

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



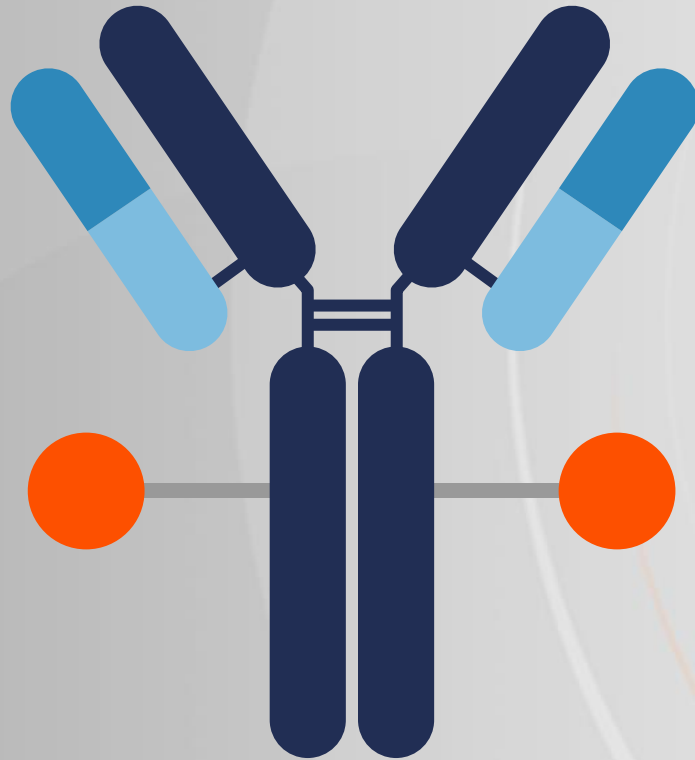
Dra. Rebecca Heist  
Hospital General de Massachusetts  
Boston, MA, EE. UU.

## 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

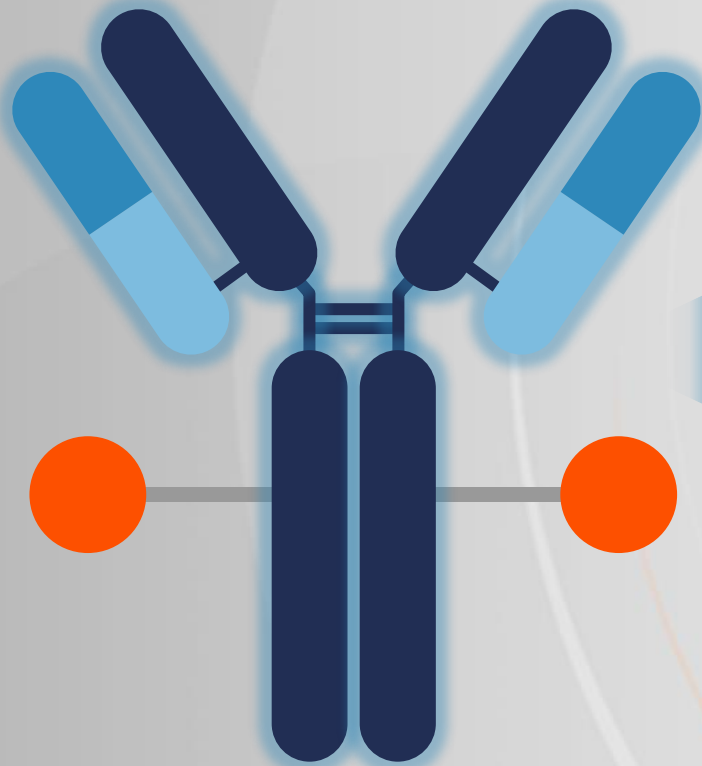
Puente entre el anticuerpo y la carga activa que controla la liberación de la carga activa dentro de las células cancerosas

## Carga activa citotóxica

Ojiva (agente citotóxico) para destruir células cancerosas

# Selección de anticuerpos

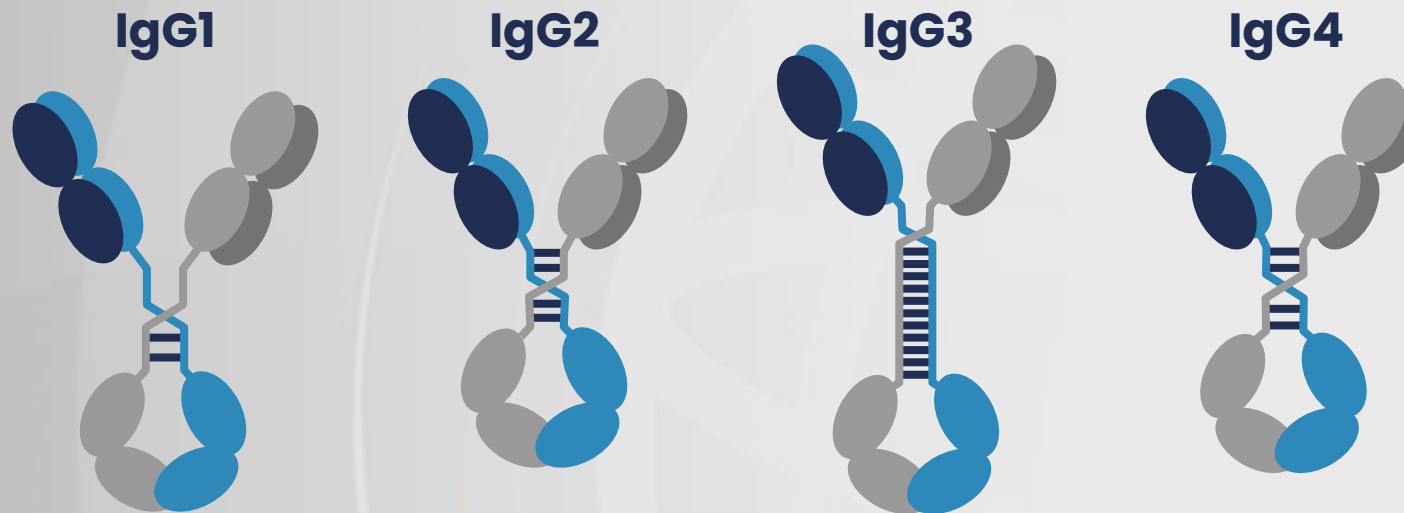
## Características del anticuerpo ideal para un ADC



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

# Selección de anticuerpos

## Clases de anticuerpos



<b>Semivida en suero</b>	21 días	21 días	7 días	21 días
<b>CDC</b>	++	+	+++	-
<b>Avidéz de Fc<math>\gamma</math></b>	+++	+	++++	++

# Selección de anticuerpos

## Clases de anticuerpos



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<sup>1</sup>

Semivida en suero **21 días**

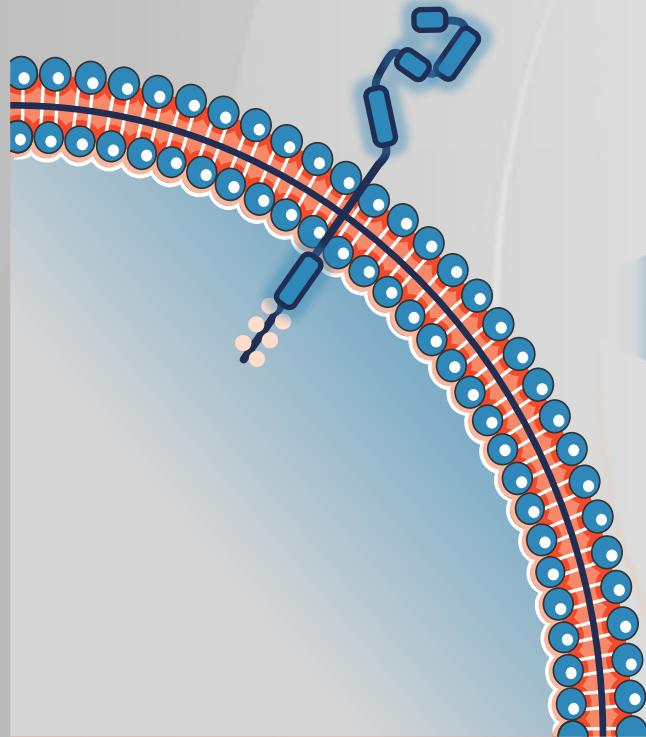
CDC **++**

Avidéz de Fcγ **+++**

Los principales ADC en desarrollo para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado se **basan en la estructura de IgG1**<sup>1-3</sup>

# Selección de la diana del antígeno

## Características de la diana del antígeno ideal para un ADC

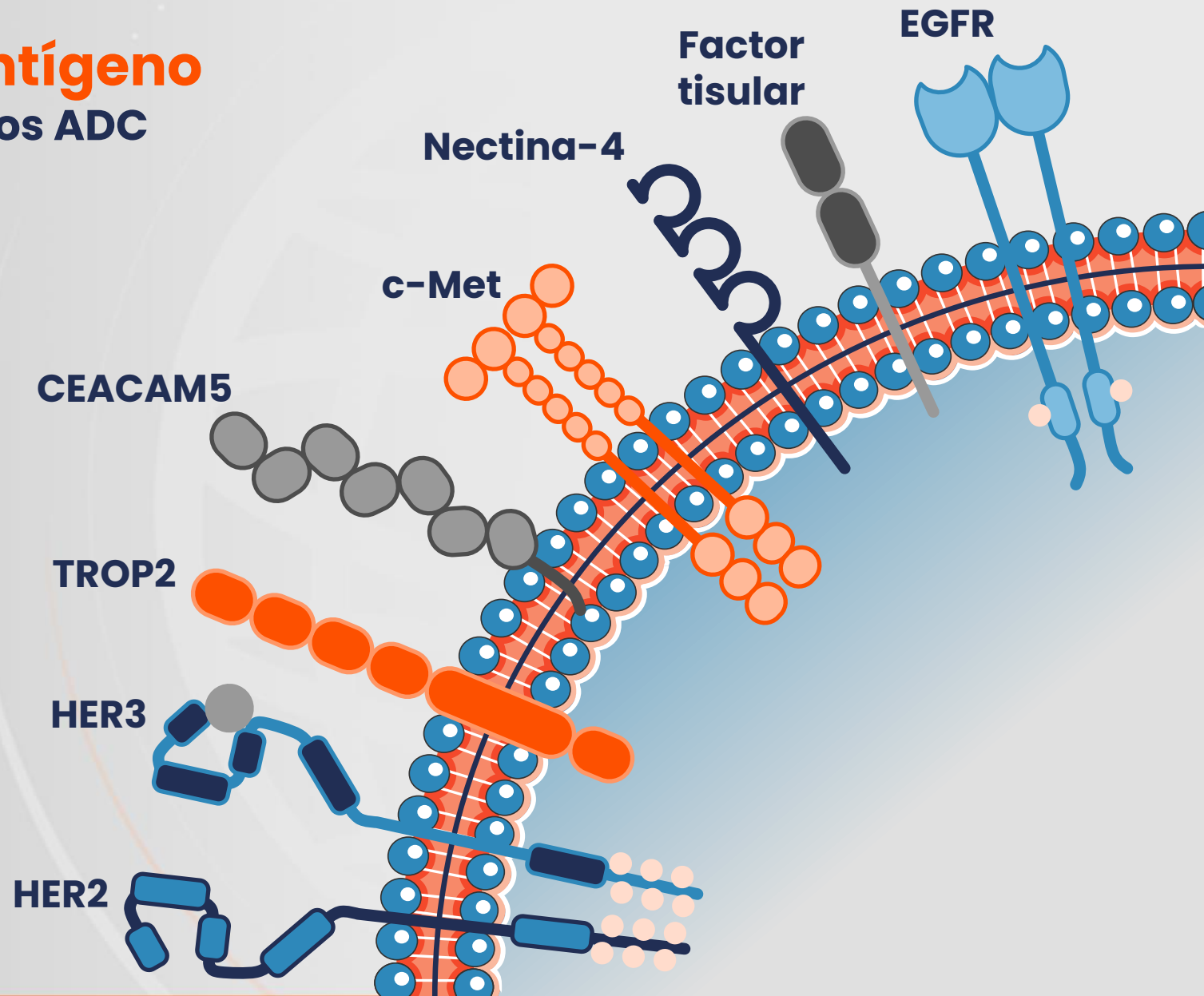


- Sobreexpresada en la superficie de las células cancerosas en comparación con las células sanas
- Punto de unión orientado hacia el exterior
- Ausente de la circulación sistémica
- Potencia para interiorizar el ADC unido



# Selección de la diana del antígeno

Dianas antigénicas actuales para los ADC usadas en pacientes con CPNM<sup>1-3</sup>

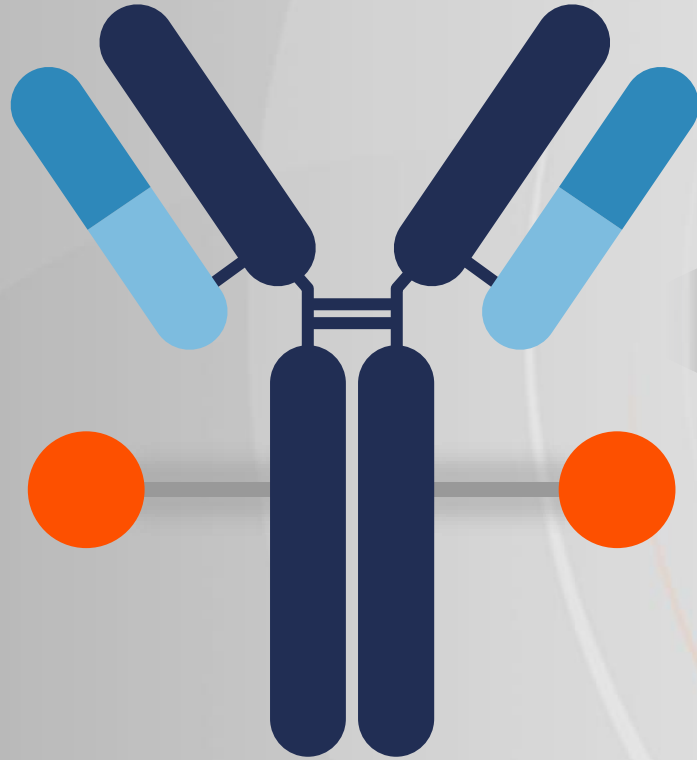


ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CEACAM5, molécula de adhesión celular 5 relacionada con el antígeno carcinoembrionario; c-Met, factor de transición epitelio-mesénquima; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; HER2/3, receptor 2/3 del factor de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

# Moléculas conectoras

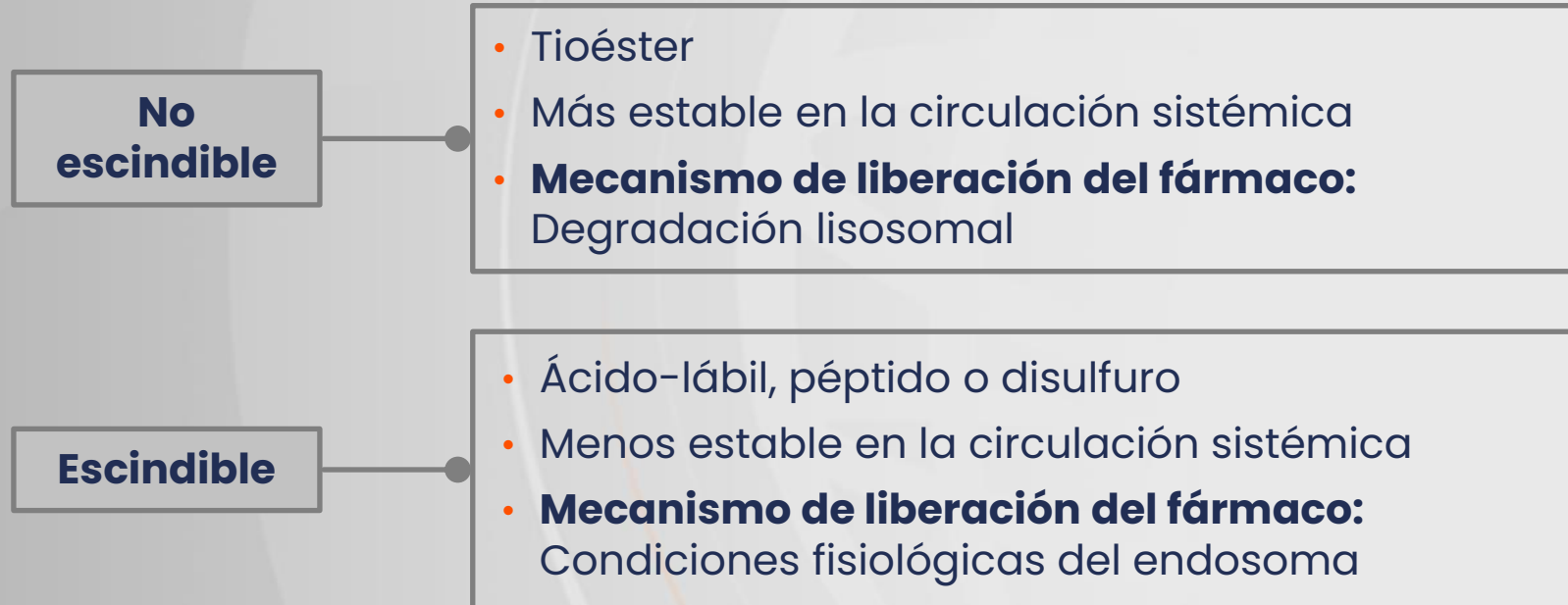
## Características del conector ideal para un ADC



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

# Moléculas

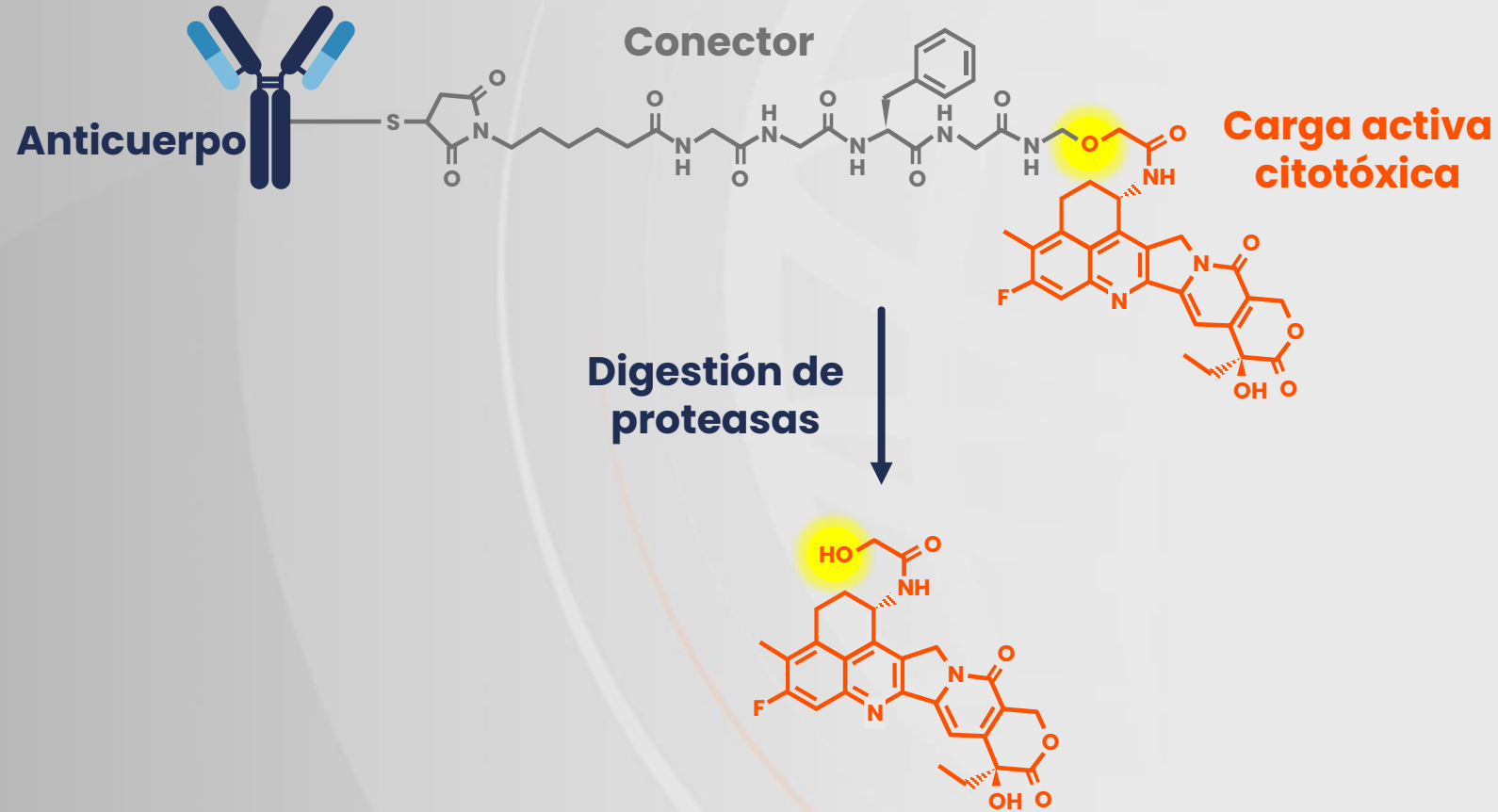
## conectoras Diferencias clave en la escisión del conector



# Molécula conectoras

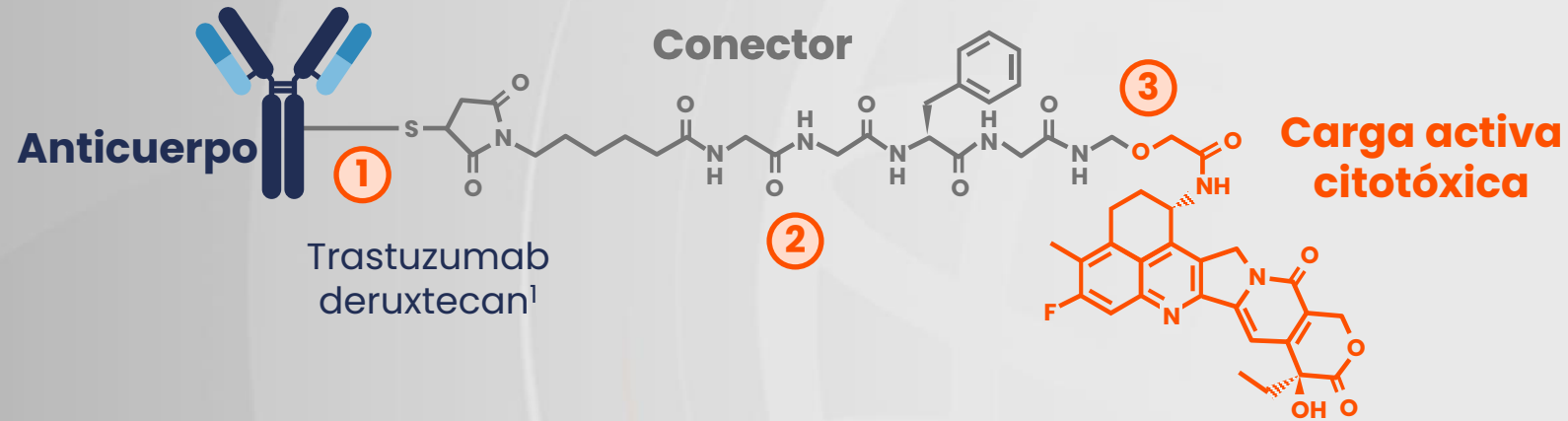
## Trastuzumab deruxtecan:

Un ejemplo de un conector peptídico escindible



# Moléculas conectoras

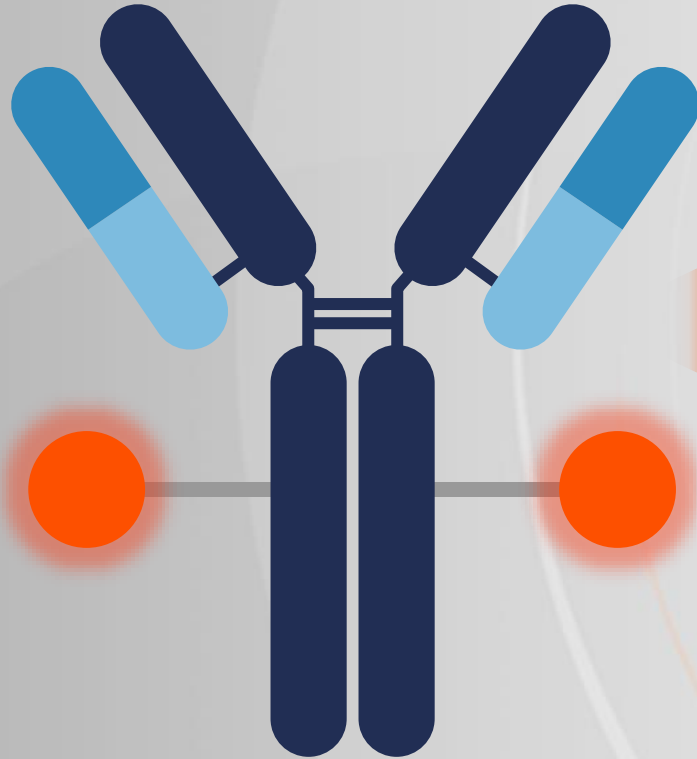
## Principales factores que afectan a la estabilidad de la liberación de la carga activa



- 1** Características químicas del punto de conjugación<sup>2</sup>
- 2** Longitud del conector<sup>2</sup>
- 3** Obstáculo estérico en el punto de escisión<sup>2</sup>

# Carga activa citotóxica

## Características de la **carga activa** ideal para un ADC



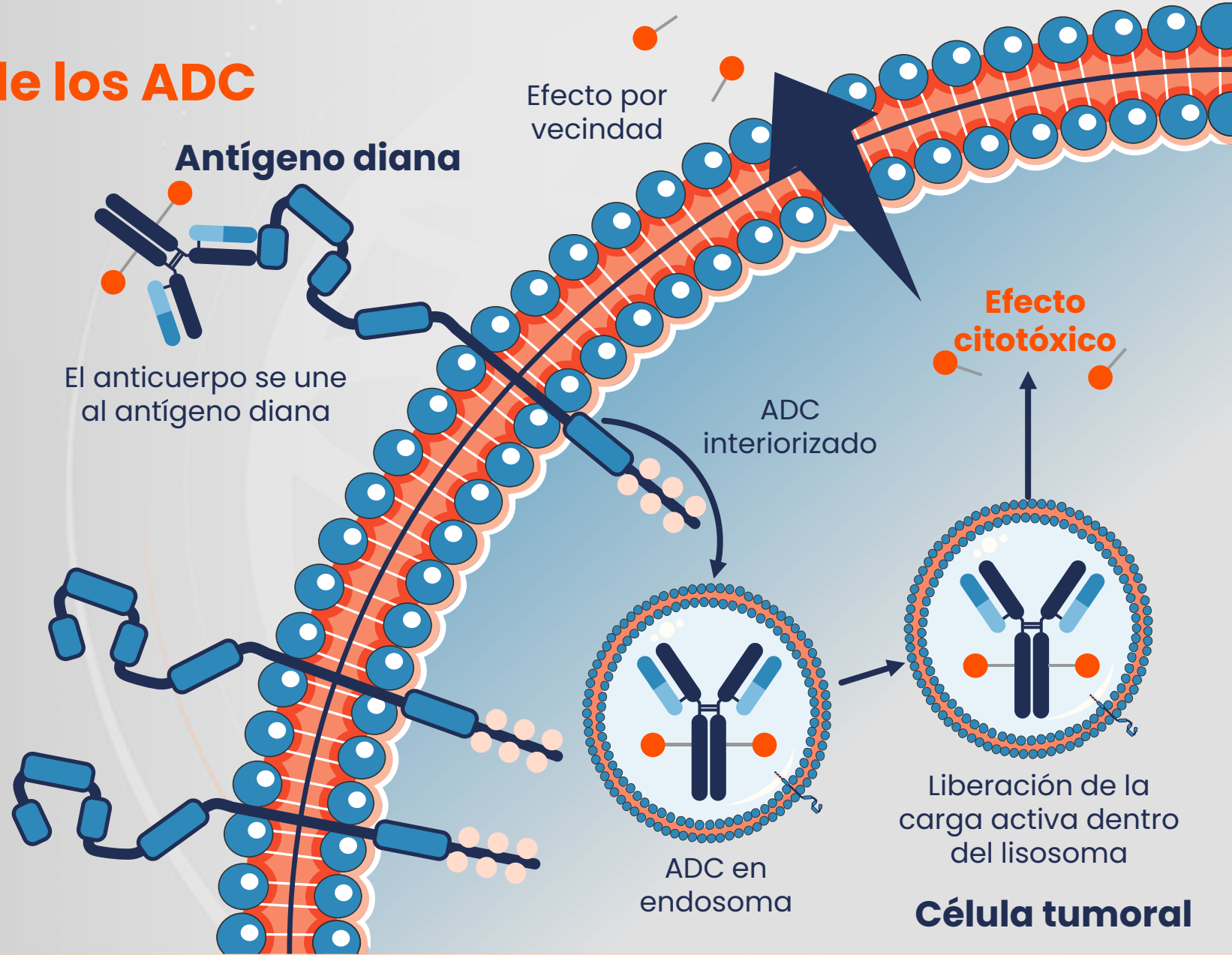
- Potente<sup>1</sup>
- Estable en la circulación sistémica<sup>1</sup>
- Alta solubilidad<sup>1</sup>
- Baja inmunogenia<sup>2</sup>
- Peso molecular bajo<sup>2</sup>
- Grupo funcional para la conjugación y permeabilidad de la membrana<sup>1</sup>

# Carga activa citotóxica

## Cargas activas citotóxicas actuales utilizadas en los ADC para el CPNM

<b>Emtansina</b>	● Inhibidor de microtúbulos, DM1 <sup>1</sup>
<b>Ravtansine</b>	● Inhibidor de microtúbulos, DM4 <sup>2</sup>
<b>Vedotin</b>	● Inhibidor de microtúbulos, MMAE <sup>1</sup>
<b>Deruxtecan</b>	● Inhibidor de la topoisomerasa I <sup>1</sup>
<b>Govitecan</b>	● Inhibidor de la topoisomerasa I, SN-38 <sup>1</sup>

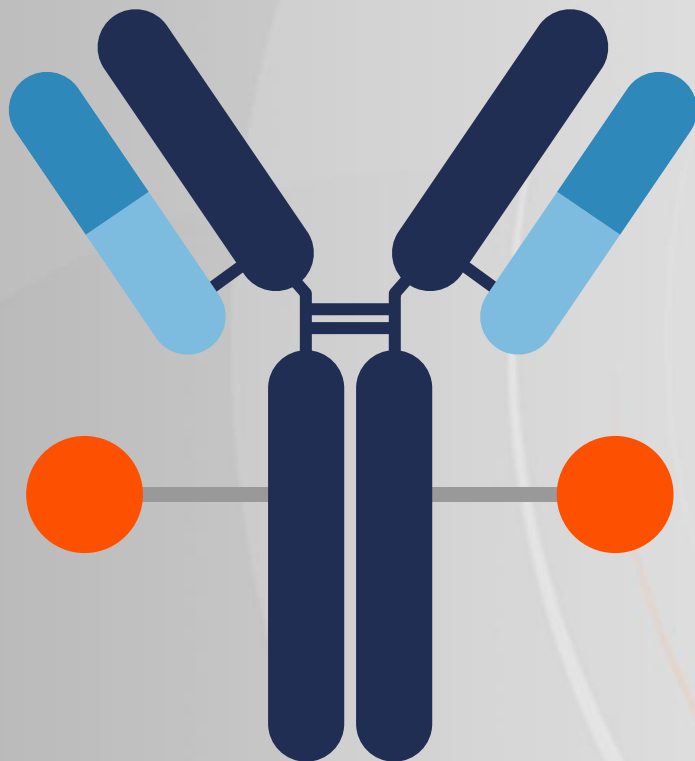
# Mecanismo de acción de los ADC





# 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<sup>1</sup>
- ✓ Relación fármaco-anticuerpo<sup>1</sup>
- ✓ Efecto por vecindad<sup>1,2</sup>

### Consideraciones de seguridad

- ✗ Relación fármaco-anticuerpo<sup>1</sup>
- ✗ Efecto por vecindad<sup>1,2</sup>
- ✗ Liberación prematura de la carga activa en la circulación sistémica<sup>3</sup>
- ✗ Estabilidad inadecuada del conector<sup>3</sup>

# Justificación para el uso de ADC en pacientes con CPNM avanzado

## Terapias sistémicas

Los beneficios de la QT se limitan a un índice terapéutico estrecho<sup>1</sup>

La QT no es selectiva, lo que puede provocar toxicidad sistémica<sup>1</sup>

La barrera hematoencefálica puede limitar la administración intracraneal de fármacos<sup>3</sup>

QT, terapias dirigidas e inmunoterapia vinculadas a la resistencia adquirida<sup>1</sup>

## ADC

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**<sup>2</sup>

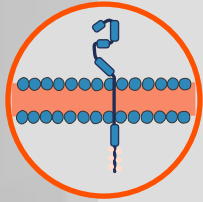
Los ADC combinan la especificidad de los anticuerpos monoclonales con la citotoxicidad de la QT para **proporcionar cargas activas directamente a las células cancerosas**<sup>1</sup>

El efecto por vecindad observado en algunos ADC **puede facilitar la actividad antiproliferativa «detrás» de la barrera hematoencefálica**<sup>3</sup>

Los ADC pueden **ofrecer beneficios terapéuticos a pacientes con resistencia adquirida** al tratamiento de primera línea<sup>1</sup>

# Mecanismos de resistencia a los ADC

Se han descrito distintos mecanismos



## Relacionado con el antígeno<sup>1</sup>

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



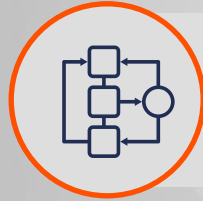
## Relacionado con la carga activa

- Mayor expresión de las bombas de expulsión de fármacos<sup>1</sup>
- Mutación en la diana de la carga activa<sup>1,2</sup>



## Relacionado con el mecanismo de acción<sup>1</sup>

- Interiorización alterada del ADC
- Función lisosomal alterada



## Activación de las vías de señalización<sup>1</sup>

- Activación de PI3K/Akt/mTOR
- Activación de Wnt/ $\beta$ -catenina

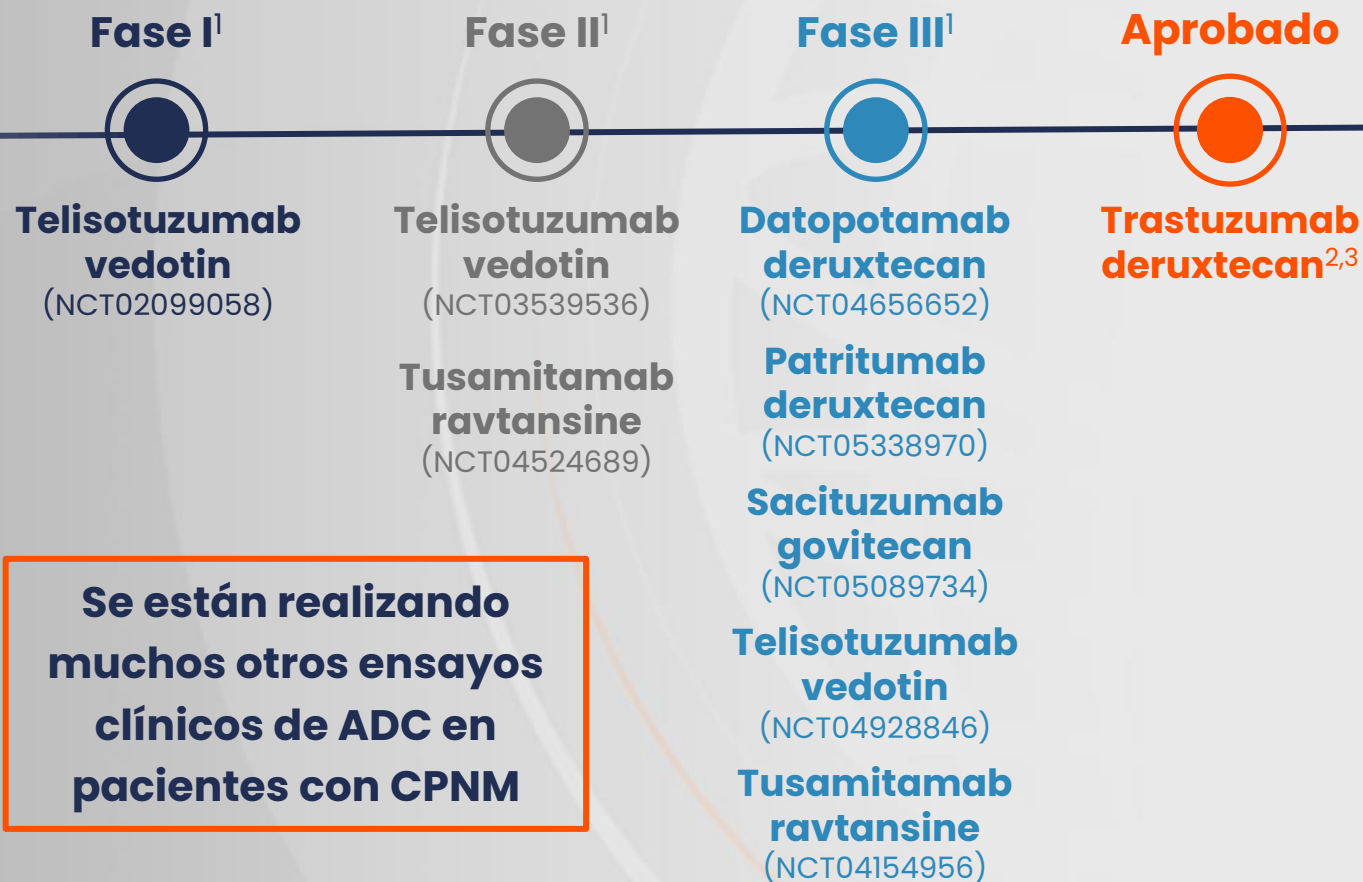
# Situación actual de los ADC en el CPNM avanzado<sup>1</sup>

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

\*Aprobado por la FDA en agosto de 2022 para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM irreseccable o metastásico cuyos tumores tienen mutaciones activadoras de *HER2* y que han recibido un tratamiento sistémico previo.<sup>2,3</sup>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.<sup>4,5</sup>

# ADC en fase de desarrollo para el CPNM avanzado

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



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); 3. EMA. RCP de Trastuzumab deruxtecan. Disponible en: <https://bit.ly/46C9J4Q> (último acceso el 30 de noviembre de 2023).

# Resumen

**Los ADC incluyen tres componentes clave:  
Un anticuerpo, una carga activa citotóxica y una molécula conectora<sup>1</sup>**

**Los ADC se dirigen a antígenos expresados en células cancerosas en comparación con células sanas<sup>1</sup>**

**Cada componente de un ADC se puede modificar para optimizar el beneficio terapéutico<sup>1</sup>**

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

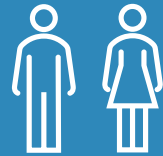
1. Samantasinghar A, et al. *Biomed Pharmacother.* 2023;161:114408; 2. FDA. FT de Trastuzumab deruxtecan. Disponible en: <https://bit.ly/3sRTJht> (último acceso el 10 de noviembre de 2023); 3. EMA. RCP de Trastuzumab deruxtecan. Disponible en: <https://bit.ly/46C9J4Q> (último acceso el 30 de noviembre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

# Datos más recientes de trastuzumab deruxtecan

## DESTINY-Lung01

### Fase II



**N=91**

- Adultos con CPNM no escamoso irreseccable 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 %)



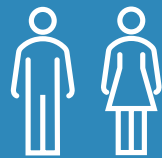
**AA más habituales de cualquier grado relacionados con el fármaco**  
Náuseas (73 %), fatiga (53 %), alopecia (46 %)  
**EPI relacionada con el fármaco**  
26 %



# Datos más recientes de trastuzumab deruxtecan

## DESTINY-Lung02

### Fase II



**N=152**

- Adultos con CPNM con mutación de *HER2*, irresecable y metastásico
- Recibieron  $\geq 1$  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  $\geq 3$**   
 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 %**

# 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)

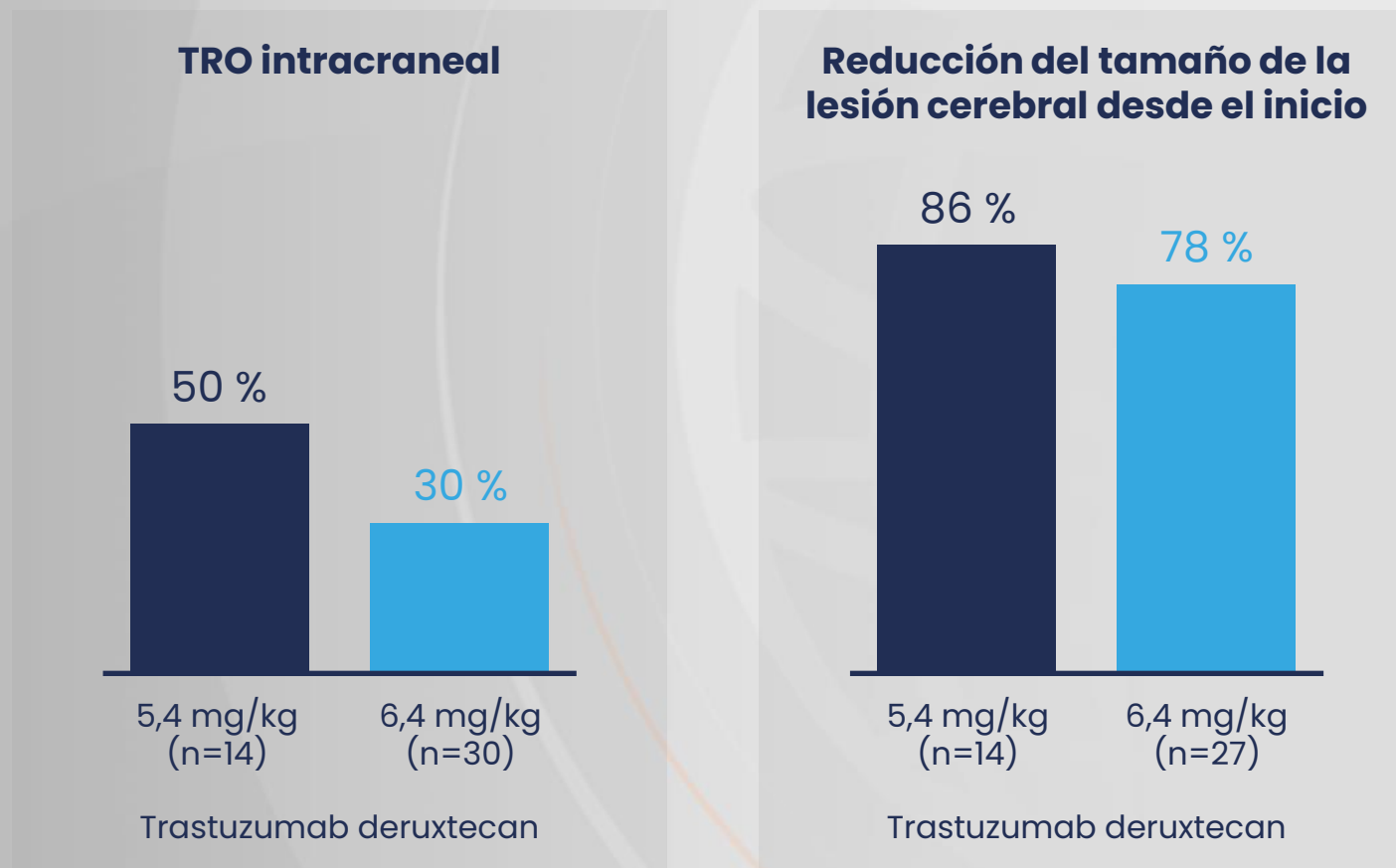
Con MC: n=32  
Sin MC: n=70

DESTINY-Lung01 / DESTINY-Lung02  
agrupados (6,4 mg/kg)

Con MC: n=54  
Sin MC: n=87

# Datos más recientes de trastuzumab deruxtecan

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



# 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 clínicamente inactivas\*
- 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  $\geq 2$  semanas desde la radioterapia del cerebro completo en el momento de la inclusión en el estudio.

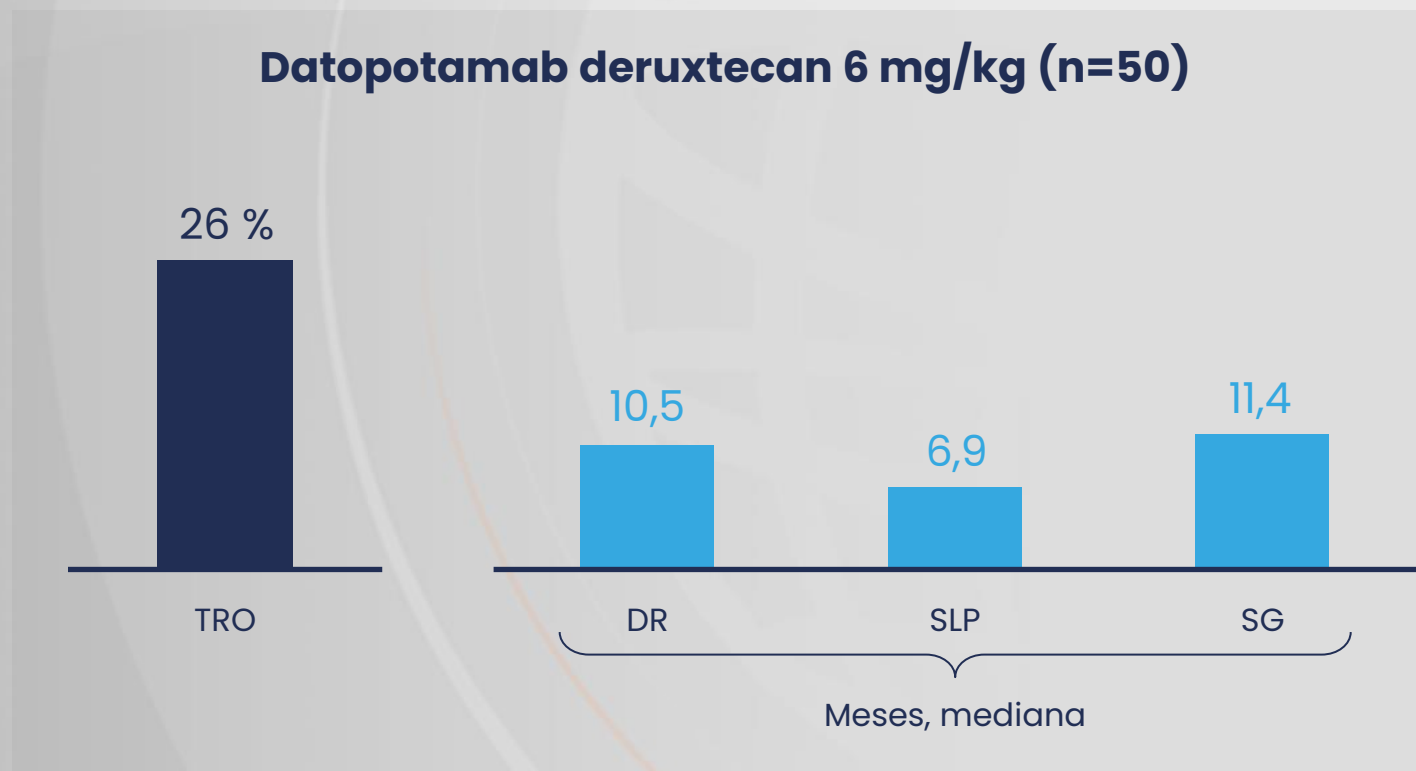
AADT, acontecimiento adverso durante el tratamiento; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; ECOG PS, estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; IV, intravenoso; TROP2, antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto.

Shimizu T, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4678–87.

# Datos más recientes de datopotamab deruxtecan

## TROPION-PanTumor01: Aumento y expansión de la dosis

Fase I



# 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  $\geq 1$  inhibidor de cinasa y  $\geq 1$  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  $\geq 3$  más habituales**

Estomatitis (10 %), anemia (6 %),  $\uparrow$  amilasa (6 %)

**EPI relacionada con el fármaco**

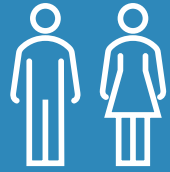
Grado 1 o 2: **3 %**

Grado  $\geq 3$ : **1 %**

# Datos más recientes de datopotamab deruxtecan

## TROPION-Lung01

### Fase III



**N=590**

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

Aleatorizado 1:1<sup>1</sup>

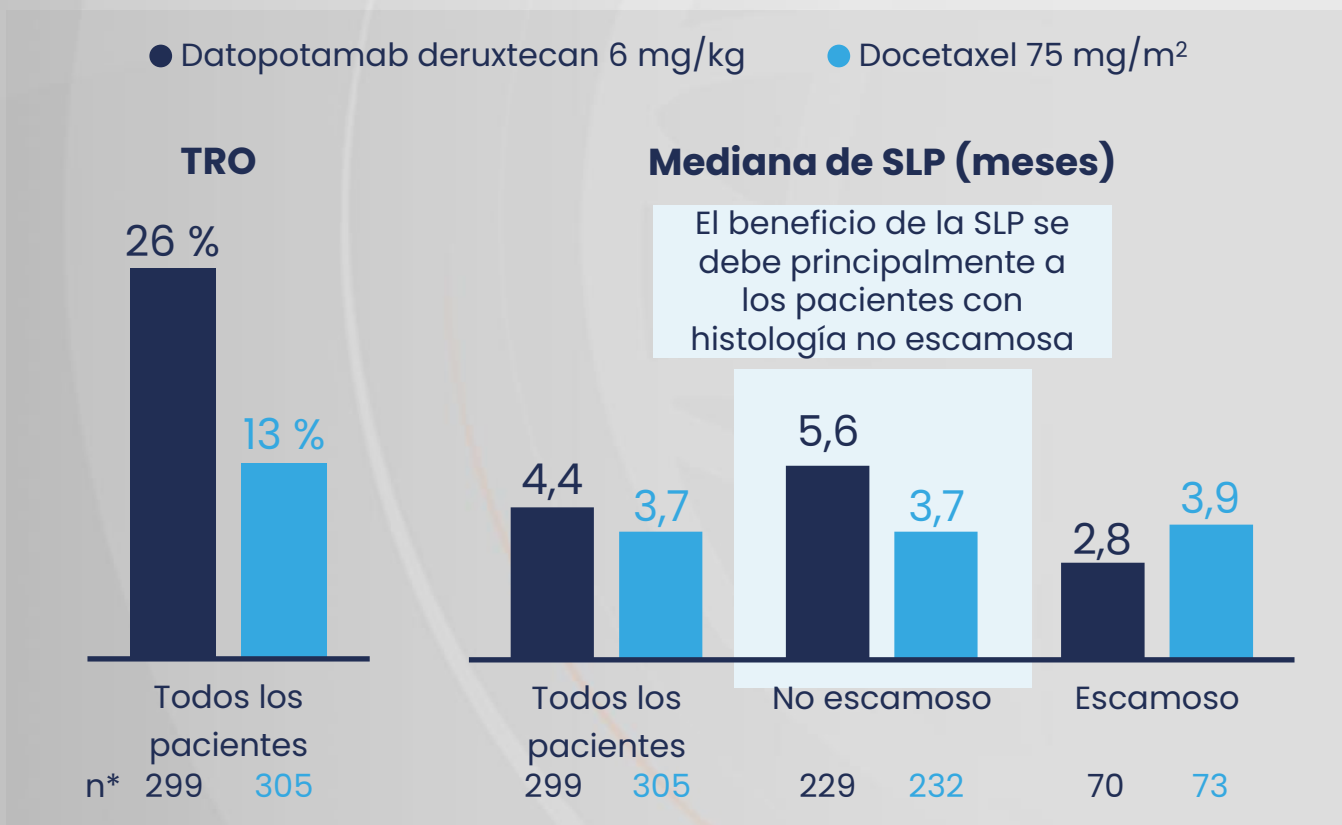
**Datopotamab deruxtecan**  
IV 6 mg/kg  
cada 3 semanas  
(n=299)<sup>1,2</sup>

**Docetaxel** IV 75 mg/m<sup>2</sup>  
cada 3 semanas  
(n=305)<sup>1,2</sup>

# 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.

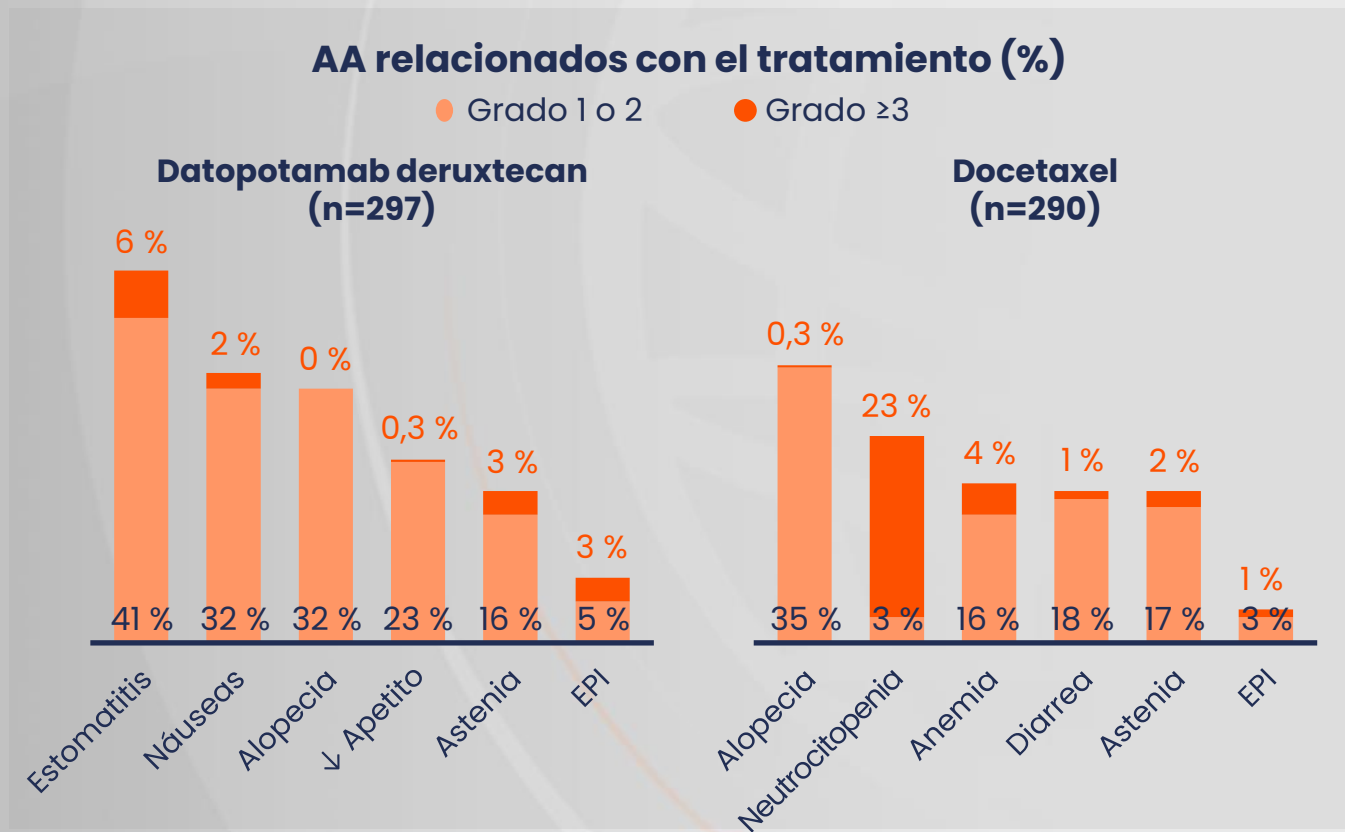
Ahn MJ, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2023, Madrid, España. 20-24 de octubre de 2023. Presentación LBA12.



# Datos más recientes de datopotamab deruxtecan

## TROPION-Lung01: Datos de seguridad

Fase III



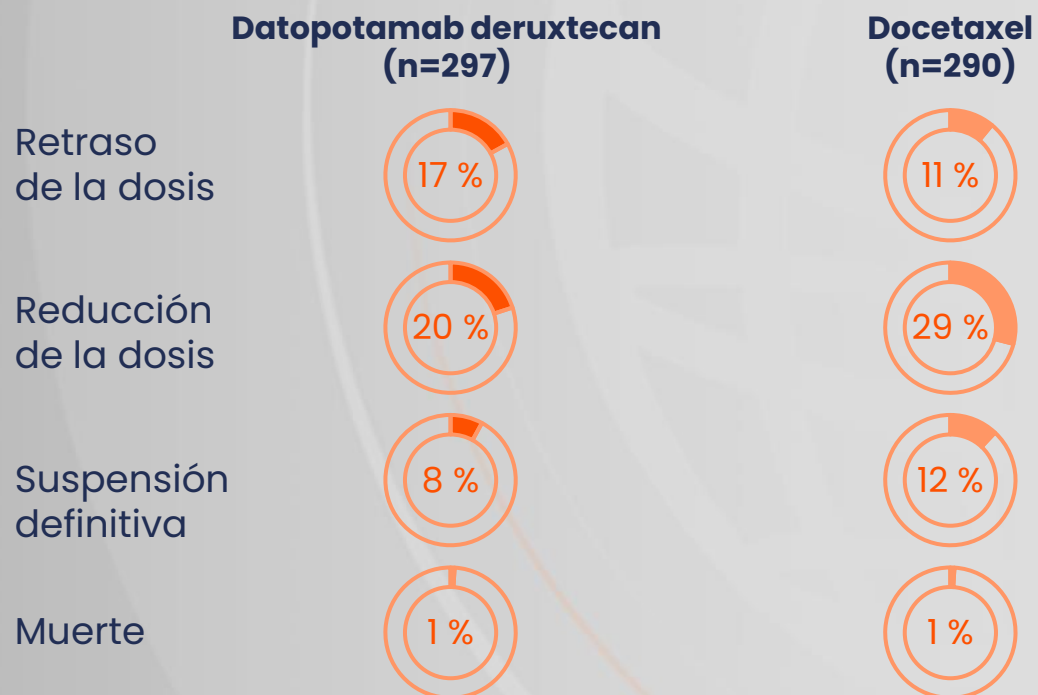
# Datos más recientes de datopotamab deruxtecan

## TROPION-Lung01: Datos de seguridad

### Fase III



#### AA relacionados con el tratamiento asociados a:



# 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
- $\geq 1$  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  $\geq 3$ , independientemente de la causalidad, ocurren en  $\geq 5$  % de los pacientes**

Neutrocitopenia (28 %), leucocitopenia (9 %), neumonía (9 %)

# 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)
- $\geq 1$  TKI de *EGFR* (osimertinib) y  $\geq 1$  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)**

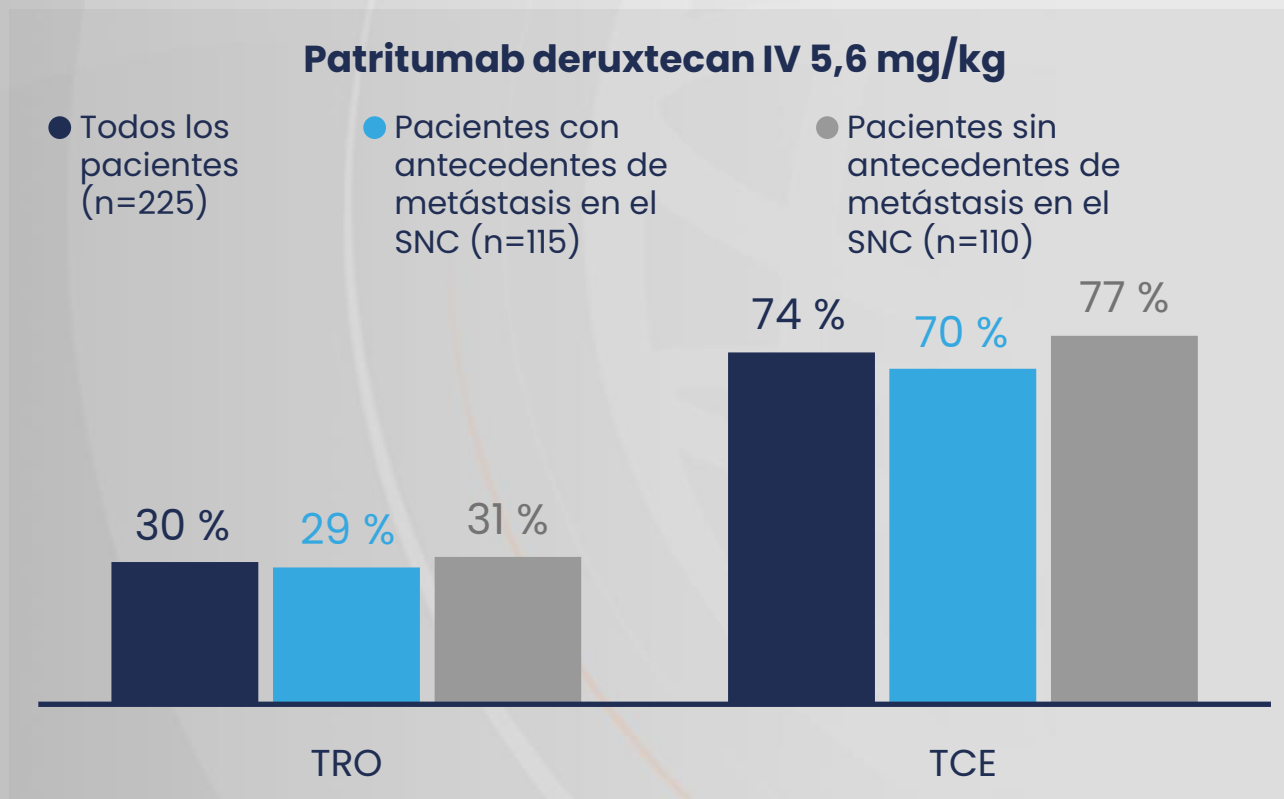
**Pauta con aumento de la dosis:\***  
Patritumab deruxtecan IV  
Ciclo 1: **3,2 mg/kg**  
Ciclo 2: **4,8 mg/kg**  
Ciclo 3+: **6,4 mg/kg**  
(n=51)

\*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.

# Datos más recientes de patritumab deruxtecan

## HERTHENA-Lung01: Datos de eficacia

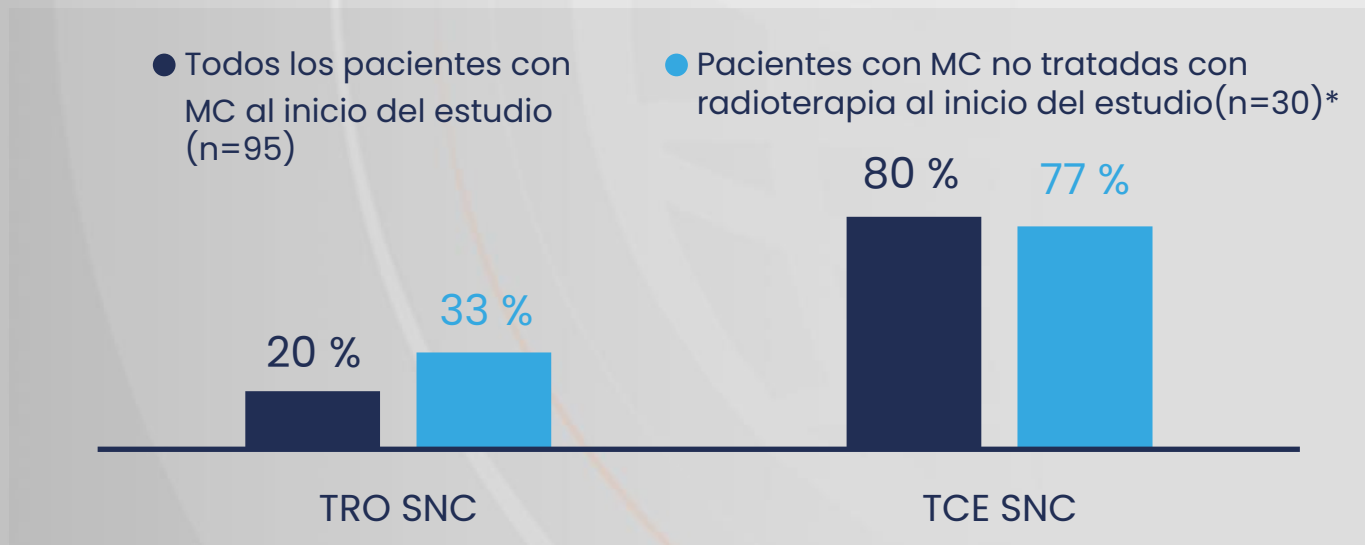
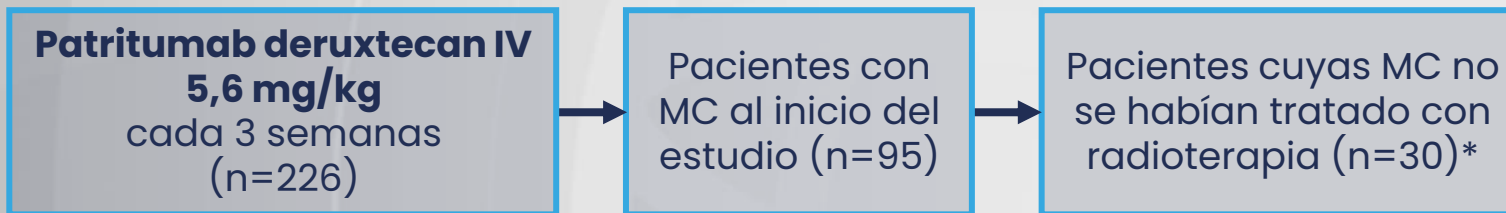
Fase II



# Datos más recientes de patritumab deruxtecan

## HERTHENA-Lung01: Respuestas intracraneales

Fase II



\*n=7 con lesiones diana cuantificables; n=23 solo lesiones no diana.

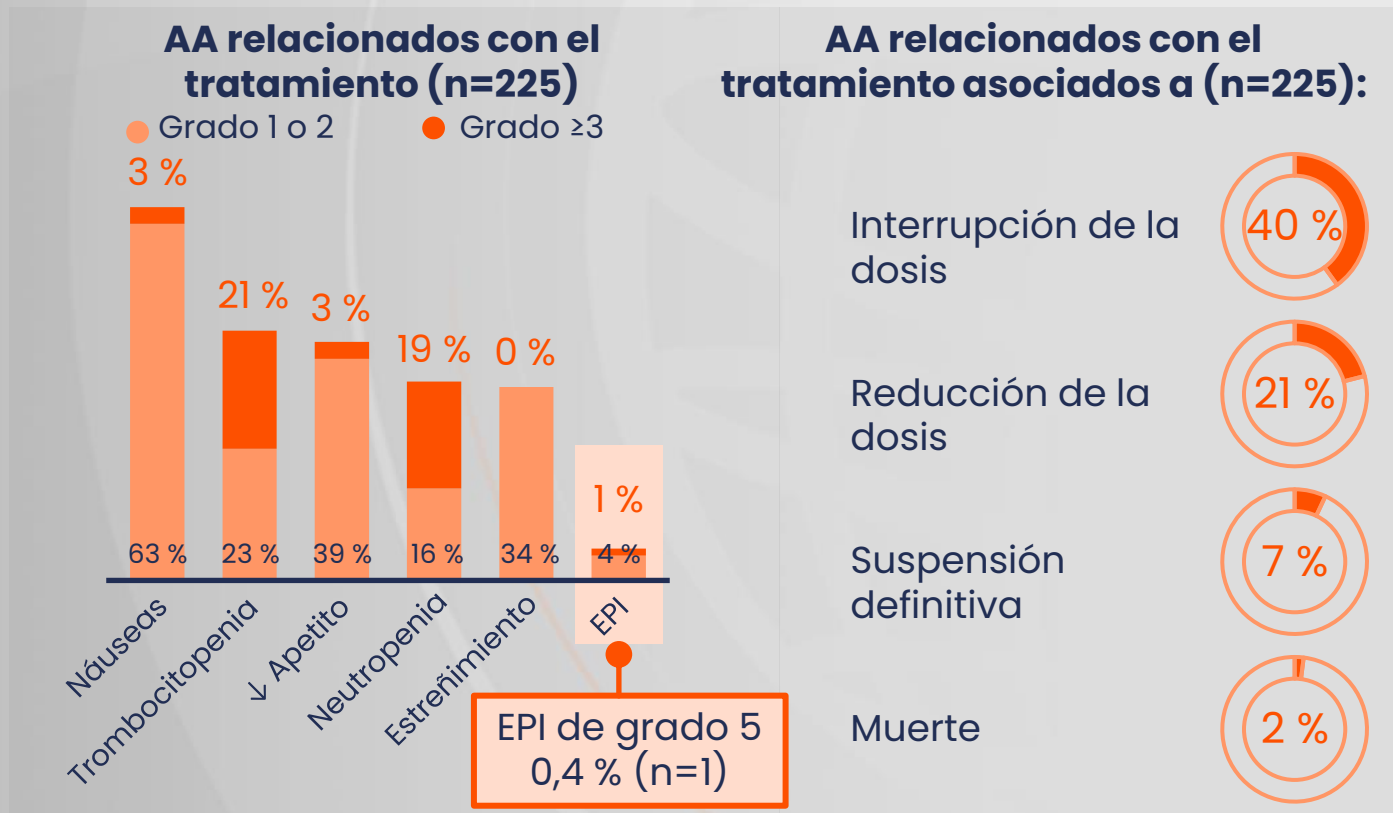
IV, intravenoso; HER3, receptor 3 del factor de crecimiento epidérmico humano; MC, metástasis cerebrales; SNC, sistema nervioso central; TCE, tasa de control de la enfermedad; TRO, tasa de respuesta objetiva.

Johnson ML, et al. Presentado en: Congreso de la ESMO 2023, Madrid, España. 20-24 de octubre de 2023. Presentación 1319MO.

# Datos más recientes de patritumab deruxtecan

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

Fase II



# Datos más recientes de telisotuzumab vedotin

## LUMINOSITY

Fase II



N=136\*

- Adultos con CPNM sin mutaciones de *EGFR* localmente avanzado/metastásico<sup>1,2</sup>
- 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<sup>2</sup>
- Tumores que sobreexpresan c-Met por IHC<sup>1,2</sup>
  - Cohorte no escamosa:  $\geq 25\%$  3+<sup>1</sup>
- ECOG PS: 0 o 1<sup>2</sup>

**c-Met alto<sup>1</sup>**  
 $\geq 50\%$  3+

**c-Met intermedio<sup>1</sup>**  
De 25% a  $< 50\%$  3+

Telisotuzumab vedotin IV 1,9 mg/kg cada 2 semanas<sup>1</sup>

\*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.

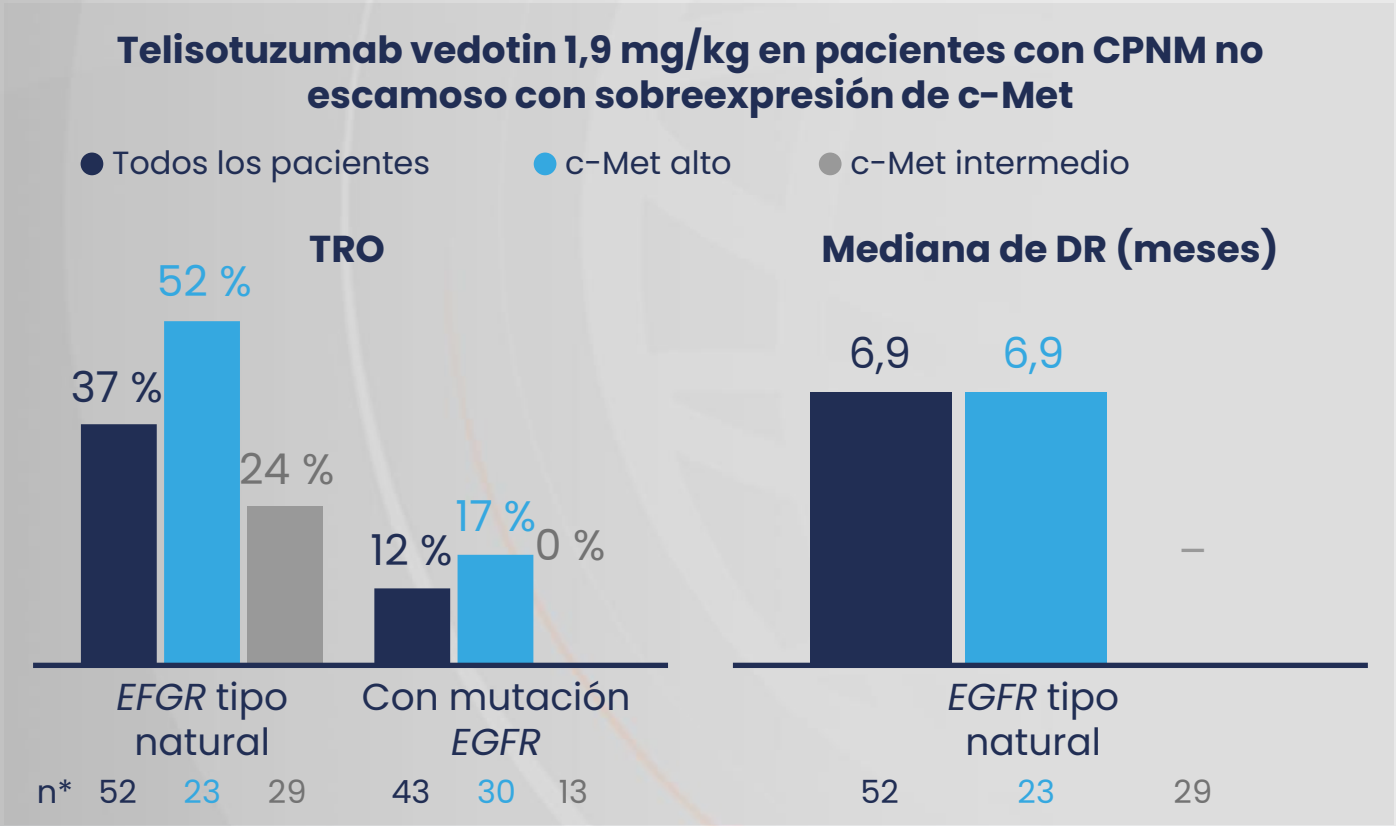
1. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 2. ClinicalTrials.gov. NCT03539536. Disponible en: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03539536> (último acceso el 8 de diciembre de 2023).



# 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.

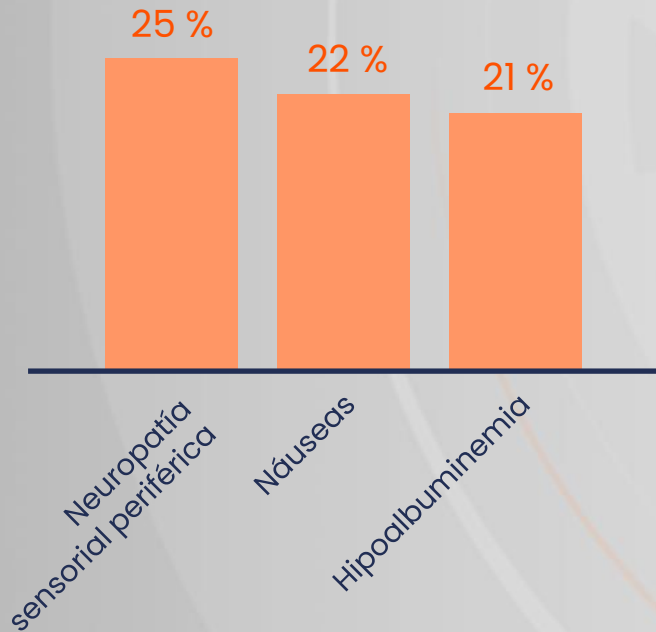
# Datos más recientes de telisotuzumab vedotin

## 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

# 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<sup>1</sup>
- Expresión de CEACAM5 alta o moderada (por IHC)<sup>1,2</sup>



Tusamitamab ravtansine IV 100 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas<sup>1,2</sup>



Criterio principal de valoración: TRO<sup>2</sup>  
 Pacientes con expresión moderada: **7 %**  
 Pacientes con expresión alta: **20 %**



**AADT más habitual en pacientes tratados durante ≥12 meses (n=19)<sup>1</sup>**  
 Acontecimientos corneales (73 %)

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

# 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
<b>HERTHENA-Lung02</b> Fase III <sup>1</sup>	Patritumab deruxtecan frente a QT-Pt	CPNM <i>EGFR</i> + localmente avanzado o metastásico después de la progresión con TKI de <i>EGFR</i>	<b>SLP</b>
<b>DESTINY-Lung05</b> Fase II <sup>2</sup>	Trastuzumab deruxtecan	CPNM no escamoso metastásico con mutación <i>HER2</i> , recidivante o resistente a $\geq 1$ tratamiento	<b>TRO confirmada</b>
<b>CARMEN-LC06</b> Fase II <sup>3</sup>	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	<b>TRO</b>
<b>EVOKE-01</b> Fase III <sup>4</sup>	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	<b>SG</b>
<b>TeliMET NSCLC-01</b> Fase III <sup>5</sup>	Telisotuzumab vedotin frente a docetaxel	CPNM no escamoso con sobreexpresión de c-Met localmente avanzado o metastásico con mutación de <i>EGFR</i> y progresión en $\geq 1$ línea de tratamiento previo ( $\leq 1$ línea de QT)	<b>SLP, SG</b>

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).

# 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**

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

# Dianas de antígenos para los ADC actuales en el CPNM



Trastuzumab deruxtecan<sup>1,2</sup>

**Mutación de *HER2***

**Sobreexpresión de *HER2*<sup>3</sup>  
Amplificación de *HER*<sup>4</sup>**

Trastuzumab emtansina<sup>3,5</sup>

Recomendado por la NCCN  
pero no aprobado por la FDA<sup>6</sup>

**Mutación de *HER2*  
Amplificación de *HER2*  
Sobreexpresión de *HER2***

Patritumab deruxtecan<sup>3</sup>

**Sobreexpresión de *HER3***

Datopotamab deruxtecan<sup>3</sup>  
Sacituzumab govitecan<sup>3</sup>

**Sobreexpresión de *TROP2***

Telisotuzumab vedotin<sup>3</sup>

**Sobreexpresión de *c-Met***

Tusamitamab ravtansine<sup>3</sup>

**CEACAM5 positivo**

# Refinar la selección de pacientes para los ADC

## Trastuzumab deruxtecan: Un enfoque guiado por biomarcadores

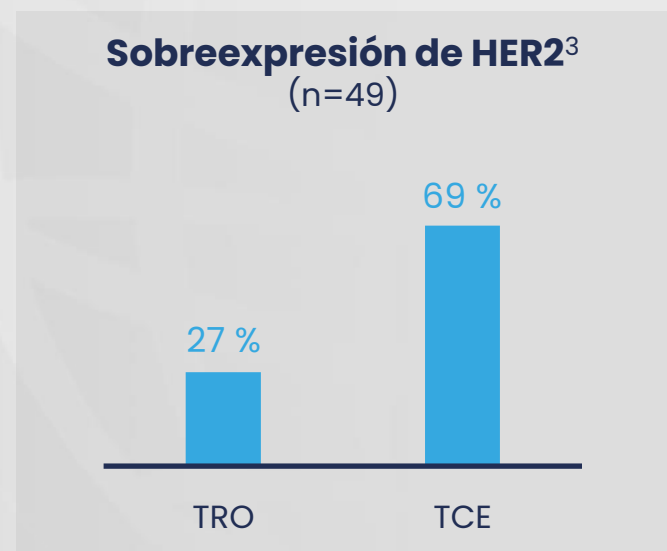
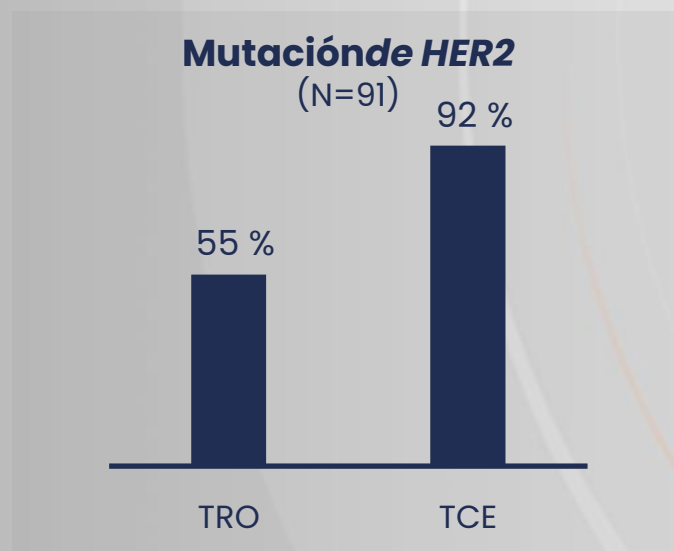
Mutación de **HER2**<sup>1</sup>

1–4 % de los pacientes con CPNM

Sobreexpresión de **HER2**<sup>1</sup>

2–30 % de los pacientes con CPNM

DESTINY-Lung01 incluyó dos cohortes de pacientes:\*  
CPNM metastásico co **mutación de HER2** y CPNM metastásico con **sobreexpresión de HER2**<sup>†3</sup>



Dosis aprobada de trastuzumab deruxtecan: 5,4 mg/kg<sup>4,5</sup> (TRO: 49,0 %<sup>6</sup>)

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 <sup>†</sup>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.



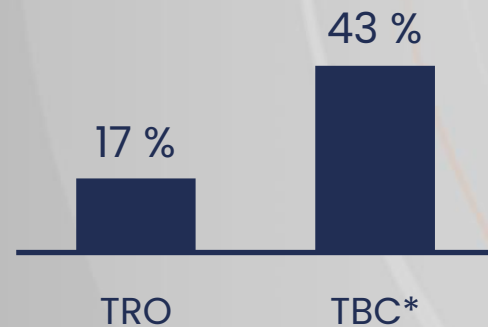
# Refinar la selección de pacientes para los ADC

## Sacituzumab govitecan: Un enfoque indiferente a los biomarcadores

Expresión alta de TROP2<sup>1</sup>

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

**Ensayo IMMU-132-01:**  
Sin preselección para la  
expresión de TROP2<sup>2</sup>  
(N=54)



No hay correlación entre los resultados de los pacientes y la expresión de TROP2<sup>2</sup>

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**<sup>2</sup>

\*TBC se define como la respuesta parcial más enfermedad estable  $\geq 4$  meses.

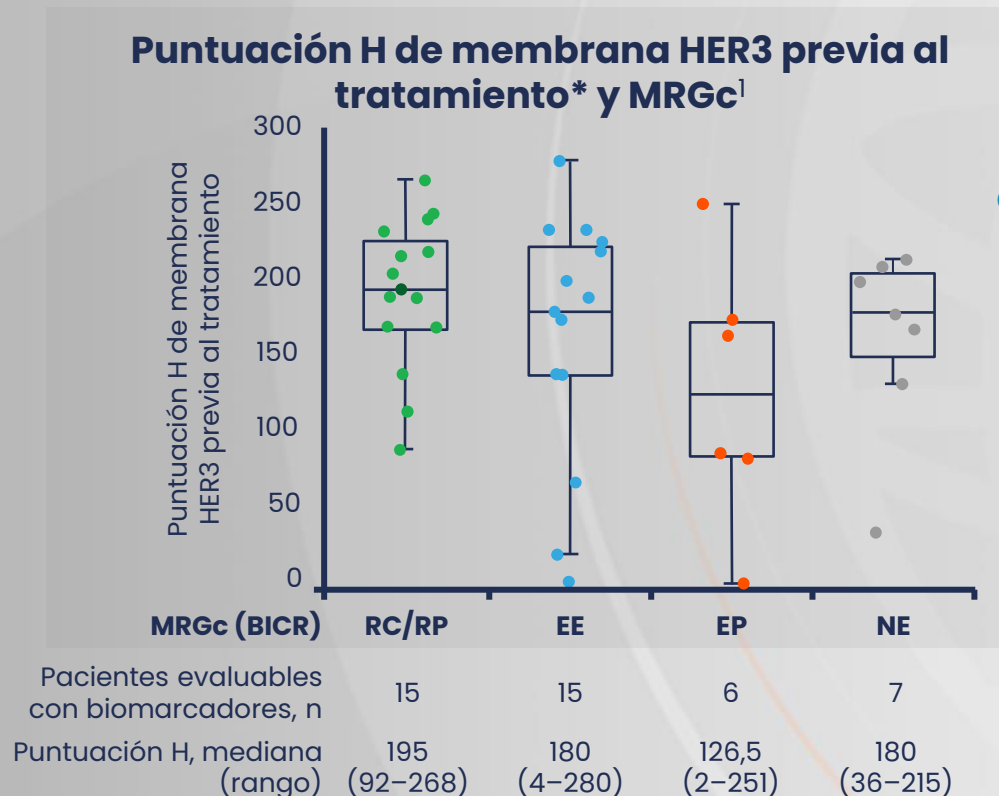
ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; TBC, tasa de beneficio clínico; TRO, tasa de respuesta objetiva; TROP2, antígeno de la superficie celular del trofoblasto.

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

# 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<sup>1</sup>



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

- Los datos de la fase II mostraron eficacia independiente de la expresión de HER3 y en diversos mecanismos de resistencia a TKI de EGFR<sup>2</sup>

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.<sup>1</sup>

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.

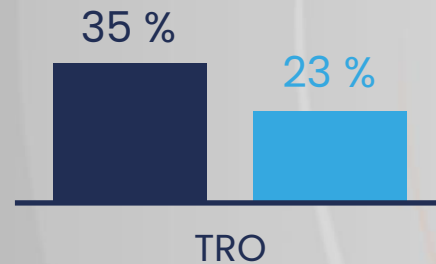
1. Jänne PA, et al. *Cancer Discov.* 2022;12:1598; 2. Yu HA, et al. *Future Oncol.* 2023;19:1319–29.

# Refinar la selección de pacientes para los ADC

## Otros ADC dirigidos: Evidencias de un enfoque con biomarcadores

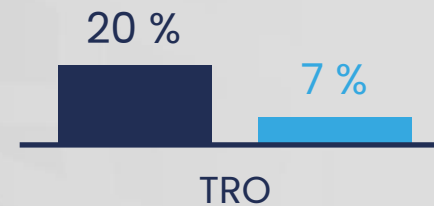
### Telisotuzumab vedotin<sup>1,2</sup> 1,9 mg/kg

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



### Tusamitamab ravtansine<sup>3</sup> 100 mg/m<sup>2</sup>

● 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,<sup>1-3</sup>, lo que indica la selección de pacientes mediante un enfoque con biomarcadores

Expresión de c-Met y CEACAM5 evaluada mediante inmunohistoquímica.<sup>2,3</sup>

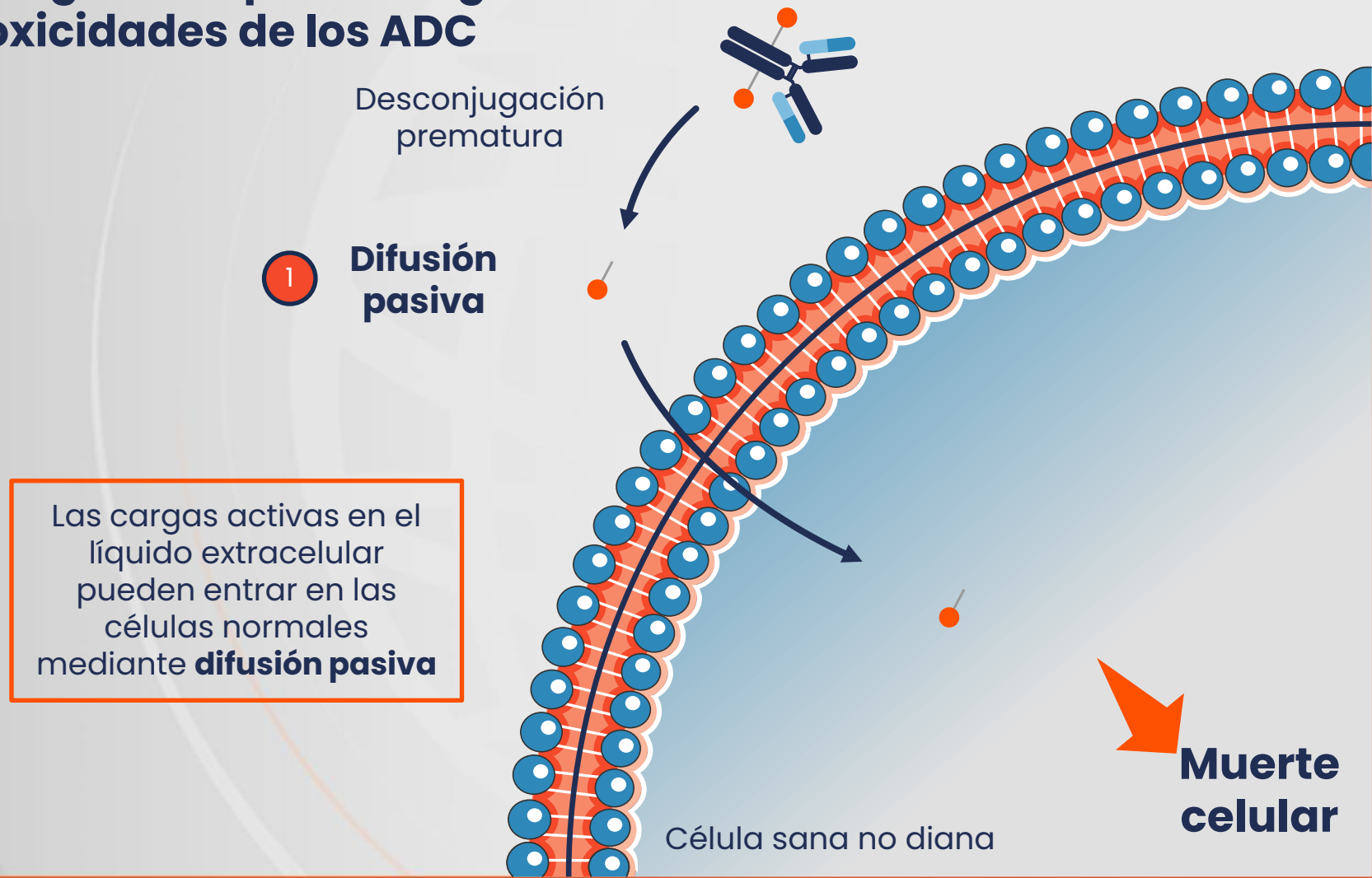
ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CEACAM5, molécula 5 de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario; c-Met, factor de transición epitelio-mesénquima; TRO, tasa de respuesta objetiva.

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.

# Mecanismos de toxicidad de los ADC

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

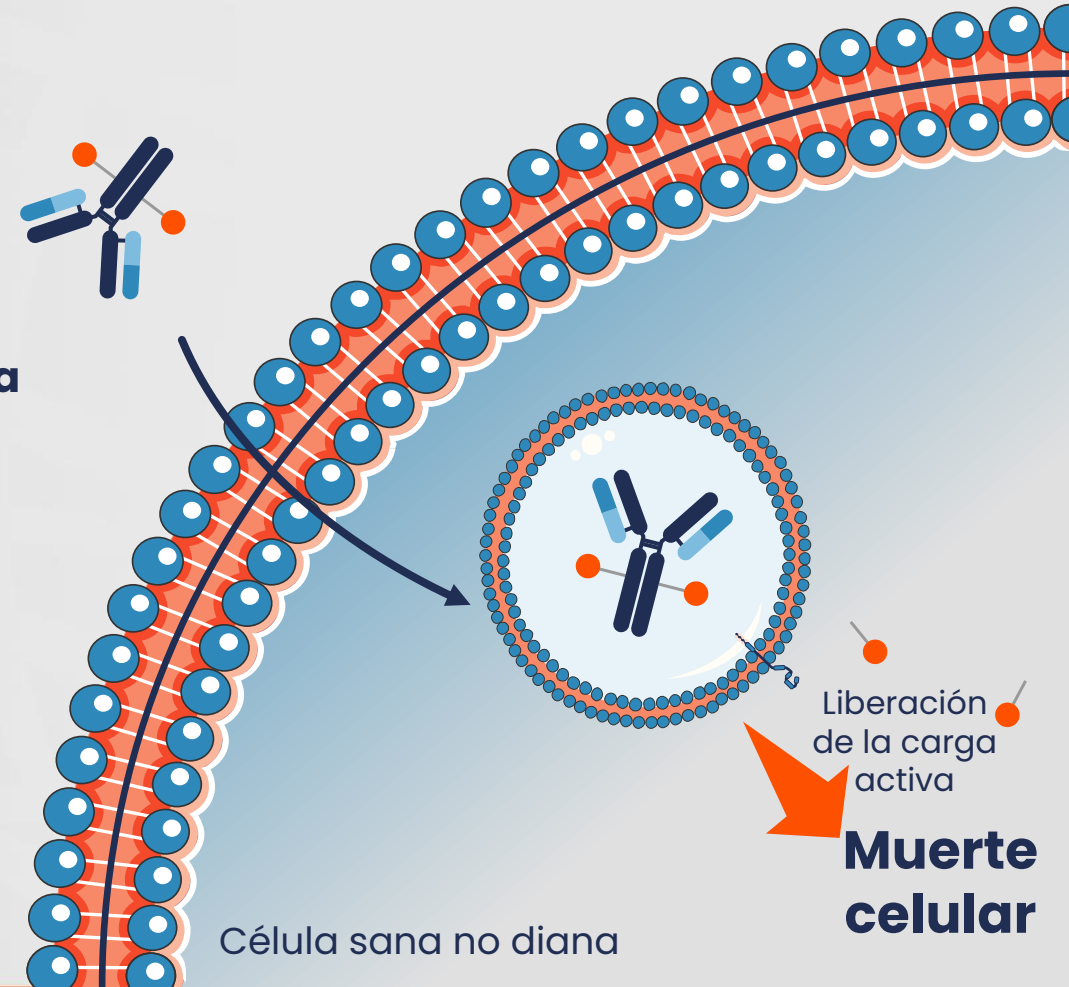


# Mecanismos de toxicidad de los ADC

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

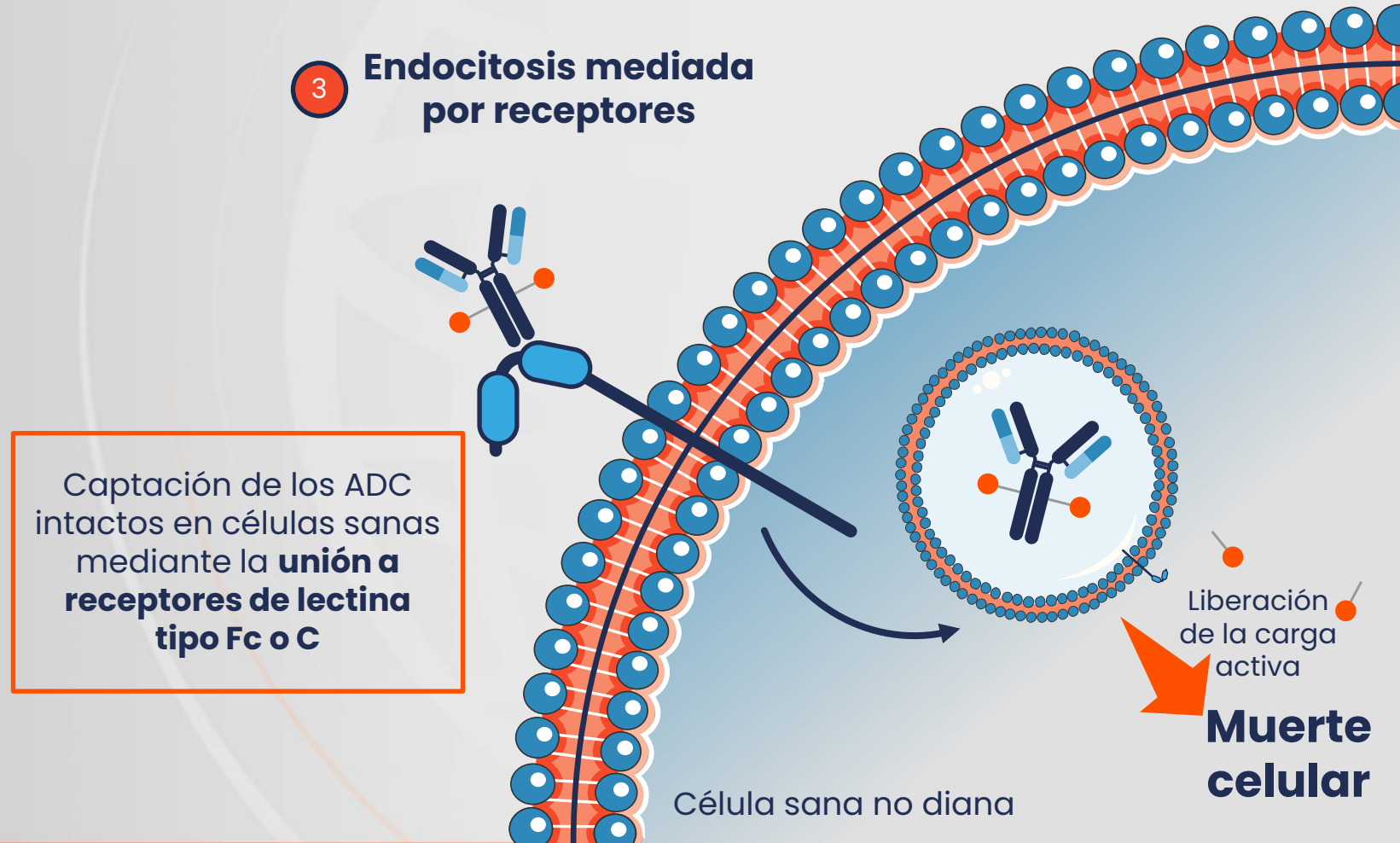
## 2 Endocitosis no específica

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



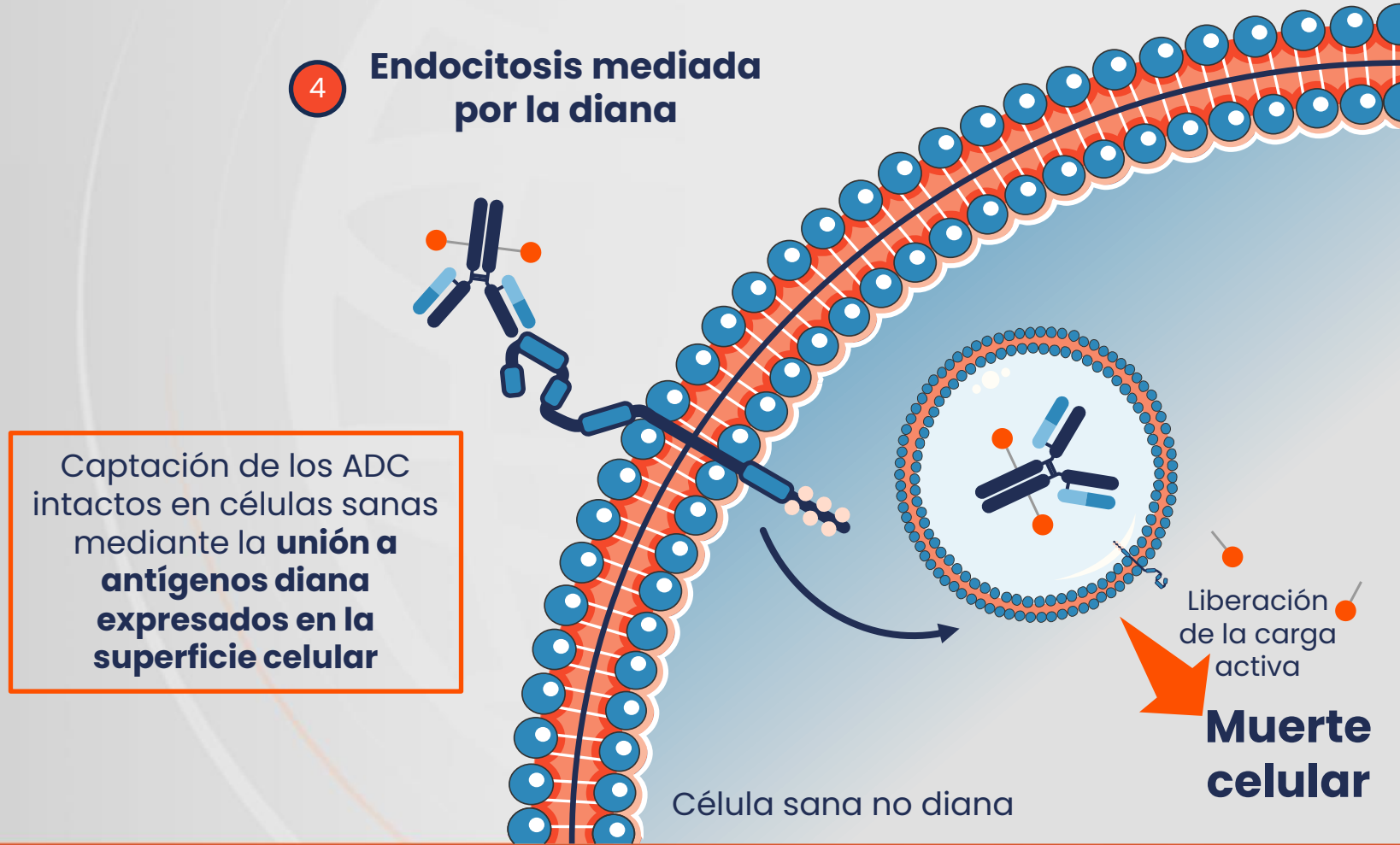
# Mecanismos de toxicidad de los ADC

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



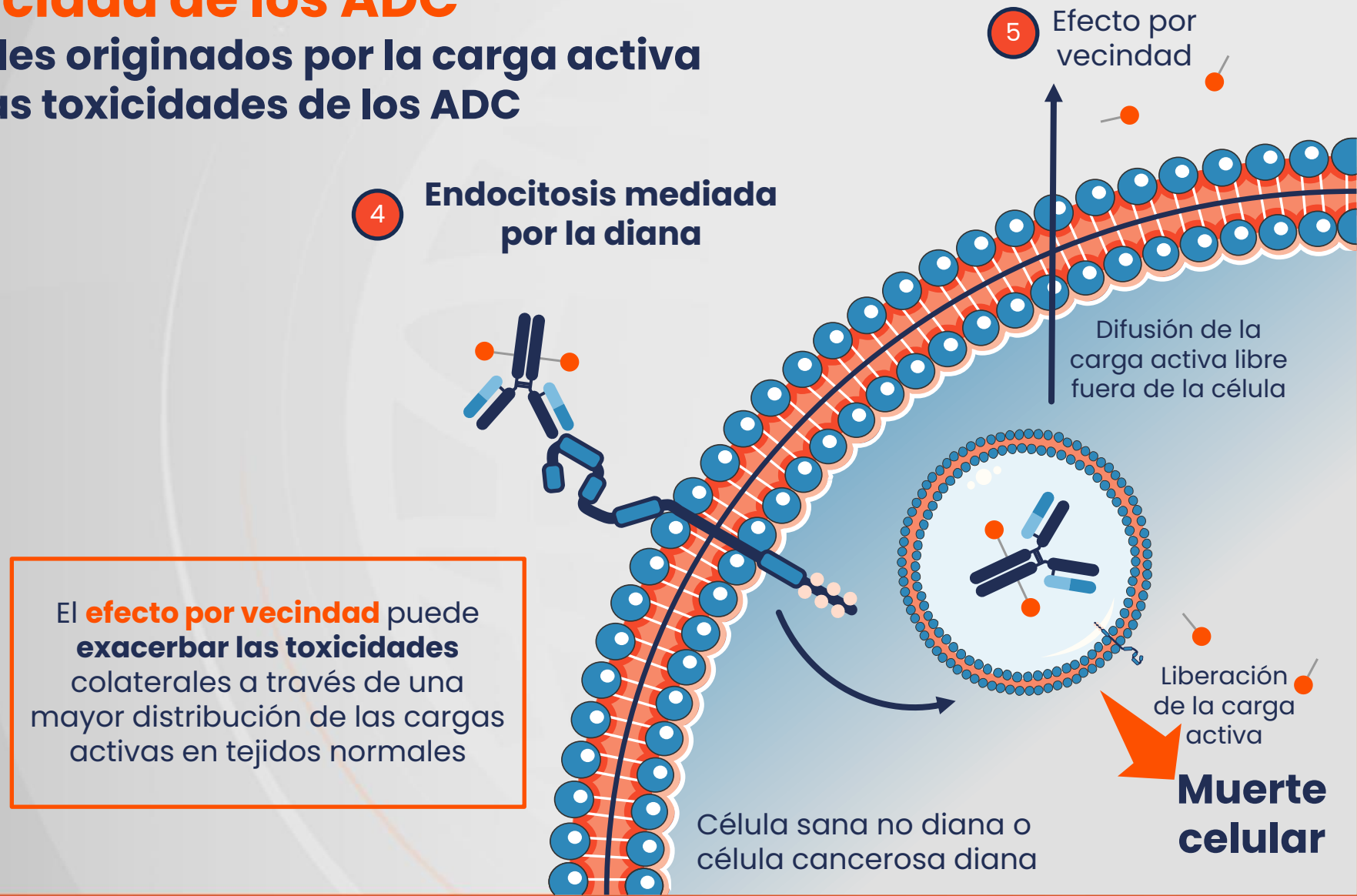
# Mecanismos de toxicidad de los ADC

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



# Mecanismos de toxicidad de los ADC

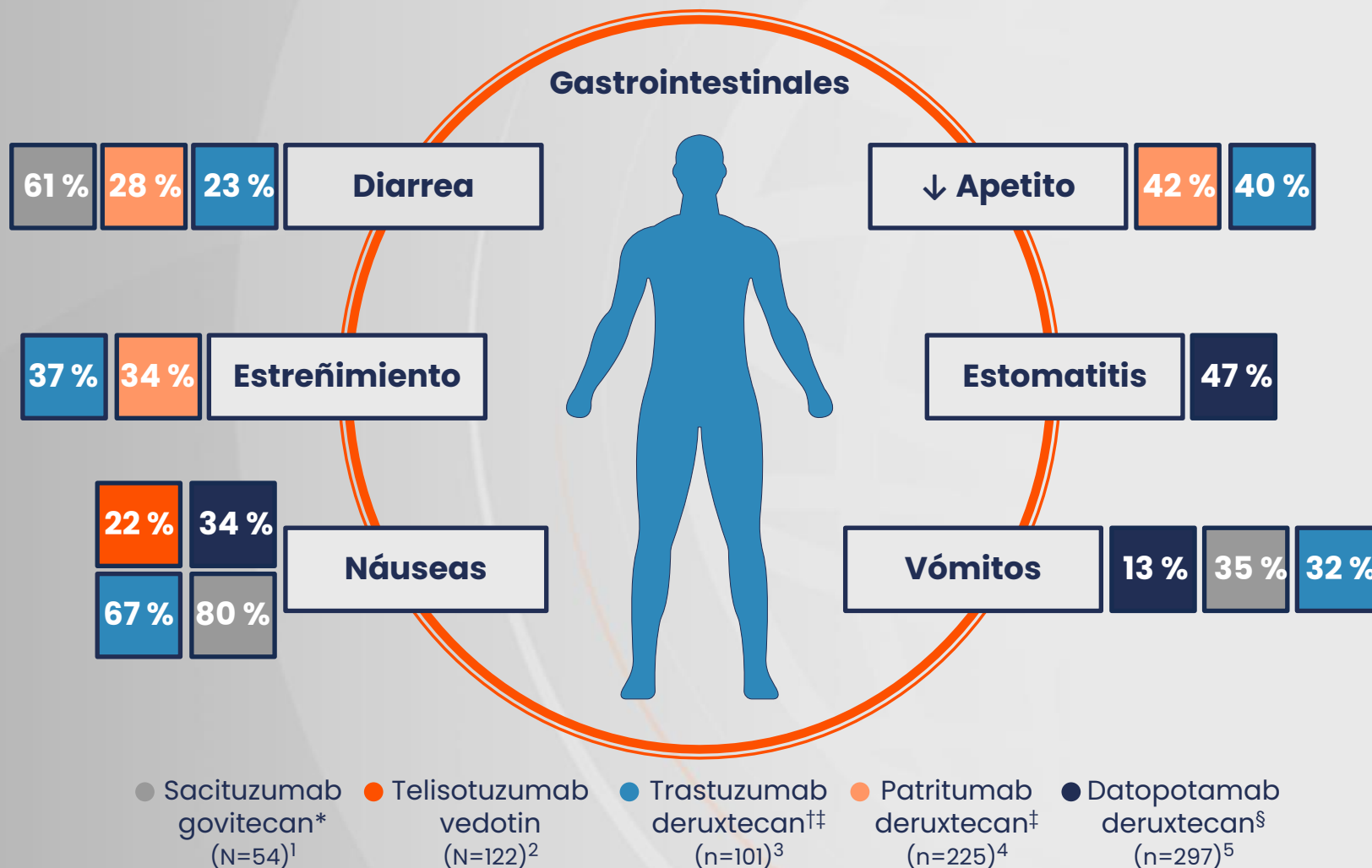
Los mecanismos colaterales originados por la carga activa provocan la mayoría de las toxicidades de los ADC





# 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.

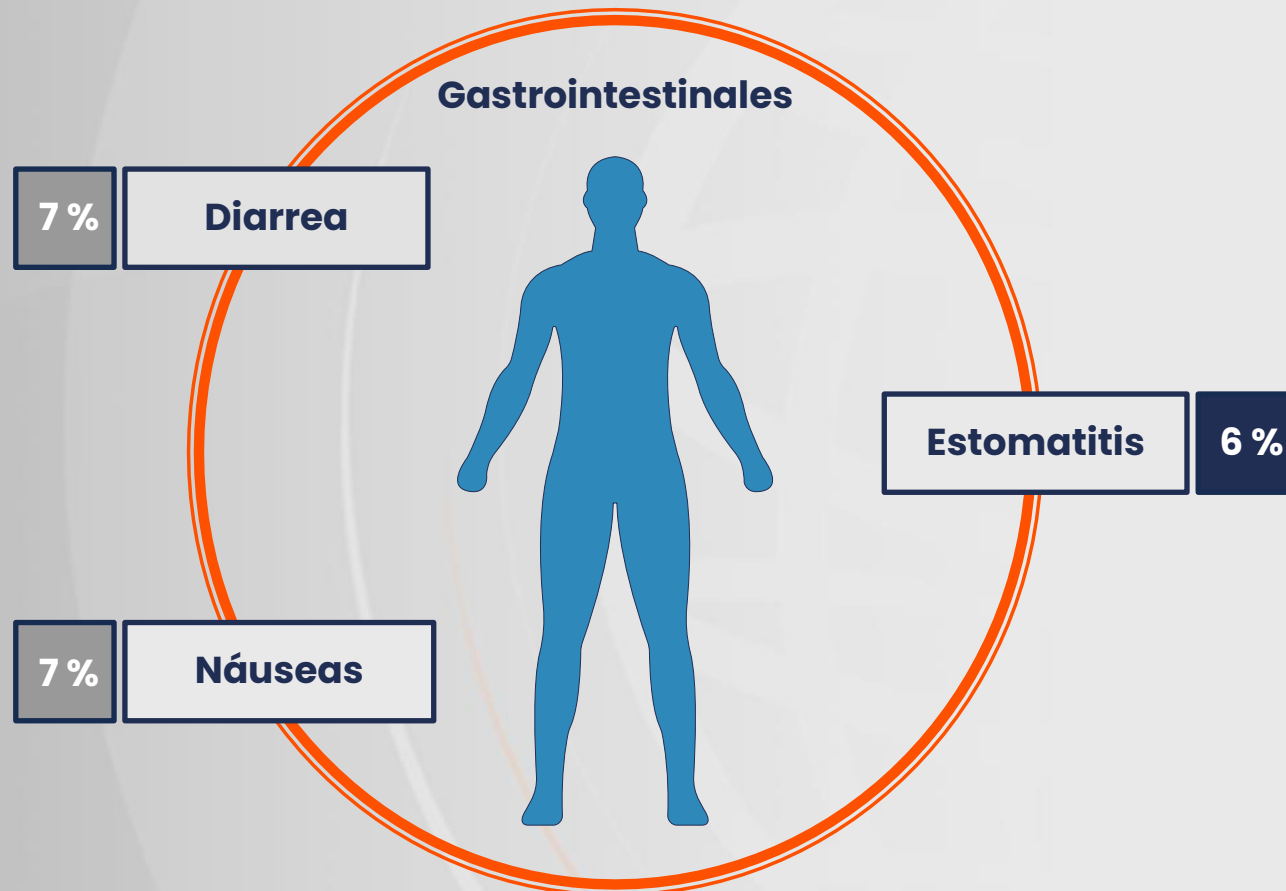
AA, acontecimiento adverso, ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

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.

# Acontecimientos adversos habituales informados con los ADC

## AA de grado $\geq 3$ con $>5\%$ de incidencia



- Sacituzumab govitecan\* (N=54)<sup>1</sup>
- Telisotuzumab vedotin (N=122)<sup>2</sup>
- Trastuzumab deruxtecan<sup>††</sup> (n=101)<sup>3</sup>
- Patritumab deruxtecan<sup>‡</sup> (n=225)<sup>4</sup>
- Datopotamab deruxtecan<sup>§</sup> (n=297)<sup>5</sup>

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

\*AA independientemente de la causalidad. <sup>†</sup>Los acontecimientos adversos de trastuzumab deruxtecan son para la dosis de 5,4 mg/kg una vez cada 3 semanas. <sup>‡</sup>AA durante el tratamiento.

<sup>§</sup>AA relacionados con el fármaco.

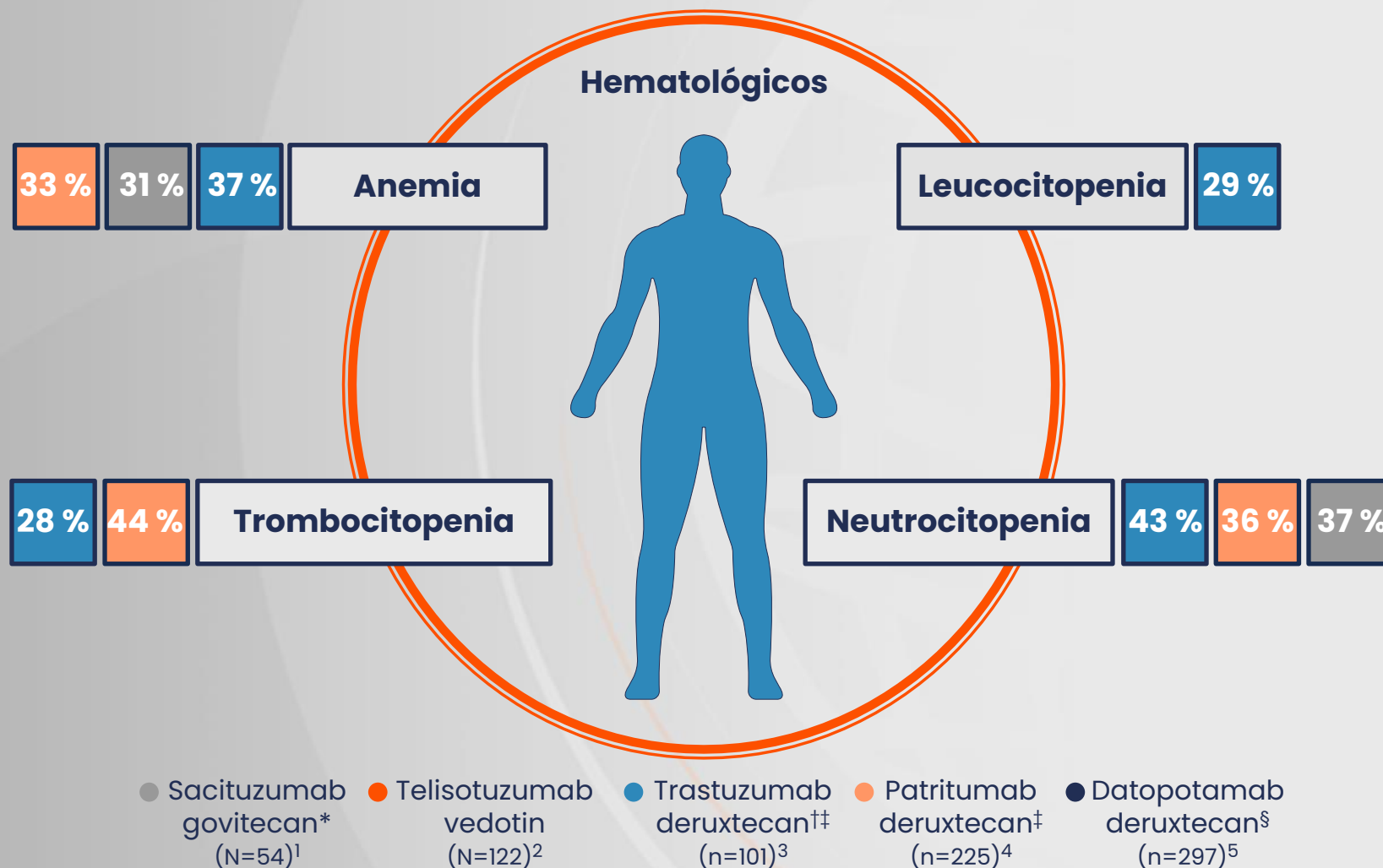
AA, acontecimiento adverso, ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

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.

# 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.

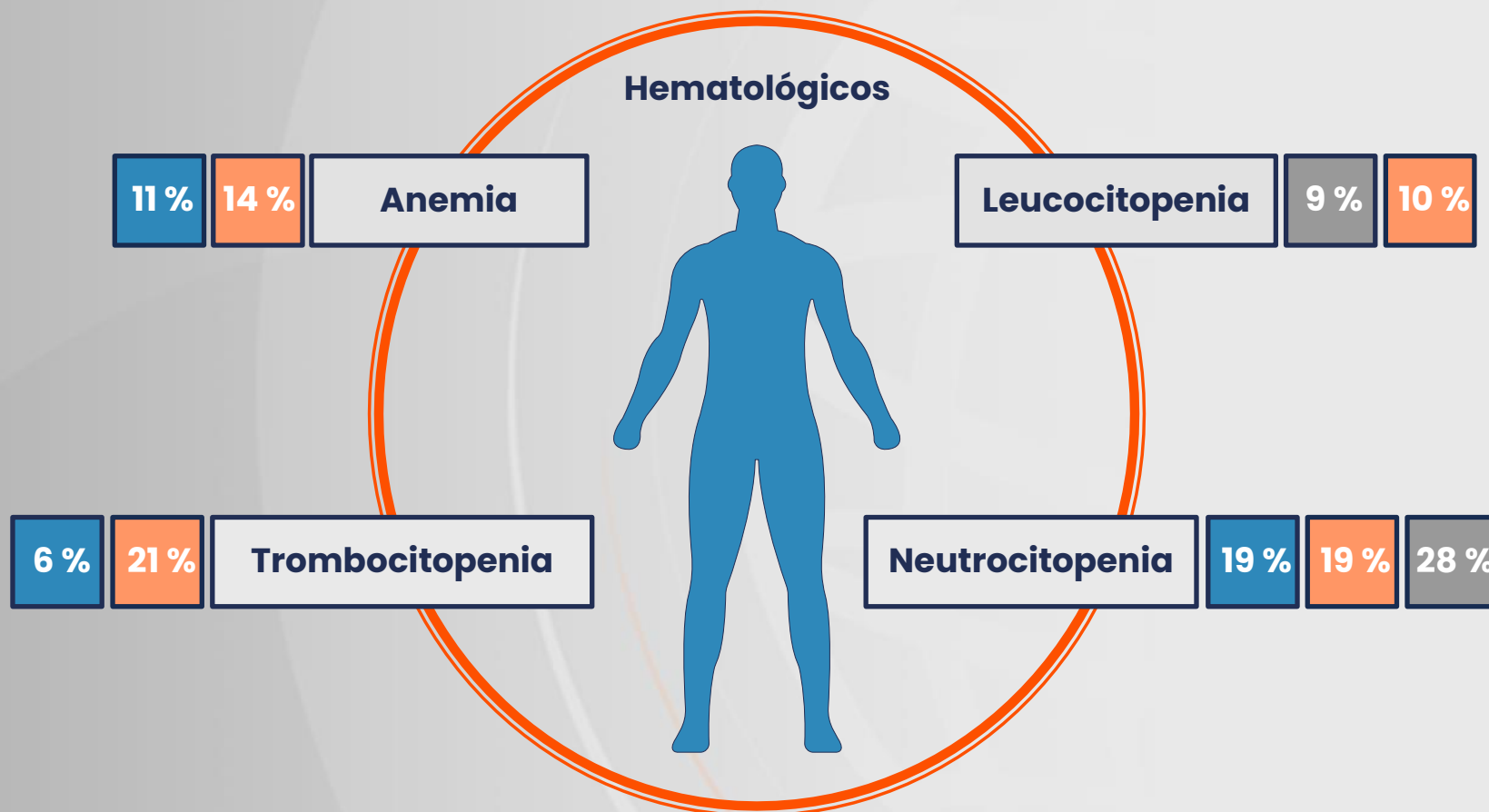
AA, acontecimiento adverso, ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

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.

# Acontecimientos adversos habituales notificados con los ADC

## AA de grado $\geq 3$ con $>5\%$ de incidencia



- Sacituzumab govitecan\* (N=54)<sup>1</sup>
- Telisotuzumab vedotin (N=122)<sup>2</sup>
- Trastuzumab deruxtecan<sup>††</sup> (n=101)<sup>3</sup>
- Patritumab deruxtecan<sup>‡</sup> (n=225)<sup>4</sup>
- Datopotamab deruxtecan<sup>§</sup> (n=297)<sup>5</sup>

**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.

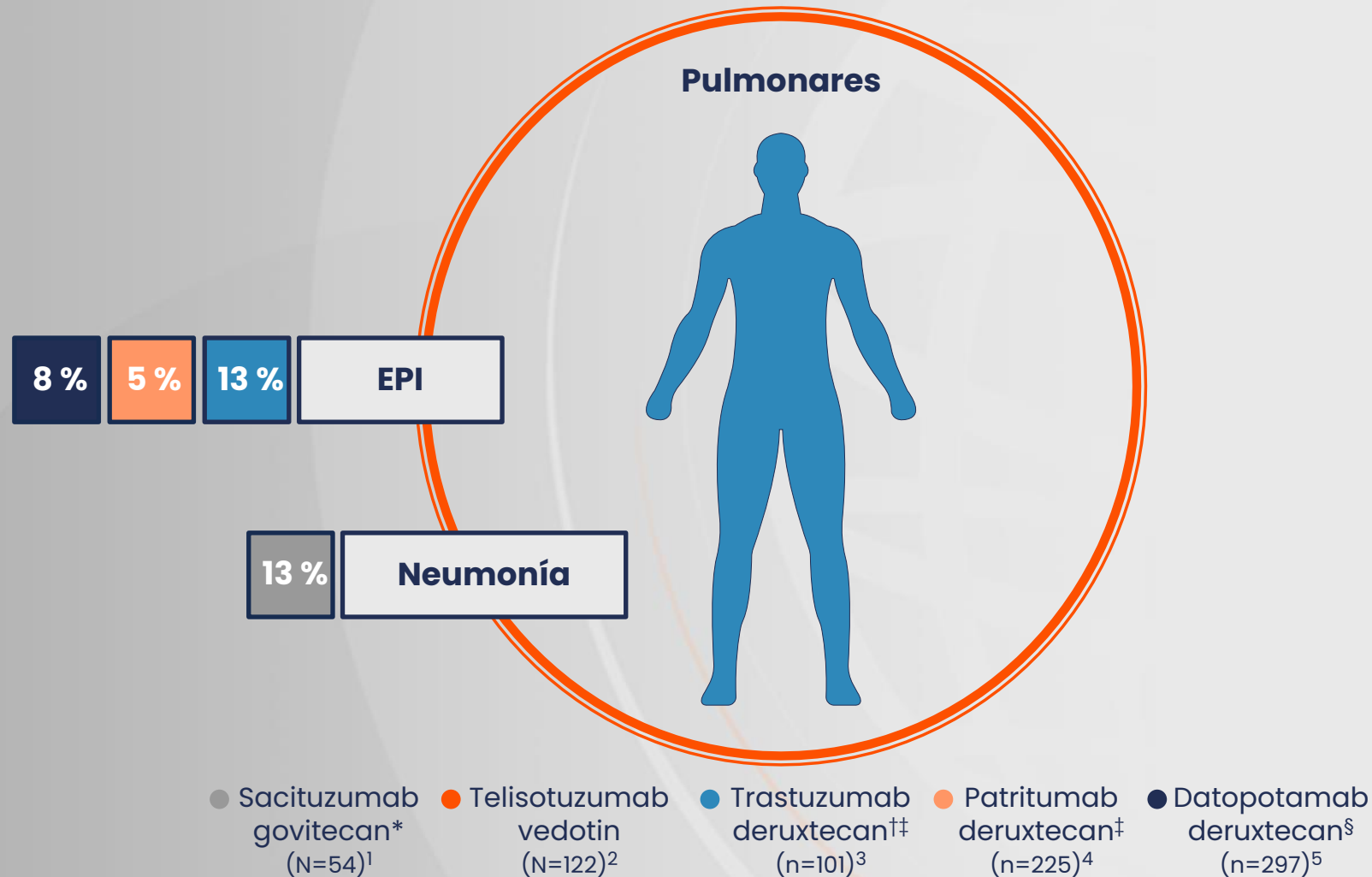
AA, acontecimiento adverso, ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

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.

# 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.

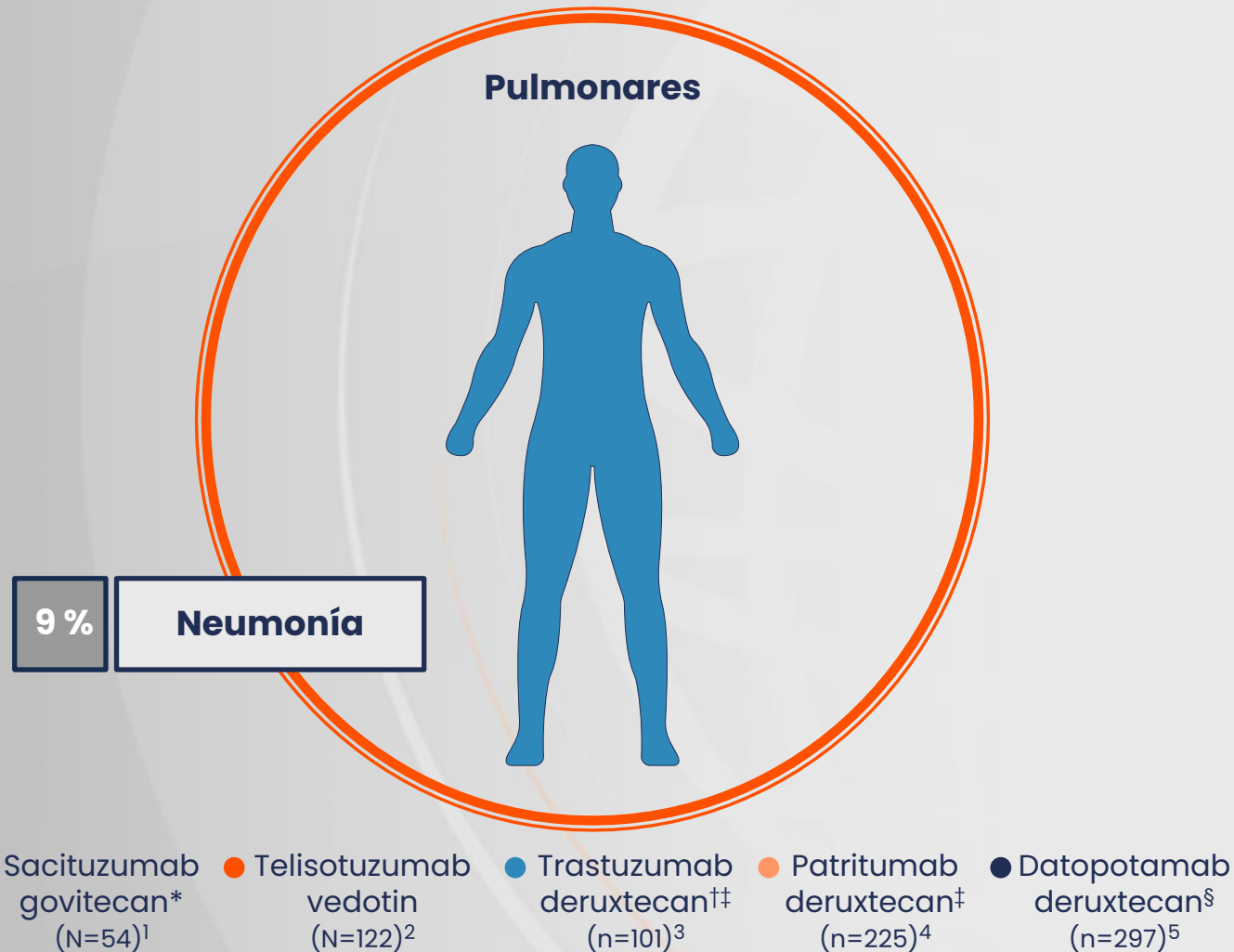
AA, acontecimiento adverso, ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

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.

# Acontecimientos adversos habituales notificados con los ADC

## AA de grado $\geq 3$ con $>5\%$ de incidencia



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

\*AA independientemente de la causalidad. <sup>1</sup>Los acontecimientos adversos de trastuzumab deruxtecan son para la dosis de 5,4 mg/kg una vez cada 3 semanas. <sup>‡</sup>AA durante el tratamiento.

<sup>§</sup>AA relacionados con el fármaco.

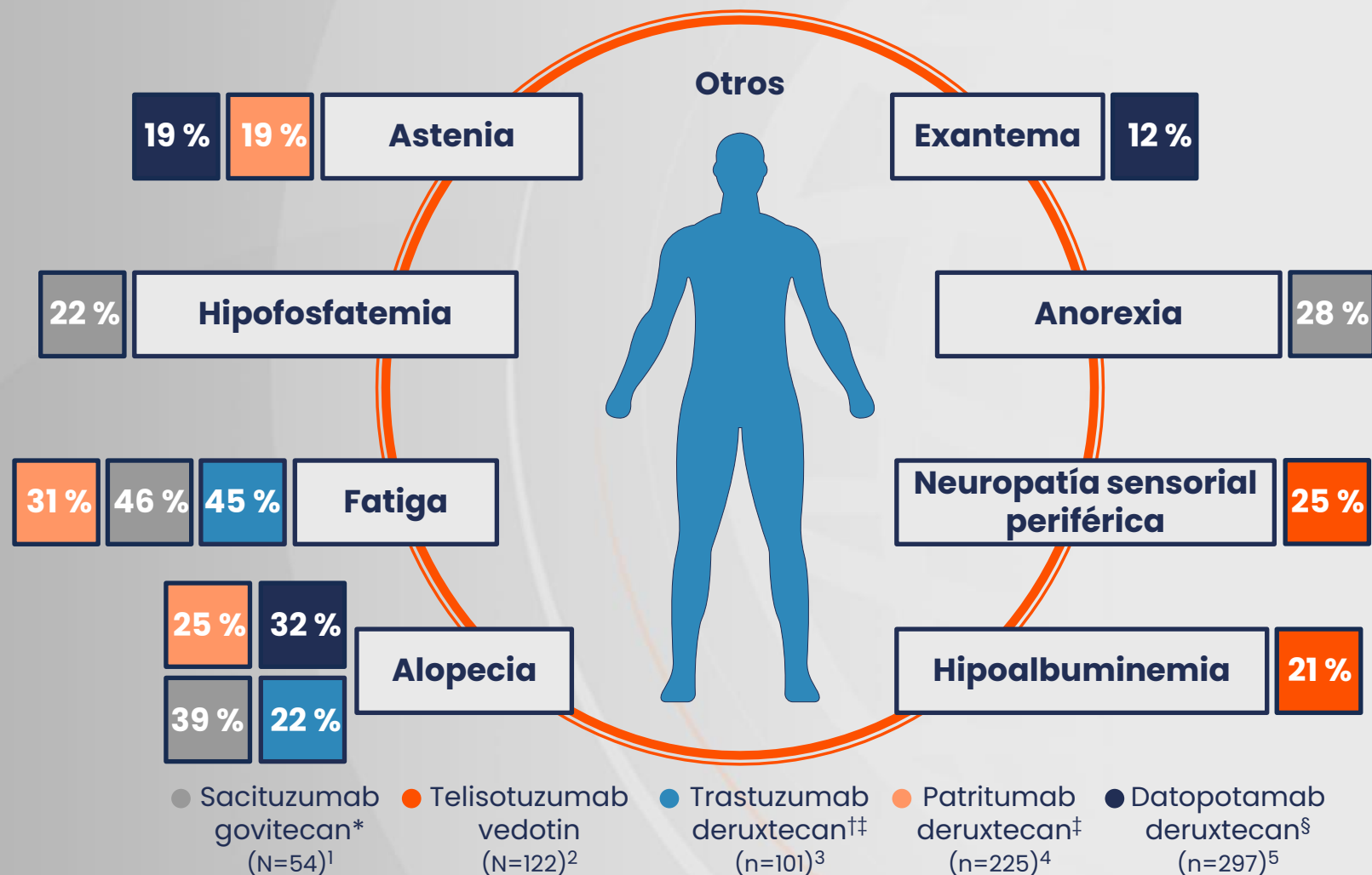
AA, acontecimiento adverso, ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

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.

# 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.

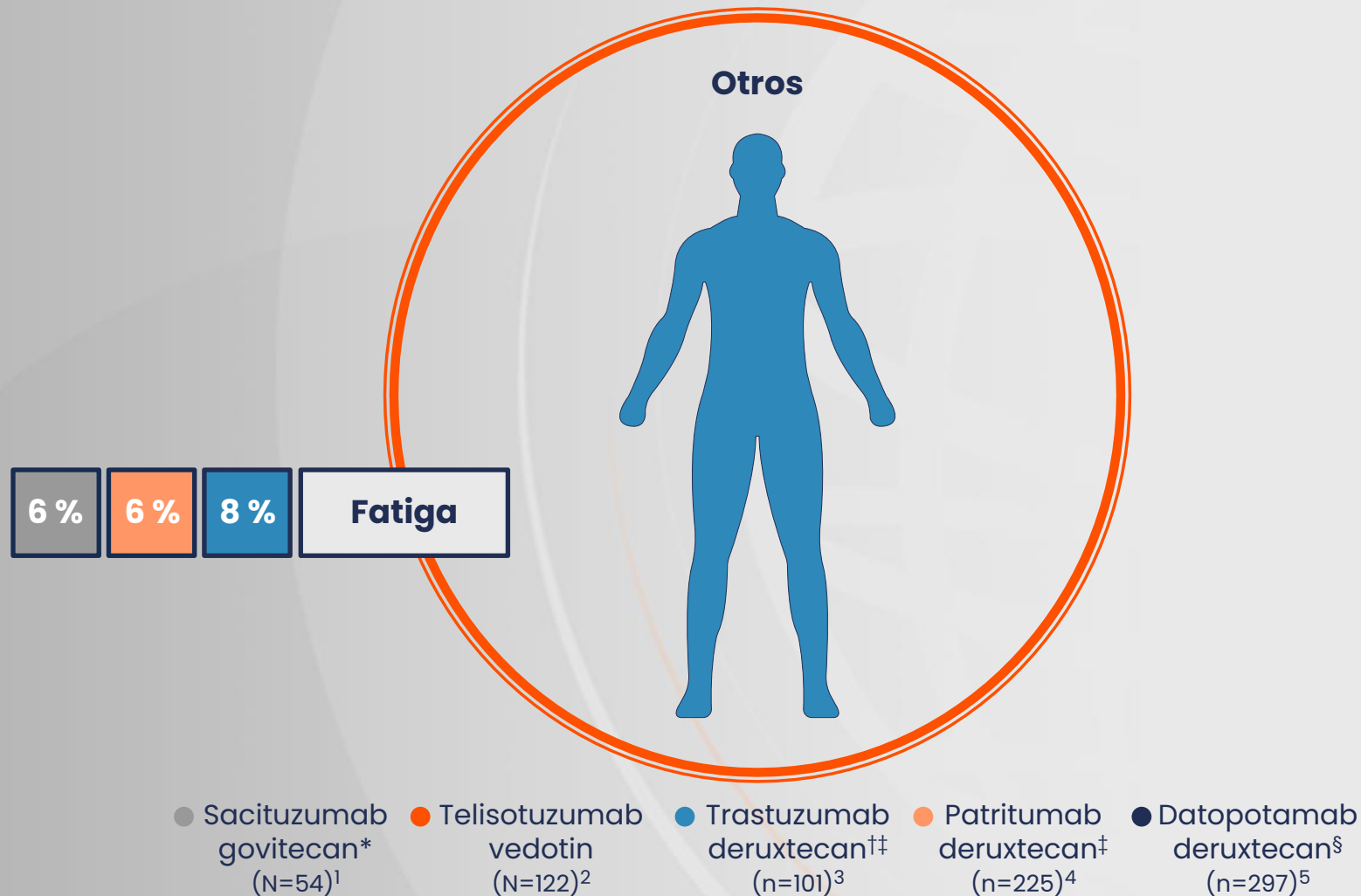
AA, acontecimiento adverso, ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

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.

# Acontecimientos adversos habituales notificados con los ADC

## AA de grado $\geq 3$ con $>5\%$ de incidencia



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

\*AA independientemente de la causalidad. <sup>†</sup>Los acontecimientos adversos de trastuzumab deruxtecan son para la dosis de 5,4 mg/kg una vez cada 3 semanas. <sup>‡</sup>AA durante el tratamiento.

<sup>§</sup>AA relacionados con el fármaco.

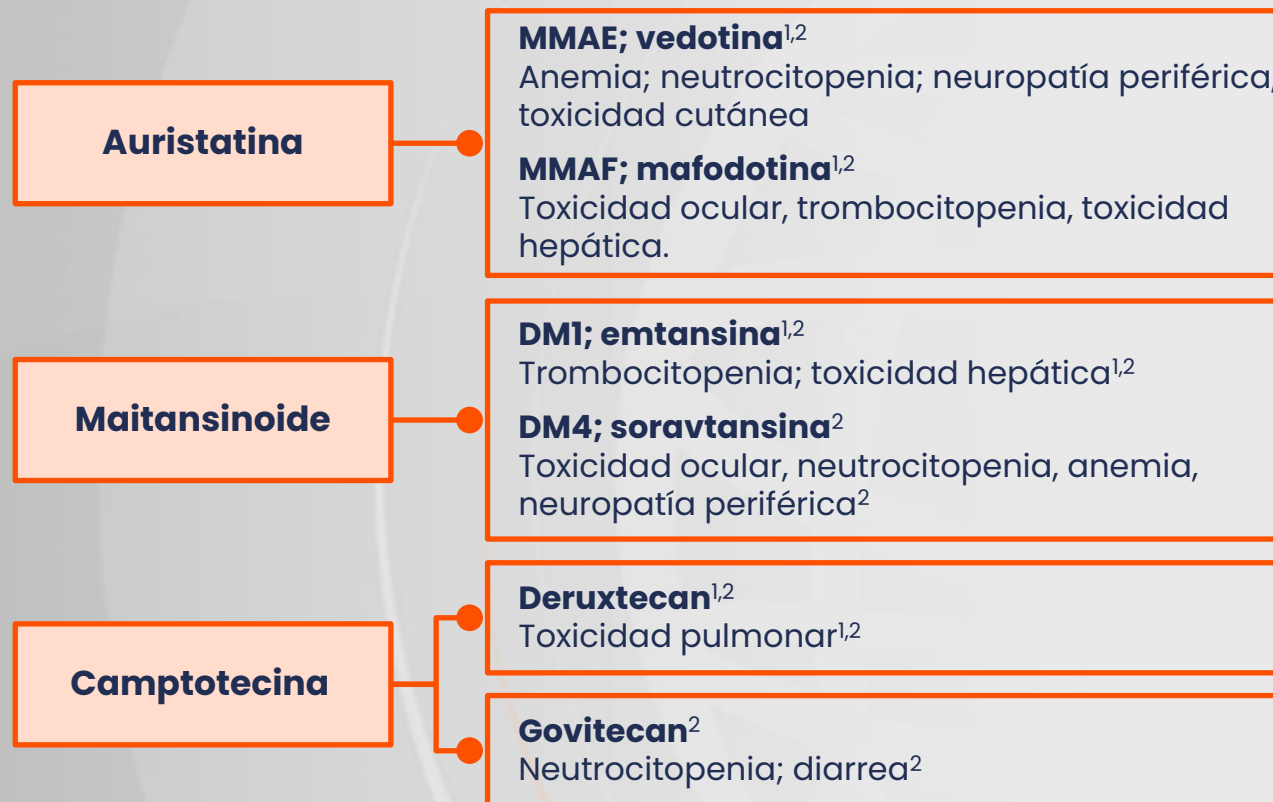
AA, acontecimiento adverso, ADC, conjugado anticuerpo-fármaco.

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.



# Posibles efectos de clase independientemente del antígeno diana

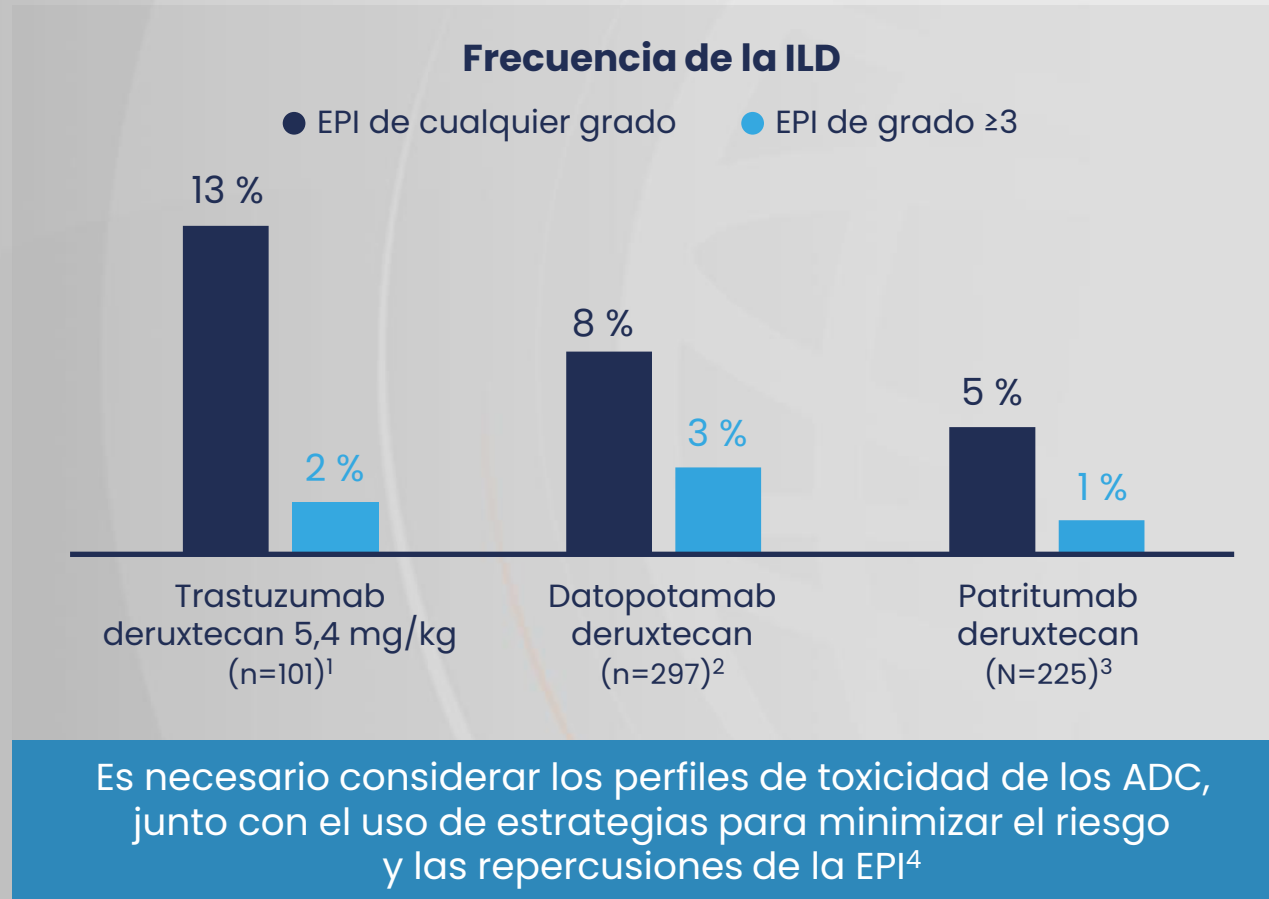


## Las toxicidades no siempre son predecibles

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<sup>1</sup>

# EPI asociada a ADC

## Acontecimientos notificados en ensayos de fase II/III



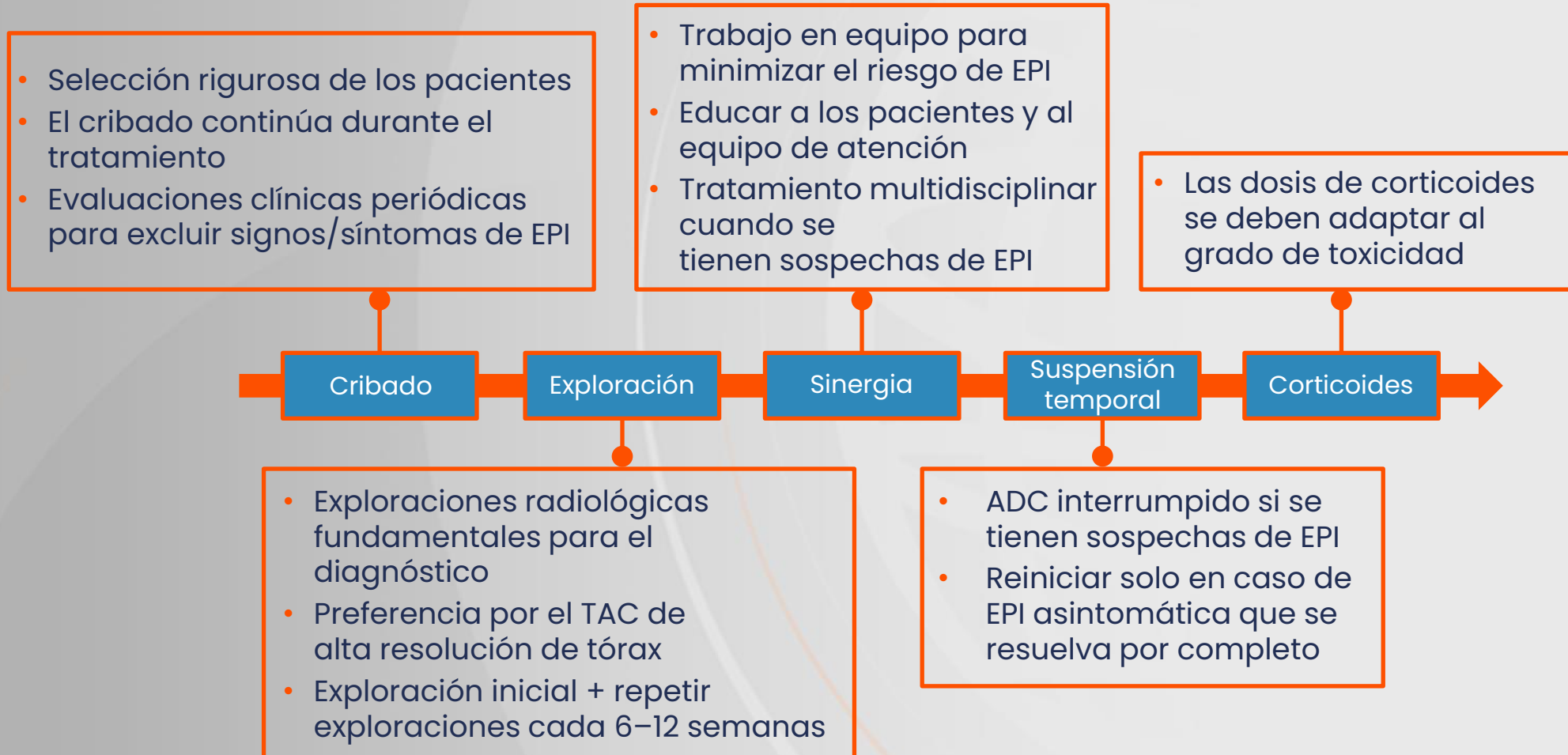
No se deben realizar comparaciones directas entre los ensayos debido a las diferencias de su diseño.

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.

# Pasos para minimizar el riesgo y las repercusiones de la EPI

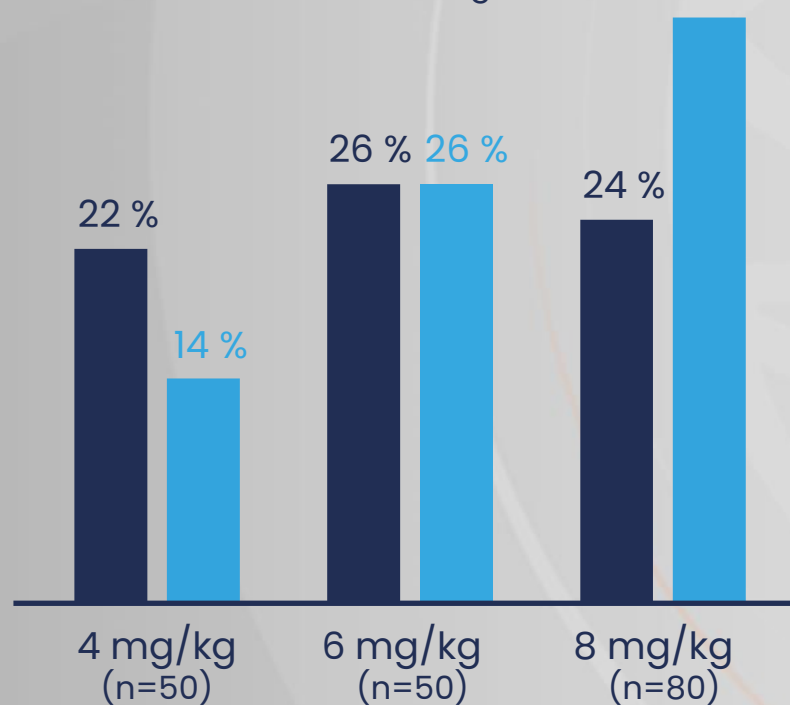


# Estrategias de optimización de la dosis

## 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)

● TRO ● AADT de grado  $\geq 3$



- **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 %

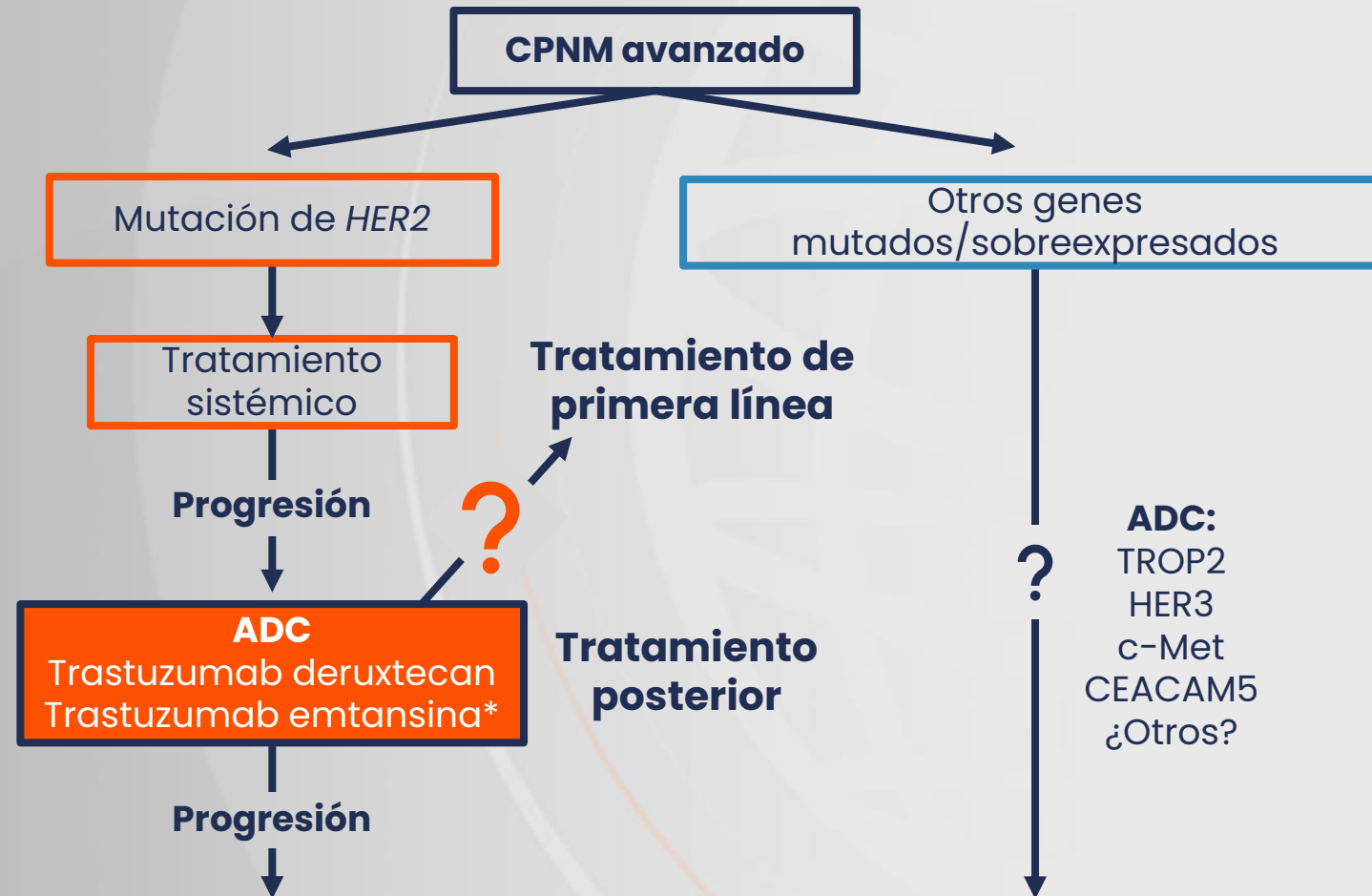
6 mg/kg = 10 %

8 mg/kg = 28 %

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

# 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](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) (último acceso el 28 de noviembre de 2023).

# Consideraciones futuras para los ADC en el CPNM

## Tratamientos de primera línea

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

**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).

# Resumen

**Se pueden seleccionar los ADC para utilizar enfoques guiados por biomarcadores<sup>1,2</sup> y enfoques indiferentes a los biomarcadores,<sup>3,4</sup> 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<sup>5</sup>**

**Las toxicidades no siempre son predecibles: ADC similares pueden tener diferentes perfiles de toxicidad<sup>6</sup>**

**Los 5 criterios pueden ayudar a minimizar el riesgo y las repercusiones de la EPI<sup>7</sup>**

**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<sup>8-11</sup>**

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).