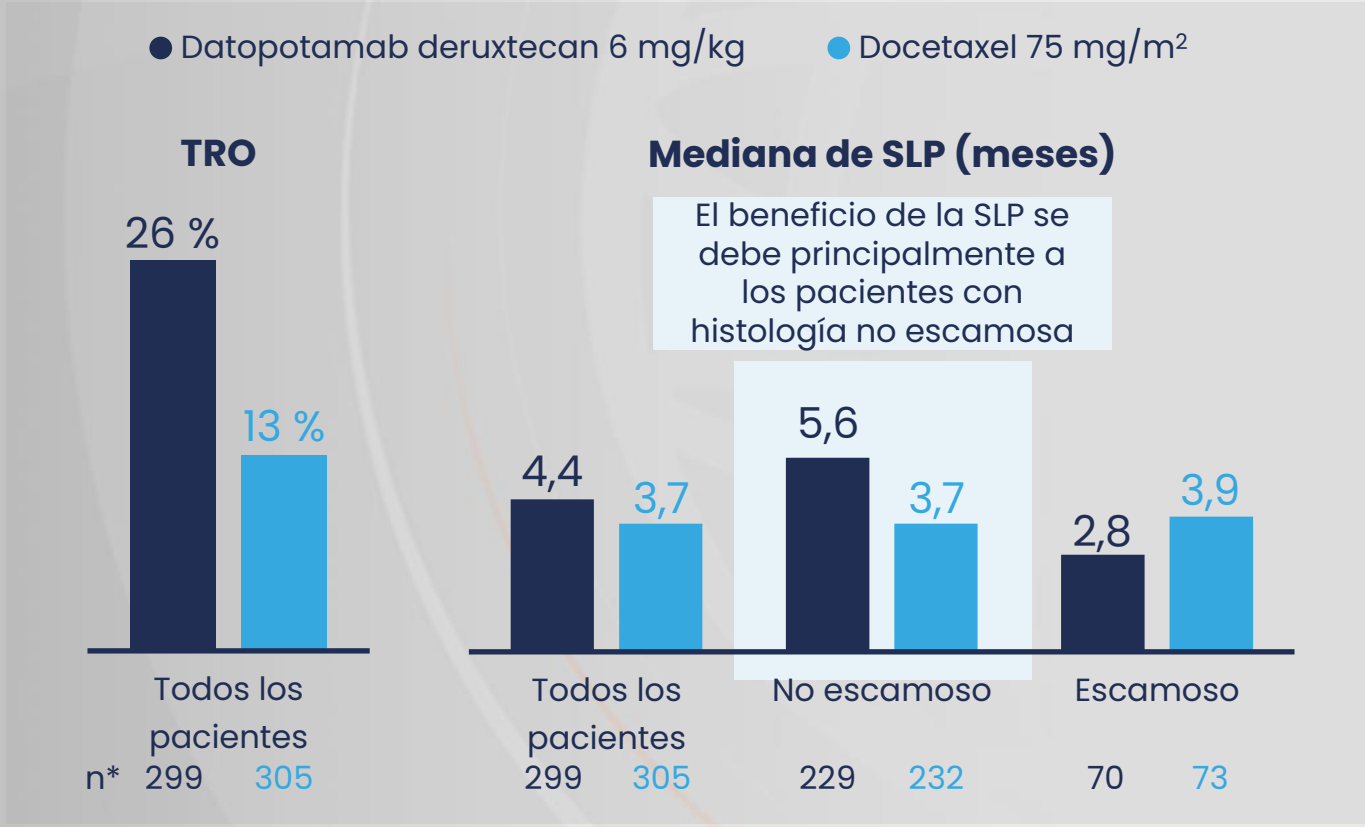
1. Yoh K, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39 (Suppl. 15):TPS9127; 2. Ahn MJ, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2023, Madrid, España. 20–24 de octubre de 2023. Presentación LBA12.

touch™ ONCOLOGY

Datos más recientes de datopotamab deruxtecan

TROPION-Lung01: Datos de eficacia

Fase III

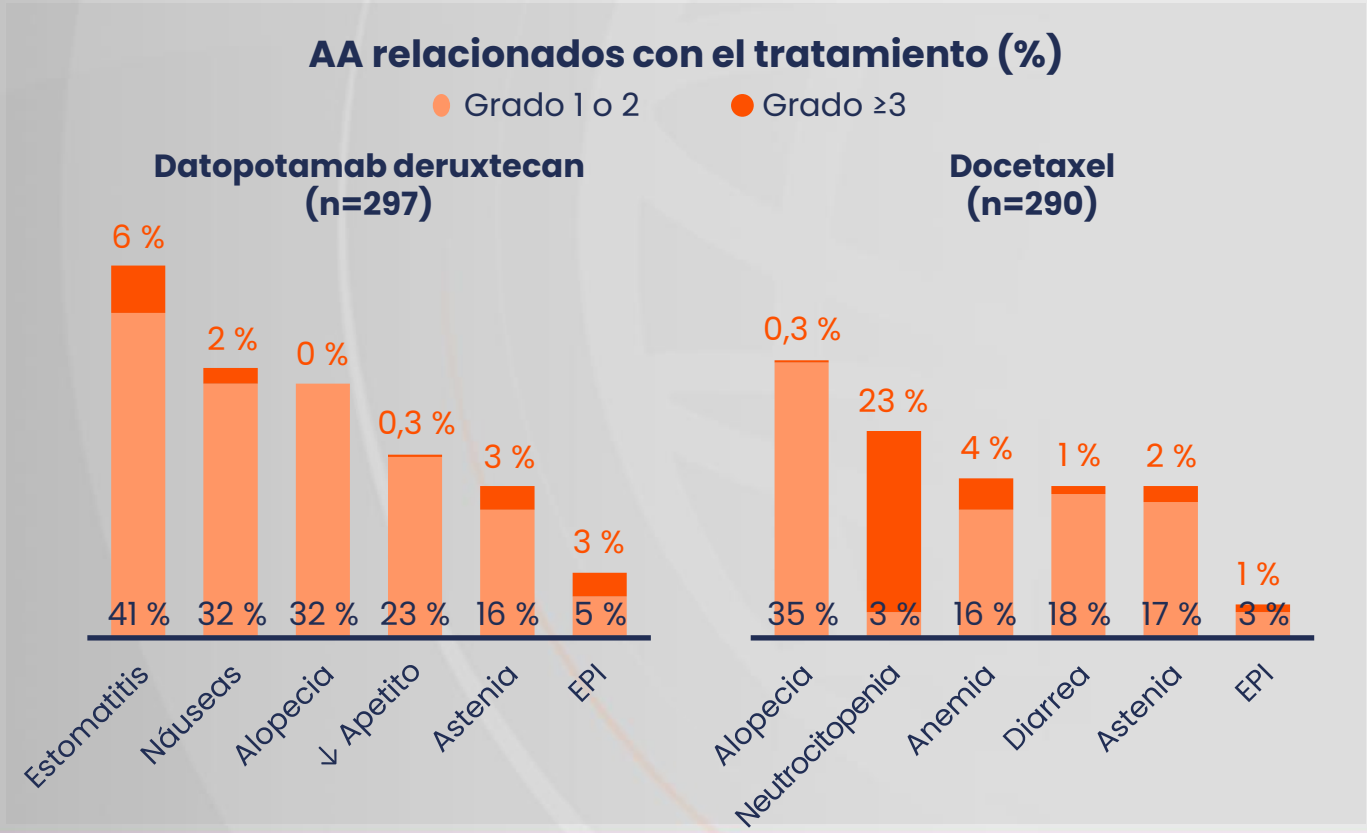


*Los datos representan el número total de pacientes en cada cohorte.
TRO, tasa de respuesta objetiva; SLP, supervivencia libre de progresión; TROP2, antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto.
Ahn MJ, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2023, Madrid, España. 20–24 de octubre de 2023. Presentación LBA12.

Datos más recientes de datopotamab deruxtecan

TROPION-Lung01: Datos de seguridad

Fase III



↓, disminución; AA, acontecimiento adverso; EPI, enfermedad pulmonar intersticial; TROP2, antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto.
Ahn MJ, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2023, Madrid, España. 20–24 de octubre de 2023. Presentación LBA12.

Datos más recientes de datopotamab deruxtecan

TROPION-Lung01: Datos de seguridad

Fase III

AA relacionados con el tratamiento asociados a:

	Datopotamab deruxtecan (n=297)	Docetaxel (n=290)
Retraso de la dosis	17 %	11 %
Reducción de la dosis	20 %	29 %
Suspensión definitiva	8 %	12 %
Muerte	1 %	1 %

AA, acontecimiento adverso; TROP2, antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto.
Ahn MJ, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2023, Madrid, España. 20–24 de octubre de 2023. Presentación LBA12.

Datos iniciales de sacituzumab govitecan

IMMU-132-01: Ampliación con un solo grupo del ensayo de cesta inicial

Fase I/II

N=54

- Adultos con CPNM metastásico escamoso o no escamoso
- ≥1 línea de tratamiento para la enfermedad en estadio IV
- Sin preselección según la expresión de TROP2
- ECOG PS: 0 o 1

Sacituzumab govitecan IV 8 mg/kg (n=8) o 10 mg/kg (n=46) en los días 1 y 8 de los ciclos de 21 días

Criterio principal de valoración: TRO confirmada
17 %

AA más habituales de cualquier grado, independientemente de la causalidad (todos los pacientes)
Náuseas (80 %), diarrea (61 %), fatiga (46 %)

Los acontecimientos más habituales de grado ≥3, independientemente de la causalidad, ocurren en ≥5 % de los pacientes
Neutrocitopenia (28 %), leucocitopenia (9 %), neumonía (9 %)

AA, acontecimiento adverso; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; ECOG PS, estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; IV, intravenoso; TRO, tasa de respuesta objetiva; TROP2, antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto.

Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–7.

Datos más recientes de patritumab deruxtecan

HERTHENA-Lung01

Fase II

N=277

- Adultos con CPNM localmente avanzado/metastásico
- Mutaciones activadoras de *EGFR* (ex19del o L858R)
- ≥1 TKI de EGFR (osimertinib) y ≥1 línea de QT-Pt en cualquier secuencia
- Fueron idóneos los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas, clínicamente inactivas o tratadas
- ECOG PS: 0 o 1

Aleatorizado

Patritumab deruxtecan IV 5,6 mg/kg cada 3 semanas (n=226)

Pauta con aumento de la dosis:* Patritumab deruxtecan IV
Ciclo 1: **3,2 mg/kg**
Ciclo 2: **4,8 mg/kg**
Ciclo 3+: **6,4 mg/kg**
(n=51)

*La inclusión en el grupo de aumento de la dosis se cerró anticipadamente de acuerdo con una evaluación del riesgo-beneficio predefinido de los datos del ensayo de fase I U31402-A-U102 .
CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; ECOG PS, estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; ex19del, eliminación del exón 19; HER3, receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico humano; IV, intravenoso; QT-Pt, quimioterapia basada en platino; TKI, inhibidor de la tirosina cinasa.

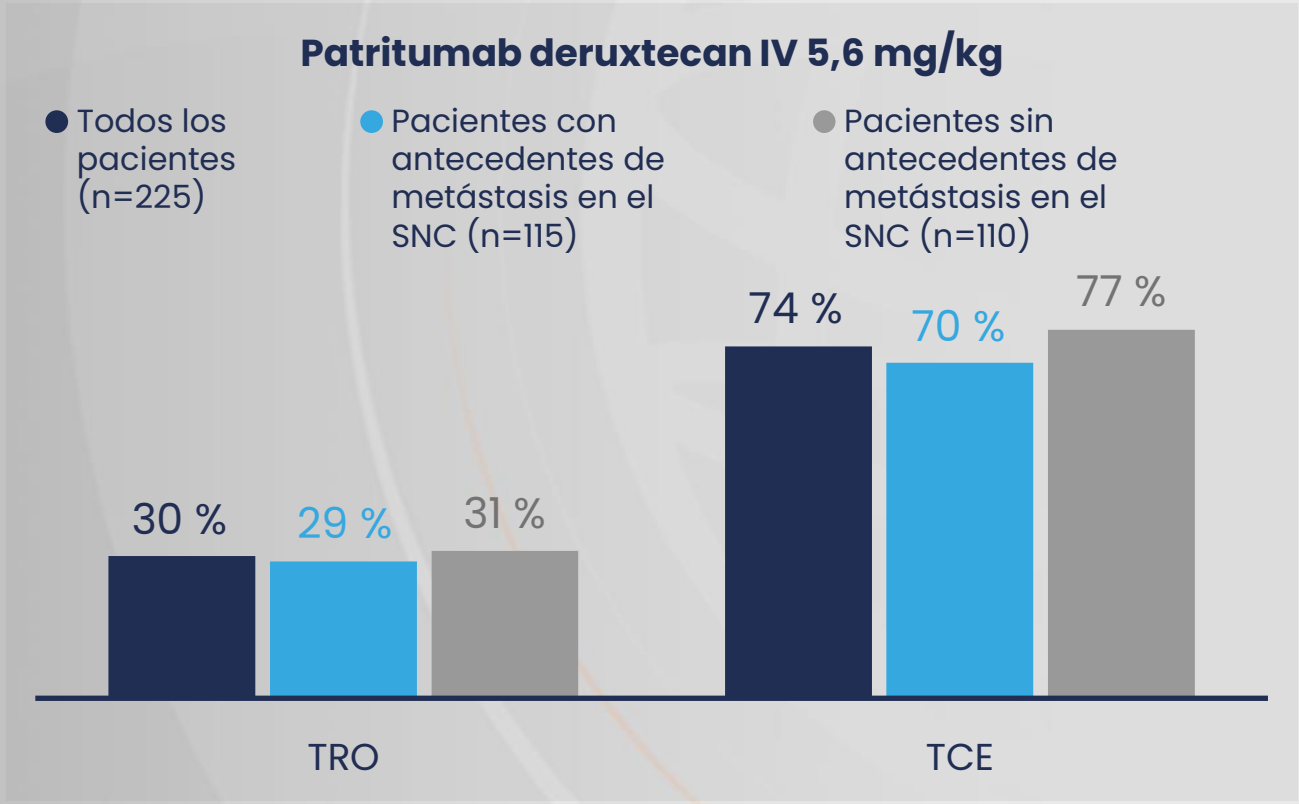
Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:5363–75.

touch™ ONCOLOGY

Datos más recientes de patritumab deruxtecan

HERTHENA-Lung01: Datos de eficacia

Fase II



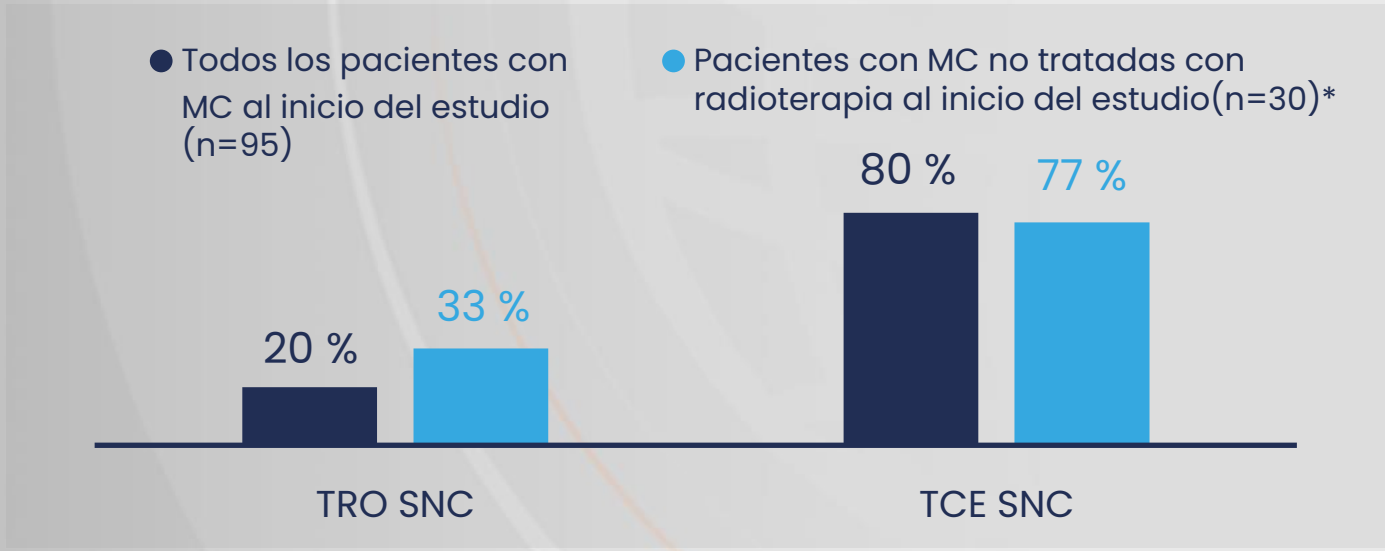
HER3, receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico humano; IV, intravenoso; SNC, sistema nervioso central; TCE, tasa de control de la enfermedad; TRO, tasa de respuesta objetiva.
Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:5363–75.

Datos más recientes de patritumab deruxtecan

HERTHENA-Lung01: Respuestas intracraneales

Fase II

Patritumab deruxtecan IV 5,6 mg/kg cada 3 semanas (n=226) → Pacientes con MC al inicio del estudio (n=95) → Pacientes cuyas MC no se habían tratado con radioterapia (n=30)*



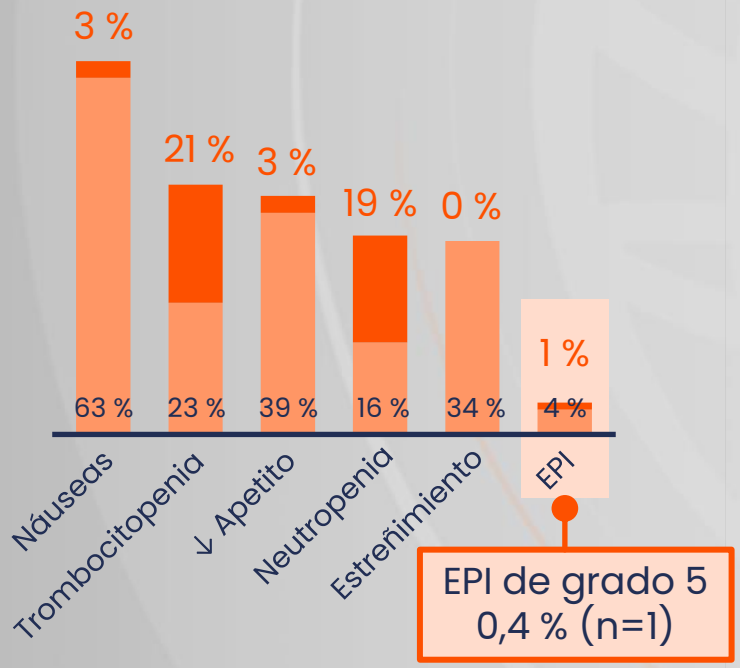
*n=7 con lesiones diana cuantificables; n=23 solo lesiones no diana.
IV, intravenoso; HER3, receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico humano; MC, metástasis cerebrales; SNC, sistema nervioso central; TCE, tasa de control de la enfermedad; TRO, tasa de respuesta objetiva.
Johnson ML, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2023, Madrid, España. 20–24 de octubre de 2023. Presentación 1319MO.

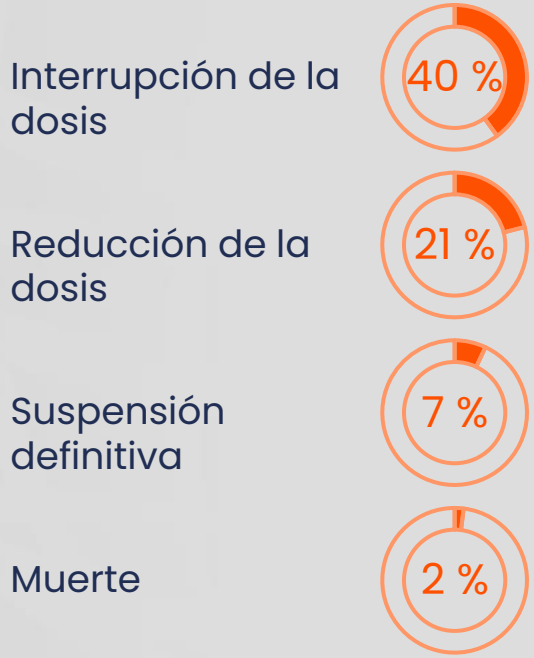
touch™ ONCOLOGY

Datos más recientes de patritumab deruxtecan

HERTHENA-Lung01: Datos de seguridad (toda la población)

Fase II





AA, acontecimiento adverso; EPI, enfermedad pulmonar intersticial ; HER3, receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico humano.
Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:5363–75.

touch™ ONCOLOGY

Datos más recientes de telisotuzumab vedotin

LUMINOSITY

Fase II

N=136*

- Adultos con CPNM sin mutaciones de *EGFR* localmente avanzado/metastásico[1,2]
- No deben haber recibido más de 2 líneas de tratamiento sistémico previo (incluida no más de 1 línea de quimioterapia citotóxica sistémica) en el caso de CPNM localmente avanzado o metastásico[2]
- Tumores que sobreexpresan c-Met por IHC[1,2]
  - Cohorte no escamosa: ≥25 % 3+[1]
- ECOG PS: 0 o 1[2]

c-Met alto[1]
≥50 % 3+

c-Met intermedio[1]
De 25 % a <50 % 3+

Telisotuzumab vedotin IV 1,9 mg/kg cada 2 semanas[1]

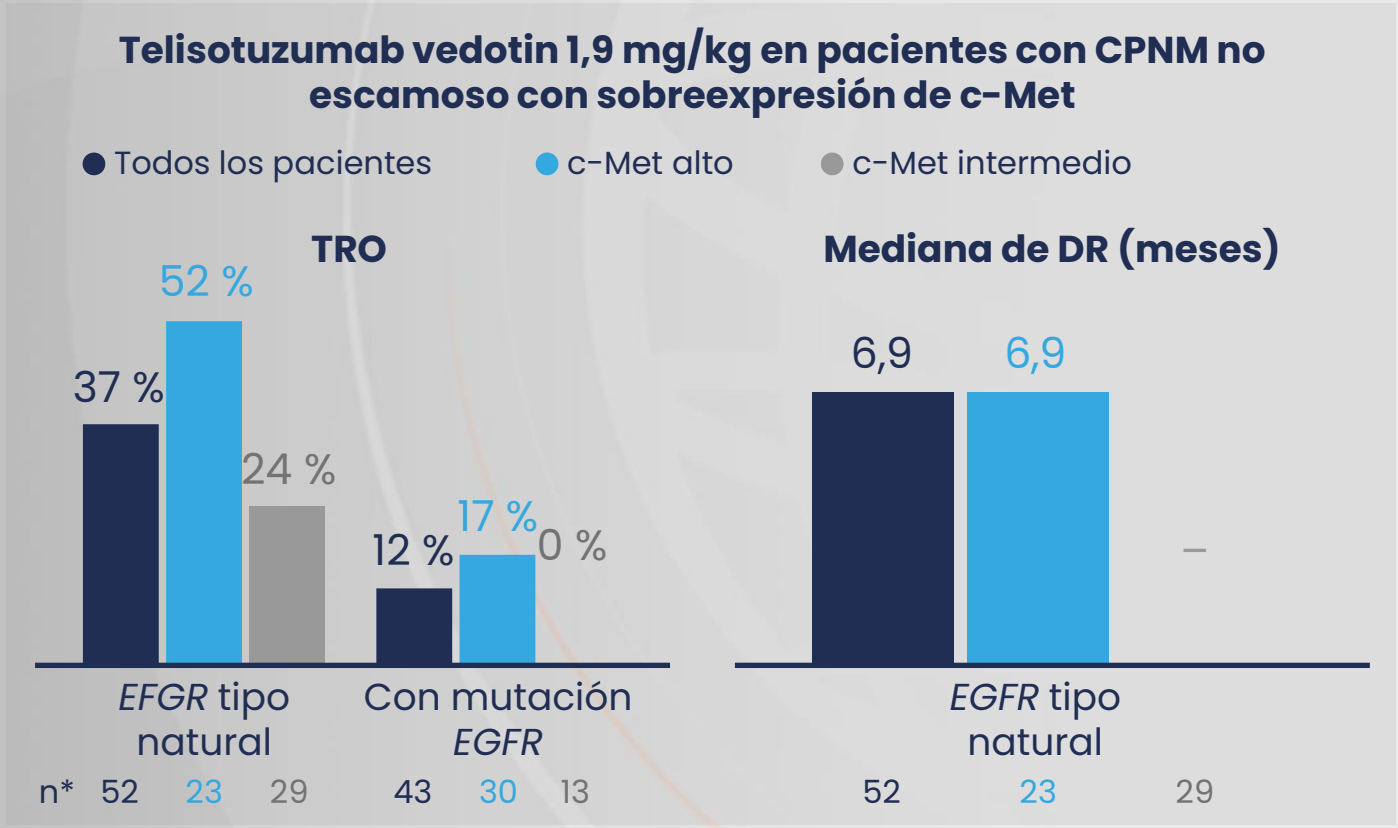
*N-136 tratados con telisotuzumab vedotin, n=122 evaluables para TRO.
c-Met, factor de transición epitelio-mesénquima; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; ECOG PS, estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; IHC, inmunohistoquímica; IV, intravenoso; TRO, tasa de respuesta objetiva.

1. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 16):9016; 2. ClinicalTrials.gov. NCT03539536. Disponible en: https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03539536 (último acceso el 8 de diciembre de 2023).

Datos más recientes de telisotuzumab vedotin

LUMINOSITY: Datos de eficacia

Fase II



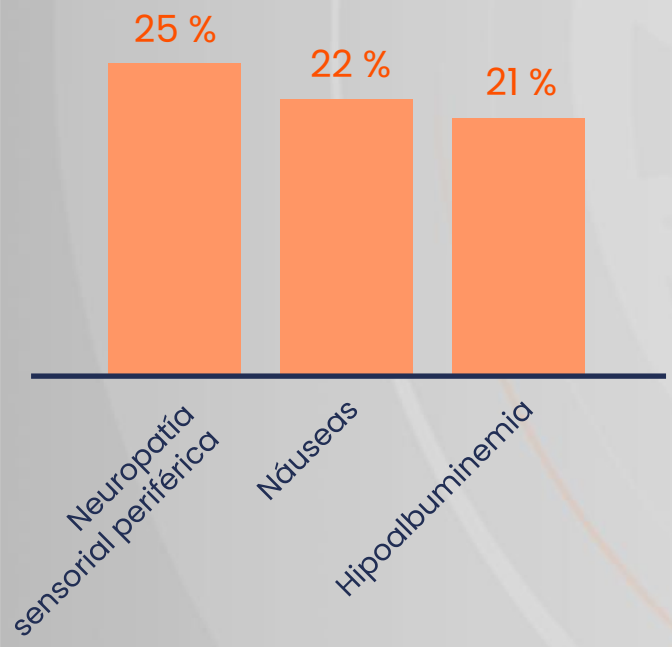
*Los datos representan el número total de pacientes en cada cohorte.
c-Met, factor de transición epitelio-mesénquima; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; DR, duración de la respuesta; TRO, tasa de respuesta objetiva.
Camidge DR, et al. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 16):9016.

Datos más recientes de telisotuzumab vedotin

LUMINOSITY: Datos de seguridad (toda la población)

Fase II

AA más habituales de cualquier grado (n=122)



AA de grado 5 posiblemente relacionados con telisotuzumab vedotin

Muerte súbita: (n=1)

Neumonitis: (n=1)

Ambos acontecimientos de grado 5 se produjeron en la población con CPNM escamoso

AA, acontecimiento adverso; c-Met, factor de transición epitelio-mesénquima; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico.
Camidge DR, et al. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 16):9016.

touch™ ONCOLOGY

Datos más recientes de tusamitamab ravtansine

Resumen de los ensayos clínicos de fase inicial

Fase I/II

N=92

- Adultos con CPNM no escamoso con varios tratamientos anteriores[1]
- Expresión de CEACAM5 alta o moderada (por IHC)[1,2]

Tusamitamab ravtansine IV 100 mg/m^2 cada 2 semanas[1,2]

Criterio principal de valoración: TRO[2]
Pacientes con expresión moderada: **7 %**
Pacientes con expresión alta: **20 %**

AADT más habitual en pacientes tratados durante ≥12 meses (n=19) [1]
Acontecimientos corneales (73 %)

El 36 % de los acontecimientos corneales fueron de grado ≥3

AADT, acontecimiento adverso durante el tratamiento; CEACAM5, molécula 5 de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; IHC, inmunohistoquímica; IV, intravenoso; TRO, tasa de respuesta objetiva.

1. Ricordel C, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40:9039; 2. Gazzah A, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:9505.

touch™ ONCOLOGY

Ensayos clínicos en curso para los ADC en el CPNM

Tratamientos de segunda línea

Ensayo / Fase	Grupos de tratamiento	Población de pacientes	Criterio principal de valoración
HERTHENA-Lung02 Fase III[1]	Patritumab deruxtecan frente a QT-Pt	CPNM *EGFR*+ localmente avanzado o metastásico después de la progresión con TKI de EGFR	**SLP**
DESTINY-Lung05 Fase II[2]	Trastuzumab deruxtecan	CPNM no escamoso metastásico con mutación *HER2*, recidivante o resistente a ≥1 tratamiento	**TRO confirmada**
CARMEN-LC06 Fase II[3]	Tusamitamab ravtansine	CPNM no escamoso con tumores con expresión de CEACAM5 negativos o moderados y niveles elevados de CEA circulante, y progresión después de QT-Pt e ICI	**TRO**
EVOKE-01 Fase III[4]	Sacituzumab govitecan frente a docetaxel	CPNM avanzado o metastásico con progresión durante o después de QT-Pt e inhibidor de PD-(L)1 en combinación o secuencialmente	**SG**
TeliMET NSCLC-01 Fase III[5]	Telisotuzumab vedotin frente a docetaxel	CPNM no escamoso con sobreexpresión de c-Met localmente avanzado o metastásico con mutación de *EGFR* y progresión en ≥1 línea de tratamiento previo (≤1 línea de QT)	**SLP, SG**

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CEA, antígeno carcinoembrionario; CEACAM5, molécula 5 de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario; c-Met, factor de transición epitelio-mesénquima; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; ICI, inhibidor del punto de control inmunitario; PD-(L)1, (ligando) 1 de muerte programada; QT-Pt, quimioterapia basada en platino; SG, supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TKI, inhibidor de la tirosina cinasa; TRO, tasa de respuesta objetiva.

1. ClinicalTrials.gov. NCT05338970; 2. ClinicalTrials.gov. NCT05246514; 3. ClinicalTrials.gov. NCT05245071; 4. ClinicalTrials.gov. NCT05089734; 5. ClinicalTrials.gov NCT04928846. Todos los ensayos clínicos se pueden buscar por número de NCT. Disponible en: https://beta.clinicaltrials.gov/ (último acceso el 1 de diciembre de 2023).

touch™ ONCOLOGY

Implicaciones de los datos

Se requiere más investigación para:

- Optimizar la selección de pacientes
- Determinar la secuencia óptima para los ADC
- Desarrollar estrategias para pacientes con resistencia adquirida
- Confirmar la eficacia en pacientes con metástasis cerebrales

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

Los ADC en la práctica clínica: Optimización del tratamiento para pacientes con CNPM avanzado/metastásico

touch™ ONCOLOGY

Dianas de antígenos para los ADC actuales en el CPNM

Trastuzumab deruxtecan[1,2]	**Mutación de *HER2***
	Sobreexpresión de HER2[3] **Amplificación de *HER*[4]**
Trastuzumab emtansina[3,5] Recomendado por la NCCN pero no aprobado por la FDA[6]	**Mutación de *HER2*** **Amplificación de *HER2*** **Sobreexpresión de HER2**
Patritumab deruxtecan[3]	**Sobreexpresión de HER3**
Datopotamab deruxtecan[3] Sacituzumab govitecan[3]	**Sobreexpresión de TROP2**
Telisotuzumab vedotin[3]	**Sobreexpresión de c-Met**
Tusamitamab ravtansine[3]	**CEACAM5 positivo**

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CEACAM5, molécula 5 de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario; c-Met, factor de transición epitelio-mesénquima; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.; HER2/3, receptor 2/3 del factor de crecimiento epidérmico humano; NCCN, National Comprehensive Cancer Network®; TROP2, antígeno de la superficie celular del trofoblasto. 1. FDA. FT de trastuzumab deruxtecan. Disponible en: https://bit.ly/3ONmHYa (último acceso el 27 de noviembre de 2023); 2. EMA. RCP de trastuzumab deruxtecan. Disponible en: https://bit.ly/3MMPBVK (último acceso el 27 de noviembre de 2023); 3. Abuhelwa Z, et al. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102393; 4. Yun KM, Bazhenova L. *BMJ Case Rep.* 2023;16:e253260; 5. Peters S, et al. *Clin Cancer Res.* 2019;25:64–72; 6. NCCN. Non-small cell lung cancer. V5.2023. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (último acceso el 28 de noviembre de 2023).

touch™ ONCOLOGY

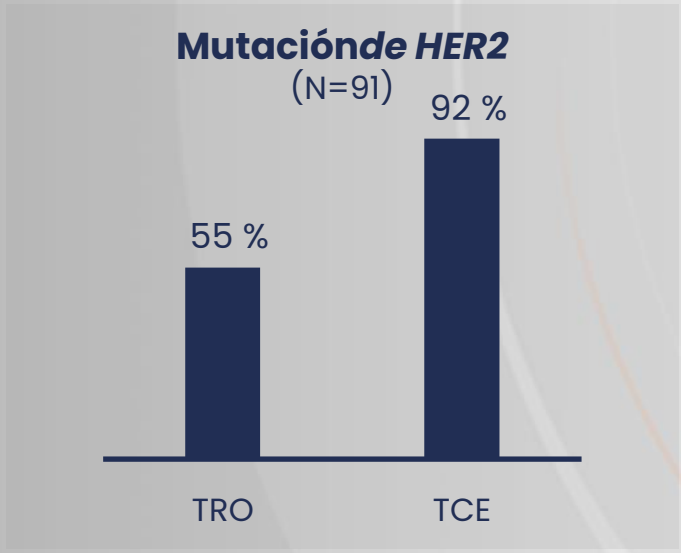
Refinar la selección de pacientes para los ADC

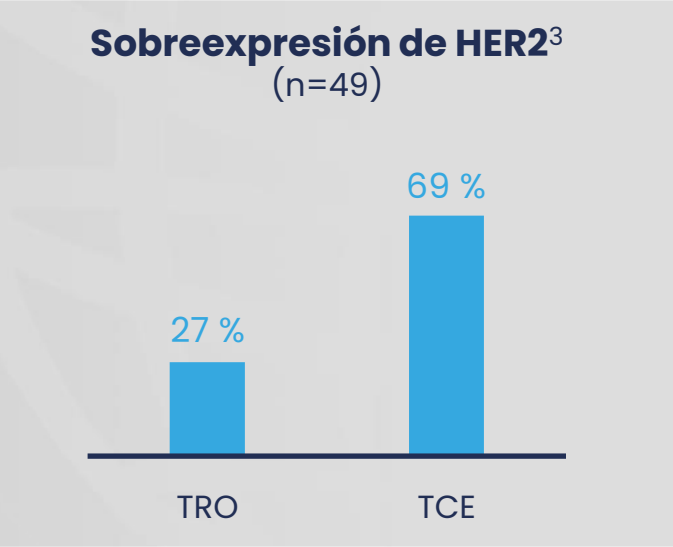
Trastuzumab deruxtecan: Un enfoque guiado por biomarcadores

Mutación de *HER2* [1] — **1–4 %** de los pacientes con CPNM

Sobreexpresión de HER2[1] — **2–30 %** de los pacientes con CPNM

DESTINY-Lung01 incluyó dos cohortes de pacientes:*
CPNM metastásico co **mutación de *HER2*** y CPNM metastástico con **sobreexpresión de HER2** †[3]





Dosis aprobada de trastuzumab deruxtecan: 5,4 mg/kg[4,5] (TRO: 49,0 %[6])

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.
*Todos los pacientes recibieron 6,4 mg/kg de trastuzumab deruxtecan intravenoso cada 3 semanas †Sobreexpresión de HER2 definida como inmunohistoquímica de HER2 3+ o 2+.
ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; TCE, tasa de control de la enfermedad; TRO, tasa de respuesta objetiva.
1. Riudavets M, et al. *ESMO Open*. 2021;6:100260; 2. Li BT, et al. *N Engl J Med*. 2022;386:241–51; 3. Smit, EF, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2022, París, Francia. 9–13 de septiembre de 2022. Póster 975P; 4. FDA. FT de trastuzumab deruxtecan. Disponible en: https://bit.ly/3ONmHYa (último acceso el 27 de noviembre de 2023); 5. EMA. RCP de trastuzumab deruxtecan. Disponible en: https://bit.ly/3MMPBVK (último acceso el 27 de noviembre de 2023); 6. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852–63.

touch™ ONCOLOGY

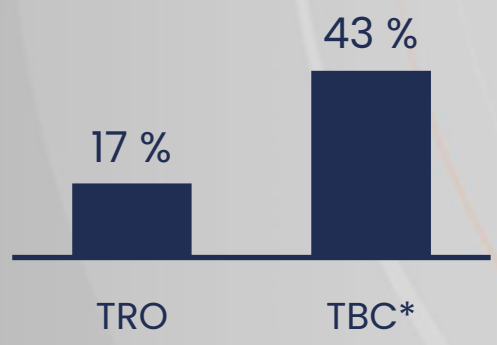
Refinar la selección de pacientes para los ADC

Sacituzumab govitecan: Un enfoque indiferente a los biomarcadores

Expresión alta de TROP2[1]

- **Adenocarcinoma del CPNM: 64 %**
- **Carcinoma de células escamosas del CPNM: 75 %**

Ensayo IMMU-132-01: Sin preselección para la expresión de TROP[2]
(N=54)



No hay correlación entre los resultados de los pacientes y la expresión de TROP2 [2]

La utilidad de TROP2 como biomarcador para la selección de pacientes para el tratamiento con sacituzumab govitecan es dudosa debido a la **alta expresión de TROP2 en la mayoría de los tipos de cáncer epiteliales**[2]

*TBC se define como la respuesta parcial más enfermedad estable ≥4 meses.
ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; TBC, tasa de beneficio clínico; TRO, tasa de respuesta objetiva; TROP2, antígeno de la superficie celular del trofoblasto.

1. Parisi C, et al. *Cancer Treat Rev*. 2023;118:102572; 2. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–97.

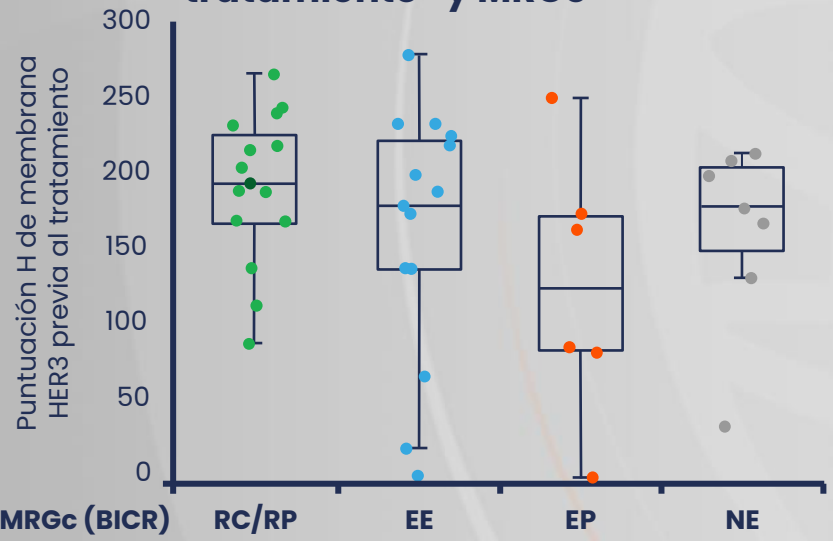
touch™ ONCOLOGY

Refinar la selección de pacientes para los ADC

Patritumab deruxtecan: Un enfoque indiferente a los biomarcadores

U31402-A-U102, un estudio de fase I de aumento y expansión de la dosis[1]

Puntuación H de membrana HER3 previa al tratamiento* y MRGc[1]



MRGc (BICR)	RC/RP	EE	EP	NE
Pacientes evaluables con biomarcadores, n	15	15	6	7
Puntuación H, mediana (rango)	195 (92–268)	180 (4–280)	126,5 (2–251)	180 (36–215)

- Todas las muestras de tumores demostraron una expresión de HER3[1]
- Respuestas confirmadas observadas en una amplia gama de puntuaciones H de membrana HER3 tumorales al inicio del tratamiento[1]

- Los datos de la fase II mostraron eficacia independiente de la expresión de HER3 y en diversos mecanismos de resistencia a TKI de EGFR[2]

Figura reproducida con autorización de Jänne PA, et al. *Cancer Discov.* 2022;12:1598.
*La expresión de la membrana de HER3 se evaluó mediante inmunohistoquímica en muestras de tumores previas al tratamiento.[1]
ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; BICR, revisión central independiente ciega; EE, enfermedad estable; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; EP, enfermedad progresiva, HER3, receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico humano; MRGc, mejor respuesta global confirmada; NE, no evaluable; RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; TKI, inhibidor de la tirosina cinasa.

1. Jänne PA, et al. *Cancer Discov*. 2022;12:1598; 2. Yu HA, et al. *Future Oncol.* 2023;19:1319–29.

touch™ ONCOLOGY

Refinar la selección de pacientes para los ADC

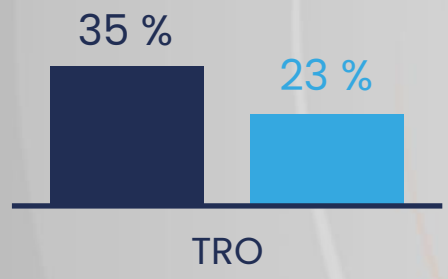
Otros ADC dirigidos: Evidencias de un enfoque con biomarcadores

c-Met

CEACAM5

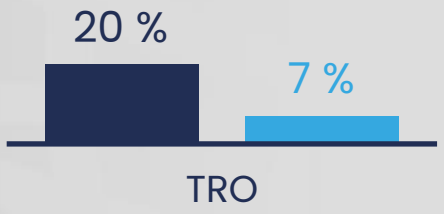
Telisotuzumab vedotin[1,2]
1,9 mg/kg

● c-Met alto ● c-Met intermedio
(No se informa del número de pacientes)



Tusamitamab ravtansine[3]
100 mg/m²

● Expresión alta de CEACAM5 (n=64)
● Expresión moderada de CEACAM5 (n=28)



Las evidencias muestran un mayor beneficio clínico con telisotuzumab vedotin y tusamitamab ravtansine en pacientes con expresión alta de c-Met y CEACAM5, respectivamente, que aquellos con expresión moderada,[1–3], lo que indica la selección de pacientes mediante un enfoque con biomarcadores

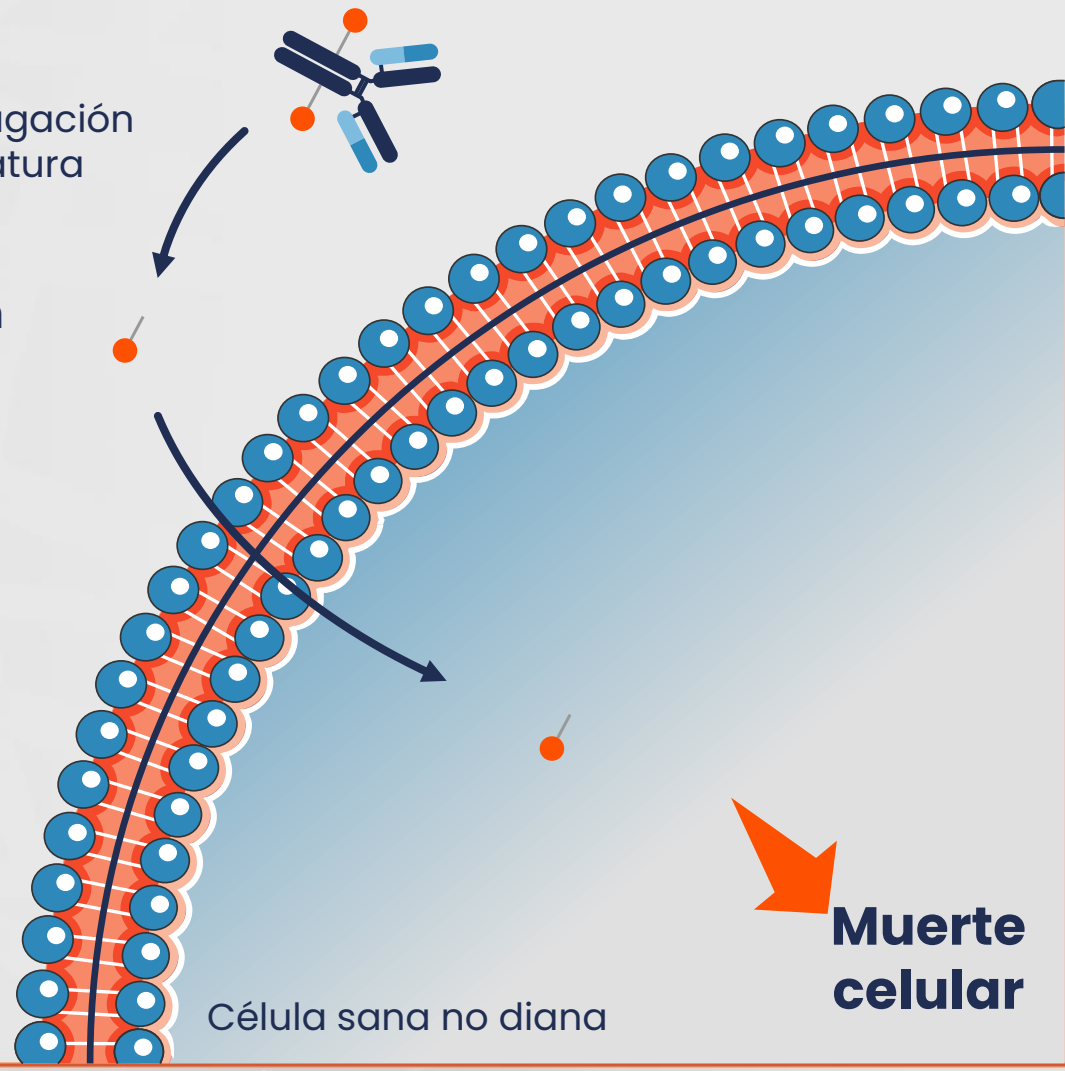
Expresión de c-Met y CEACAM5 evaluada mediante inmunohistoquímica.[2,3]
ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CEACAM5, molécula 5 de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario; c-Met, factor de transición epitelio-mesénquima; TRO, tasa de respuesta objetiva.

1. Datos en archivo. Noviembre de 2023. Disponible en: https://bit.ly/3RILwWo (último acceso el 8 de diciembre de 2023); 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 3. Gazzah A, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:9505.

touch™ ONCOLOGY

Mecanismos de toxicidad de los ADC

Los mecanismos colaterales originados por la carga activa provocan la mayoría de las toxicidades de los ADC



Las cargas activas en el líquido extracelular pueden entrar en las células normales mediante **difusión pasiva**

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.
Nguyen TD, et al. *Cancers (Basel)*. 2023;15:713.

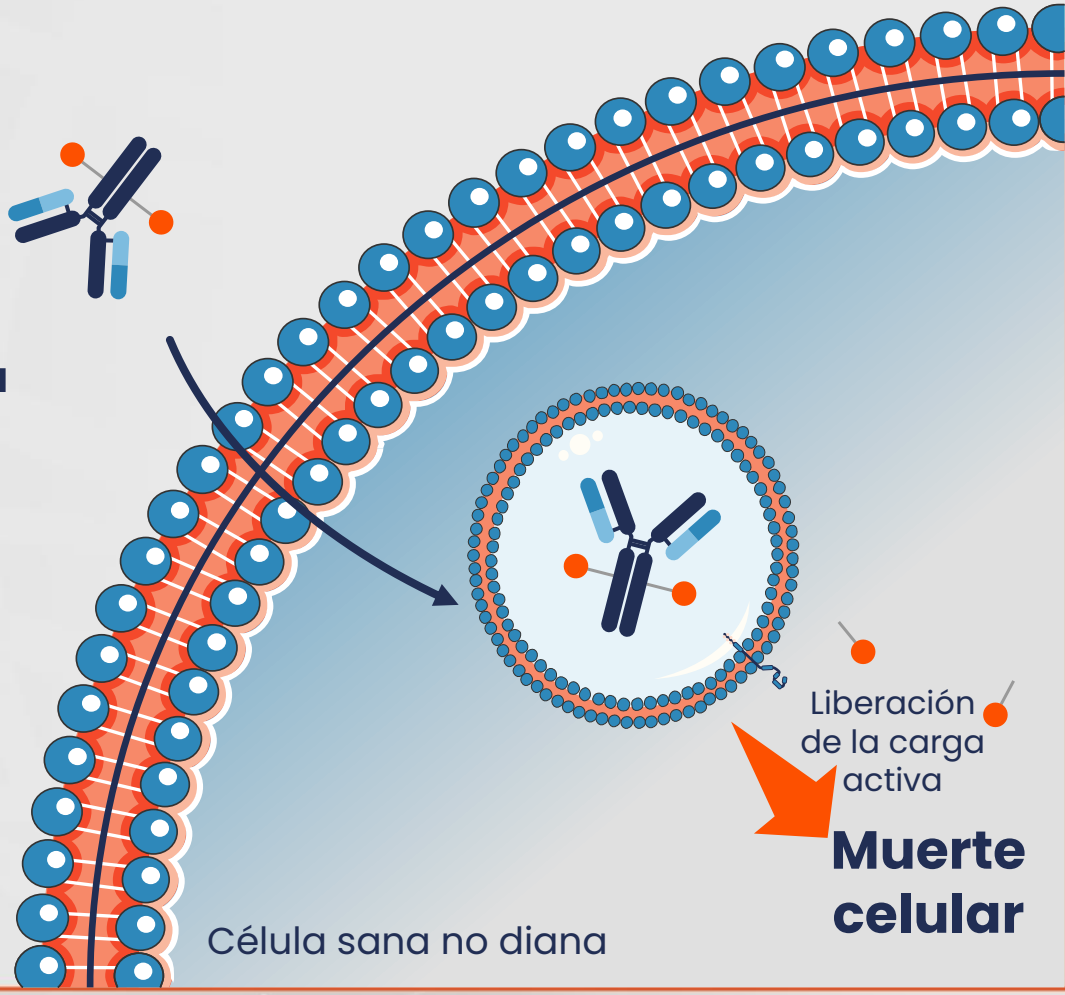
touch™ ONCOLOGY

Mecanismos de toxicidad de los ADC

Los mecanismos colaterales originados por la carga activa provocan la mayoría de las toxicidades de los ADC

2 **Endocitosis no específica**

La endocitosis no específica de un ADC intacto también puede contribuir a **la entrega de la carga activa fuera del sitio**

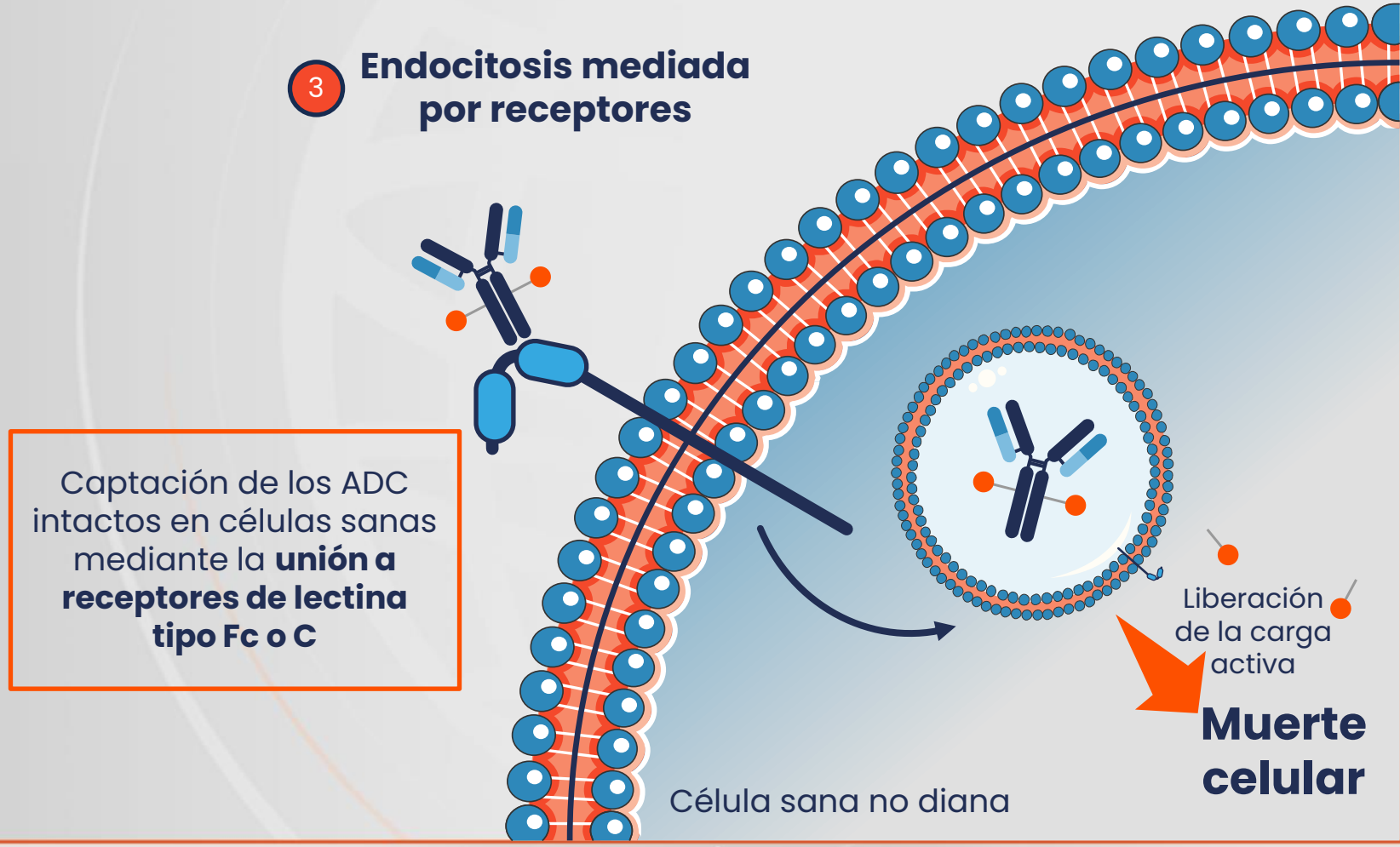


ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.
Nguyen TD, et al. *Cancers (Basel)*. 2023;15:713.

touch™ ONCOLOGY

Mecanismos de toxicidad de los ADC

Los mecanismos colaterales originados por la carga activa provocan la mayoría de las toxicidades de los ADC

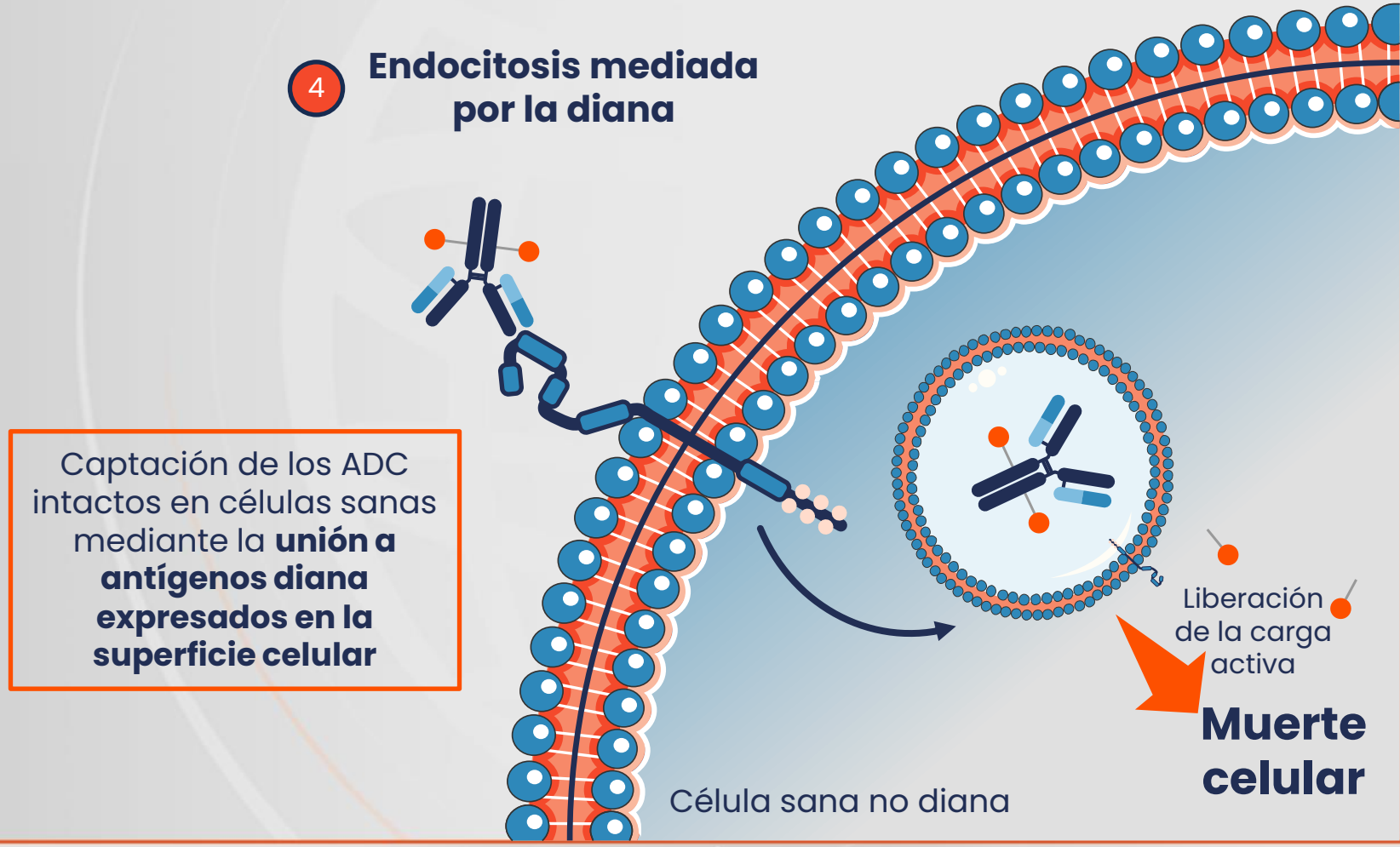


ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.
Nguyen TD, et al. *Cancers (Basel)*. 2023;15:713.

touch™ ONCOLOGY

Mecanismos de toxicidad de los ADC

La union de los ADC a los antígenos diana expresados en tejidos sanos también podría provocar toxicidades considerables

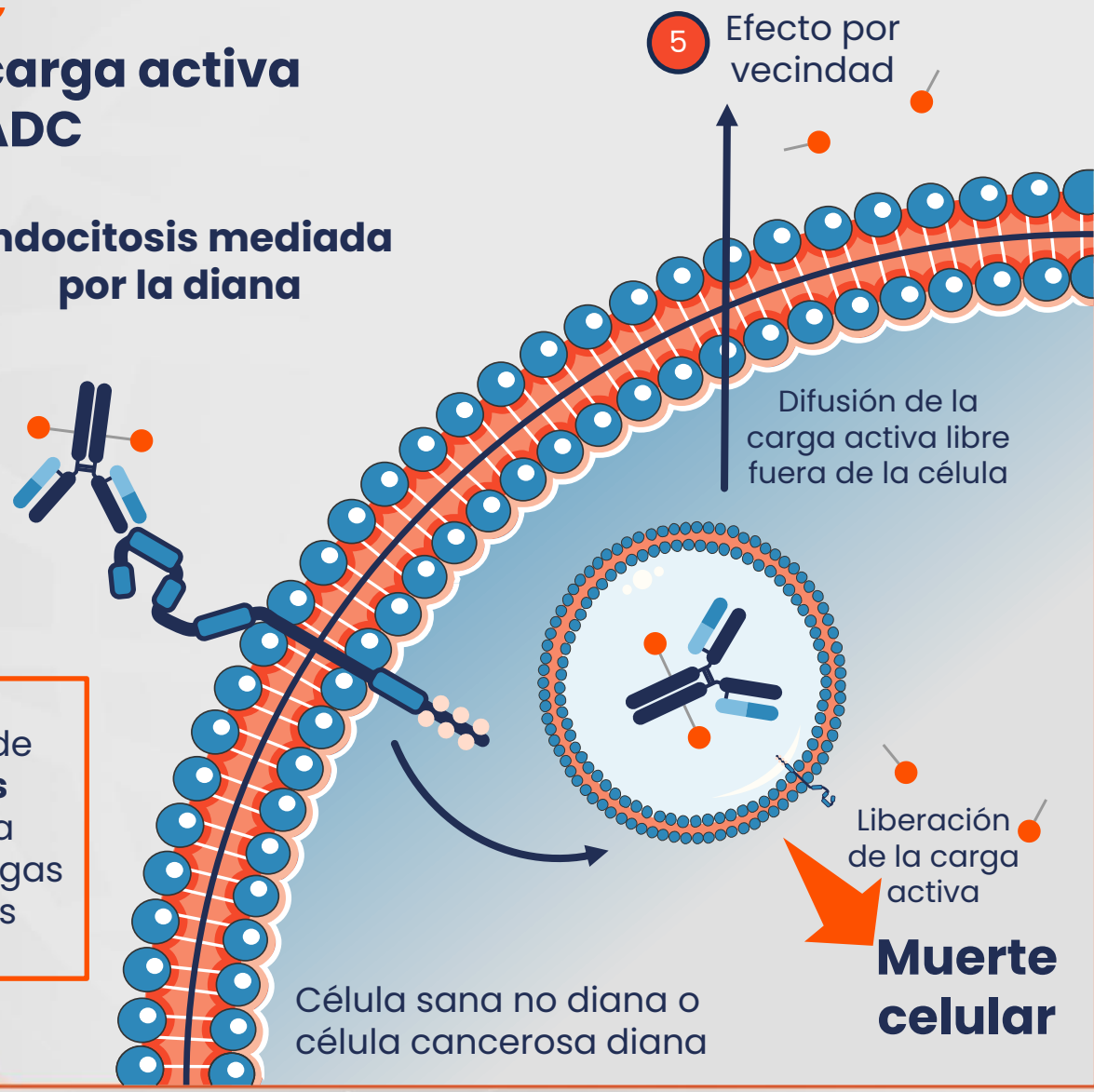


ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.
Nguyen TD, et al. *Cancers (Basel)*. 2023;15:713.

touch™ ONCOLOGY

Mecanismos de toxicidad de los ADC

Los mecanismos colaterales originados por la carga activa provocan la mayoría de las toxicidades de los ADC



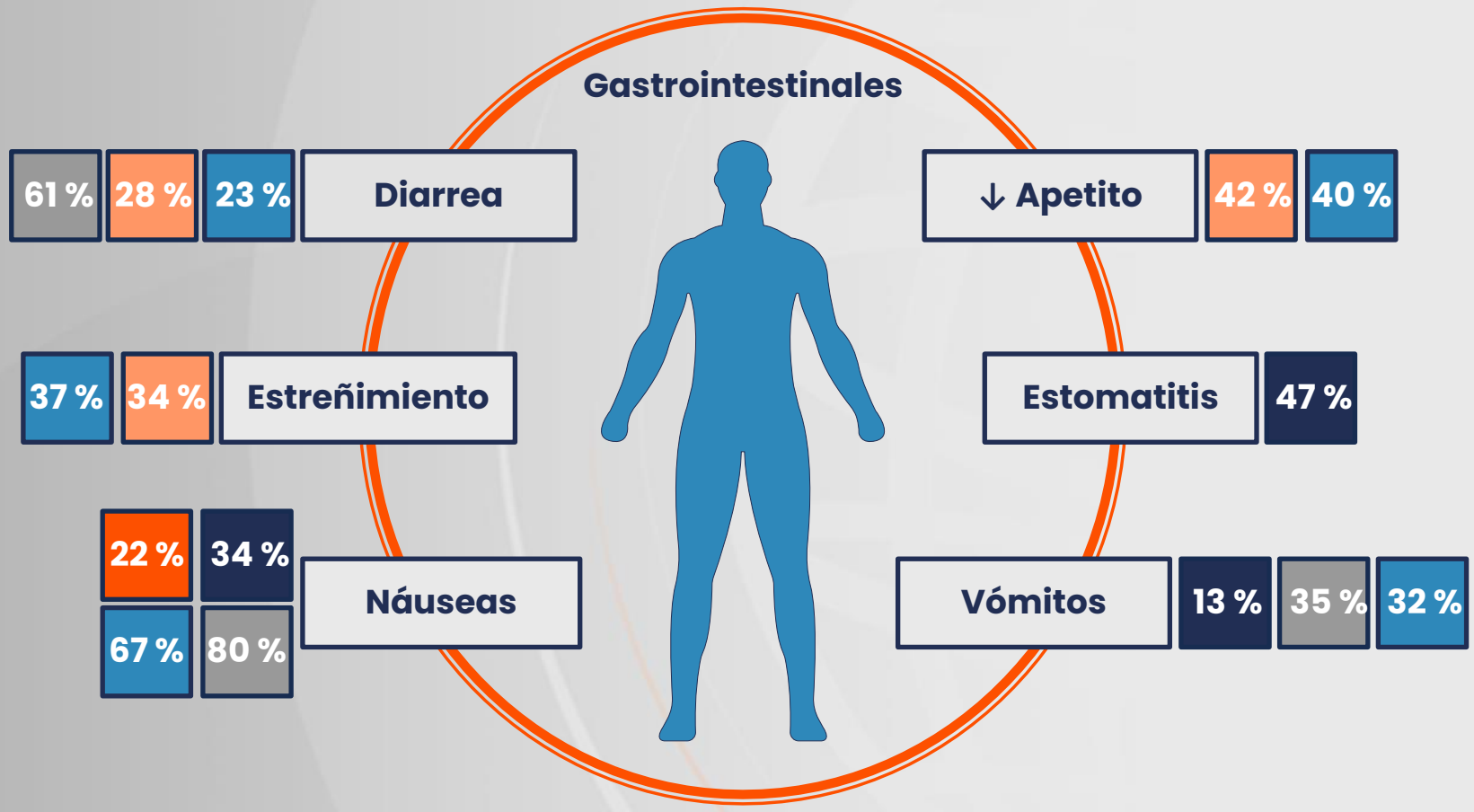
El **efecto por vecindad** puede **exacerbar las toxicidades** colaterales a través de una mayor distribución de las cargas activas en tejidos normales

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.
Nguyen TD, et al. *Cancers (Basel)*. 2023;15:713.

touch™ ONCOLOGY

Acontecimientos adversos habituales notificados con los ADC

AA más habituales de cualquier grado



● Sacituzumab govitecan* (N=54)[1]
● Telisotuzumab vedotin (N=122)[2]
● Trastuzumab deruxtecan†‡ (n=101)[3]
● Patritumab deruxtecan‡ (n=225)[4]
● Datopotamab deruxtecan§ (n=297)[5]

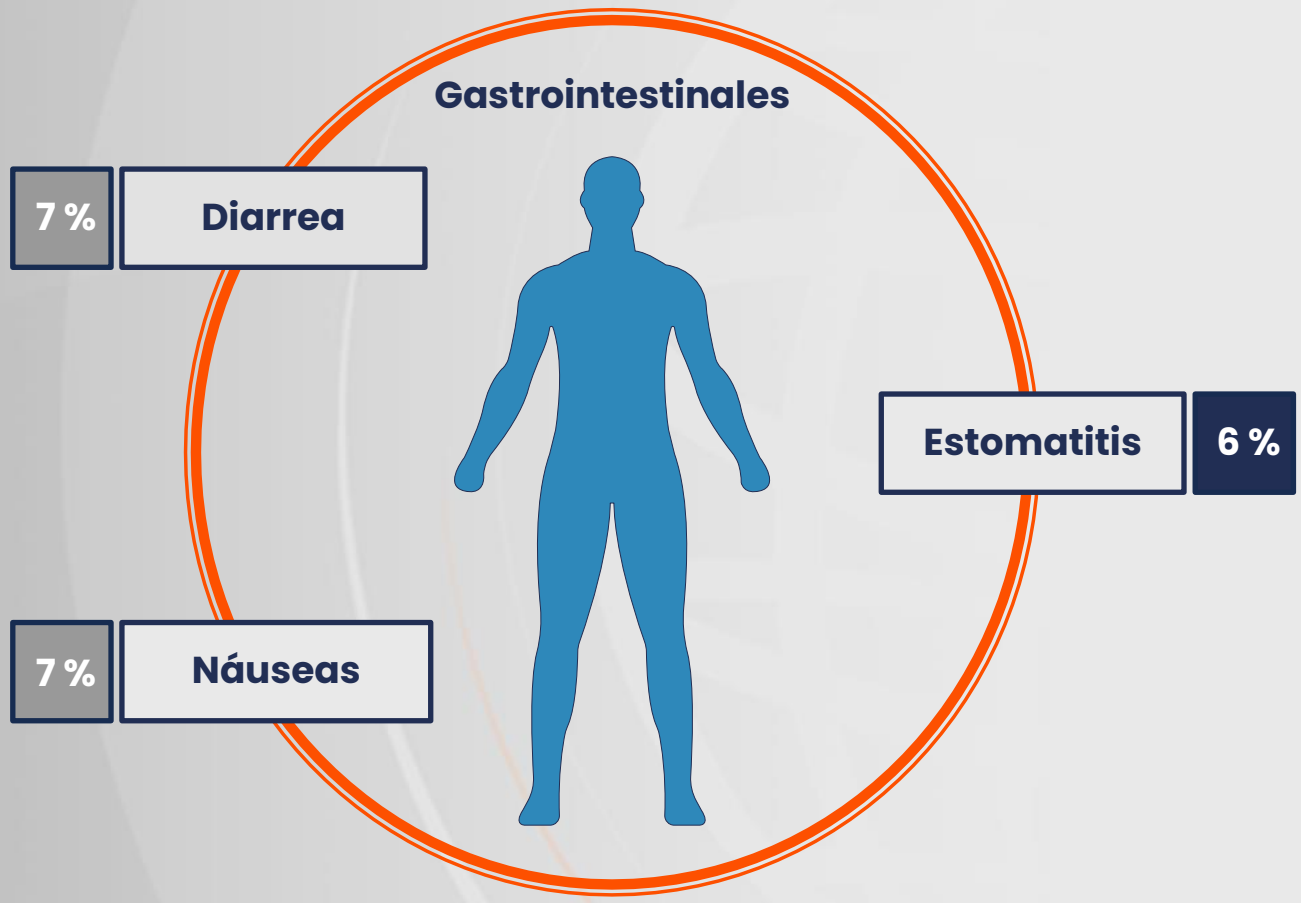
No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.
*AA independientemente de la causalidad. †Los acontecimientos adversos de trastuzumab deruxtecan son para la dosis de 5,4 mg/kg una vez cada 3 semanas. ‡AA durante el tratamiento.
§AA relacionados con el fármaco.
AA, acontecimiento adverso; ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

1. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–7; 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 3. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852–63; 4. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476; 5. Ahn MJ, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2023, Madrid, España. 20-24 de octubre de 2023. Presentación LBA12.

touch™ ONCOLOGY

Acontecimientos adversos habituales informados con los ADC

AA de grado ≥3 con >5 % de incidencia



Sacituzumab govitecan*	Telisotuzumab vedotin	Trastuzumab deruxtecan†‡	Patritumab deruxtecan‡	Datopotamab deruxtecan§
(N=54)[1]	(N=122)[2]	(n=101)[3]	(n=225)[4]	(n=297)[5]

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

*AA independientemente de la causalidad. †Los acontecimientos adversos de trastuzumab deruxtecan son para la dosis de 5,4 mg/kg una vez cada 3 semanas. ‡AA durante el tratamiento. §AA relacionados con el fármaco.

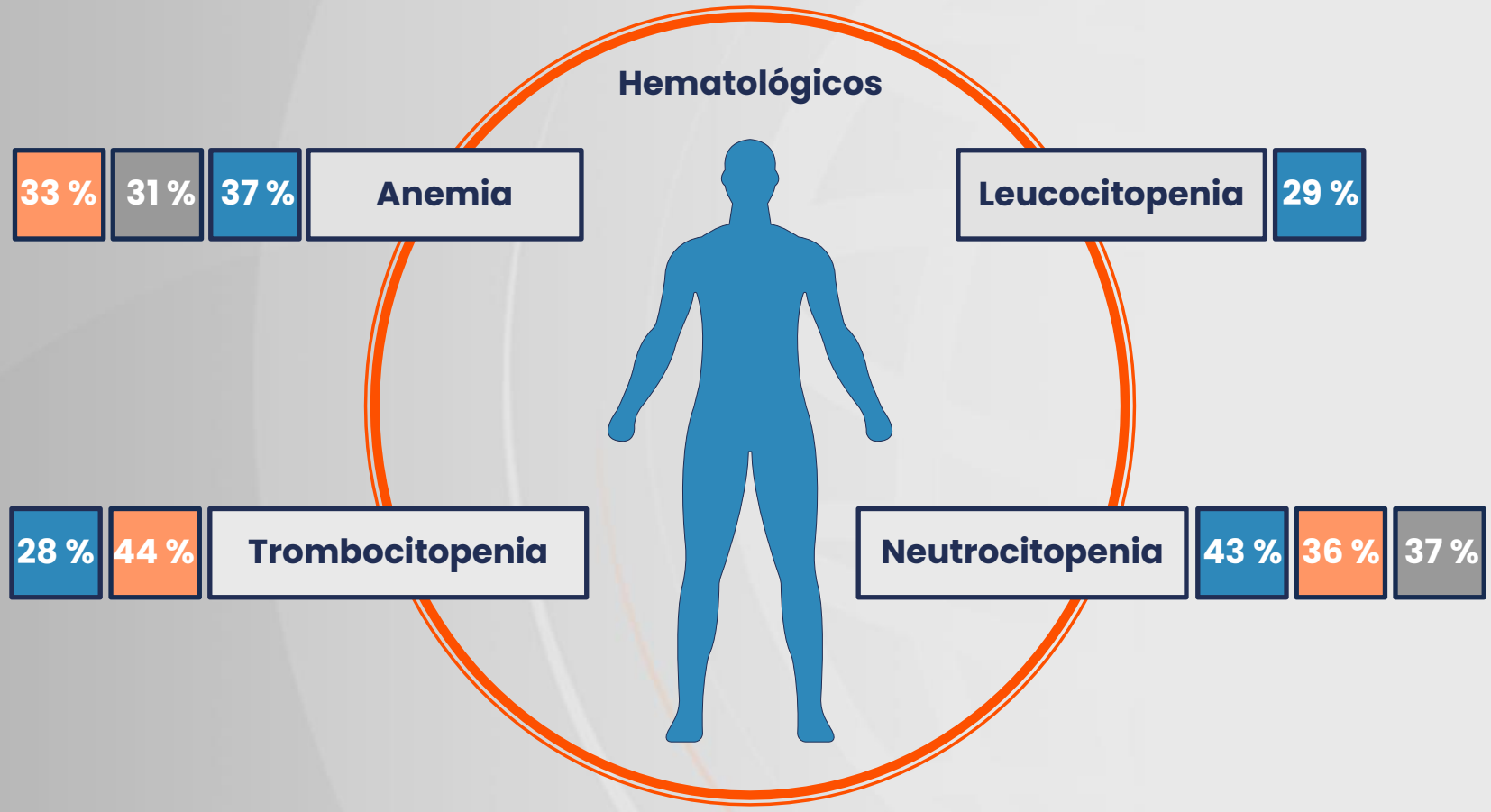
AA, acontecimiento adverso; ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

1. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–7; 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 3. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852–63; 4. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476; 5. Ahn MJ, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2023, Madrid, España. 20-24 de octubre de 2023. Presentación LBA12.

touch™ ONCOLOGY

Acontecimientos adversos habituales notificados con los ADC

AA más habituales de cualquier grado



Sacituzumab govitecan* (N=54)[1]	Telisotuzumab vedotin (N=122)[2]	Trastuzumab deruxtecan†‡ (n=101)[3]	Patritumab deruxtecan‡ (n=225)[4]	Datopotamab deruxtecan§ (n=297)[5]

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

*AA independientemente de la causalidad. †Los acontecimientos adversos de trastuzumab deruxtecan son para la dosis de 5,4 mg/kg una vez cada 3 semanas. ‡AA durante el tratamiento. §AA relacionados con el fármaco.

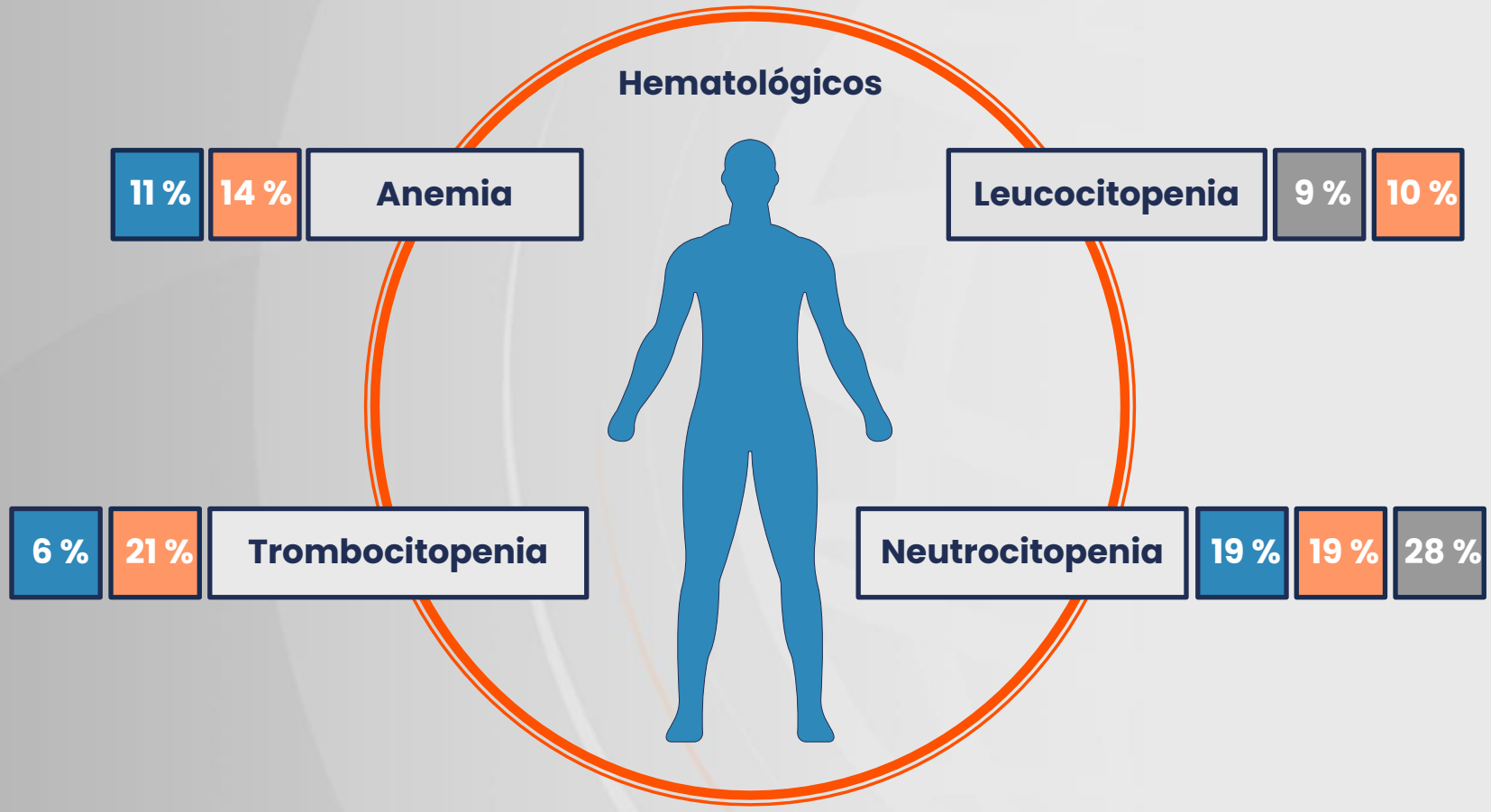
AA, acontecimiento adverso; ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

1. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–7; 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 3. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852–63; 4. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476; 5. Ahn MJ, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2023, Madrid, España. 20-24 de octubre de 2023. Presentación LBA12.

touch™ ONCOLOGY

Acontecimientos adversos habituales notificados con los ADC

AA de grado ≥3 con >5 % de incidencia



Sacituzumab govitecan*	Telisotuzumab vedotin	Trastuzumab deruxtecan†‡	Patritumab deruxtecan‡	Datopotamab deruxtecan§
(N=54)[1]	(N=122)[2]	(n=101)[3]	(n=225)[4]	(n=297)[5]

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

*AA independientemente de la causalidad. †Los acontecimientos adversos de trastuzumab deruxtecan son para la dosis de 5,4 mg/kg una vez cada 3 semanas. ‡AA durante el tratamiento. §AA relacionados con el fármaco.

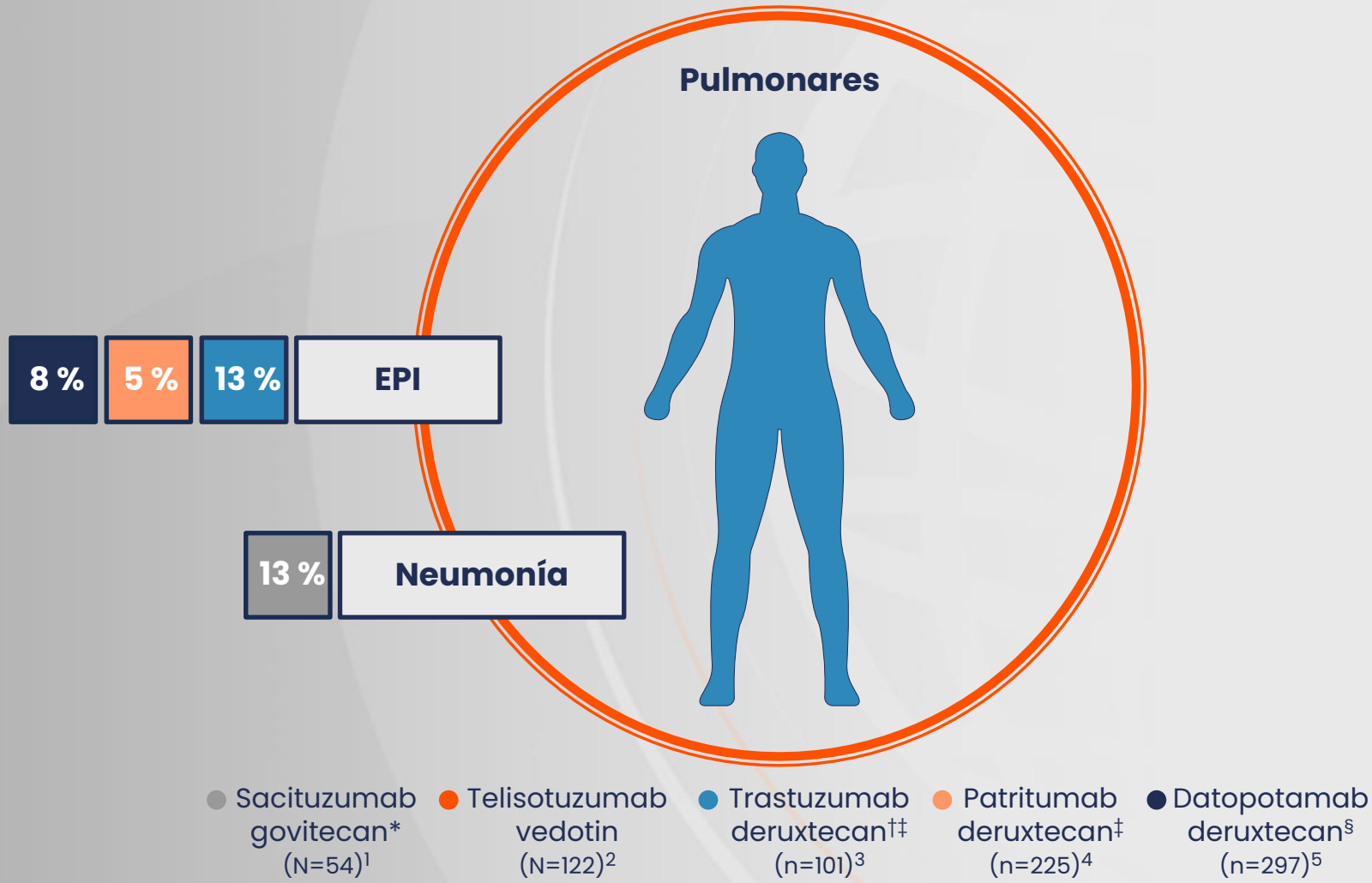
AA, acontecimiento adverso; ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

1. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–7; 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 3. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852–63; 4. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476; 5. Ahn MJ, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2023, Madrid, España. 20-24 de octubre de 2023. Presentación LBA12.

touch™ ONCOLOGY

Acontecimientos adversos habituales notificados con los ADC

AA más habituales de cualquier grado



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

*AA independientemente de la causalidad. †Los acontecimientos adversos de trastuzumab deruxtecan son para la dosis de 5,4 mg/kg una vez cada 3 semanas. ‡AA durante el tratamiento. §AA relacionados con el fármaco.

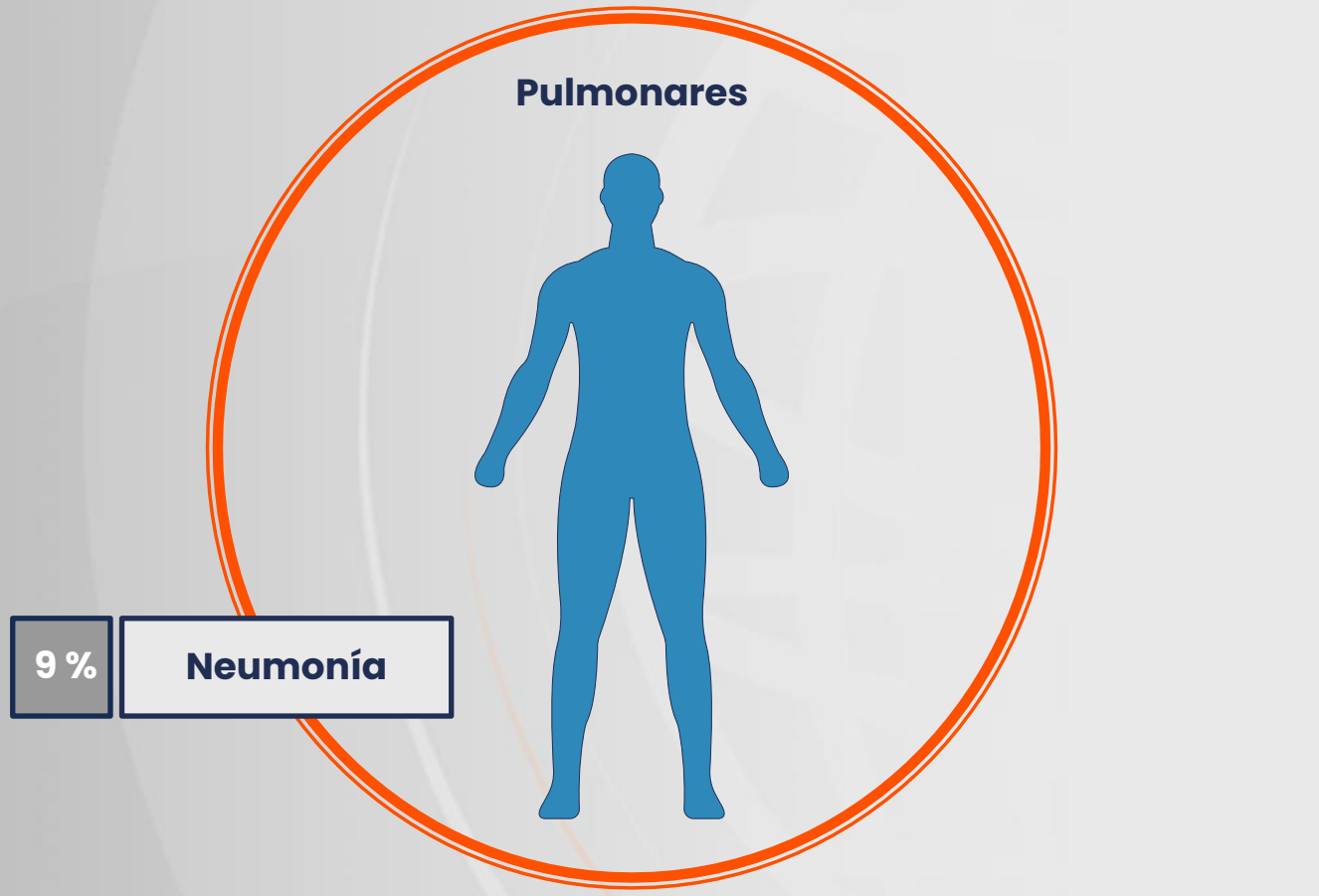
AA, acontecimiento adverso; ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

1. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–7; 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 3. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852–63; 4. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476; 5. Ahn MJ, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2023, Madrid, España. 20-24 de octubre de 2023. Presentación LBA12.

touch™ ONCOLOGY

Acontecimientos adversos habituales notificados con los ADC

AA de grado ≥3 con >5 % de incidencia



Sacituzumab govitecan*	Telisotuzumab vedotin	Trastuzumab deruxtecan†‡	Patritumab deruxtecan‡	Datopotamab deruxtecan§
(N=54)[1]	(N=122)[2]	(n=101)[3]	(n=225)[4]	(n=297)[5]

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

*AA independientemente de la causalidad. †Los acontecimientos adversos de trastuzumab deruxtecan son para la dosis de 5,4 mg/kg una vez cada 3 semanas. ‡AA durante el tratamiento. §AA relacionados con el fármaco.

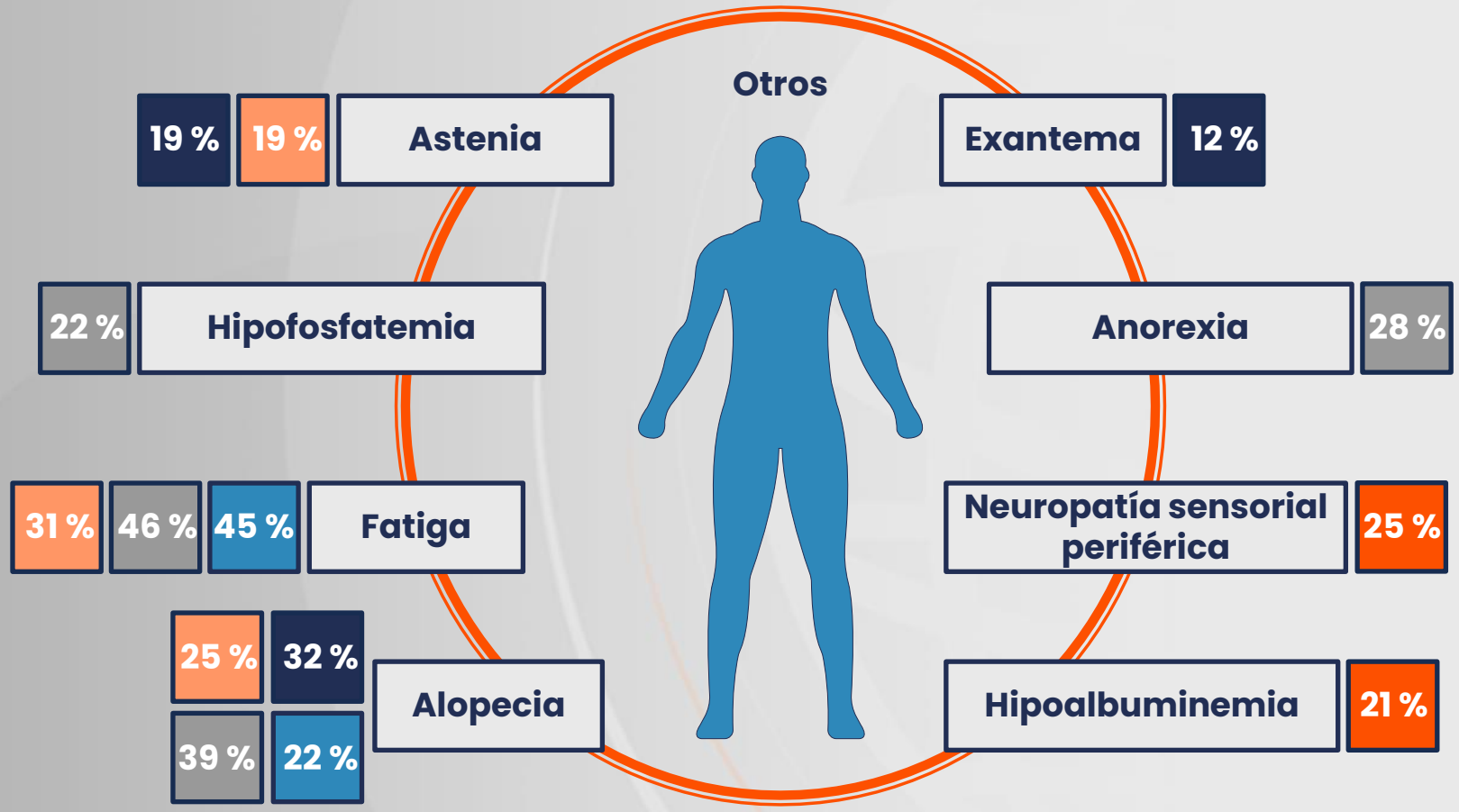
AA, acontecimiento adverso; ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

1. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–7; 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 3. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852–63; 4. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476; 5. Ahn MJ, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2023, Madrid, España. 20-24 de octubre de 2023. Presentación LBA12.

touch™ ONCOLOGY

Acontecimientos adversos habituales notificados con los ADC

AA más habituales de cualquier grado



● Sacituzumab govitecan* (N=54)[1]
● Telisotuzumab vedotin (N=122)[2]
● Trastuzumab deruxtecan†‡ (n=101)[3]
● Patritumab deruxtecan‡ (n=225)[4]
● Datopotamab deruxtecan§ (n=297)[5]

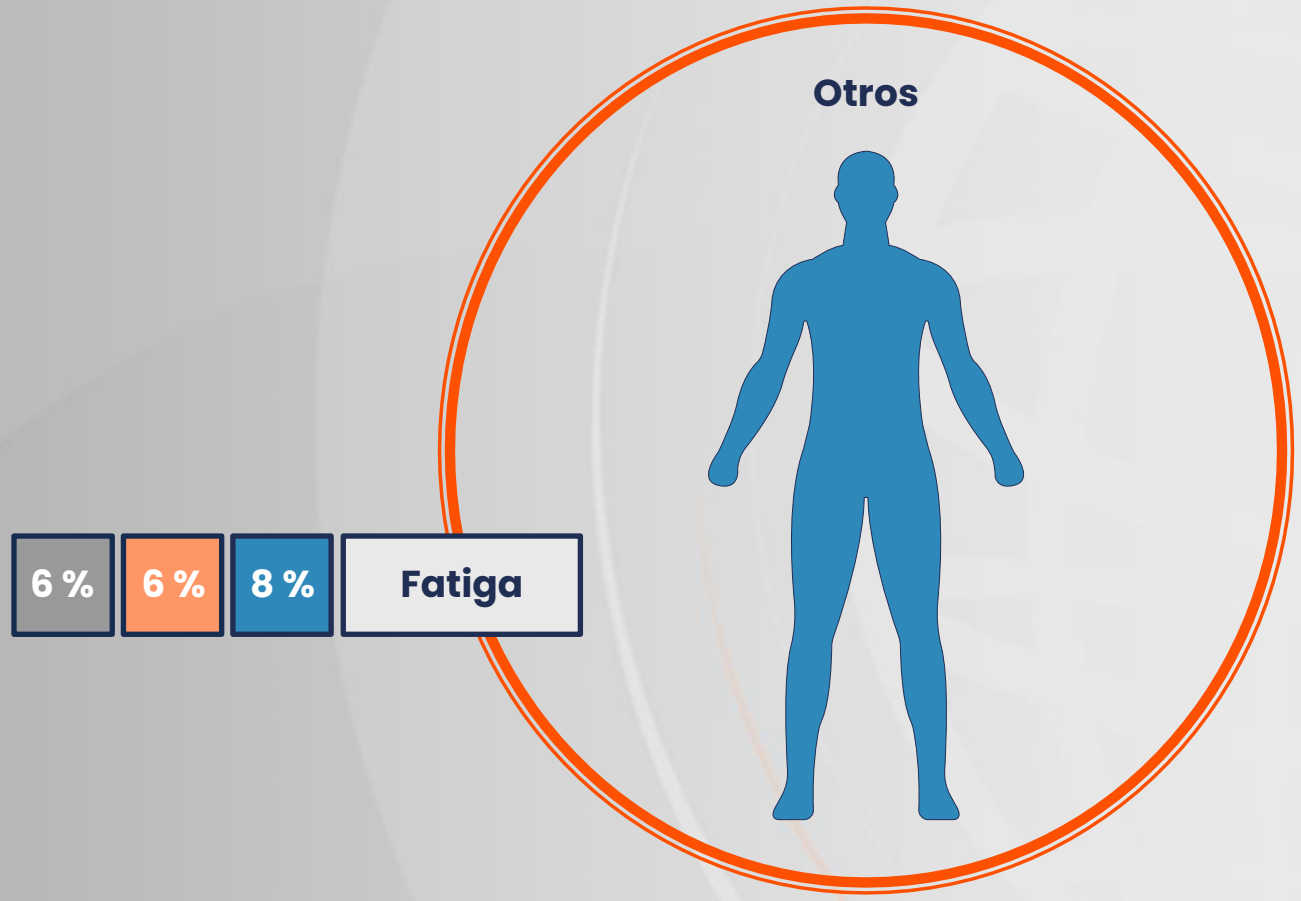
No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.
*AA independientemente de la causalidad. †Los acontecimientos adversos de trastuzumab deruxtecan son para la dosis de 5,4 mg/kg una vez cada 3 semanas. ‡AA durante el tratamiento.
§AA relacionados con el fármaco.
AA, acontecimiento adverso; ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

1. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–7; 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 3. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852–63; 4. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476; 5. Ahn MJ, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2023, Madrid, España. 20-24 de octubre de 2023. Presentación LBA12.

touch™ ONCOLOGY

Acontecimientos adversos habituales notificados con los ADC

AA de grado ≥3 con >5 % de incidencia



Sacituzumab govitecan*	Telisotuzumab vedotin	Trastuzumab deruxtecan†‡	Patritumab deruxtecan‡	Datopotamab deruxtecan§
(N=54)[1]	(N=122)[2]	(n=101)[3]	(n=225)[4]	(n=297)[5]

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

*AA independientemente de la causalidad. †Los acontecimientos adversos de trastuzumab deruxtecan son para la dosis de 5,4 mg/kg una vez cada 3 semanas. ‡AA durante el tratamiento. §AA relacionados con el fármaco.

AA, acontecimiento adverso; ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

1. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–7; 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 3. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852–63; 4. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476; 5. Ahn MJ, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2023, Madrid, España. 20-24 de octubre de 2023. Presentación LBA12.

touch™ ONCOLOGY

Posibles efectos de clase independientemente del antígeno diana

Auristatina

MMAE; vedotina[1,2]
Anemia; neutrocitopenia; neuropatía periférica, toxicidad cutánea

MMAF; mafodotina[1,2]
Toxicidad ocular, trombocitopenia, toxicidad hepática.

Maitansinoide

DM1; emtansina[1,2]
Trombocitopenia; toxicidad hepática[1,2]

DM4; soravtansina[2]
Toxicidad ocular, neutrocitopenia, anemia, neuropatía periférica[2]

Camptotecina

Deruxtecan[1,2]
Toxicidad pulmonar[1,2]

Govitecan[2]
Neutrocitopenia; diarrea[2]

Las toxicidades no siempre son predecibles
Dos ADC con la misma carga activa, conector y DAR similares pueden tener diferentes perfiles de toxicidad, y dos ADC con diferentes cargas activas pueden causar la misma toxicidad[1]

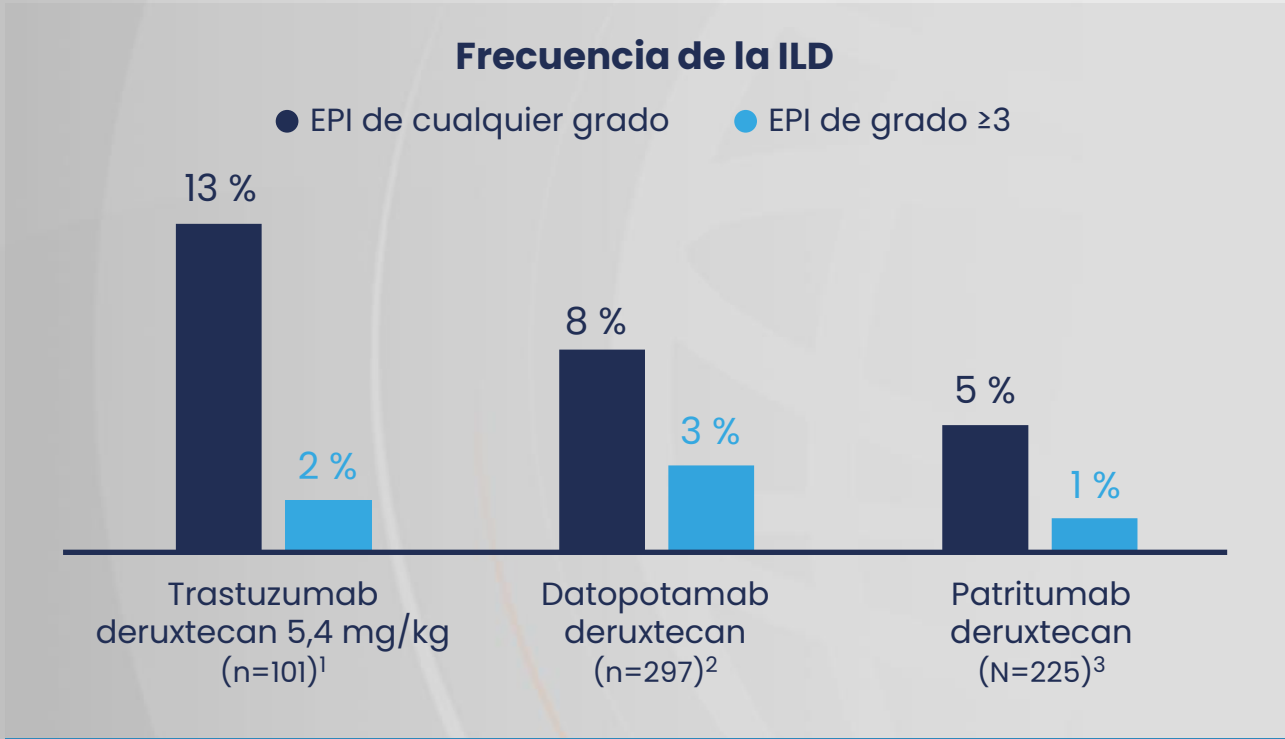
ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; DAR: relación fármaco-anticuerpo; DM1, mertansina; DM4, ravtansine; MMAE,monometil auristatina E; MMAF, monometil auristatina F.

1. Coleman N, et al. *NPJ Precis Oncol.* 2023;7:5; 2. Nguyen TD, et al. *Cancers (Basel)*. 2023;15:713.

touch™ ONCOLOGY

EPI asociada a ADC

Acontecimientos notificados en ensayos de fase II/III



Es necesario considerar los perfiles de toxicidad de los ADC, junto con el uso de estrategias para minimizar el riesgo y las repercusiones de la EPI[4]

No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.
ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; EPI, enfermedad pulmonar intersticial.

1. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852–63; 2. Ahn MJ, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2023, Madrid, España. 20–24 de octubre de 2023. Presentación LBA12; 3. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476; 4. Coleman N, et al. *NPJ Precis Oncol.* 2023;7:5.

touch™ ONCOLOGY

Pasos para minimizar el riesgo y las repercusiones de la EPI

Cribado

- Selección rigurosa de los pacientes
- El cribado continúa durante el tratamiento
- Evaluaciones clínicas periódicas para excluir signos/síntomas de EPI

Exploración

- Exploraciones radiológicas fundamentales para el diagnóstico
- Preferencia por el TAC de alta resolución de tórax
- Exploración inicial + repetir exploraciones cada 6–12 semanas

Sinergia

- Trabajo en equipo para minimizar el riesgo de EPI
- Educar a los pacientes y al equipo de atención
- Tratamiento multidisciplinar cuando se tienen sospechas de EPI

Suspensión temporal

- ADC interrumpido si se tienen sospechas de EPI
- Reiniciar solo en caso de EPI asintomática que se resuelva por completo

Corticoides

- Las dosis de corticoides se deben adaptar al grado de toxicidad

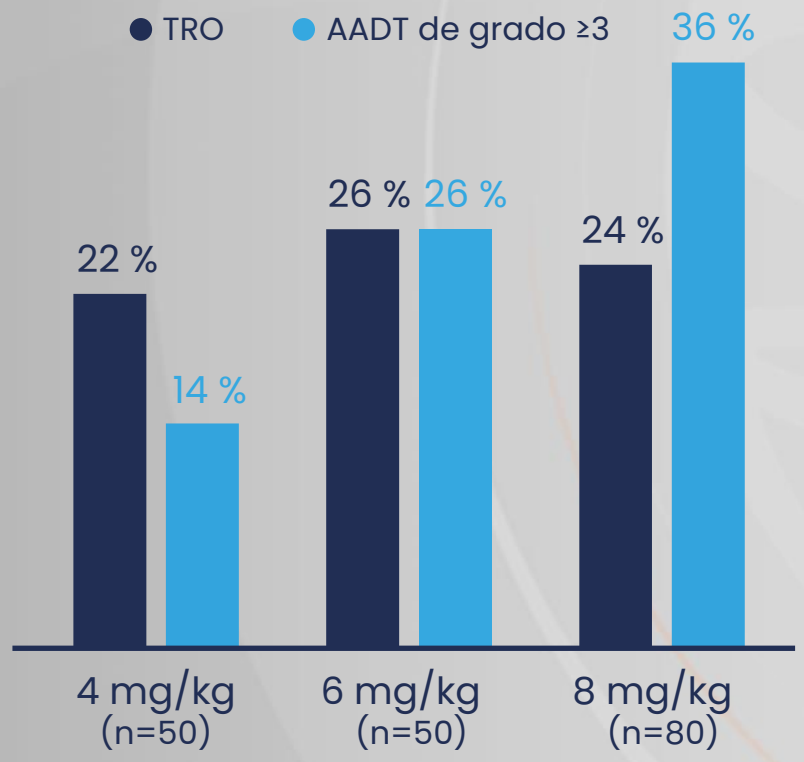
ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; EPI, enfermedad pulmonar intersticial; TAC, tomografía computarizada.
Tarantino P, Tolaney SM. *JCO Oncol Pract.* 2023;19:526–7.

touch™ ONCOLOGY

Estrategias de optimización de la dosis

Equilibrar la eficacia con la seguridad y la calidad de vida

Tasas de respuesta frente a la incidencia de AADT con dosis variables de trastuzumab deruxtecan (TROPION-PanTumour01)



- **AADT asociados a la suspensión definitiva:**
  4 mg/kg = 16 %
  6 mg/kg = 14 %
  8 mg/kg = 24 %
- **AADT asociados a la reducción de dosis:**
  4 mg/kg = 2 %
  6 mg/kg = 10 %
  8 mg/kg = 28 %

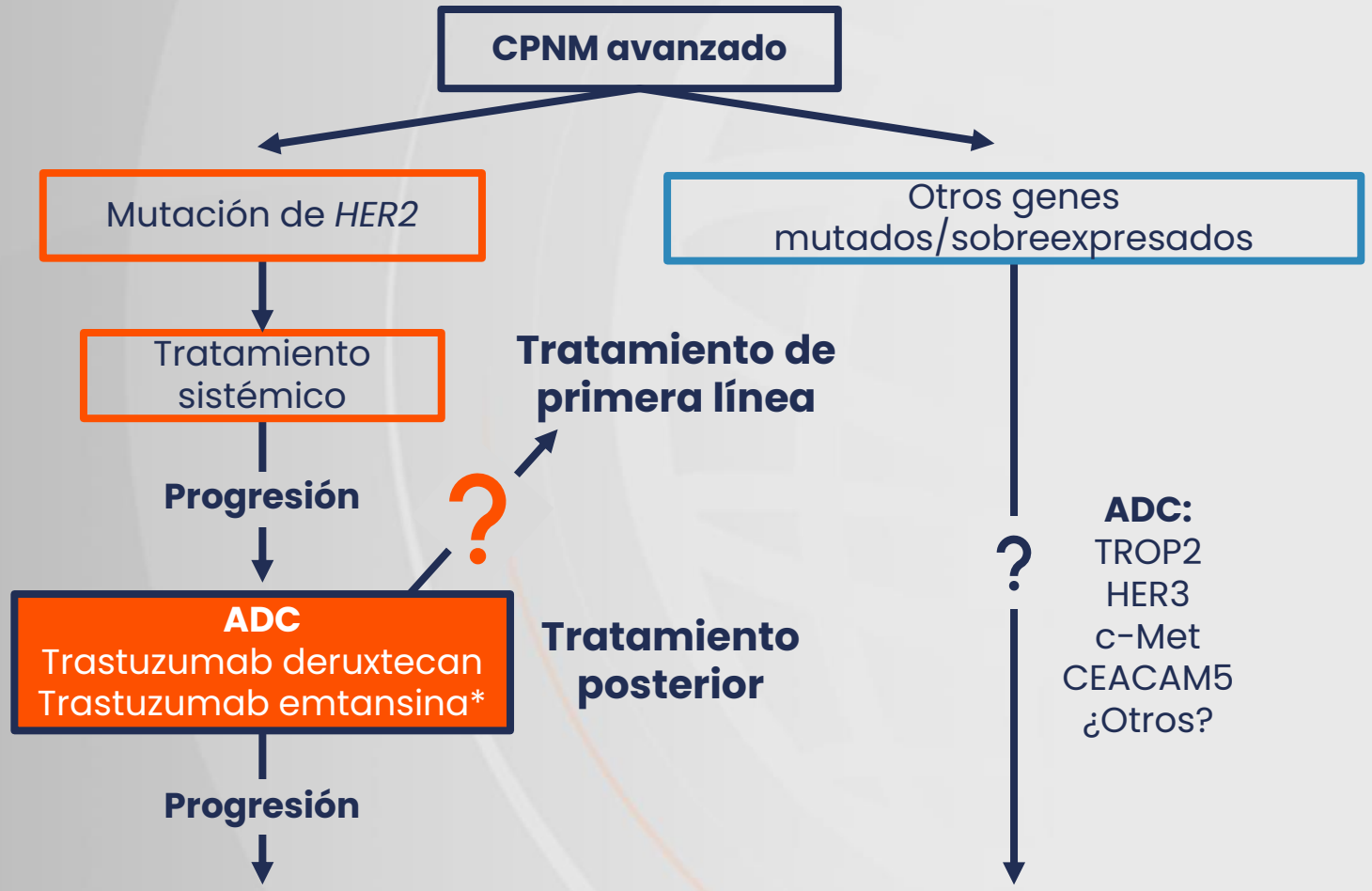
Se ha determinado que la dosis de 6 mg/kg muestra la relación óptima de riesgo-beneficio

AADT, acontecimiento adverso durante el tratamiento; TRO, tasa de respuesta objetiva.
Shimizu T, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4678–87.

touch™ ONCOLOGY

Consideraciones futuras para los ADC en el CPNM

Algoritmo de tratamiento de NCCN para el CPNM



*Recomendado por la NCCN pero no aprobado por la FDA.
ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CEACAM5, molécula 5 de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario; c-Met, factor de transición epitelio-mesénquima; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; FDA, Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.; HER2/3, receptor 2/3 del factor de crecimiento epidérmico humano; NCCN, National Comprehensive Cancer Network®; TROP2, antígeno de la superficie celular del trofoblasto.
NCCN. Non-small cell lung cancer. V5.2023. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (último acceso el 28 de noviembre de 2023).

touch™ ONCOLOGY

Consideraciones futuras para los ADC en el CPNM

Tratamientos de primera línea

Ensayo / Fase	Grupos de tratamiento	Población de pacientes	Criterio principal de valoración
TROPION-Lung04 NCT04612751 Fase I[1]	Datopotomab deruxtecan + inmunoterapia ± carboplatino	CPNM avanzado/metastásico	**TLD**
EVOKE-02 NCT05186974 Fase II[2]	Sacituzumab govitecan + pembrolizumab ± QT-Pt	CPNM avanzado/metastásico	**TRO, TLD**
EVOKE-03 NCT05609968 Fase III[3]	Sacituzumab govitecan + pembrolizumab frente a pembrolizumab	CPNM metastásico con PD-L1 TPS ≥50 %	**SLP, SG**
DESTINY-Lung04 NCT05048797 Fase III[4]	Trastuzumab deruxtecan frente a SoC (QT-Pt + pembrolizumab + pemetrexed)	CPNM no escamoso localmente avanzado/metastásico con mutación de *HER2* en los exones 19 o 20	**SLP**

Se están realizando muchos otros ensayos clínicos de ADC en los tratamientos de primera línea

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; PD-L1, ligando 1 de muerte programada; QT-Pt, quimioterapia basada en platino; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; SoC, tratamiento de referencia; TLD, toxicidad limitante de la dosis; TPS, puntuación de proporción tumoral; TRO, tasa de respuesta objetiva.

1. ClinicalTrials.gov. NCT04612751; 2. ClinicalTrials.gov. NCT05186974; 3. ClinicalTrials.gov. NCT05609968; 4. ClinicalTrials.gov. NCT05048797.
Todos los ensayos clínicos se pueden buscar por número de NCT. Disponible en: https://beta.clinicaltrials.gov/ (último acceso el 28 de noviembre de 2023).

touch™ ONCOLOGY

Resumen

Se pueden seleccionar los ADC p3ara utilizar enfoques guiados por biomarcadores[1,2] y enfoques indiferentes a los biomarcadores,[3,4] dependiendo del ADC

Existen varios mecanismos de absorción de los ADC colaterales que se cree que provocan la mayoría de las toxicidades de los ADC[5]

Las toxicidades no siempre son predecibles: ADC similares pueden tener diferentes perfiles de toxicidad[6]

Los *5 criterios* pueden ayudar a minimizar el riesgo y las repercusiones de la EPI[7]

El papel de los ADC está evolucionando rápidamente en los tratamientos de segunda línea y están en fase de prueba en los tratamientos de primera línea[8–11]

ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; EPI, enfermedad pulmonar intersticial.

1. FDA. FT de Trastuzumab deruxtecan. Disponible en: https://bit.ly/3ONmHYa (último acceso el 27 de noviembre de 2023); 2. EMA. RCP de trastuzumab deruxtecan. Disponible en: https://bit.ly/3MMPBVK (último acceso el 27 de noviembre de 2023); 3. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–97; 4. Jänne PA, et al. *Cancer Discov*. 2022;12:1598; 5. Nguyen TD, et al. *Cancers (Basel)*. 2023;15:713; 6. Coleman N, et al. *NPJ Precis Oncol.* 2023;7:5; 7. Tarantino P, Tolaney SM. *JCO Oncol Pract.* 2023;19:526–7; 8. ClinicalTrials.gov. NCT04612751; 9. ClinicalTrials.gov. NCT05186974; 10. ClinicalTrials.gov. NCT05609968; 11. ClinicalTrials.gov. NCT05048797. Todos los ensayos clínicos se pueden buscar por número de NCT. Disponible en: https://beta.clinicaltrials.gov/ (último acceso el 28 de noviembre de 2023).

touch™ ONCOLOGY