

Évaluation des approches thérapeutiques de deuxième intention dans le CPNPC avancé : le rôle des ADC



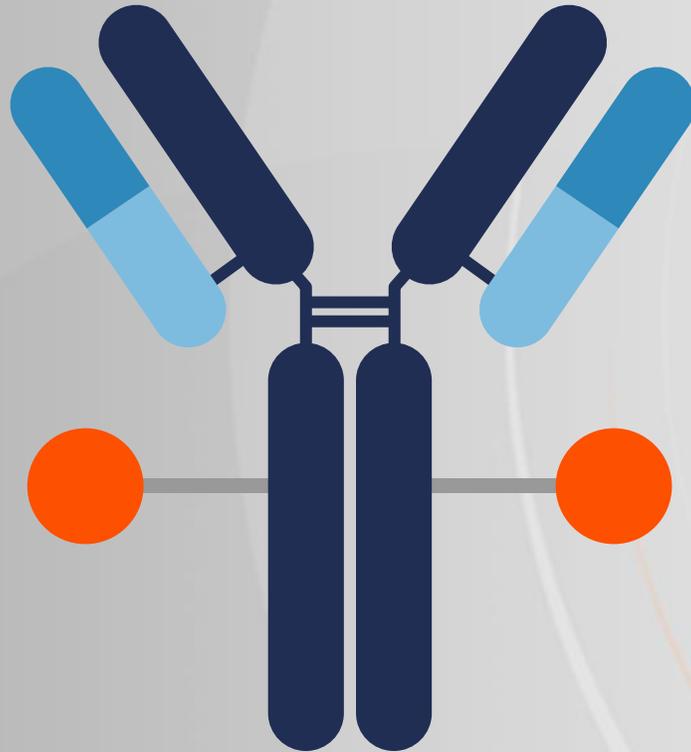
Dre Rebecca Heist
Massachusetts General Hospital
Boston, MA, États-Unis

Avertissement

- *Les intervenants peuvent discuter des produits non approuvés ou des utilisations non approuvées de produits approuvés ; ces situations peuvent faire apparaître le statut d'approbation dans une ou plusieurs juridictions*
- *touchIME et USF Health ont demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée*
- *Aucune approbation par touchIME et USF Health de produits ou d'utilisations non approuvés n'est faite ni sous-entendue par la mention de ces produits ou utilisations dans les activités de touchIME et USF Health*
- *touchIME et USF Health déclinent toute responsabilité pour des erreurs ou des omissions*

**Les ADC dans le CPNPC :
relier la structure au mécanisme d'action**

Composants clés des ADC



Anticorps

Permet d'administrer la charge utile conjuguée à un site pathologique spécifique en ciblant un antigène associé à la tumeur

Lieur

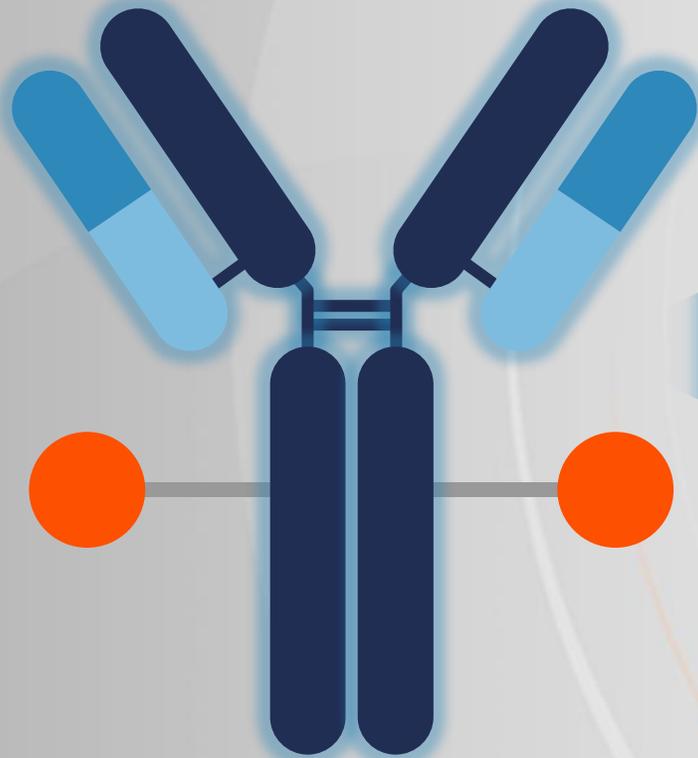
Pont entre l'anticorps et la charge utile, contrôle la libération de celle-ci à l'intérieur des cellules cancéreuses

Charge utile cytotoxique

Ogive pour détruire les cellules cancéreuses

Sélection d'anticorps

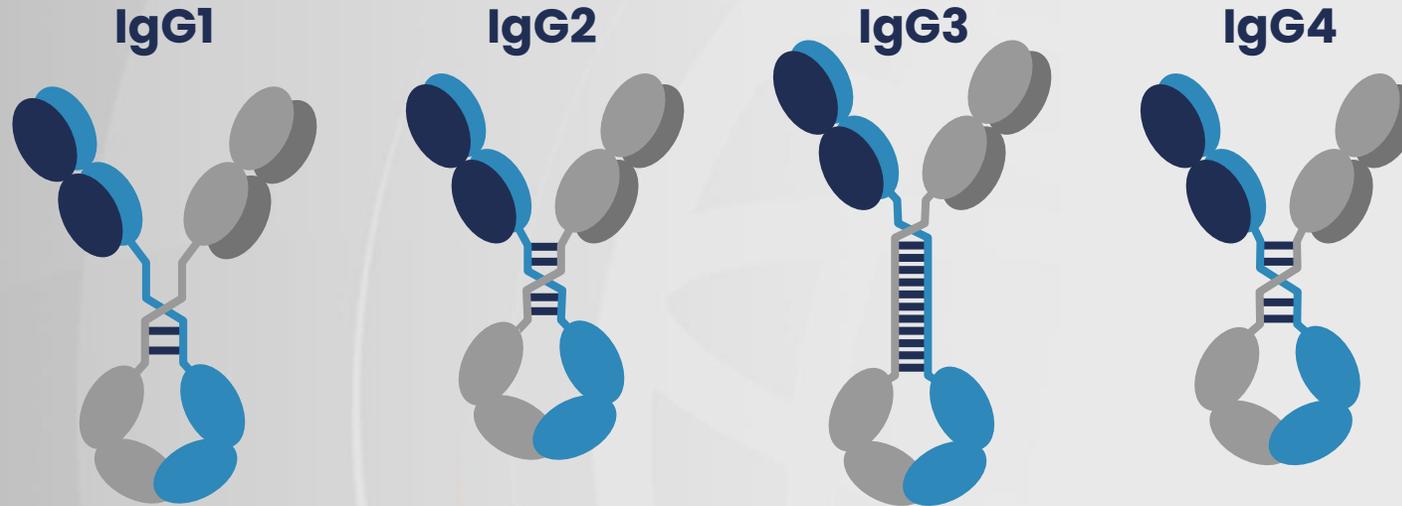
Caractéristiques de l' anticorps idéal pour un ADC



- Haute affinité de liaison à l'antigène cible
- Faible immunogénicité
- Internalisation rapide
- Faible poids moléculaire

Sélection d'anticorps

Classes d'anticorps



Demi-vie sérique	21 jours	21 jours	7 jours	21 jours
CDC	++	+	+++	-
Avidité Fcγ	+++	+	++++	++

Sélection d'anticorps

Classes d'anticorps



L'IgG1 est l'anticorps le plus utilisé dans le développement des ADC en raison de sa solubilité, de sa longue demi-vie sérique et de son affinité de liaison pour les récepteurs Fcγ¹

Demi-vie sérique **21 jours**

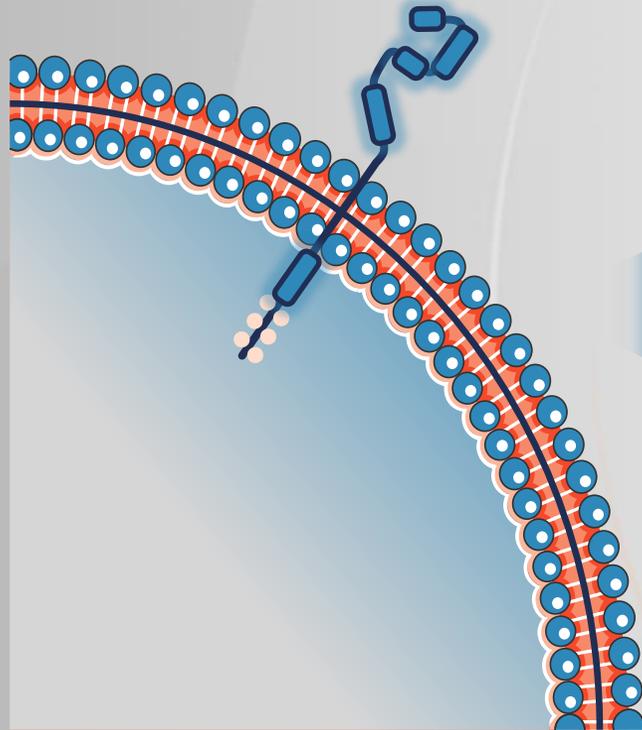
CDC **++**

Avidité Fcγ **+++**

Les principaux ADC en cours de développement pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC avancé sont **basés sur l'architecture IgG1¹⁻³**

Sélection de la cible antigénique

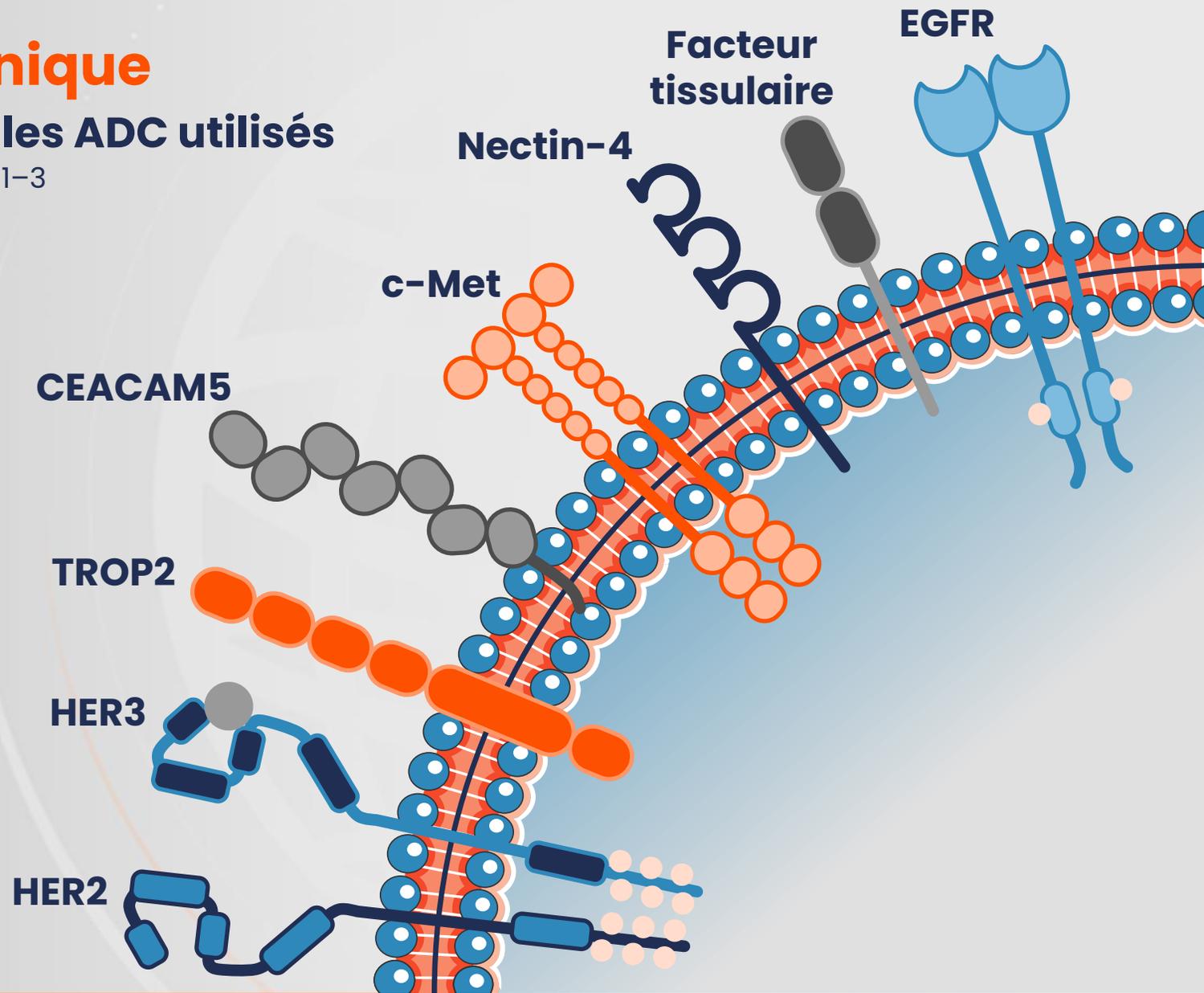
Caractéristiques de la cible antigénique idéale pour un ADC



- Surexprimé à la surface des cellules cancéreuses par rapport aux cellules saines
- Site de liaison orienté vers l'extérieur
- Absent de la circulation systémique
- Capacité à internaliser l'ADC lié

Sélection de la cible antigénique

Cibles antigéniques actuelles pour les ADC utilisés chez les patients atteints de CPNPC¹⁻³

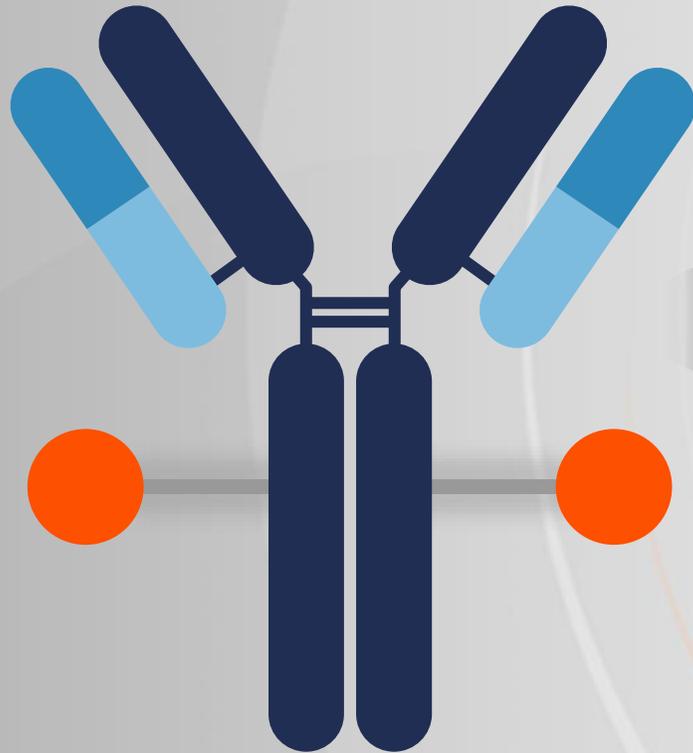


ADC, conjugué anticorps-médicament ; CEACAM5, molécule d'adhésion cellulaire liée à l'antigène carcino-embryonnaire 5 ; c-Met, facteur de transition épithélio-mésenchymateuse ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; HER2/3, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain/3 ; TROP2, antigène trophoblaste 2 de surface cellulaire.

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.

Molécules de liaison

Caractéristiques du lieu idéal pour un ADC



- Prévient l'agrégation des ADC
- Empêche la libération prématurée de la charge utile dans la circulation systémique

Molécules de liaison

Différences clés dans le clivage du lieu

Non clivable

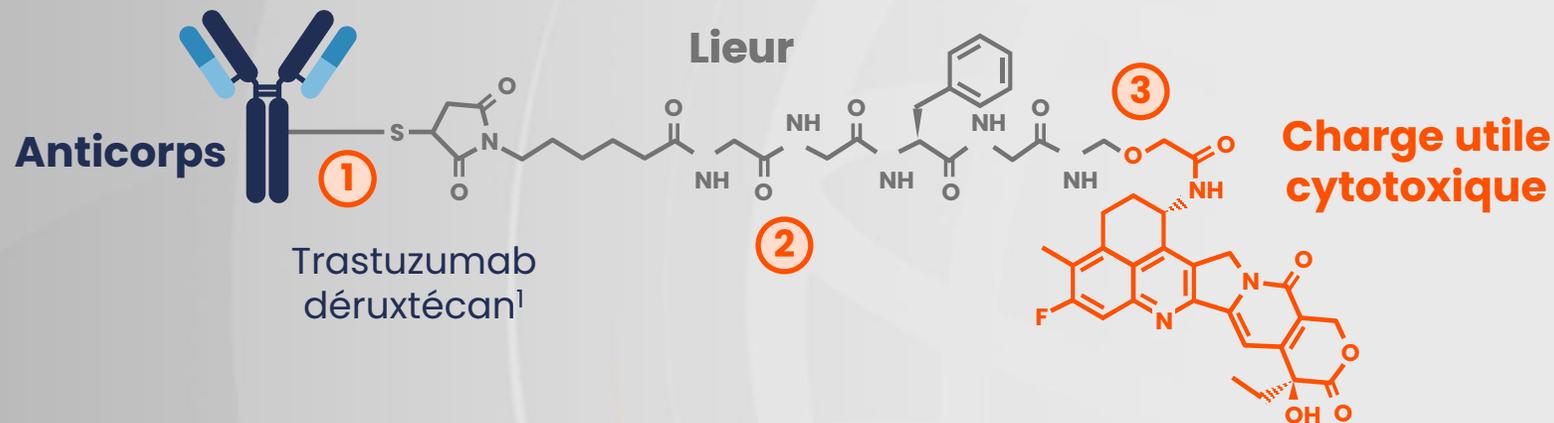
- Thioester
- Plus stable dans la circulation systémique
- **Mécanisme de libération du médicament :** dégradation lysosomale

Clivable

- Acide labile, peptide ou disulfure
- Moins stable dans la circulation systémique
- **Mécanisme de libération du médicament :** conditions physiologiques de l'endosome

Molécules de liaison

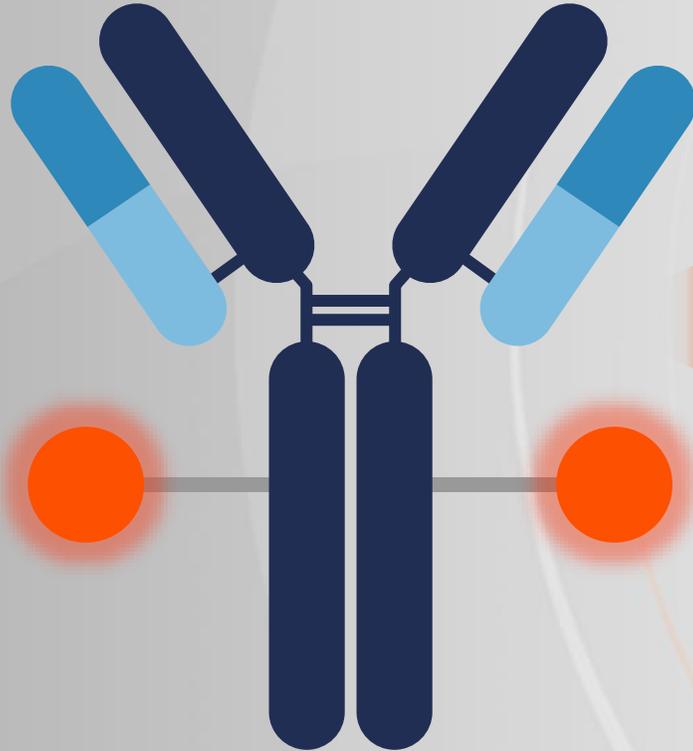
Principaux facteurs affectant la stabilité de la libération de la charge utile



- 1 Chimie du site de conjugaison²
- 2 Longueur du lieur²
- 3 Encombrement stérique au site de clivage²

Charge utile cytotoxique

Caractéristiques de la charge utile idéale pour un ADC



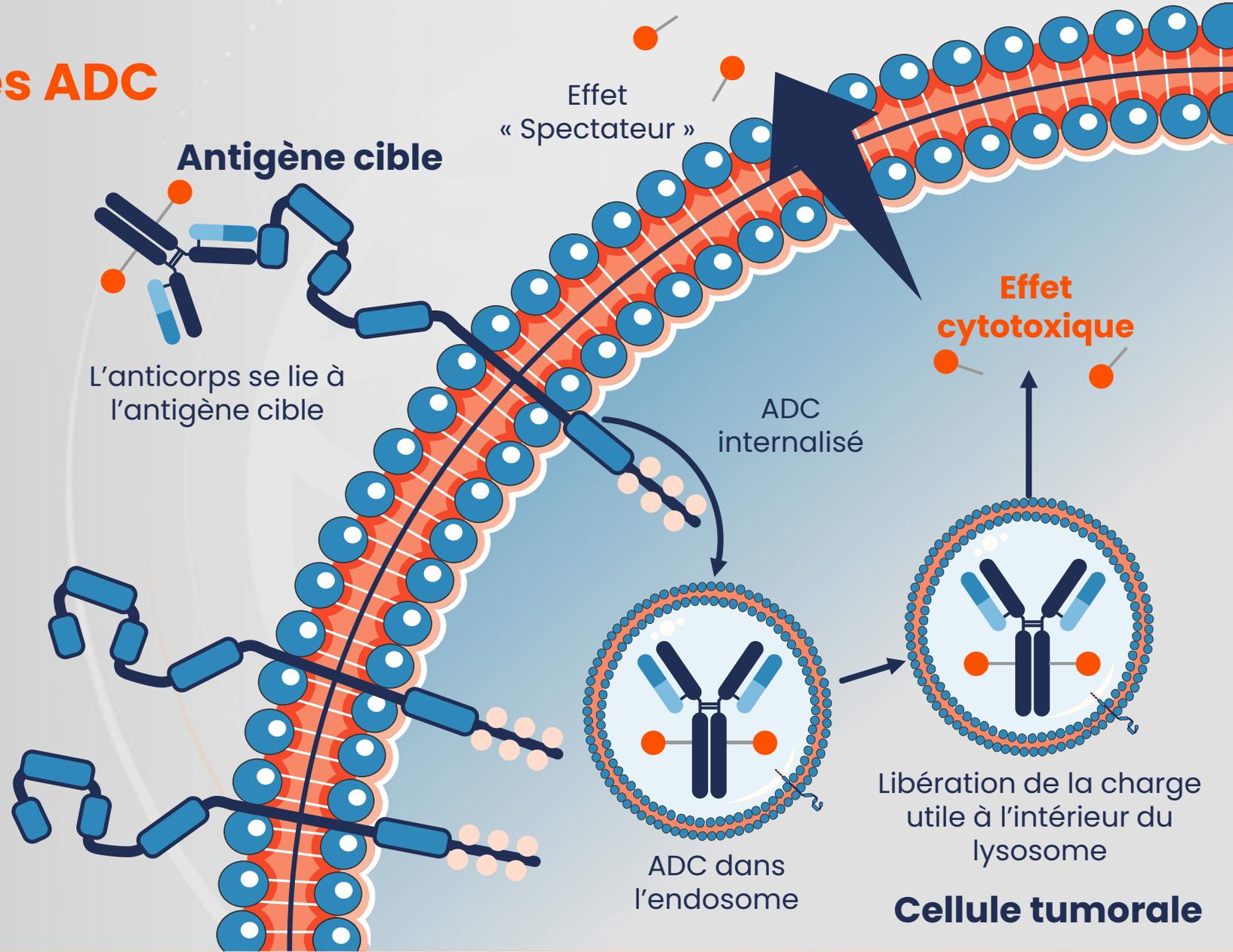
- Puissant¹
- Stable dans la circulation systémique¹
- Haute solubilité¹
- Faible immunogénicité²
- Petit poids moléculaire²
- Groupe fonctionnel pour la conjugaison et la perméabilité membranaire¹

Charge utile cytotoxique

Charges utiles cytotoxiques actuelles utilisées dans les ADC pour le CPNPC

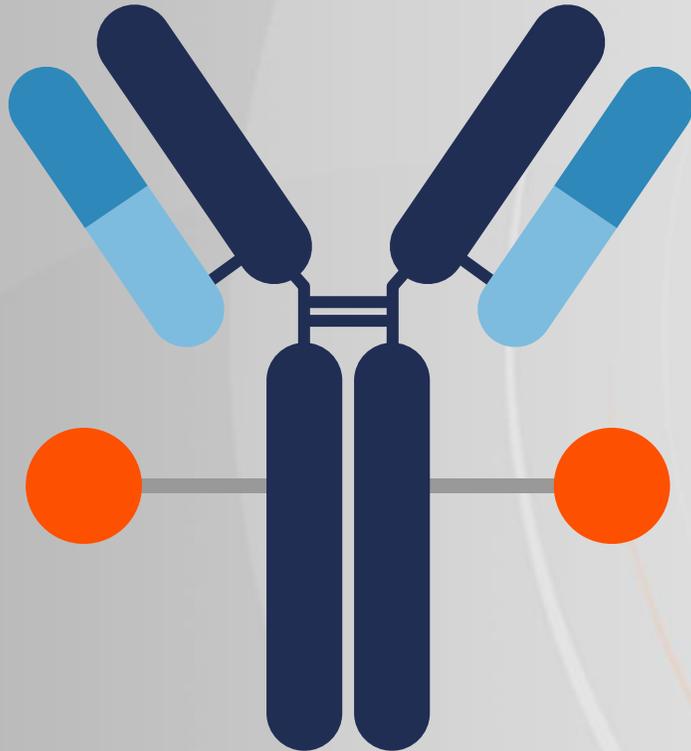
Emtansine	●	Inhibiteur de microtubules, DM1 ¹
Ravtansine	●	Inhibiteur de microtubules, DM4 ²
Védotine	●	Inhibiteur de microtubules, MMAE ¹
Déruxtécán	●	Inhibiteur de topoisomérase I ¹
Govitecan	●	Inhibiteur de topoisomérase I, SN-38 ¹

Mécanisme d'action des ADC



Relier la structure des ADC à l'efficacité et à la toxicité

Facteurs associés à l'anticorps, à la charge utile cytotoxique et aux composants du lieu



Considérations d'efficacité

- ✓ Peut posséder une activité anti-tumorale directe et indirecte¹
- ✓ Rapport médicament-anticorps¹
- ✓ Effet spectateur^{1,2}

Considérations d'innocuité

- ✗ Rapport médicament-anticorps¹
- ✗ Effet spectateur^{1,2}
- ✗ Libération prématurée de la charge utile dans la circulation systémique³
- ✗ Stabilité insuffisante du lieu³

Raison de l'utilisation des ADC chez les patients atteints d'un CPNPC avancé

Traitements systémiques

Les avantages de la ChT sont limités à un index thérapeutique étroit¹

La ChT est non sélective, ce qui peut entraîner une toxicité systémique¹

La barrière hémato-encéphalique peut limiter l'administration intracrânienne de médicaments³

ChT, thérapies ciblées et immunothérapie liées à la résistance acquise¹

ADC

L'absorption de la charge utile cytotoxique indépendante de l'antigène dans les cellules négatives à l'égard de l'antigène est limitée, ce qui contribue à un **index thérapeutique plus large**²

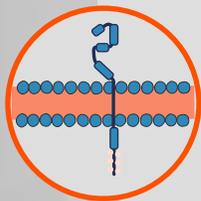
Les ADC combinent la spécificité des anticorps monoclonaux à la cytotoxicité des ChT pour **délivrer des charges utiles directement aux cellules cancéreuses**¹

L'effet « spectateur » observé avec certains ADC **peut faciliter l'activité antiproliférative « derrière » la barrière hémato-encéphalique**³

Les ADC peuvent **offrir un bénéfice thérapeutique aux patients présentant une résistance acquise** au traitement de première intention¹

Mécanismes de résistance aux ADC

Divers mécanismes ont été décrits



Associé à l'antigène¹

- Expression réduite de l'antigène
- Formes tronquées de l'ectodomaine de l'antigène
- Hétérogénéité tumorale



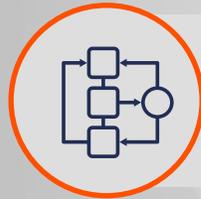
Associé à la charge utile

- Expression accrue des pompes à efflux de médicaments¹
- Mutation dans la cible de charge utile^{1,2}



Associé au mécanisme d'action¹

- Internalisation altérée de l'ADC
- Fonction lysosomale altérée



Activation des voies de signalisation¹

- Activation PI3K/Akt/mTOR
- Activation de la Wnt/ β -caténine

État actuel des ADC dans le CPNPC avancé¹

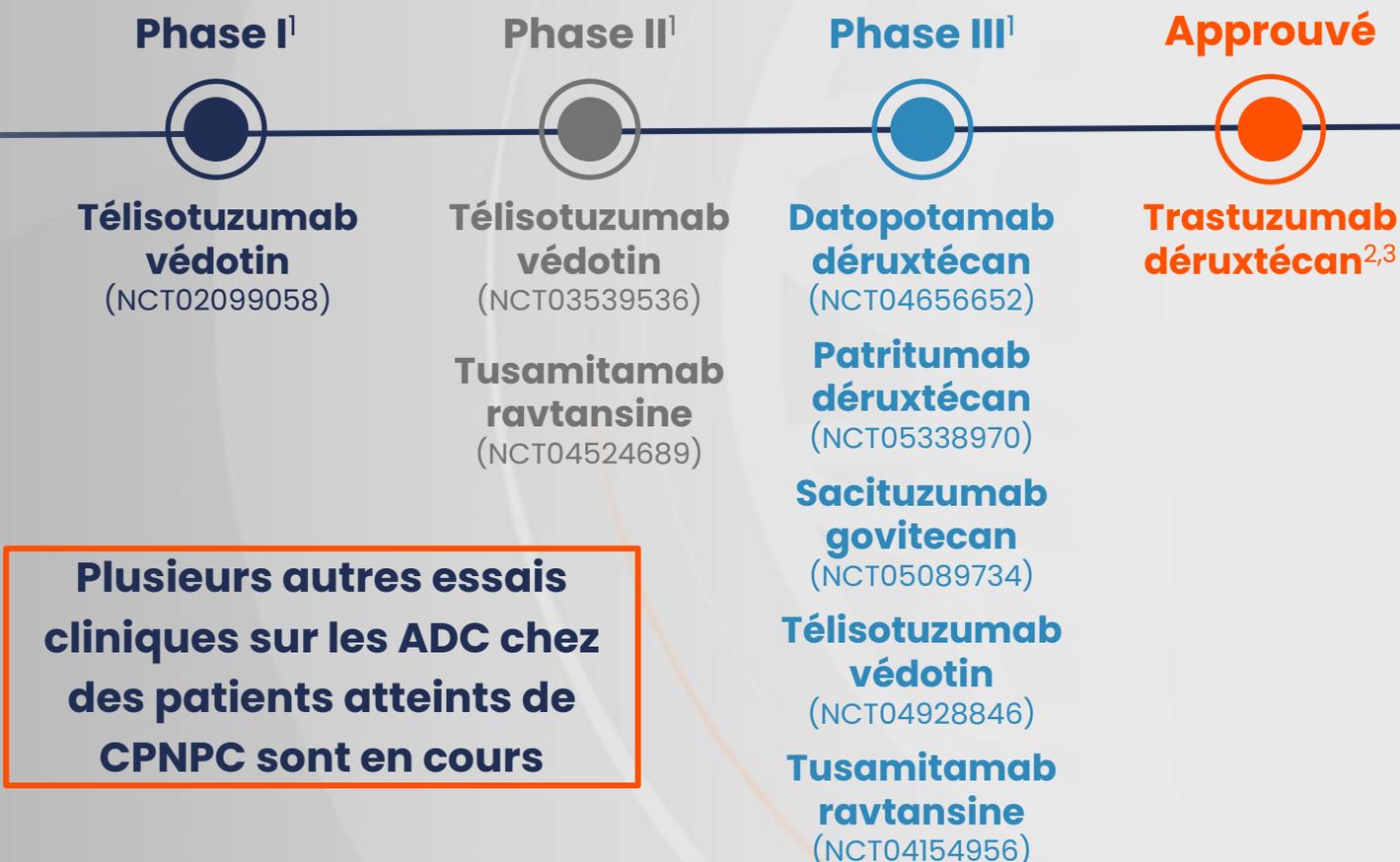
ADC	Antigène cible	Anticorps	Lieur	Charge utile	DAR
Ado-trastuzumab emtansine	HER2	Trastuzumab	Non clivable	Emtansine	3.5
Trastuzumab déruxtécan*				Déruxtécan	8
Patritumab déruxtécan	HER3	Patritumab	Clivable	Déruxtécan	8
Sacituzumab govitecan	TROP2	Sacituzumab		SN-38	7.6
Datopotamab déruxtécan		Datopotamab		Déruxtécan	4
Télisotuzumab védotin	c-Met	ABT-700		MMAE	3.1
Tusamitamab ravtansine	CEACAM5	Anti-CEACAM5	-	DM4	-

*Approuvé par la FDA en août 2022 pour le traitement des patients adultes atteints d'un CPNPC non résécable ou métastatique dont les tumeurs présentent des mutations activatrices de *HER2* et qui ont déjà reçu un traitement systémique.^{2,3} L'EMA a donné son approbation en octobre 2023 pour le traitement des patients adultes atteints d'un CPNPC avancé dont les tumeurs présentent une mutation activatrice de *HER2* et qui nécessitent un traitement systémique après une chimiothérapie à base de platine avec ou sans immunothérapie.^{4,5}

ADC, conjugué anticorps-médicament ; CEACAM5, molécule d'adhésion cellulaire liée à l'antigène arcinoembryonnaire 5 ; c-Met, facteur de transition épithéliale mésenchymateuse ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; DAR, rapport médicament-anticorps ; DM4, N₂'-désacétyl-N₂'-(4-mercapto-4-méthyl-1-oxopentyl)-maytansine ; EMA, Agence européenne des médicaments ; FDA, US Food and Drug Administration des États-Unis ; HER2/3, récepteur 2/3 du facteur de croissance épidermique humain ; MMAE, monométhylauristatine E ; SN-38, (4S)-4,11-diéthyl-4,9-dihydroxy-1,4-dihydro-3H,14H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,14-dione ; TROP2, antigène de surface des cellules du trophoblaste 2. 1. Abuhelwa Z, et al. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102393 ; 2. FDA. Trastuzumab deruxtecan PI. Disponible sur : <https://bit.ly/3sRTJht> (consulté le 10 novembre 2023) ; 3. FDA. 2022. Disponible sur : <https://bit.ly/3uBQ08d> (consulté le 29 novembre 2023) ; 4. EMA. Trastuzumab deruxtecan SmPC. Disponible sur : <https://bit.ly/46C9J4Q> (consulté le 30 novembre 2023) ; 5. EMA. 2023. Disponible sur : <https://bit.ly/3sNPvHH> (consulté le 30 novembre 2023).

Pipeline pour les ADC dans le CPNPC avancé

Essais en cours chez des participants montrant une progression pendant/après un traitement systémique antérieur



ADC, conjugué anticorps-médicament ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules.

1. ClinicalTrials.gov. Disponible sur : <https://beta.clinicaltrials.gov/>; tous les essais cliniques peuvent être recherchés par numéro NCT (consulté le 7 décembre 2023). 2. FDA. Trastuzumab deruxtecan PI. Disponible sur : <https://bit.ly/3sRTJht> (consulté le 10 novembre 2023) ; 3. EMA. Trastuzumab deruxtecan SmPC. Disponible sur : <https://bit.ly/46C9J4Q> (consulté le 30 en novembre 2023).

Résumé

**Les ADC comprennent trois composants clés :
un anticorps, une charge utile cytotoxique et une molécule de liaison¹**

**Les ADC ciblent les antigènes exprimés sur les cellules cancéreuses par
rapport aux cellules saines¹**

**Chaque composant d'un ADC peut être modifié pour
optimiser le bénéfice thérapeutique¹**

**Un ADC, le trastuzumab déruxtécan, a été approuvé pour une utilisation
chez les patients atteints d'un CPNPC prétraité avec des mutations *HER*^{2,3}
et beaucoup d'autres sont en cours de développement clinique⁴**

1. Samantasinghar A, et al. *Biomed Pharmacother.* 2023;161:114408 ; 2. FDA. Trastuzumab deruxtecan PI. Disponible sur : <https://bit.ly/3sRTJht> (consulté le 10 novembre 2023) ;

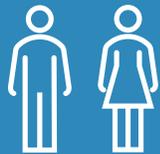
3. EMA. Trastuzumab deruxtecan SmPC. Disponible sur : <https://bit.ly/46C9J4Q> (consulté le 30 novembre 2023) ; 4. Coleman N, et al. *NPJ Precis Oncol.* 2023;7:5.

**ADC dans le cadre d'une utilisation en deuxième intention :
Exploration des dernières données des essais cliniques**

Dernières données sur le trastuzumab déruxtécan

DESTINY-Lung01

Phase II



n=91

- Adultes atteints d'un CPNPC non épidermoïde récidivant ou réfractaire, non résécable ou métastatique
- CPNPC avec surexpression du récepteur *HER2* ou CPNPC avec mutation du récepteur *HER2*
- Patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques éligibles
- ECOG PS : 0 ou 1



Trastuzumab déruxtécan 6,4 mg/kg par IV toutes les 3 semaines



Critère principal : TRO confirmé

55 % (95 % IC 44 à 65 %)



EI de tous grades les plus courants associés aux médicaments

Nausée (73 %), fatigue (53 %), alopecie (46 %)

MIP associée aux médicaments

26 %

Dernières données sur le trastuzumab déruxtécan

DESTINY-Lung02

Phase II



n=152

- Adultes atteints d'un CPNPC métastatique avec mutation du récepteur *HER2*, non résécable
- Reçu ≥ 1 ChT Pt précédente
- Patients présentant des métastases cérébrales stables et asymptomatiques éligibles
- ECOG PS : 0 ou 1



Trastuzumab déruxtécan 5,4 mg/kg (n=102) ou 6,4 mg/kg (n=50) par IV toutes les 3 semaines



Critère principal : TRO confirmé
5,4 mg/kg : 49 % (95 % IC 39 à 59 %)
6,4 mg/kg : 56 % (95 % IC 41 à 70 %)



EIAS de grade ≥ 3
 5,4 mg/kg : **39 %** 6,4 mg/kg : **58 %**

MIP associée aux médicaments
 5,4 mg/kg : **13 %** 6,4 mg/kg : **28 %**

Dernières données pour l'analyse groupée du trastuzumab déruxtécane

DESTINY-Lung01 et DESTINY-Lung02 : activité intracrânienne



- Analyse post-hoc des données regroupées des populations DESTINY-Lung01 et DESTINY-Lung02
- Patients avec ou sans MC

DESTINY-Lung02 (5,4 mg/kg)

Avec MC : n=32

Sans MC : n=70

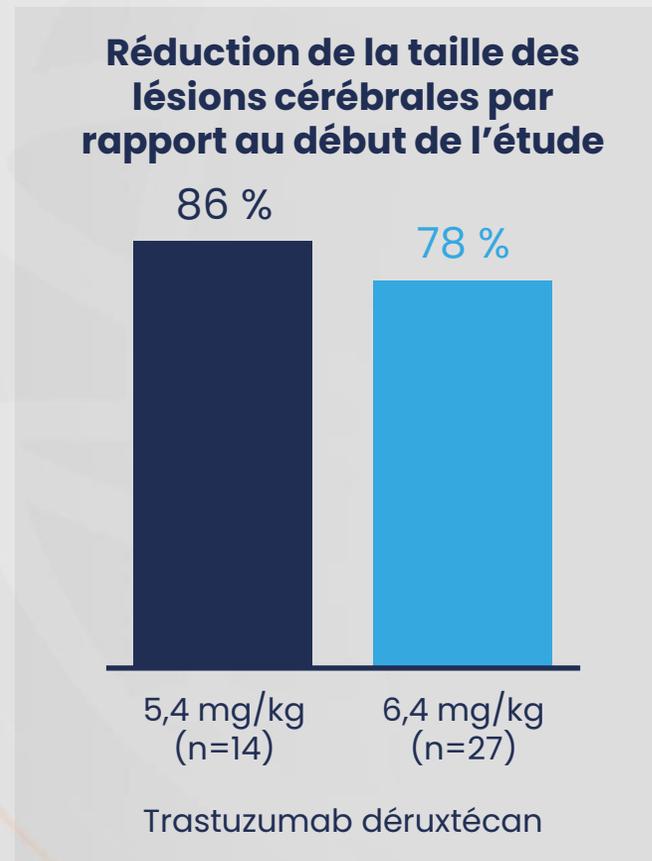
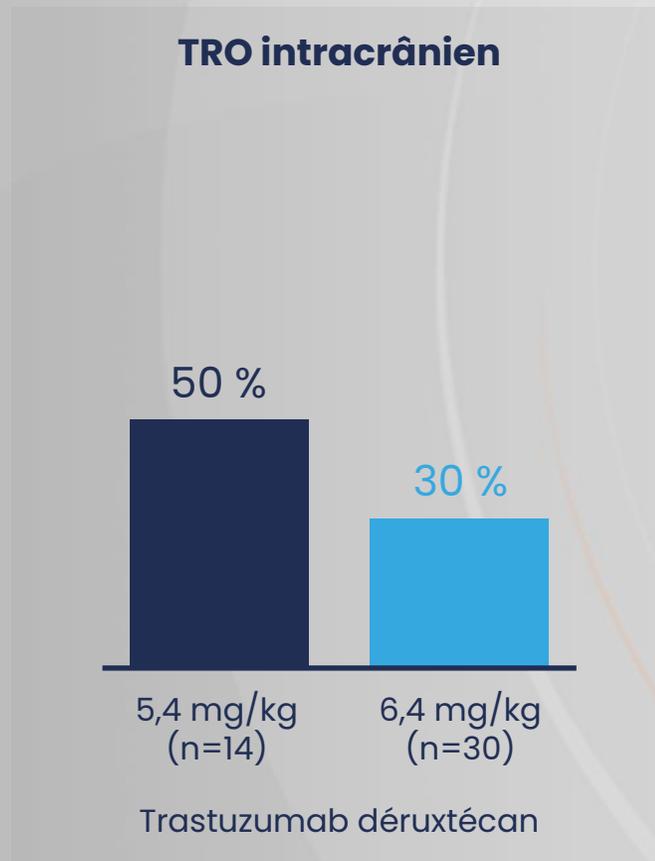
DESTINY-Lung01 / DESTINY-Lung02 regroupés (6,4 mg/kg)

Avec MC : n=54

Sans MC : n=87

Dernières données pour l'analyse groupée du trastuzumab déruxtécan

DESTINY-Lung01 et DESTINY-Lung02 : patients présentant des MC mesurables au point de départ



Dernières données pour le datopotamab déruxtécan

TROPION–PanTumor01 : augmentation et expansion de la dose

Phase I



n=180

- Adultes atteints d'un CPNPC en rechute/progression, non résécable, avancé/métastatique avec traitement standard
- Aucun niveau d'expression TROP2 minimum requis
- Patients présentant des métastases cérébrales cliniquement inactives éligibles*
- ECOG PS : 0 ou 1



Datopotamab déruxtécan 4 mg/kg (n=50), 6 mg/kg (n=50) ou 8 mg/kg (n=80) par IV toutes les 3 semaines



Critère d'évaluation principal : innocuité et tolérabilité, détermination de la dose maximale tolérée, dose recommandée pour l'expansion, EIAS

- Dose maximale tolérée 8 mg/kg toutes les 3 semaines
- Dose de **6 mg/kg** sélectionnée pour le développement

*Si ≥ 2 semaines après radiothérapie du cerveau entier au moment du recrutement.

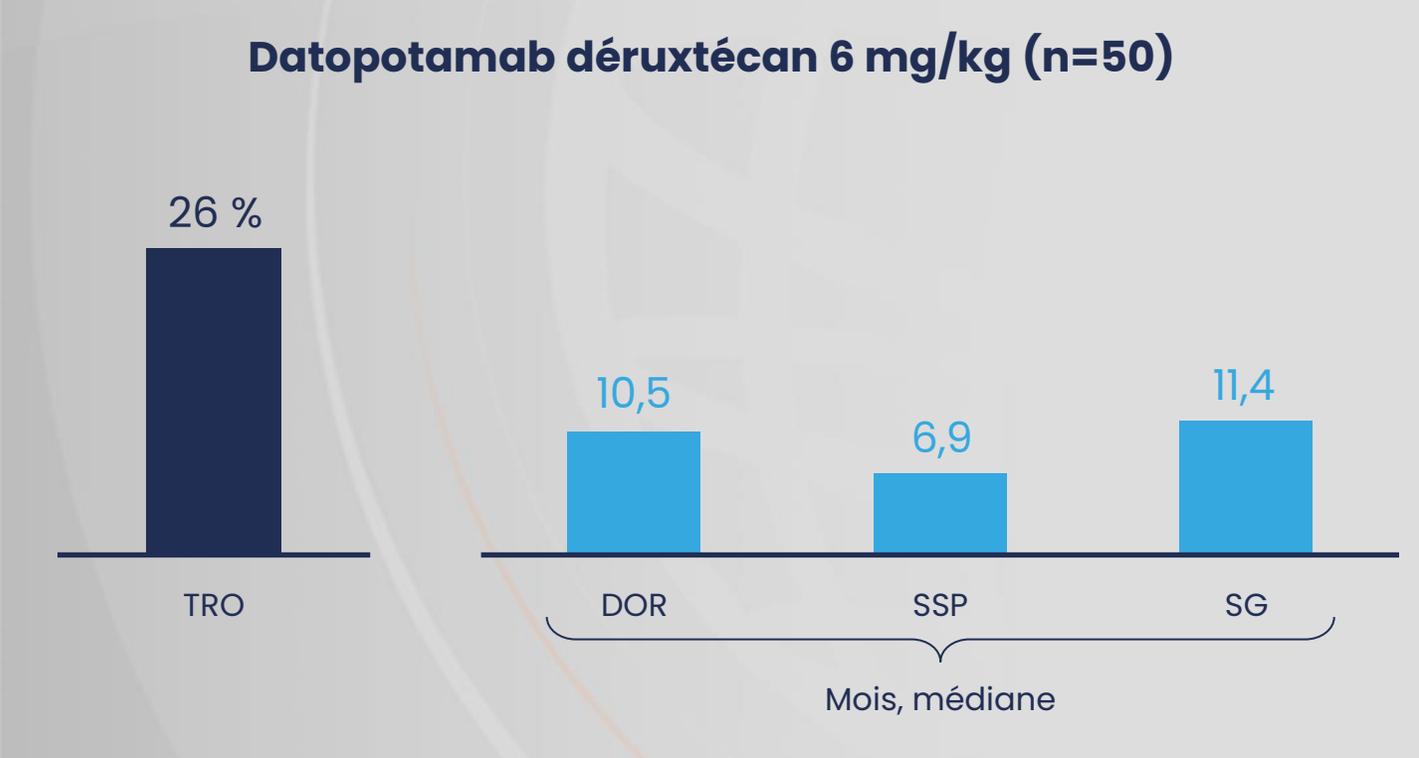
CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; ECOG PS, état de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group ; EIAS, effet indésirable associé aux soins ; IV, intraveineuse ; TROP2, antigène de surface des cellules trophoblastiques 2.

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

Dernières données pour le datopotamab déruxtécan

TROPION-PanTumor01 : augmentation et expansion de la dose

Phase I



DOR, durée de réponse ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; TRO, Taux de réponse objective ; TROP2, antigène de surface des cellules trophoblastiques 2. Shimizu T, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4678-87.

Dernières données sur le datopotamab déruxtécan

TROPION-Lung05

Phase II



57 % avaient des mutations *EGFR*



n=137

- Adultes atteints d'un CPNPC avancé/métastatique
- Progression pendant ou après ≥ 1 inhibiteur de kinase et ≥ 1 ligne de ChT Pt
- Modifications génomiques exploitables
- ECOG PS : 0 ou 1



Datopotamab déruxtécan 6 mg/kg par IV tous les 21 jours



Critère principal : TRO confirmé

36 % (95 % IC 28 à 44 %)

TRO confirmé chez les patients porteurs d'une mutation *EGFR*

44 %



EIAS de grade ≥ 3 les plus courants

Stomatite (10 %), anémie (6 %), \uparrow amylase (6 %)

MIP associée aux médicaments

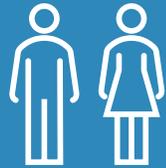
Grade 1 ou 2 : **3 %**

Grade ≥ 3 : **1 %**

Dernières données sur le datopotamab déruxtécan

TROPION-Lung01

Phase III



n=590

- Adultes atteints d'un CPNPC localement avancé/métastatique (stade IIIB, IIIC ou IV)^{1,2}
- Sans altérations génomiques exploitables : 1 ou 2 lignes antérieures incluant ChT Pt et PD-(L)^{1,2}
- Avec altérations génomiques exploitables : 1 ou 2 traitements ciblés antérieurs + ChT Pt et ≤1 inhibiteur PD-(L)^{1,2}
- ECOG PS : 0 ou 1²
- Patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques et stables/traitées éligibles¹

Randomisé selon un rapport 1:1¹

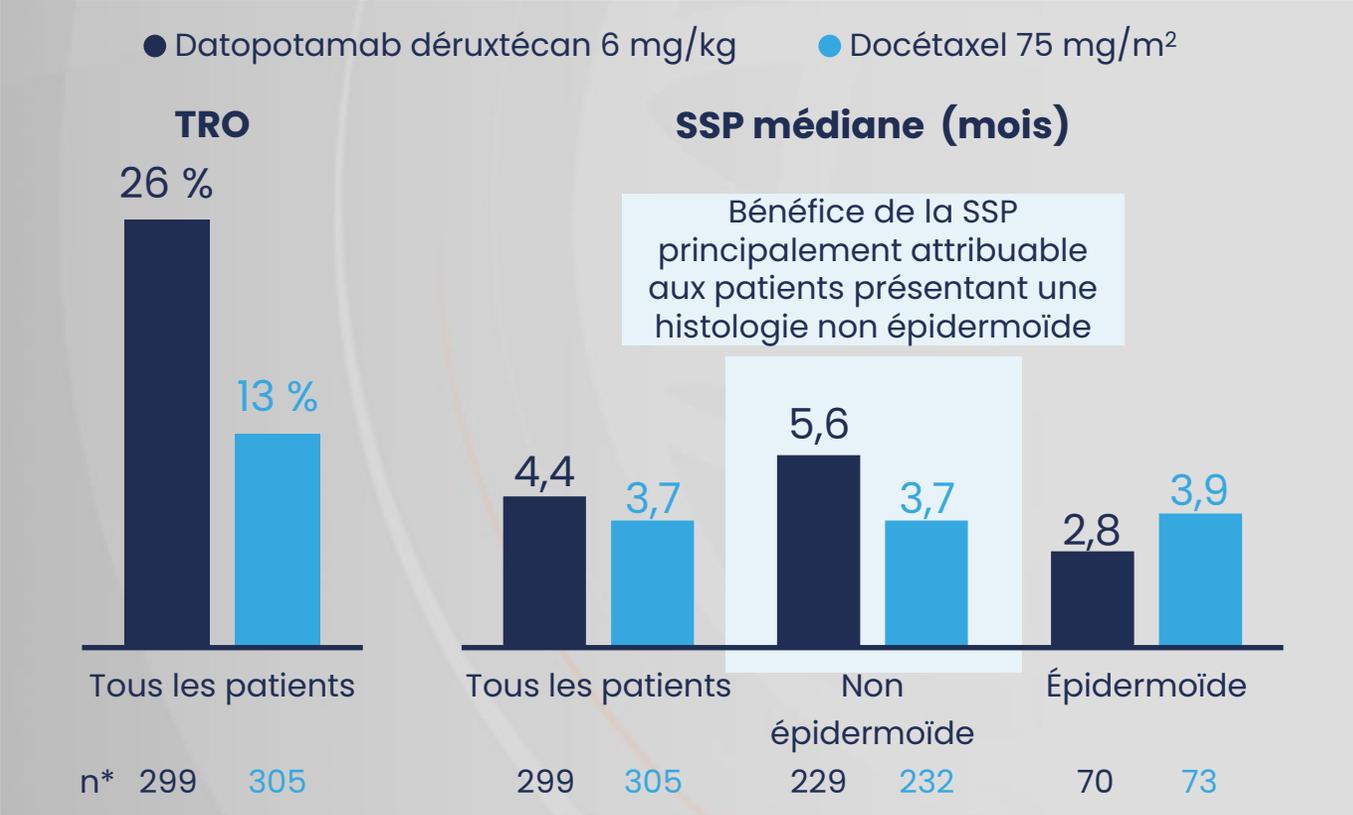
Datopotamab déruxtécan
6 mg/kg par IV
toutes les 3 semaines
(n=299)^{1,2}

Docétaxel 75 mg/m par
IV² toutes les 3 semaines
(n=305)^{1,2}

Dernières données sur le datopotamab déruxtécan

TROPION-Lung01 : données d'efficacité

Phase III

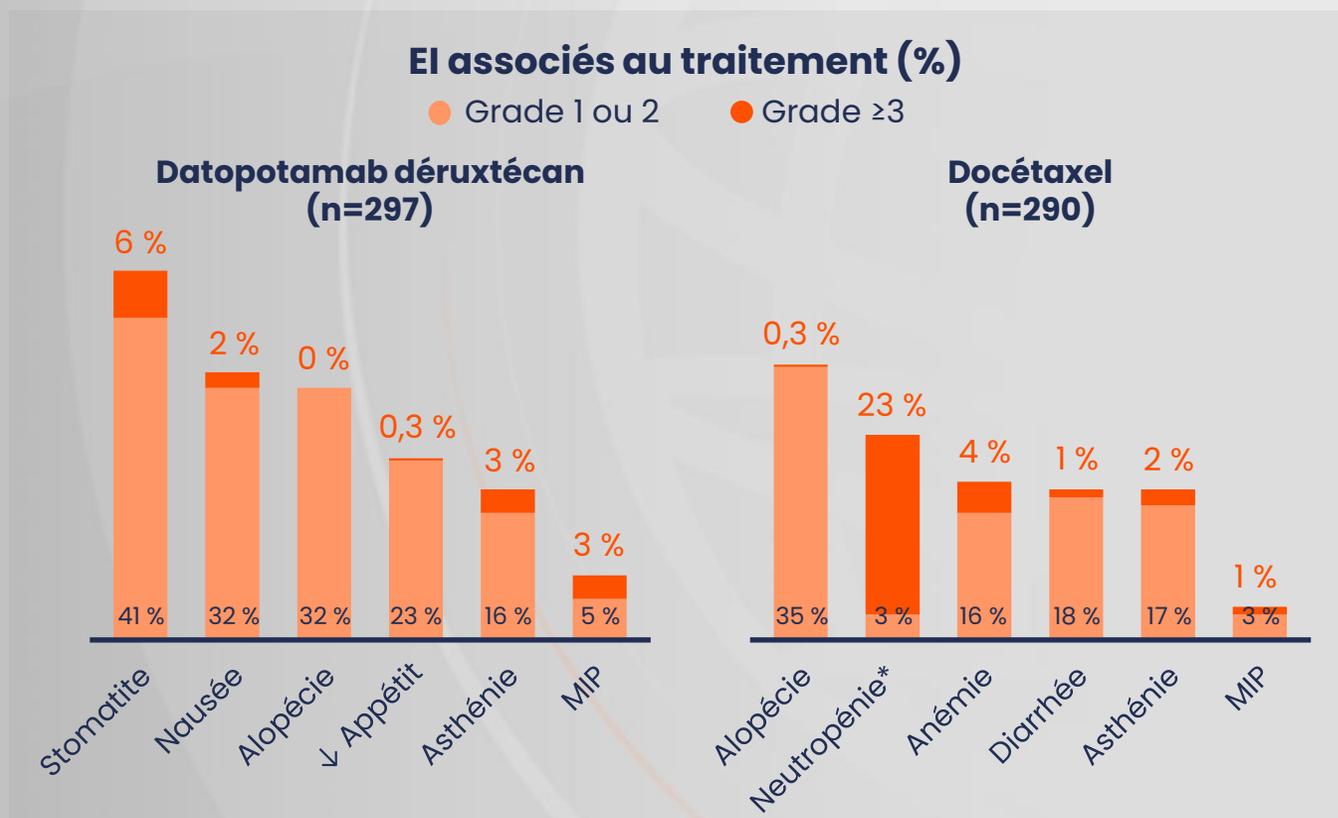


*Les données représentent le nombre total de patients dans chaque cohorte.
 SSP, survie sans progression ; TRO, Taux de réponse objective ; TROP2, antigène de surface des cellules trophoblastiques 2.
 Ahn MJ, et al. Présenté au : Congrès ESMO 2023, Madrid, Espagne. 20-24 octobre 2023. Presentation LBA12.

Dernières données sur le datopotamab déruxtécan

TROPION-Lung01 : données d'innocuité

Phase III



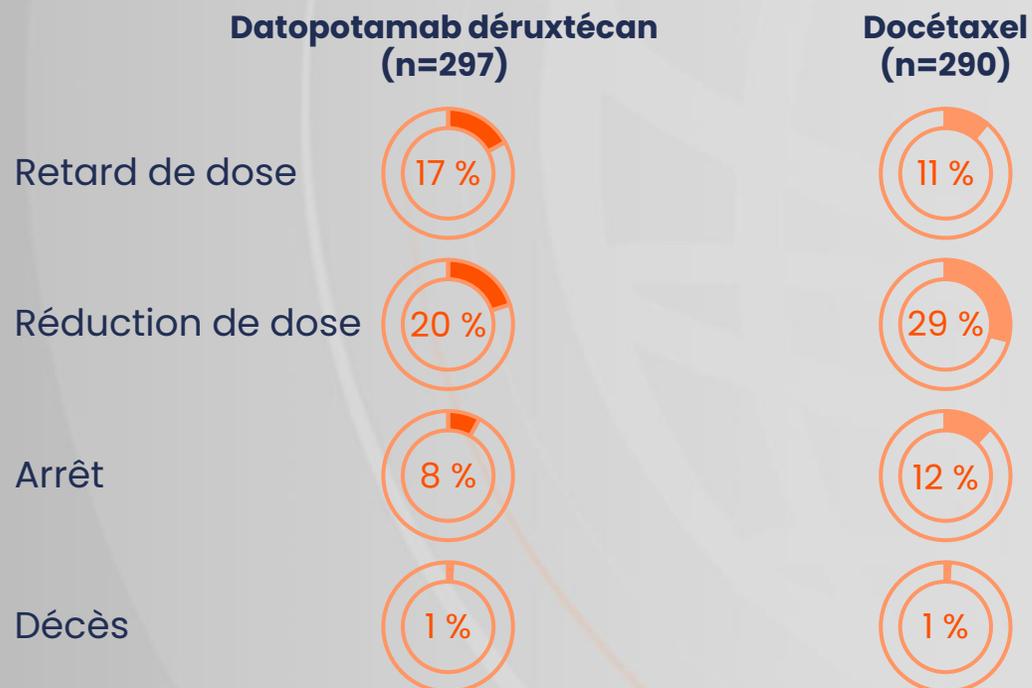
Dernières données sur le datopotamab déruxtécan

TROPION-Lung01 : données d'innocuité

Phase III



EI associés au traitement :



Premières données sur le sacituzumab govitecan

IMMU-132-01 : extension à un seul bras de l'essai initial du panier

Phase I/II



n=54

- Adultes atteints d'un CPNPC épidermoïde ou non épidermoïde métastatique
- ≥ 1 ligne de traitement pour la maladie de stade IV
- Pas de présélection sur la base de l'expression TROP2
- ECOG PS : 0 ou 1



Sacituzumab govitecan 8 mg/kg (n=8) ou 10 mg/kg (n=46) par IV les jours 1 et 8 des cycles de 21 jours



Critère principal : TRO confirmé

17 %



EI de tous grades les plus courants, quelle que soit la causalité (tous les patients)

Nausées (80 %), diarrhée (61 %), fatigue (46 %)

Événements de grade ≥ 3 les plus courants, quelle que soit la causalité, survenant chez ≥ 5 % des patients

Neutropénie (28 %), leucopénie (9 %), pneumonie (9 %)

Dernières données sur le patritumab déruxtécan

HERTHENA-Lung01

Phase II



n=277

- Adultes atteints d'un CPNPC localement avancé/métastatique
- Mutations activatrices de l'*EGFR* (ex19del ou L858R)
- ≥1 ITK *EGFR* (osimertinib) et ≥1 ligne de ChT Pt dans n'importe quelle séquence
- Les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques, cliniquement inactives ou traitées, étaient éligibles
- ECOG PS : 0 ou 1

Randomisé

Patritumab déruxtécan
5,6 mg/kg par IV
 toutes les 3 semaines
 (n=226)

**Régime d'augmentation
 de la dose :***

Patritumab déruxtécan par IV
 Cycle 1 : **3,2 mg/kg**
 Cycle 2 : **4,8 mg/kg**
 Cycle 3+ : **6,4 mg/kg**
 (n=51)

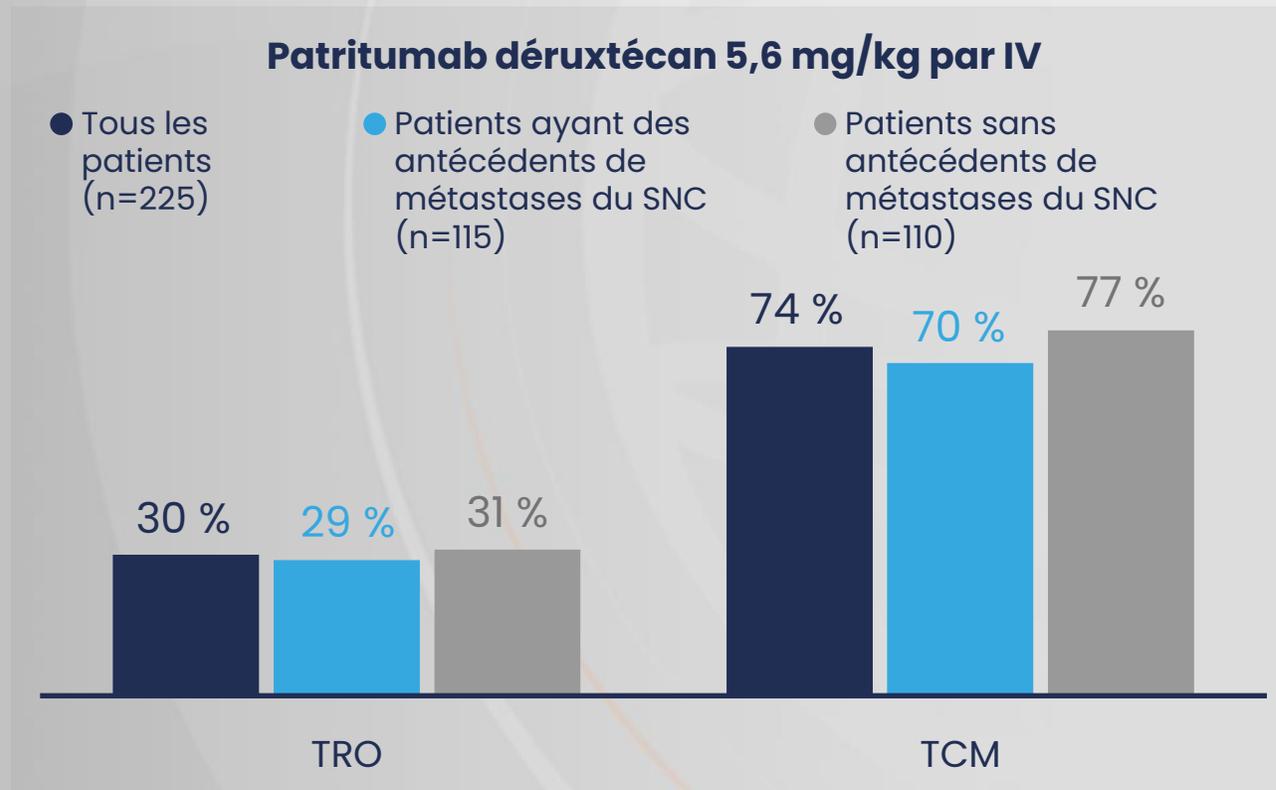
*Le recrutement dans le bras d'augmentation de la titration a été clôturé prématurément sur la base d'une évaluation bénéfice-risque prédéfinie des données de l'essai de phase I U31402-A-U102. CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; ChT Pt, chimiothérapie à base de platine ; ECOG PS, état de performance du Eastern Cooperative Oncology Group ; *EGFR*, récepteur du facteur de croissance épidermique ; ex19del, suppression de l'exon 19 ; HER3, récepteur 3 du facteur de croissance épidermique humain ; ITK, inhibiteur de la tyrosine kinase ; IV, intraveineuse.

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

Dernières données sur le patritumab déruxtécan

HERTHENA-Lung01 : données d'efficacité

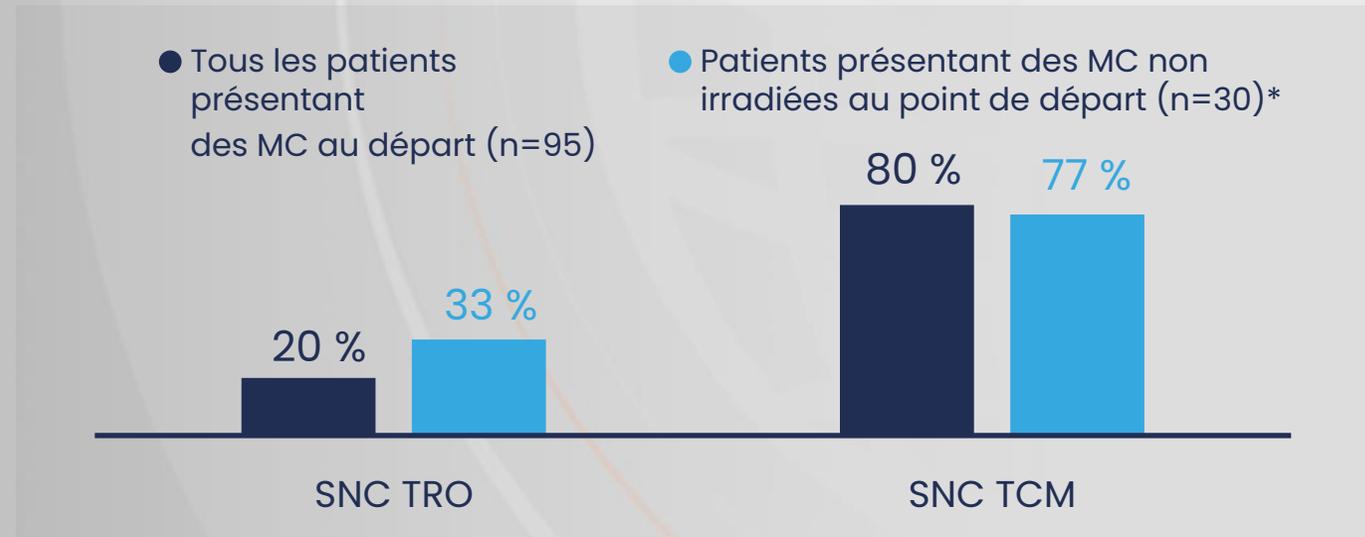
Phase II



Dernières données sur le patritumab déruxtécan

HERTHENA-Lung01 : réponses intracrâniennes

Phase II



*n=7 avec lésions cibles mesurables ; n=23 uniquement les lésions non cibles.

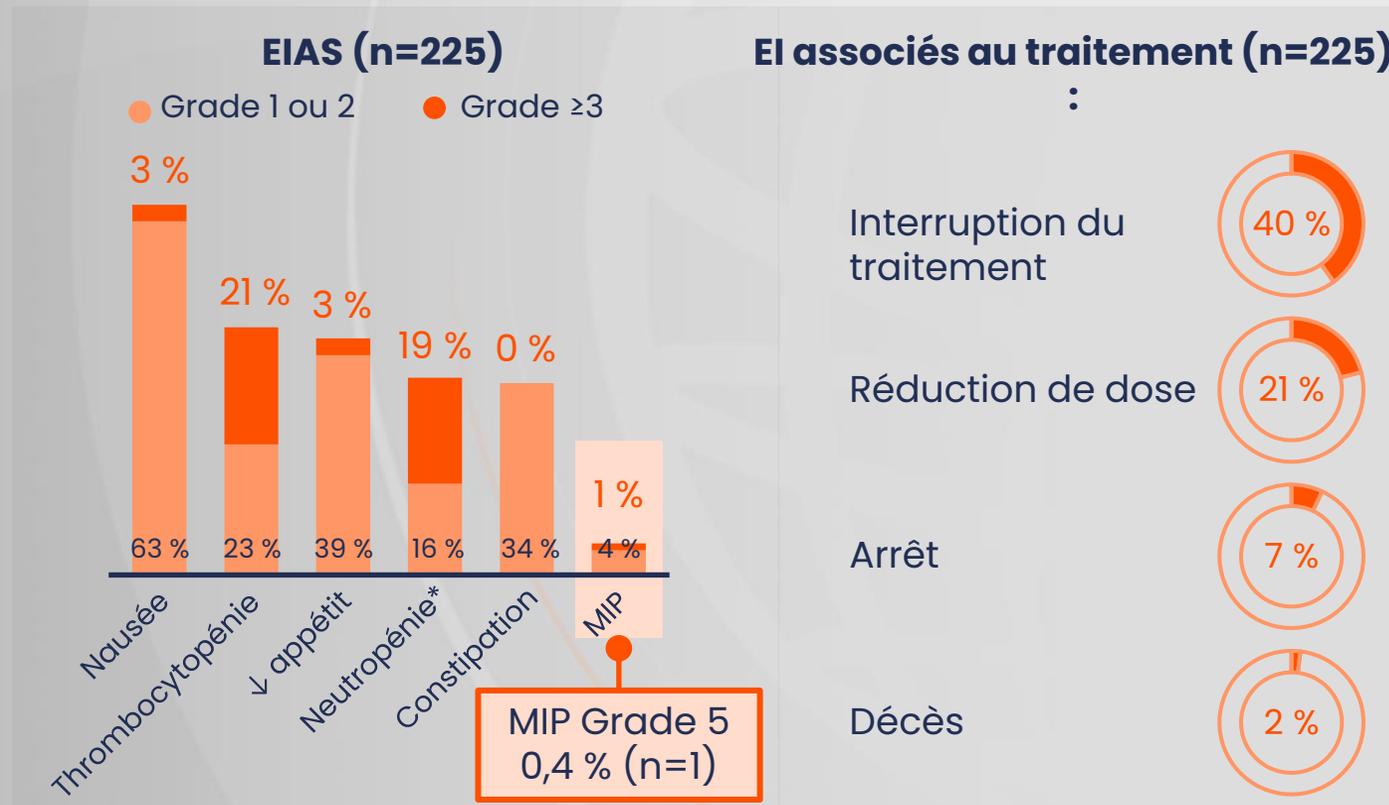
HER3, récepteur 3 du facteur de croissance épidermique humain ; IV, intraveineuse ; MC, métastases cérébrales ; SNC, système nerveux central ; TCM, taux de contrôle de la maladie ; TRO, Taux de réponse objective.

Johnson ML, et coll. Présenté au : Congrès ESMO 2023, Madrid, Espagne. 20-24 octobre 2023. Presentation 1319MO.

Dernières données sur le patritumab déruxtécan

HERTHENA-Lung01 : données d'innocuité (population entière)

Phase II



Dernières données sur le télisotuzumab védotin

LUMINOSITY

Phase II



n=136*

- Adultes atteints d'un CPNPC de type sauvage localement avancé/métastatique avec *EGF*^{1,2}
- Ne doit pas avoir reçu plus de 2 lignes de traitement systémique antérieur (n'incluant pas plus de 1 ligne de chimiothérapie cytotoxique systémique) dans le contexte localement avancé ou métastatique²
- Tumeurs surexprimant le c-Met par IHC^{1,2}
 - Cohorte non épidermoïde : $\geq 25\%$ 3+¹
- ECOG PS : 0 ou 1²

c-Met élevé¹
 $\geq 50\%$ 3+

c-Met intermédiaire¹
 25 % à < 50 % 3+

Télisotuzumab védotin 1,9 mg/kg par IV toutes les 2 semaines¹

*N-136 traité avec du télisotuzumab védotin, n=122 évaluable pour le TRO.

c-Met, facteur de transition épithéliale mésenchymateuse ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; ECOG PS, état de performance du Eastern Cooperative Oncology Group ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; IHC, immunohistochimie ; IV, intraveineuse.

1. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl. 16):9016 ; 2. ClinicalTrials.gov. NCT03539536. Disponible sur : <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03539536> (consulté le 8 décembre 2023).

Dernières données sur le télisotuzumab védotin

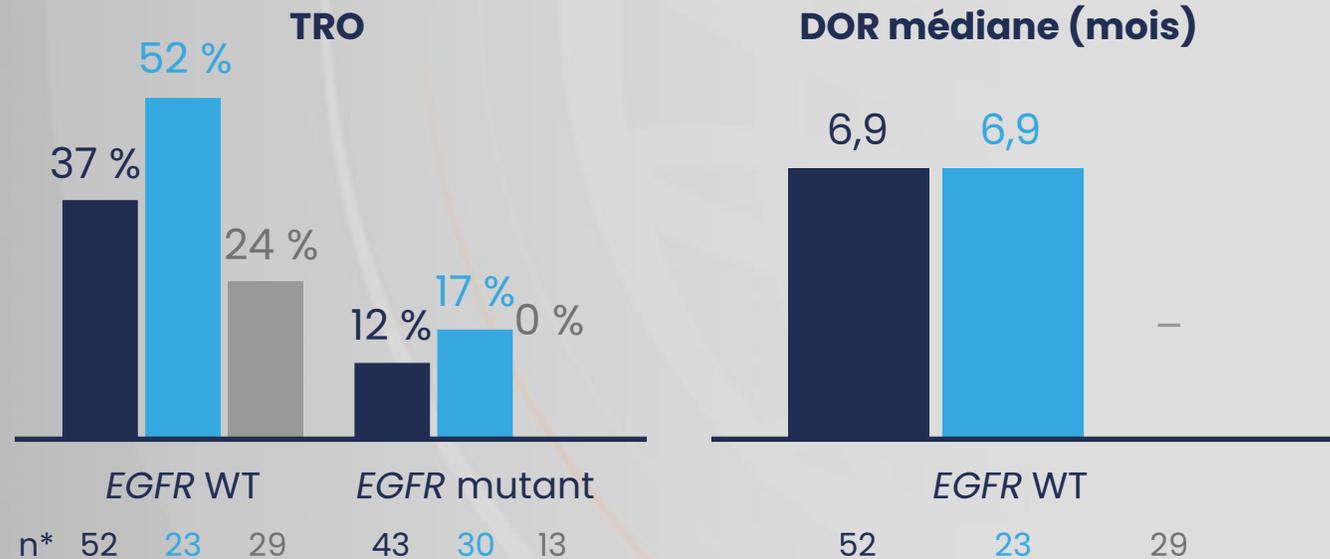
LUMINOSITY : données d'efficacité

Phase II



Télisotuzumab védotin 1,9 mg/kg chez les patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde surexprimant le c-Met

● Tous les patients ● c-Met élevé ● c-Met intermédiaire



*Les données représentent le nombre total de patients dans chaque cohorte.
 c-Met, facteur de transition épithéliale mésenchymateuse ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; DOR, durée de la réponse ; TRO, Taux de réponse objective ; WT, type sauvage.
 Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016.

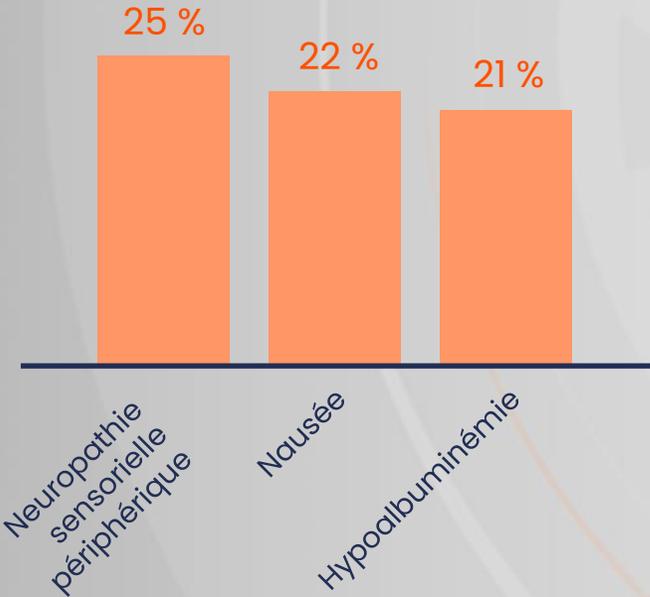
Dernières données pour le télisotuzumab védotin

LUMINOSITY : données d'innocuité (population entière)

Phase II



El de tous grades les plus courants (n=122)



El de grade 5 éventuellement associés au télisotuzumab védotin



Décès soudain : n=1



Pneumonie (n=1)

Les deux événements de grade 5 concernaient la population atteinte de CPNPC épidermoïde

Dernières données sur le tusamitamab ravtansine

Aperçu des premiers essais cliniques de phase

Phase I/II



n=92

- Adultes atteints d'un CPNPC non épidermoïde fortement prétraité¹
- Expression de CEACAM5 élevée ou modérée (par IHC)^{1,2}



Tusamitamab ravtansine 100 mg/m par IV² toutes les 2 semaines^{1,2}



Critère d'évaluation principal : TRO²
 Expresseurs modérés : **7 %**
 Expresseurs élevés : **20 %**



EIAS le plus fréquent chez les patients traités pendant ≥ 12 mois (n=19) 1
 Événements cornéens (73 %)

36 % des événements cornéens étaient de grade ≥ 3

Essais cliniques en cours pour les ADC dans le CPNPC

Approches de deuxième intention

Essai / Phase	Bras de traitement	Population de patients	Critère d'évaluation primaire
HERTHENA-Lung02. Phase III¹	Patritumab déruxtécan vs ChT Pt	EGFR+ CPNPC localement avancé ou métastatique après progression sous EGFR ITK	SSP
DESTINY-Lung05 Phase II²	Trastuzumab déruxtécan	CPNPC non épidermoïde métastatique avec mutation de <i>HER2</i> , récidivant ou réfractaire à ≥1 traitement	TRO confirmé
CARMEN-LC06 Phase II³	Tusamitamab ravtansine	CPNPC non épidermoïde avec tumeurs exprimant CEACAM5 négatives ou modérées et taux de CEA circulant élevés, et progression après la ChT Pt et l'ICI	TRO
EVOKE-01 Phase III⁴	Sacituzumab govitecan vs docétaxel	CPNPC avancé ou métastatique avec progression pendant ou après la ChT Pt et l'inhibiteur PD-(L)1 en association ou séquentiellement	SG
TeliMET NSCLC-01 Phase III⁵	Télisotuzumab védotin vs docétaxel	CPNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique surexprimant un c-Met avec <i>EGFR</i> de type sauvage et progression sur ≥ 1 ligne de traitement antérieur (≤ 1 ligne de ChT)	SSP, SG

ADC, conjugué anticorps-médicament ; CEA, antigène carcinoembryonnaire ; CEACAM5, molécule d'adhésion cellulaire liée à l'antigène carcino-embryonnaire 5 ; ChT Pt, chimiothérapie à base de platine ; c-Met, facteur de transition épithéliale mésenchymateuse ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; ICI, inhibiteur du point de contrôle immunitaire ; ITK, inhibiteur de la tyrosine kinase ; PD-(L)1, mort programmée (ligand) 1 ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; TRO, Taux de réponse objective.

1. ClinicalTrials.gov. NCT05338970 ; 2. ClinicalTrials.gov. NCT05246514 ; 3. ClinicalTrials.gov. NCT05245071 ; 4. ClinicalTrials.gov. NCT05089734 ; 5. ClinicalTrials.gov NCT04928846. Tous les essais cliniques peuvent être retrouvés grâce à leur numéro NCT. Disponible sur : <https://beta.clinicaltrials.gov/> (consulté le 1er décembre 2023).

Implications des données

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour :

Optimiser la sélection des patients

Déterminer la séquence optimale pour les ADC

**Élaborer des stratégies pour les patients
présentant une résistance acquise**

**Confirmer l'efficacité chez les patients présentant
des métastases cérébrales**

**Les ADC dans la pratique clinique :
optimiser le traitement des patients atteints
d'un CPNPC avancé/métastatique**

Cibles antigéniques pour les ADC actuels dans le CPNPC



Trastuzumab déruxtécan^{1,2}

Mutation de *HER2*

**Surexpression de *HER2*³
Amplification de *HER* ⁴**

Trastuzumab emtansine^{3,5}

**Mutation de *HER2*
Amplification de *HER2*
Surexpression de *HER2***

NCCN recommandé mais
non approuvé par la FDA⁶

Patritumab déruxtécan³

Surexpression de *HER3*

Datopotamab déruxtécan³
Sacituzumab govitecan³

Surexpression de *TROP2*

Télisotuzumab védotin³

Surexpression de *c-Met*

Tusamitamab ravtansine³

CEACAM5 positive

Affiner la sélection des patients pour les ADC

Trastuzumab déruxtécan : une approche guidée par des biomarqueurs

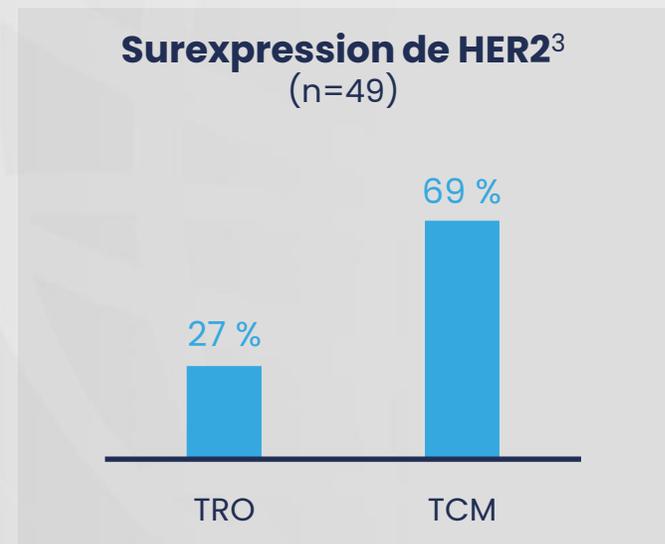
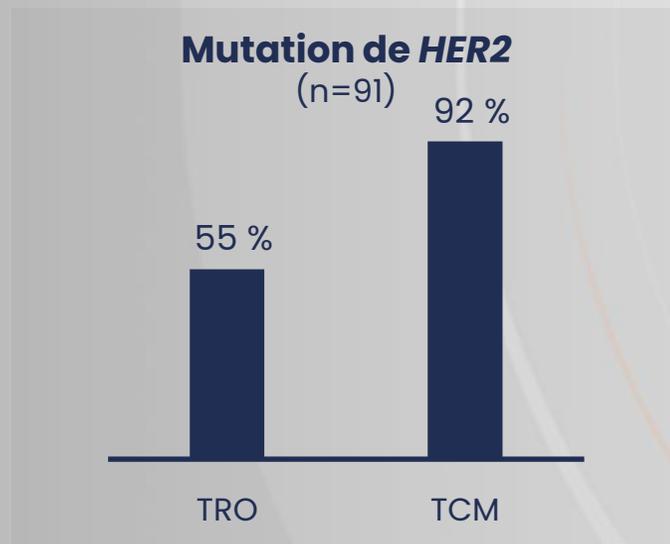
Mutation de *HER2*¹

1 à 4 % des patients atteints de CPNPC

Surexpression de *HER2*¹

2 à 30 % des patients atteints de CPNPC

DESTINY-Lung01 comprenait deux cohortes de patients : *
des patients atteints d'un CPNPC métastatique avec **mutation**
HER2 2 et des patients atteints d'un CPNPC métastatique avec **surexpression de *HER2***^{†3}



Dose approuvée de trastuzumab déruxtécan : 5,4 mg/kg^{4,5} (TRO : 49,0 %⁶)

Des comparaisons directes entre les essais ne doivent pas être effectuées en raison des différences dans la conception des essais.

*Tous les patients ont reçu du trastuzumab déruxtécan 6,4 mg/kg par IV toutes les 3 semaines. [†]Surexpression de HER2 définie comme immunohistochimie HER2 3+ ou 2+.

ADC, conjugué anticorps-médicament ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; TCM, taux de contrôle de la maladie ; TRO, Taux de réponse objective.

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. Présenté au : Congrès ESMO 2022, Paris, France. 9-13 septembre 2022. Affiche 975P ;

4. FDA. Trastuzumab deruxtecanc PI. Disponible sur : <https://bit.ly/3ONmHYA> (consulté le 27 novembre 2023) ; 5. EMA. Trastuzumab deruxtecanc SmPC. Disponible sur : <https://bit.ly/3MMPBVK> (consulté le 27 novembre 2023) ;

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

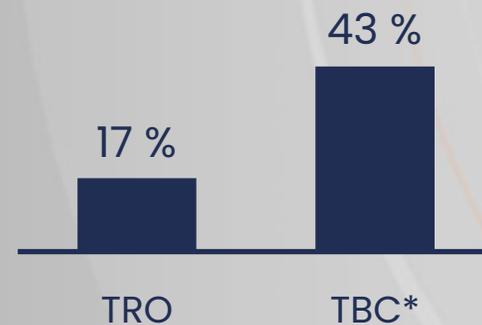
Affiner la sélection des patients pour les ADC

Sacituzumab govitecan : une approche agnostique des biomarqueurs

Expression TROP2 élevée¹

- CPNPC Adénocarcinome : 64 %
- CPNPC Carcinome épidermoïde : 75 %

Essai IMMU-132-01 :
aucune présélection pour
l'expression TROP²
(n=54)



Aucune corrélation entre les résultats pour les patients et l'expression TROP²

Utilité de TROP2 en tant que biomarqueur pour la sélection des patients traités par sacituzumab govitecan en raison de la **forte expression de TROP2 dans la plupart des cancers épithéliaux**²

*Le CBR est défini comme une réponse partielle plus une maladie stable \geq 4 mois.

ADC, conjugué anticorps-médicament ; CPNPC, carcinome non à petites cellules ; TBC, taux de bénéfice clinique ; TRO, Taux de réponse objective ;

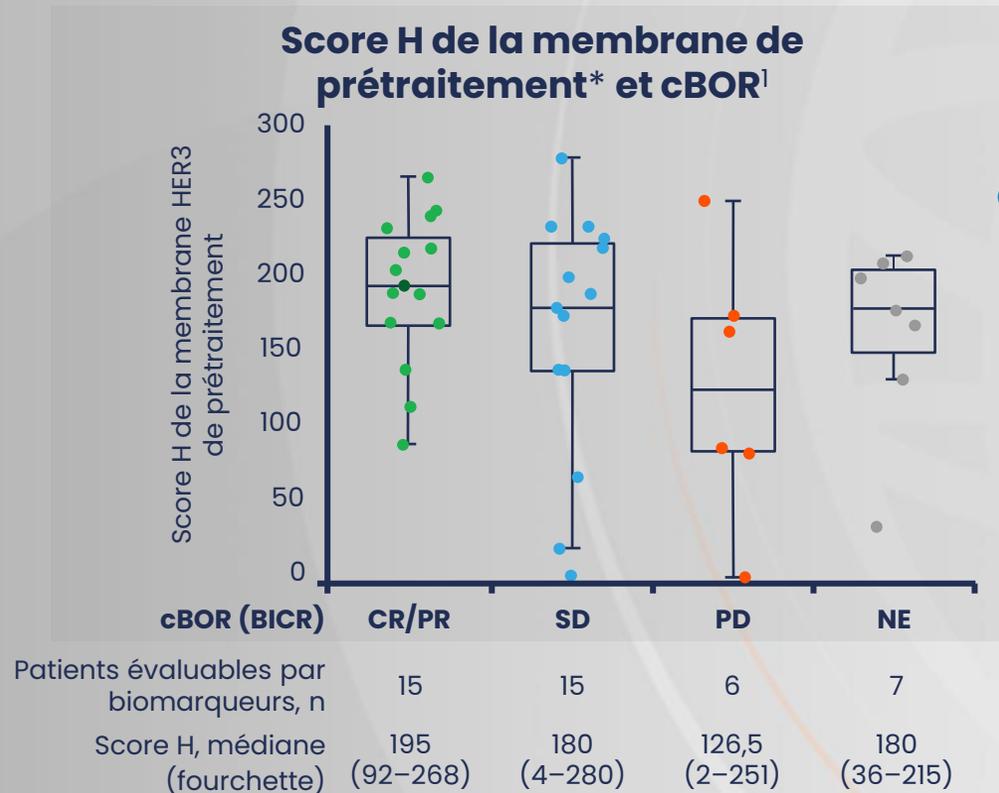
TROP2, antigène de surface des cellules trophoblastiques.

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

Affiner la sélection des patients pour les ADC

Patritumab déruxtécan : une approche indépendante des biomarqueurs

U31402-A-U102 étude de phase I sur l'augmentation et l'expansion de la dose¹



- Tous les échantillons de tumeurs ont démontré l'expression de HER3¹
- Réponses confirmées observées sur une large gamme de scores H de base de la membrane HER3 de la tumeur¹

- Les données de phase II ont montré une efficacité indépendante de l'expression de HER3 et sur divers mécanismes de résistance aux ITK EGFR²

Figure reproduite avec la permission de Jänne PA, et al. *Cancer Discov.* 2022;12:1598.

*L'expression membranaire de HER3 a été évaluée par immunohistochimie dans des échantillons de tumeurs avant traitement.¹

ADC, conjugué anticorps-médicament ; BICR, examen central indépendant en aveugle ; cBOR meilleure réponse globale confirmée ; CR, réponse complète ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; HER3, récepteur 3 du facteur de croissance épidermique humain ; ITK, inhibiteur de la tyrosine kinase ; NE, non évaluable ; PD, maladie progressive ; PR, réponse partielle ; SD, maladie stable.

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

Affiner la sélection des patients pour les ADC

Autres ADC ciblés : preuves en faveur d'une approche de biomarqueurs

Télisotuzumab védotin^{1,2} 1,9 mg/kg

● c-Met élevé ● c-Met intermédiaire
(Nombre de patients non communiqués)



Tusamitamab ravtansine³ 100 mg/m²

● Expression de CEACAM5 élevée (n=64) ● Expression de CEACAM5 modérée (n=28)



Les preuves montrent un plus grand bénéfice clinique avec le télisotuzumab védotin et le tusamitamab ravtansine chez les patients présentant respectivement une expression élevée de c-Met et de CEACAM5, que ceux présentant une expression modérée,¹⁻³ indiquant la sélection des patients via une approche de biomarqueurs

Expression de c-Met et de CEACAM5 évaluée par immunohistochimie.^{2,3}

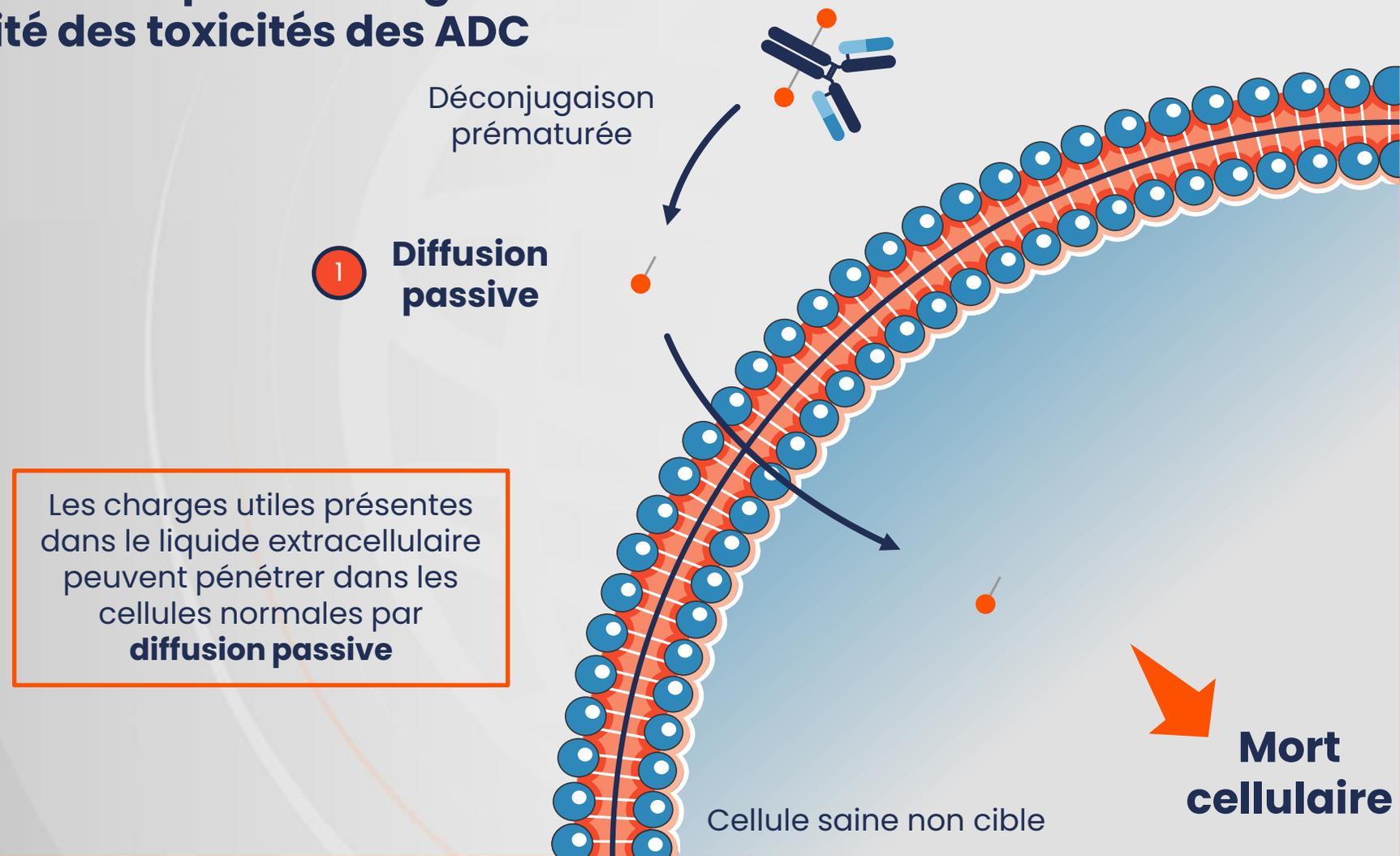
ADC, conjugué anticorps-médicament ; CEACAM5, molécule d'adhésion cellulaire liée à l'antigène carcino-embryonnaire 5 ; c-Met, facteur de transition mésenchymateuse-épithéliale ; TRO, Taux de réponse objective.

1. Données sur fichier. Novembre 2023. Disponible sur : <https://bit.ly/3RilwWo> (consulté le 8 décembre 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.

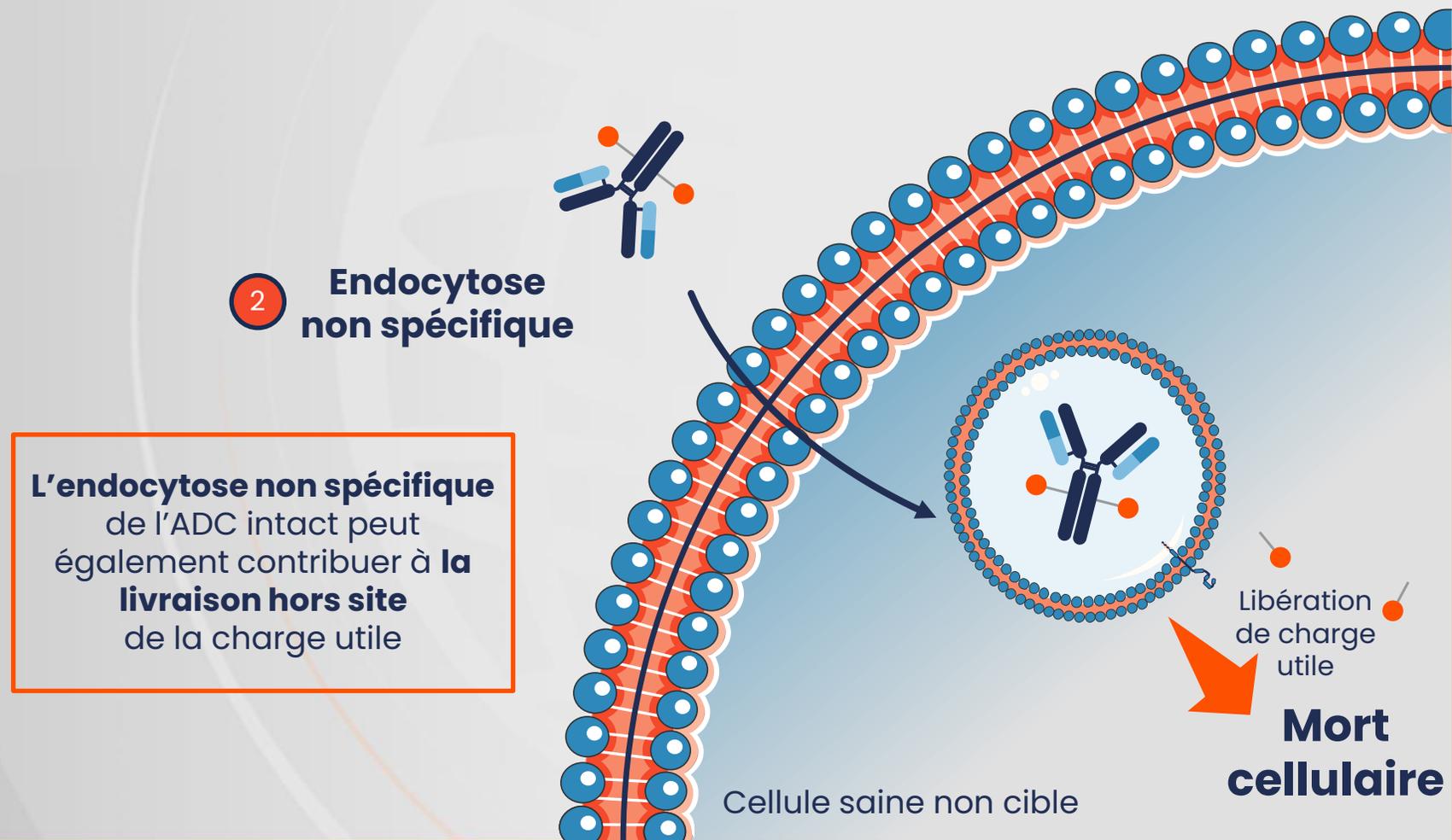
Mécanismes de toxicité des ADC

Les mécanismes hors cible médiés par la charge utile sont à l'origine de la majorité des toxicités des ADC



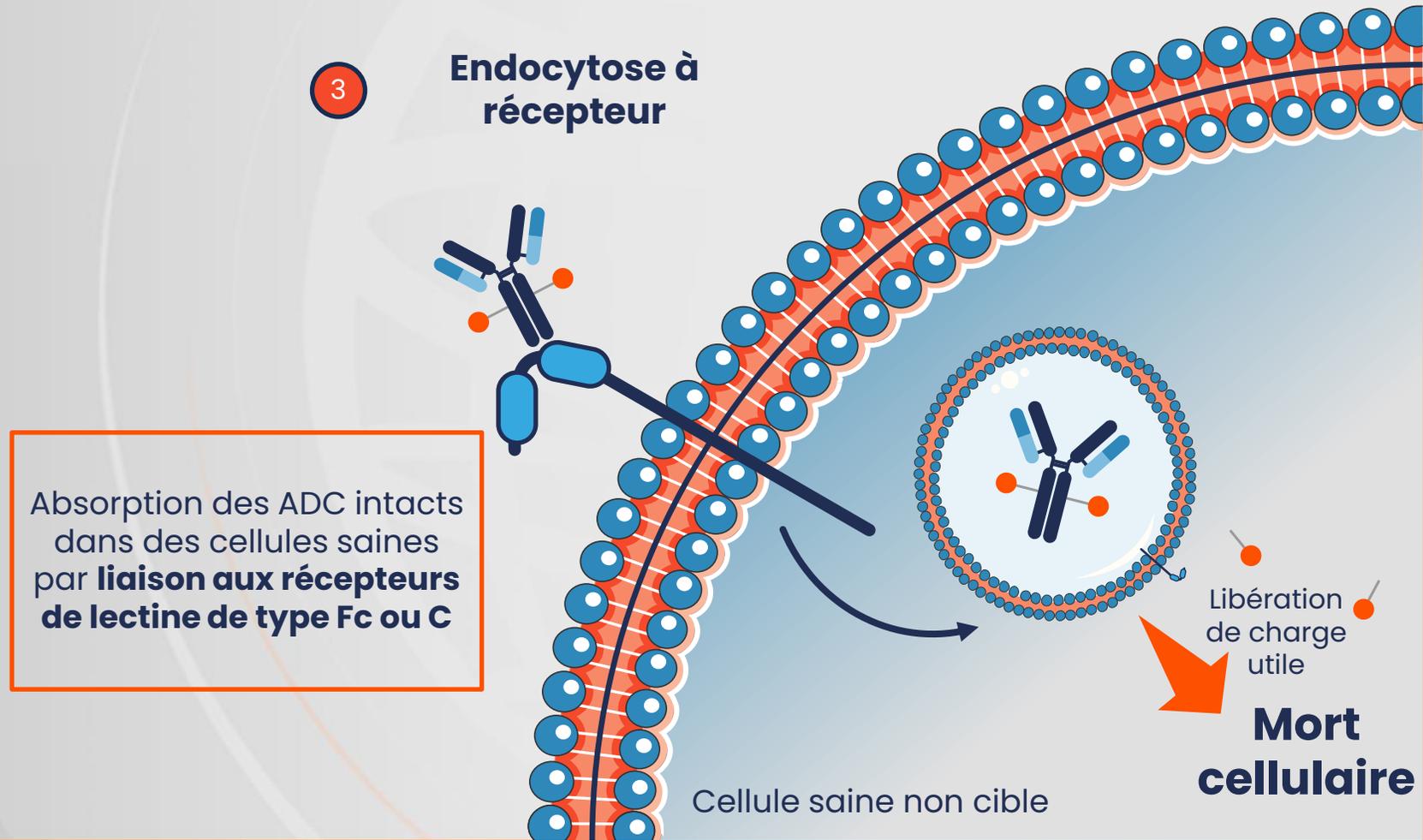
Mécanismes de toxicité des ADC

Les mécanismes hors cible médiés par la charge utile sont à l'origine de la majorité des toxicités des ADC



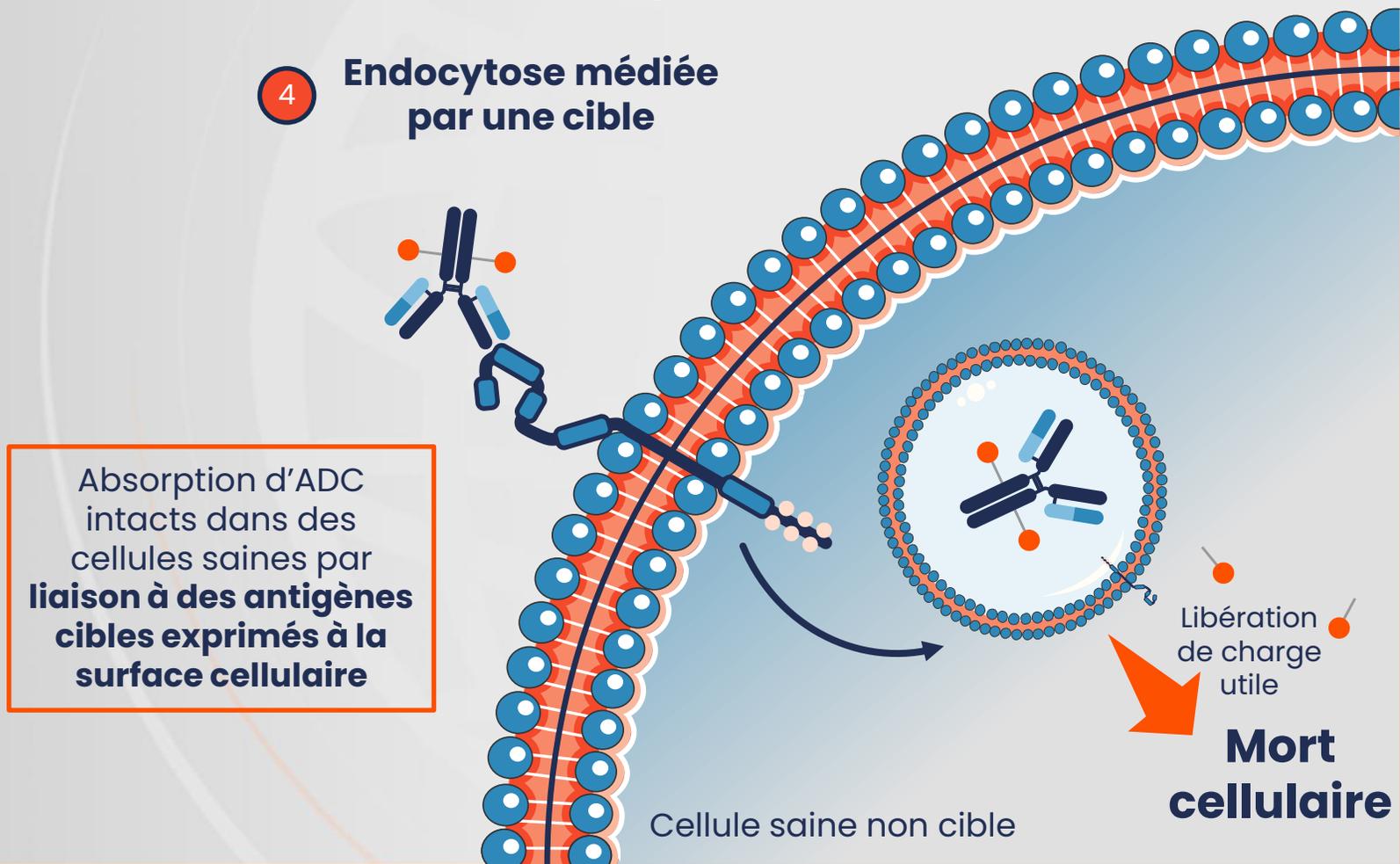
Mécanismes de toxicité des ADC

Les mécanismes hors cible médiés par la charge utile sont à l'origine de la majorité des toxicités des ADC



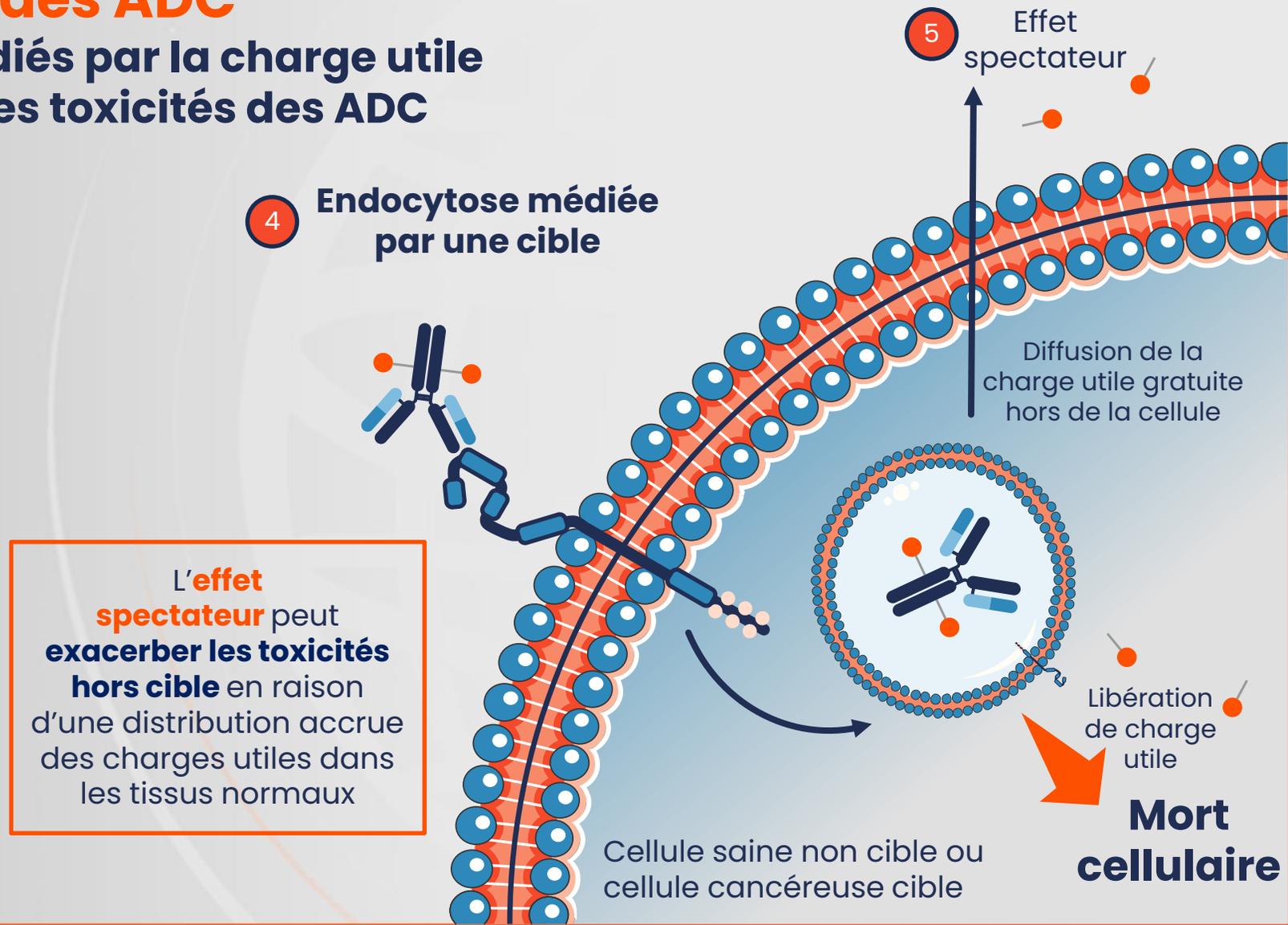
Mécanismes de toxicité des ADC

La liaison des ADC à des antigènes cibles exprimés dans les tissus sains pourrait également conduire à des toxicités importantes



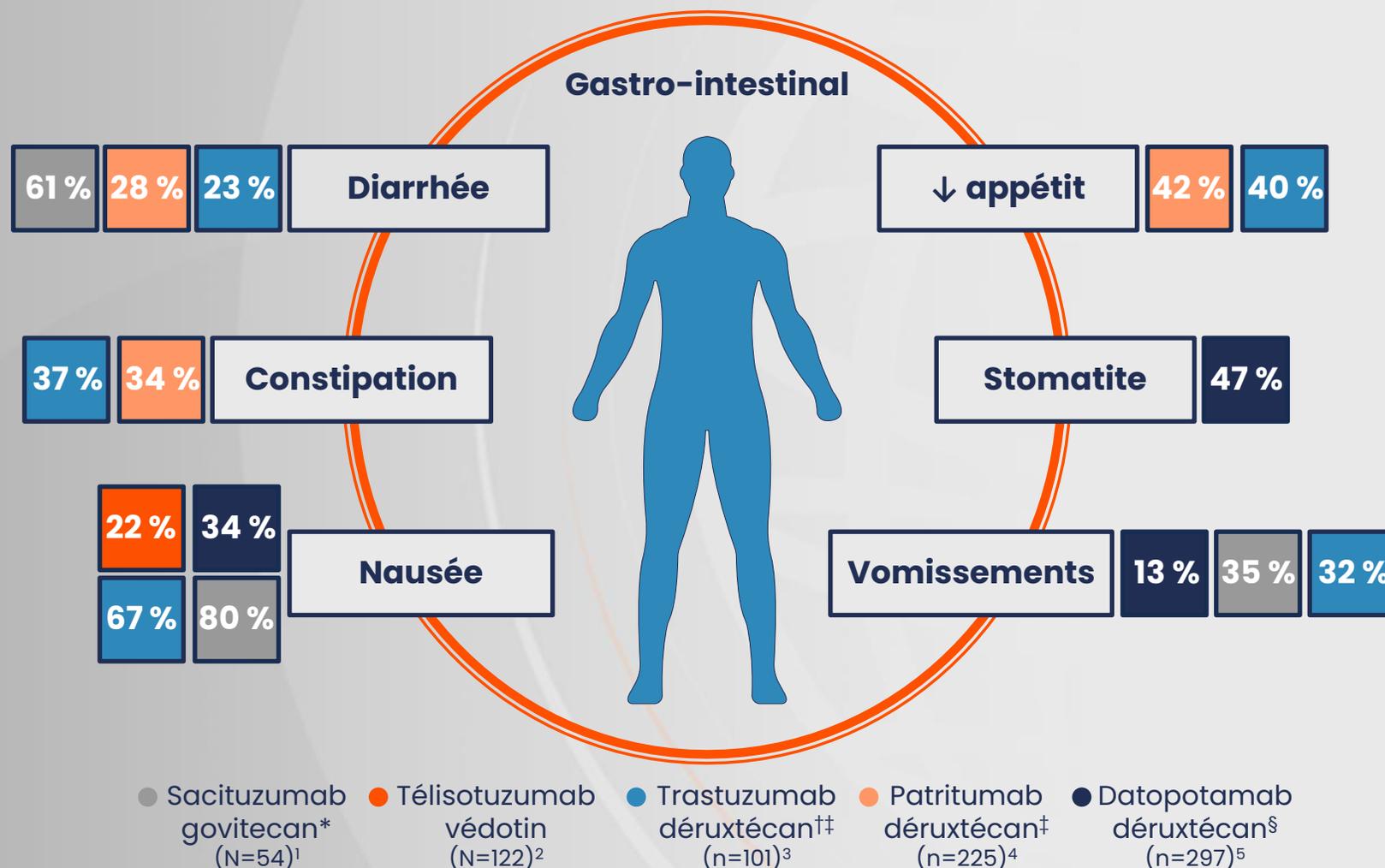
Mécanismes de toxicité des ADC

Les mécanismes hors cible médiés par la charge utile sont à l'origine de la majorité des toxicités des ADC



Événements indésirables courants signalés avec les ADC

EI de tous grades les plus courants



Des comparaisons directes entre les essais ne doivent pas être effectuées en raison des différences dans la conception des essais.

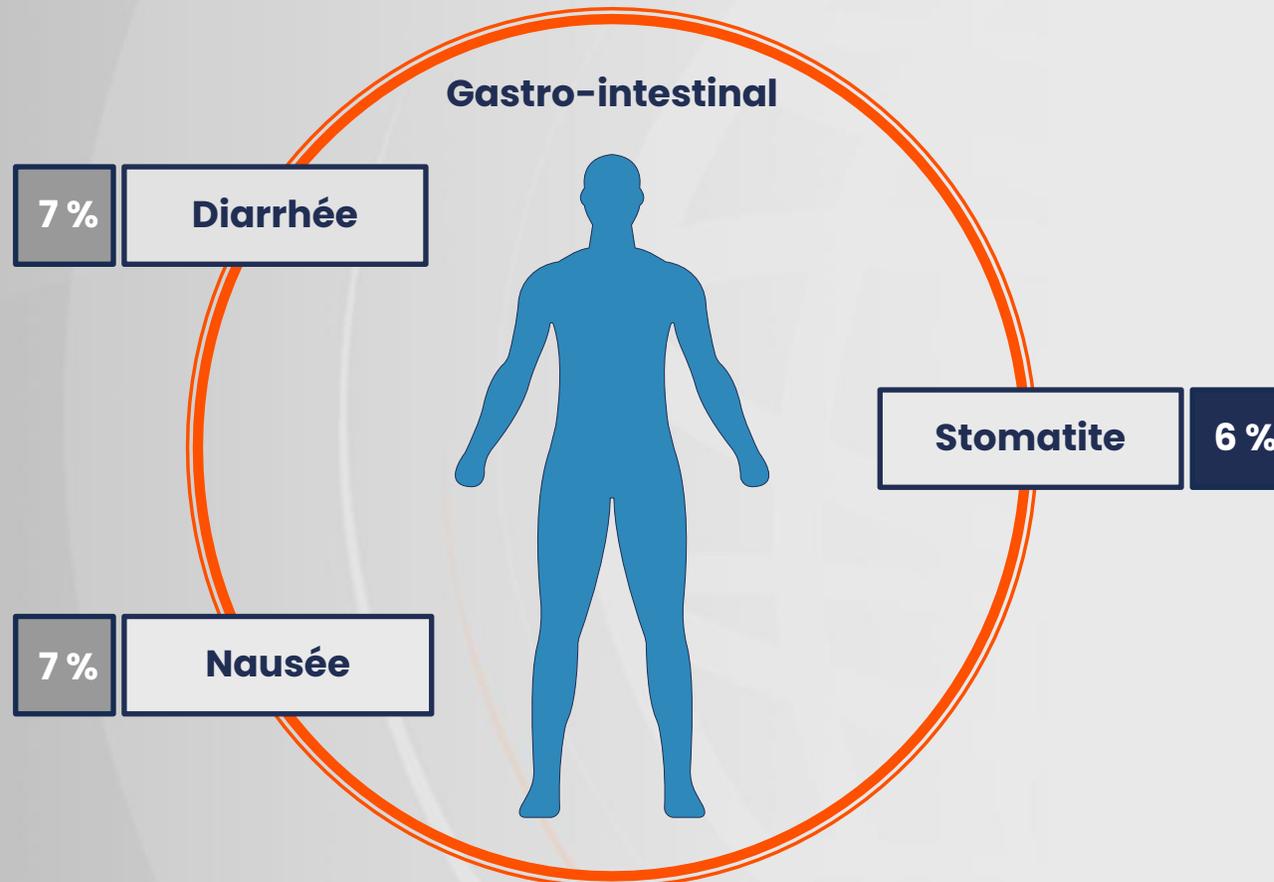
*EI quelle que soit la causalité. [†]Les événements indésirables associés au trastuzumab déruxtécane concernent la dose de 5,4 mg/kg administrée une fois toutes les 3 semaines. [‡]EI associés aux soins. [§]EI associés aux médicaments.

ADC, conjugué anticorps-médicament ; EI, effet indésirable.

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. Présenté au : Congrès ESMO 2023, Madrid, Espagne. 20-24 octobre 2023. Presentation LBA12.

Événements indésirables fréquents rapportés avec les ADC

EI de grade ≥ 3 avec une incidence $> 5\%$



- Sacituzumab govitecan* (N=54)¹
- Télisotuzumab védotin (N=122)²
- Trastuzumab déruxtécan^{††} (n=101)³
- Patritumab déruxtécan[‡] (n=225)⁴
- Datopotamab déruxtécan[§] (n=297)⁵

Des comparaisons directes entre les essais ne doivent pas être effectuées en raison des différences dans la conception des essais.

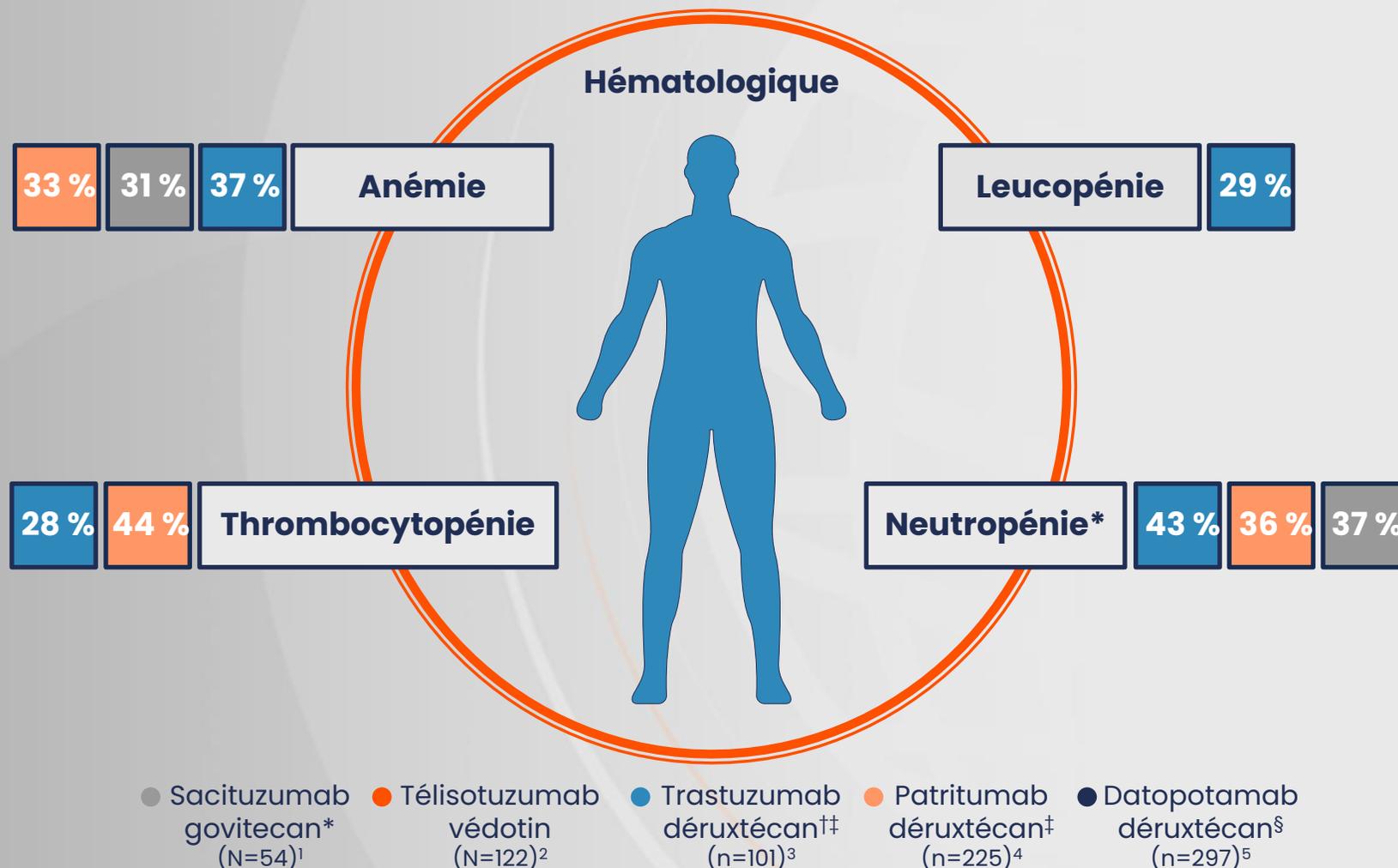
*EI quelle que soit la causalité. [†]Les événements indésirables associés au trastuzumab déruxtécan concernent la dose de 5,4 mg/kg administrée une fois toutes les 3 semaines. ^{††}EI associés aux soins. [§]EI associés aux médicaments.

ADC, conjugué anticorps-médicament ; EI, effet indésirable.

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. Présenté au : Congrès ESMO 2023, Madrid, Espagne. 20-24 octobre 2023. Presentation LBA12.

Événements indésirables courants signalés avec les ADC

EI de tous grades les plus courants



Des comparaisons directes entre les essais ne doivent pas être effectuées en raison des différences dans la conception des essais.

*EI quelle que soit la causalité. ¹Les événements indésirables associés au trastuzumab déruxtécan concernent la dose de 5,4 mg/kg administrée une fois toutes les 3 semaines. [†]EI associés aux soins. [§]EI associés aux médicaments.

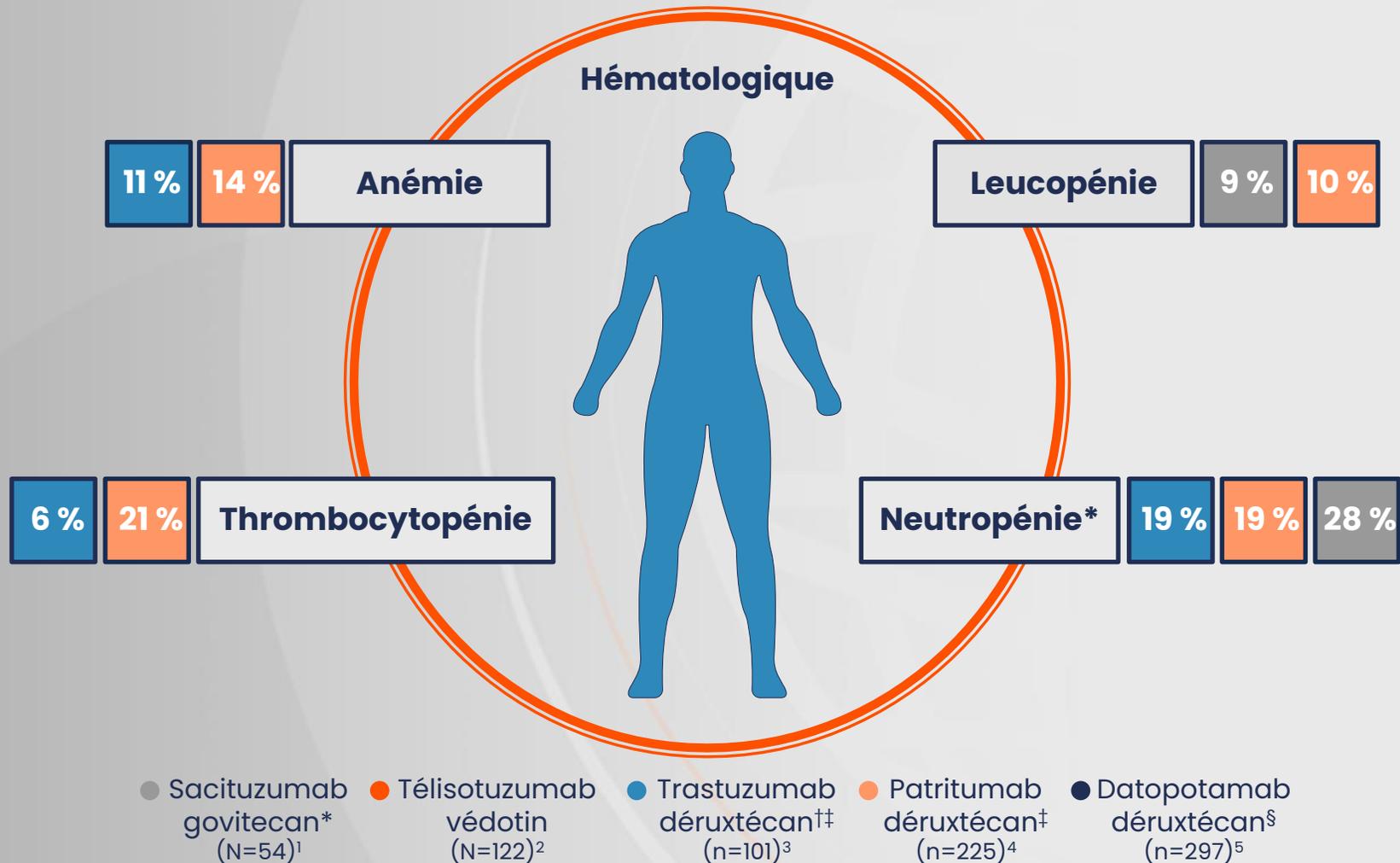
ADC, conjugué anticorps-médicament ; EI, effet indésirable.

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. Présenté au : Congrès ESMO 2023, Madrid, Espagne. 20-24 octobre 2023. Presentation LBA12.

Événements indésirables courants signalés avec les ADC

EI de grade ≥ 3 avec une incidence $> 5\%$



Des comparaisons directes entre les essais ne doivent pas être effectuées en raison des différences dans la conception des essais.

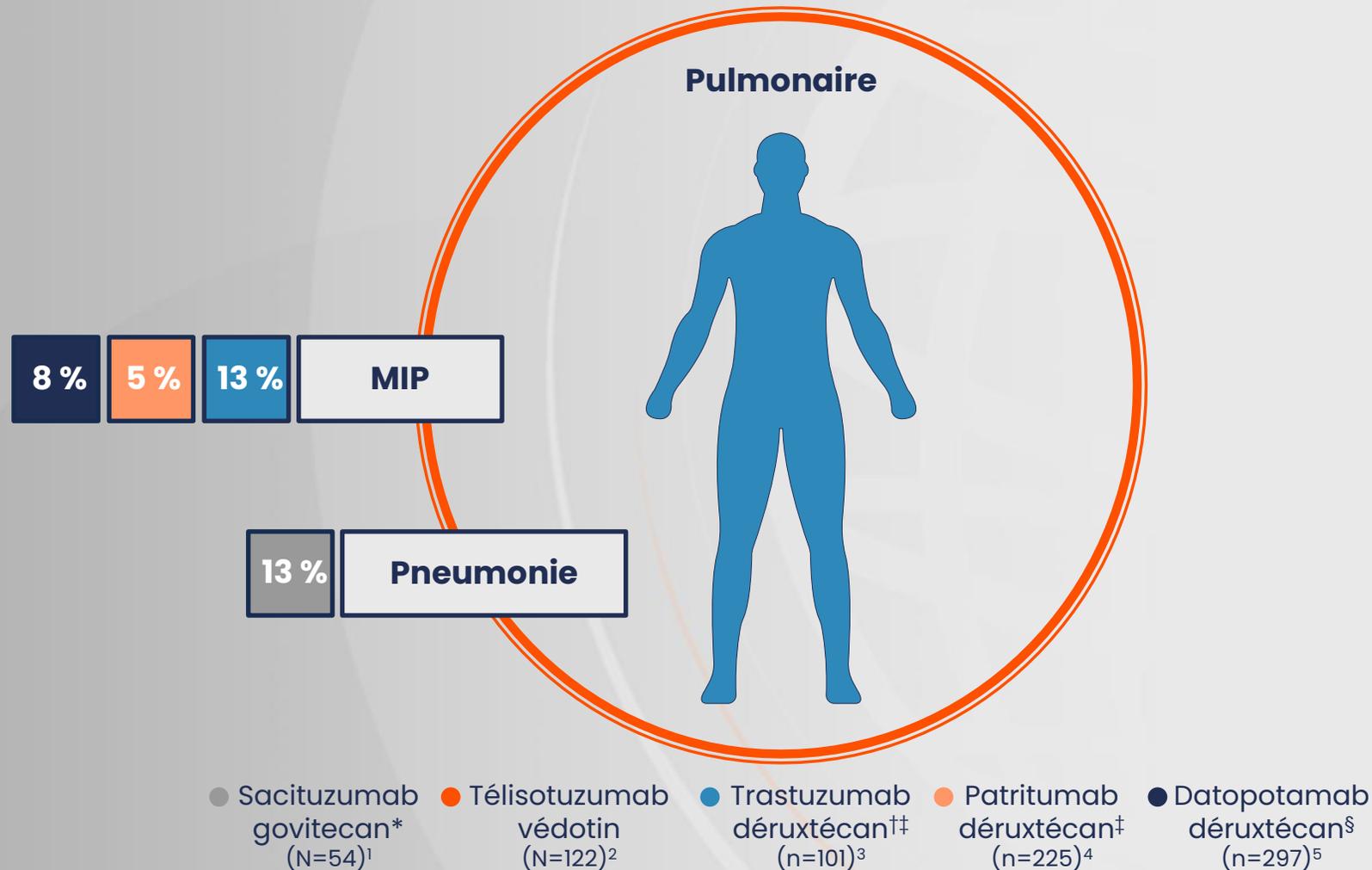
*EI quelle que soit la causalité. ¹Les événements indésirables associés au trastuzumab déruxtécan concernent la dose de 5,4 mg/kg administrée une fois toutes les 3 semaines. [†]EI associés aux soins. [§]EI associés aux médicaments.

ADC, conjugué anticorps-médicament ; EI, effet indésirable.

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. Présenté au : Congrès ESMO 2023, Madrid, Espagne. 20–24 octobre 2023. Presentation LBA12.

Événements indésirables courants signalés avec les ADC

EI de tous grades les plus courants



Des comparaisons directes entre les essais ne doivent pas être effectuées en raison des différences dans la conception des essais.

*EI quelle que soit la causalité. ¹Les événements indésirables associés au trastuzumab déruxtécan concernent la dose de 5,4 mg/kg administrée une fois toutes les 3 semaines. ^{††}EI associés aux soins. [§]EI associés aux médicaments.

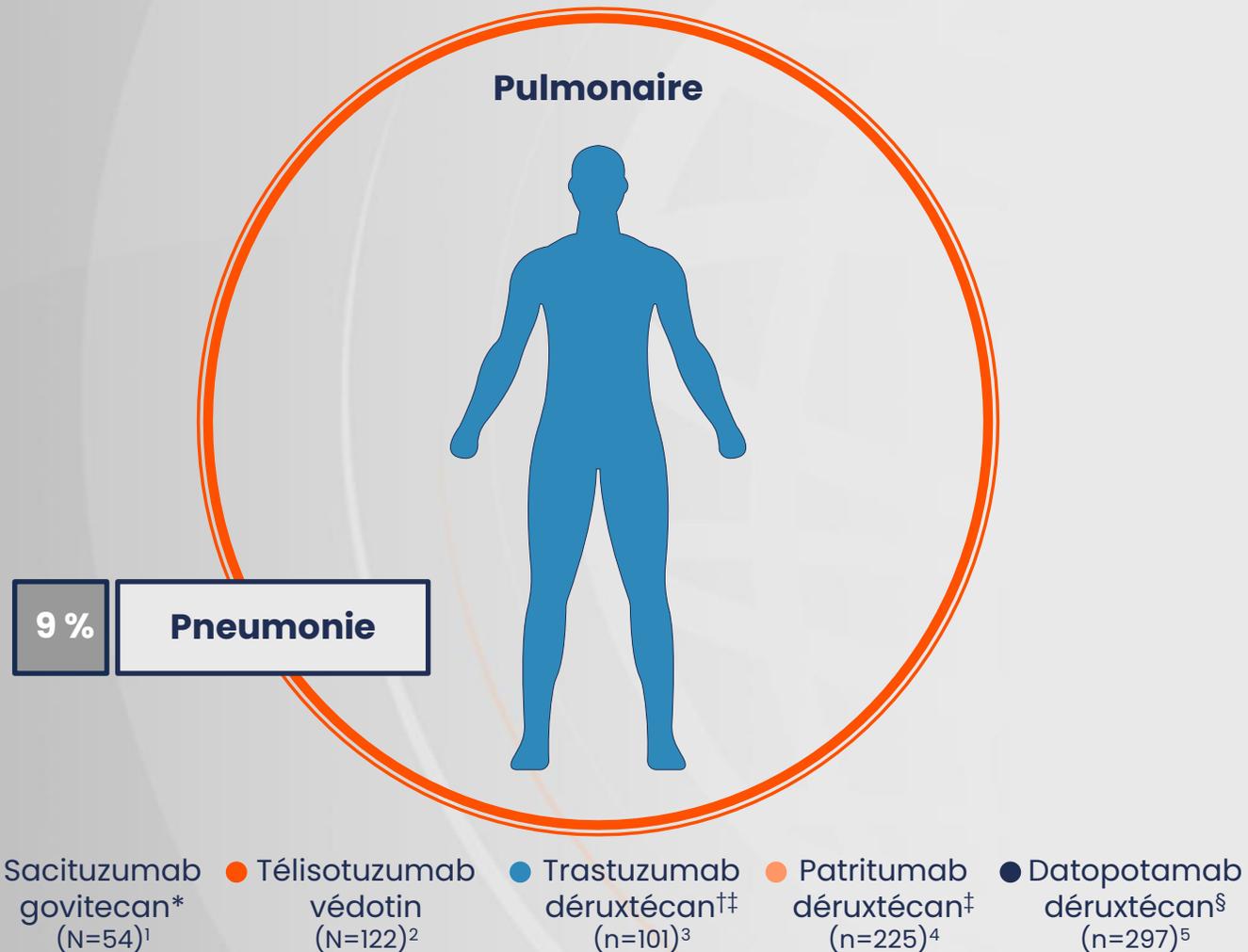
ADC, conjugué anticorps-médicament ; EI, effet indésirable.

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. Présenté au : Congrès ESMO 2023, Madrid, Espagne. 20-24 octobre 2023. Presentation LBA12.

Événements indésirables courants signalés avec les ADC

EI de grade ≥ 3 avec une incidence $> 5\%$



Des comparaisons directes entre les essais ne doivent pas être effectuées en raison des différences dans la conception des essais.

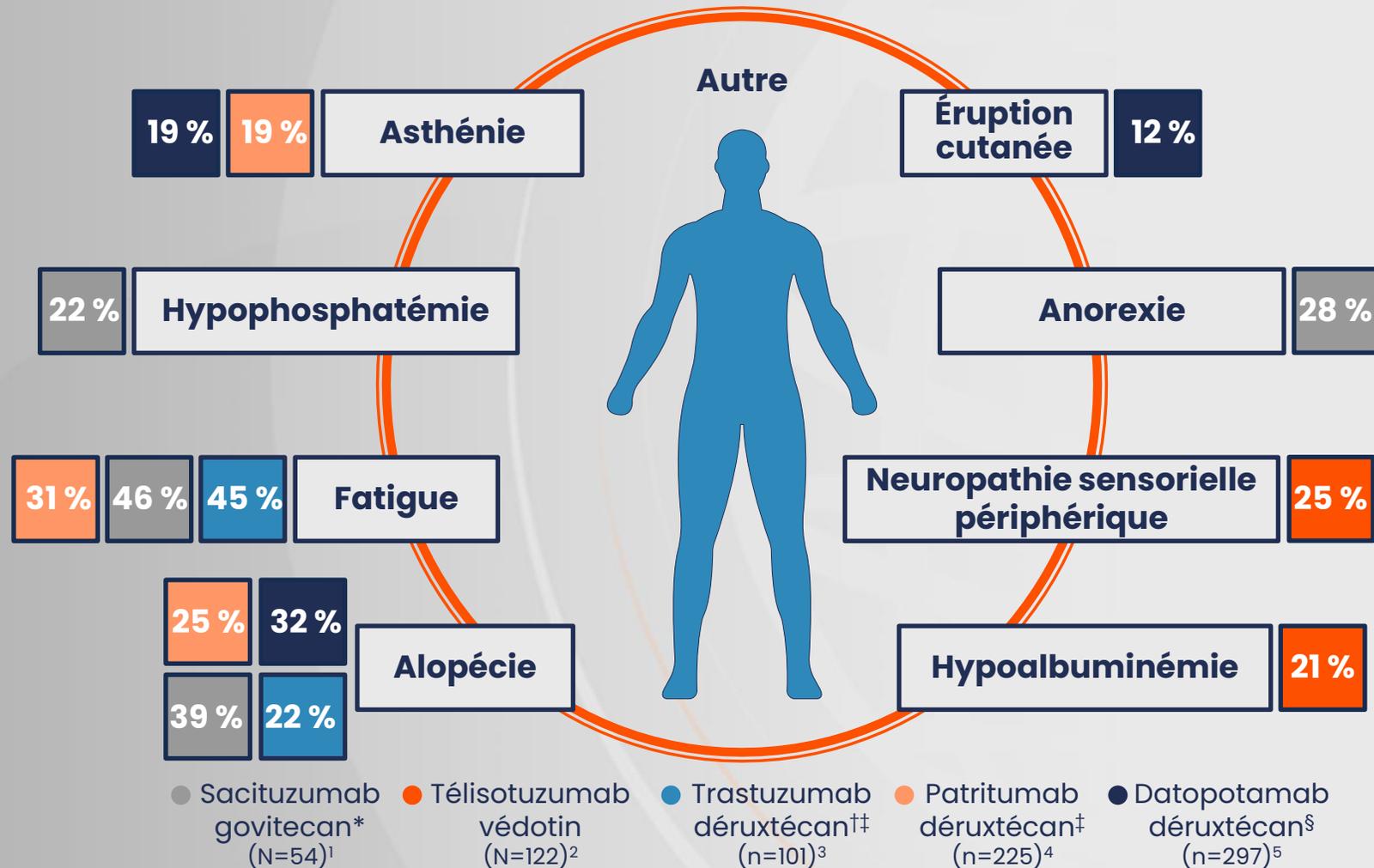
*EI quelle que soit la causalité. [†]Les événements indésirables associés au trastuzumab déruxtécan concernent la dose de 5,4 mg/kg administrée une fois toutes les 3 semaines. [‡]EI associés aux soins. [§]EI associés aux médicaments.

ADC, conjugué anticorps-médicament ; EI, effet indésirable.

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. Présenté au : Congrès ESMO 2023, Madrid, Espagne. 20-24 octobre 2023. Presentation LBA12.

Événements indésirables courants signalés avec les ADC

EI de tous grades les plus courants



Des comparaisons directes entre les essais ne doivent pas être effectuées en raison des différences dans la conception des essais.

*EI quelle que soit la causalité. [†]Les événements indésirables associés au trastuzumab déruxtécan concernent la dose de 5,4 mg/kg administrée une fois toutes les 3 semaines. [‡]EI associés aux soins. [§]EI associés aux médicaments.

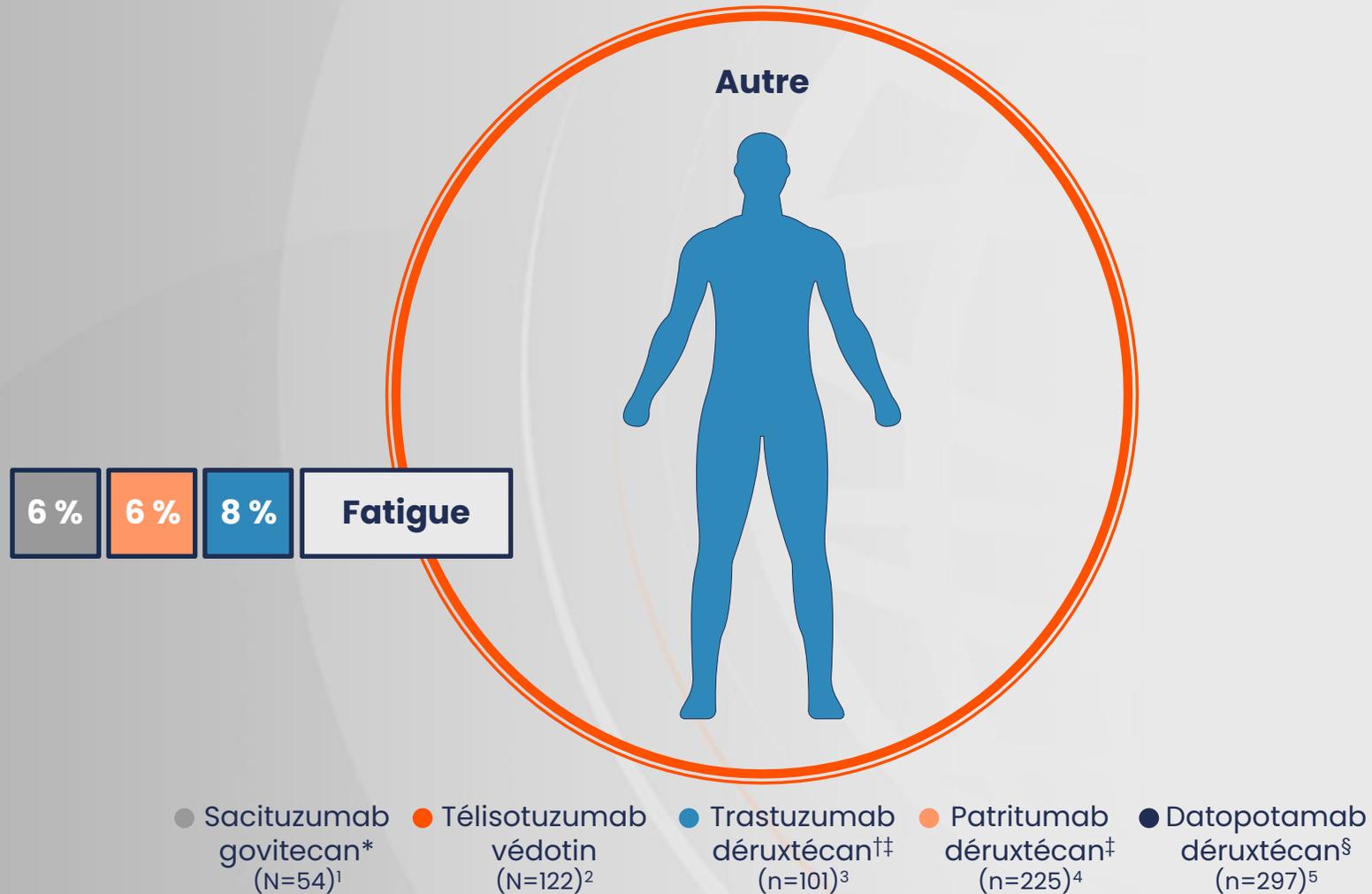
ADC, conjugué anticorps-médicament ; EI, effet indésirable.

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. Présenté au : Congrès ESMO 2023, Madrid, Espagne. 20-24 octobre 2023. Presentation LBA12.

Événements indésirables courants signalés avec les ADC

EI de grade ≥ 3 avec une incidence $> 5\%$



Des comparaisons directes entre les essais ne doivent pas être effectuées en raison des différences dans la conception des essais.

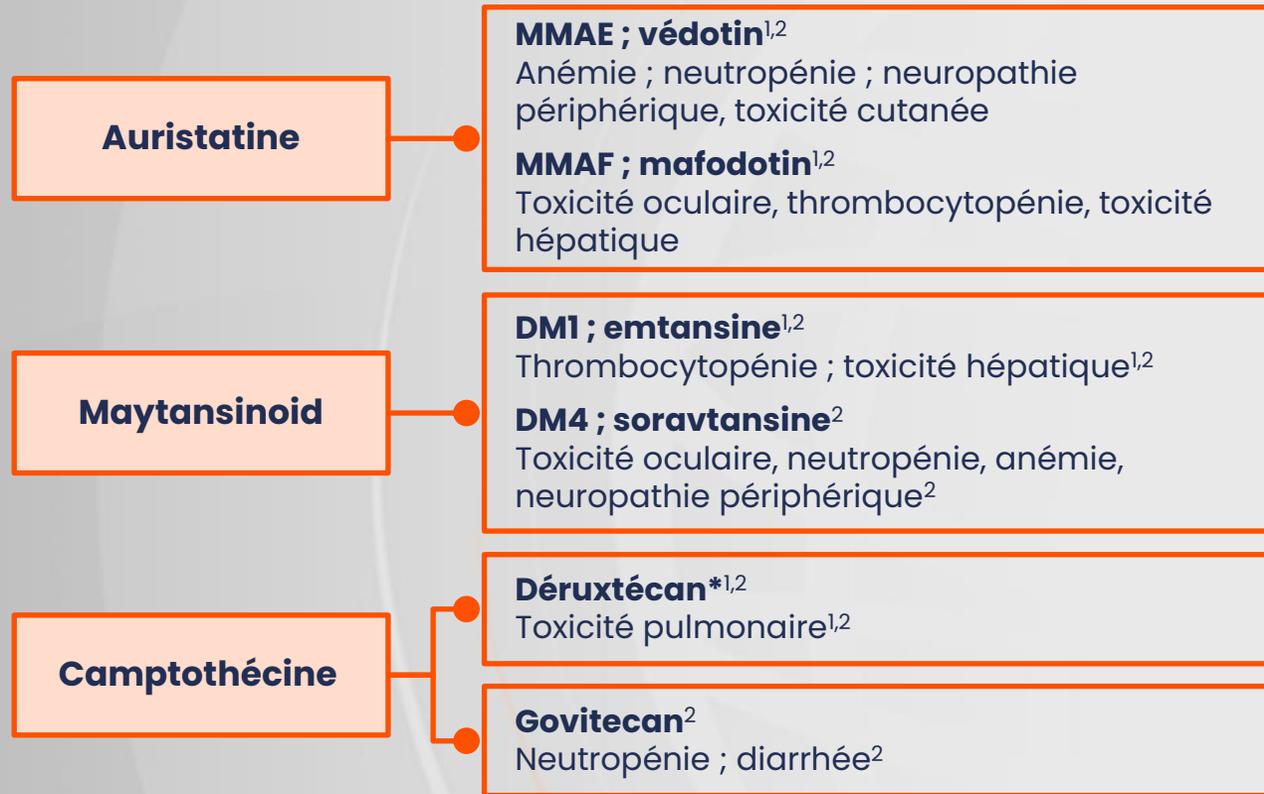
*EI quelle que soit la causalité. ¹Les événements indésirables associés au trastuzumab déruxtécan concernent la dose de 5,4 mg/kg administrée une fois toutes les 3 semaines. ^{††}EI associés aux soins. [§]EI associés aux médicaments.

ADC, conjugué anticorps-médicament ; EI, effet indésirable.

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. Présenté au : Congrès ESMO 2023, Madrid, Espagne. 20-24 octobre 2023. Presentation LBA12.

Effets de classe potentiels indépendamment de la cible antigénique

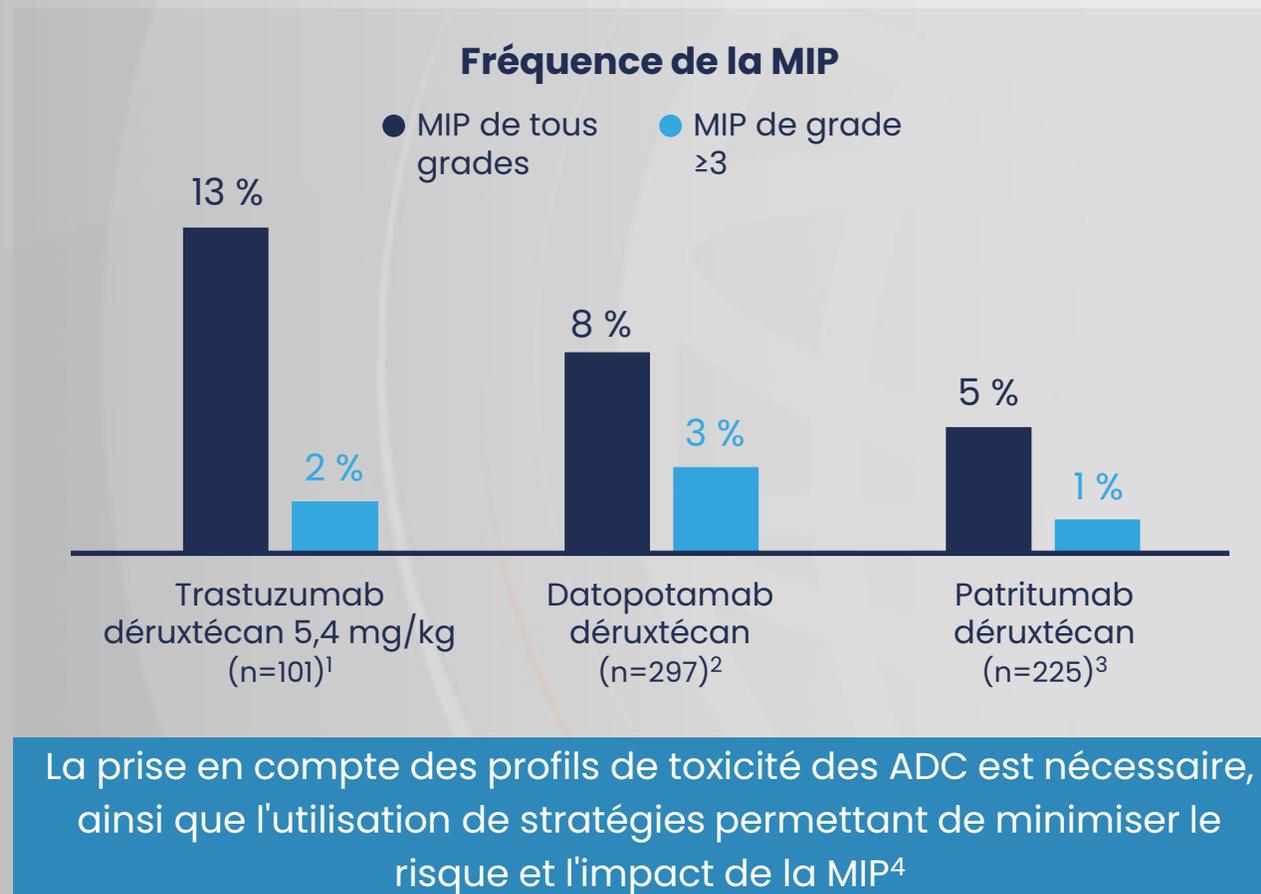


Les toxicités ne sont pas toujours prévisibles

Deux ADC avec la même charge utile, le même lieu et des taux de DAR similaires peuvent présenter des profils de toxicité différents, et deux ADC avec des charges utiles différentes peuvent provoquer la même toxicité¹

MIP associée aux ADC

Événements rapportés des essais de phase II/III



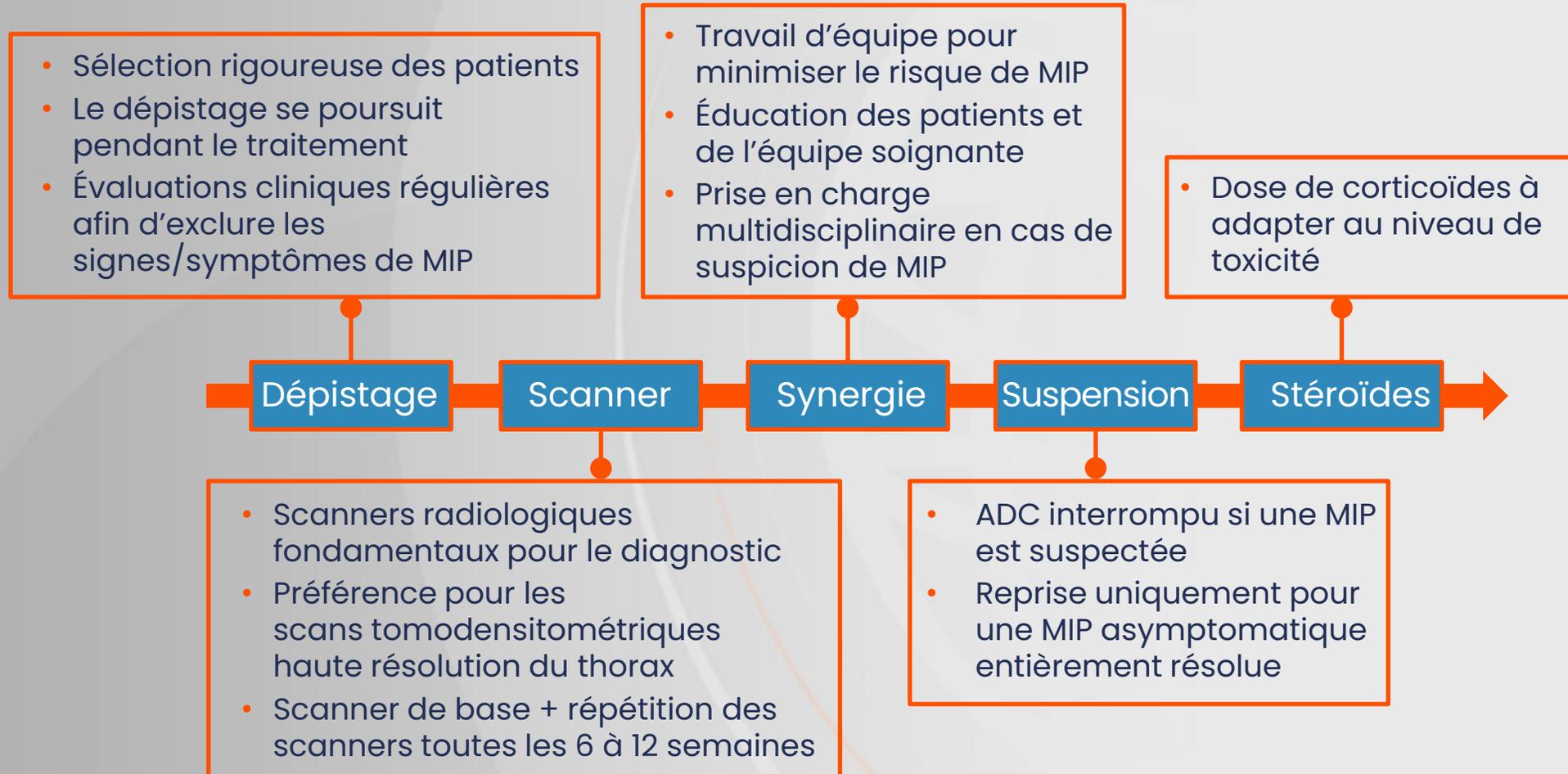
Des comparaisons directes entre les essais ne doivent pas être effectuées en raison des différences dans la conception des essais.

ADC, conjugué anticorps-médicament ; MIP, maladie interstitielle pulmonaire.

1. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852-63 ; 2. Ahn MJ, et al. Présenté au : Congrès ESMO 2023, Madrid, Espagne. 20-24 octobre 2023. Presentation LBA12 ;

3. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023 ;JCO2301476 ; 4. Coleman N, et al. *NPJ Precis Oncol.* 2023;7:5.

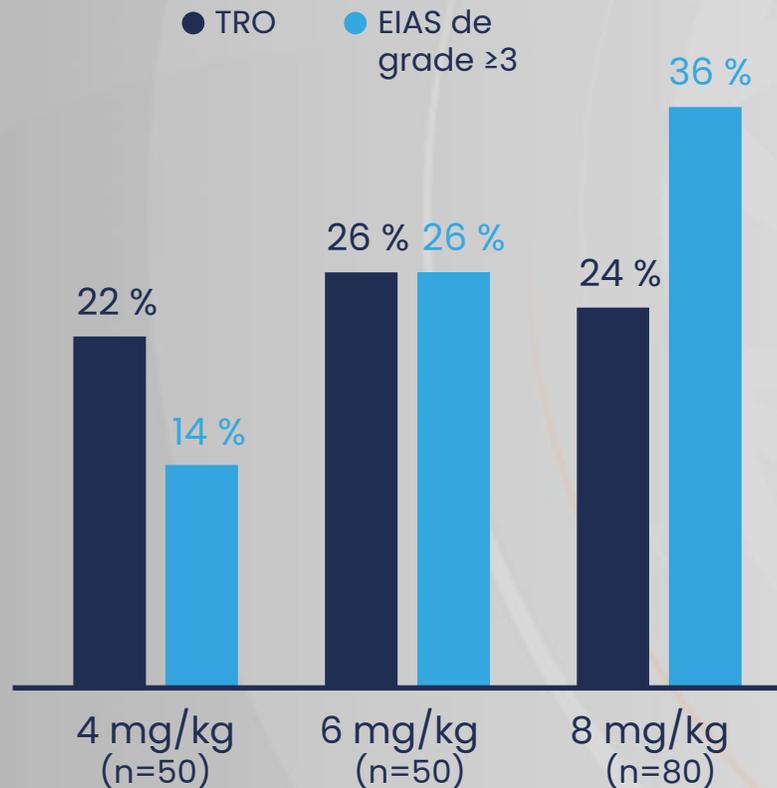
Étapes pour minimiser le risque et l'impact de la MIP



Stratégies d'optimisation de la dose

Équilibrer l'efficacité avec l'innocuité et la qualité de vie

Taux de réponse par rapport à l'incidence des EIAS à différentes doses de trastuzumab déruxtécan (TROPION-PanTumour01)



- **EIAS associés à l'arrêt :**

4 mg/kg = 16 %

6 mg/kg = 14 %

8 mg/kg = 24 %

- **EIAS associés à une réduction de la dose :**

4 mg/kg = 2 %

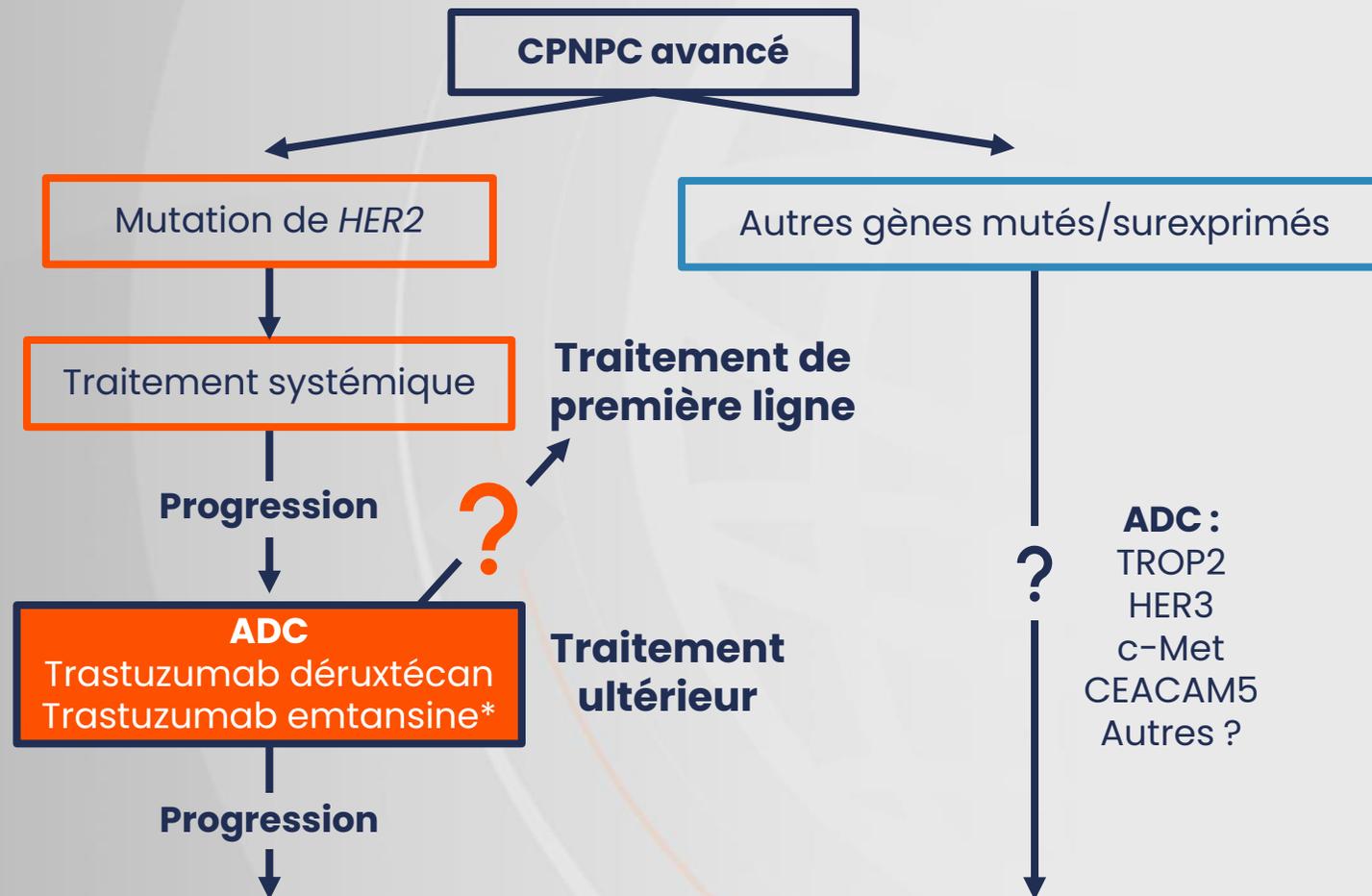
6 mg/kg = 10 %

8 mg/kg = 28 %

La dose de 6 mg/kg a été déterminée comme présentant le ratio bénéfice-risque optimal

Considérations futures sur les ADC dans le CPNPC

Algorithme NCCN de traitement pour le CPNPC



*Recommandé par le NCCN mais non approuvé par la FDA.

ADC, conjugué anticorps-médicament ; CEACAM5, molécule d'adhésion cellulaire liée à l'antigène carcinoembryonnaire 5 ; c-Met, facteur de transition épithélio-mésenchymateuse-c ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; FDA, US Food and Drug Administration des États-Unis ; HER2/3, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain/3 ; NCCN, National Comprehensive Cancer Network® ; TROP2, antigène de surface des cellules trophoblastiques.

NCCN. Non-small cell lung cancer. V5.2023. Disponible sur : www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (consulté le 28 novembre 2023).

Considérations futures sur les ADC dans les intention dans le CPNPC

Approches de première intention

Essai / Phase	Bras de traitement	Population de patients	Critère d'évaluation primaire
TROPION-Lung04 NCT04612751 Phase I ¹	Datopotomab déruxtécan + immunothérapie ± carboplatine	CPNPC avancé/métastatique	DLT
EVOKE-02 NCT05186974 Phase II ²	Sacituzumab govitecan + pembrolizumab ± ChT Pt	CPNPC avancé/métastatique	TRO, DLT
EVOKE-03 NCT05609968 Phase III ³	Sacituzumab govitecan + pembrolizumab vs pembrolizumab	CPNPC métastatique avec une expression de PD-L1 ≥50 %	SSP, SG
DESTINY-Lung04 NCT05048797 Phase III ⁴	Trastuzumab déruxtécan vs SoC (ChT Pt + pembrolizumab + pémétréxed)	CPNPC non épidermoïde localement avancé/métastatique avec mutation de <i>HER2</i> dans les exons 19 ou 20	SSP

Plusieurs autres essais cliniques sur les ADC dans un contexte de première intention sont en cours

ADC, conjugué anticorps-médicament ; ChT Pt, chimiothérapie à base de platine ; CPNPC, cancer du poumon non à petites cellules ; DLT, toxicité dose-limitante ; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; PD-L1, ligand 1 de mort programmée ; SG, survie globale ; SoC, norme de soins ; SSP, survie sans progression ; TPS, score de proportion de tumeur ; TRO, Taux de réponse objective.

1. ClinicalTrials.gov. NCT04612751 ; 2. ClinicalTrials.gov. NCT05186974 ; 3. ClinicalTrials.gov. NCT05609968 ; 4. ClinicalTrials.gov. NCT05048797.

Tous les essais cliniques peuvent être retrouvés grâce à leur numéro NCT. Disponible sur : <https://beta.clinicaltrials.gov/> (consulté le 28 novembre 2023).

Résumé

Les ADC peuvent être sélectionnés pour utiliser à la fois des approches guidées par des biomarqueurs^{1,2} et des approches indépendantes des biomarqueurs,^{3,4} en fonction de l'ADC

Il existe de multiples mécanismes d'absorption non ciblée de l'ADC qui seraient à l'origine de la majorité des toxicités de l'ADC⁵

Les toxicités ne sont pas toujours prévisibles – des ADC similaires peuvent présenter des profils de toxicité différents⁶

Les 5 points (« S » en anglais) présentés plus haut peuvent aider à minimiser le risque et l'impact de la MIP⁷

Le rôle des ADC évolue rapidement dans le cadre d'une deuxième intention et est à l'essai dans le cadre d'une première intention⁸⁻¹¹

ADC, conjugué anticorps-médicament ; MIP, maladie interstitielle pulmonaire.

1. FDA. Trastuzumab deruxtecan PI. Disponible sur : <https://bit.ly/3ONmHYq> (consulté le 27 novembre 2023) ; 2. EMA. Trastuzumab deruxtecan SmPC. Disponible sur : <https://bit.ly/3MMPBVK>

(consulté le 27 novembre 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. Tous les essais cliniques peuvent être retrouvés grâce à leur numéro NCT. Disponible sur : <https://beta.clinicaltrials.gov/>

(consulté le 28 novembre 2023).