

# *Objetivos de los conjugados de anticuerpo-fármaco en el CPCNP: diagnóstico, tratamientos emergentes y perspectivas futuras*

[www.medscape.org/townhall/antibody-drug-nsclc-spanish](http://www.medscape.org/townhall/antibody-drug-nsclc-spanish)

**Enriqueta Felip, MD, PhD:** Hola, bienvenidos a este evento de Medscape en vivo. Me gustaría dar la bienvenida a este simposio. Hoy, analizaremos los objetivos de los conjugados de anticuerpo-fármaco en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el diagnóstico, los tratamientos emergentes y las perspectivas futuras. Mi nombre es Enriqueta Felip. Soy oncóloga médica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en Barcelona, España. Es un verdadero honor para mí compartir esta sesión con el Dr. y Profesor Michael Thomas, jefe de oncología torácica de la Universidad de Heidelberg en Alemania y el Profesor Egbert Smit, profesor de neumología del Centro Médico de la Universidad de Leiden en los Países Bajos. Creo que tenemos una agenda muy interesante hoy.

Una breve introducción sobre el cáncer de pulmón de células no pequeñas y por qué los conjugados de anticuerpo-fármaco (ADC) serán relevantes en el área del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Como saben, el cáncer de pulmón de células no pequeñas es un ejemplo de medicina de precisión. Sabemos que para los pacientes con características histológicas no epidermoides, existe la necesidad de pruebas. De hecho, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recomienda técnicas de secuenciación de nueva generación en biopsias líquidas y tumorales para determinar los diferentes subgrupos de pacientes. Hay pacientes con mutaciones de EGFR, ALK, ROS, exón 14 de MET, ROS, inserción en el exón 20, mutaciones de HER2 e inserciones en el exón 20 del EGFR, mutaciones BRAF V600, RET, NTRK, KRAS G12C. También contamos con fármacos aprobados en esta población de pacientes. Para los pacientes con características histológicas no epidermoides y tumores negativos para EGFR, ALK, ROS, según las guías, la inmunoterapia en primera línea es un tratamiento estándar.

También existe la necesidad de determinar el PD-L1. Pero, en general, todos los pacientes recibirán inmunoterapia como monoterapia, en el caso de los pacientes con PD-L1 del 50 % o más alto, o en combinación en los otros pacientes. Pero después de la progresión de la enfermedad, después de la progresión de la enfermedad con inmunoterapia y quimioterapia, la estrategia aprobada ahora para pacientes con características histológicas no epidermoides es docetaxel o docetaxel más ramucirumab o nintedanib. Para el carcinoma epidermoide, la situación es similar. En este caso, no hacemos pruebas, solo para aquellos pacientes que nunca han fumado. Pero, nuevamente, el tratamiento de primera línea es la inmunoterapia, ya sea como monoterapia o en combinación, pero la segunda línea incluye solo docetaxel o docetaxel más ramucirumab.

Hay algunos avances que vamos a analizar hoy. Tenemos los resultados de trastuzumab deruxtecán, un ADC y pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación de HER2 que acabamos de ver, los resultados con sotorasib en pacientes con KRAS G12C, previamente tratados con quimioterapia frente a docetaxel. Probablemente, hemos cambiado hace poco el tratamiento estándar para pacientes con enfermedad en estadio inicial. Sin embargo, hay necesidades médicas insatisfechas y desafíos en el cáncer de células de pulmón no pequeñas, la prevención y la detección temprana, los biomarcadores predictivos para la inmunoterapia, el beneficio más allá de PD-L1, cómo tratar a los pacientes que presentan progresión con las estrategias de inmunoterapia de primera línea estándares, las opciones terapéuticas para pacientes después de los TKI, para

pacientes con alteración en los genes conductores oncogénicos, el manejo terapéutico de la afectación del SNC y, también, un programa de supervivencia personalizado para sobrevivientes a largo plazo. Hoy, vamos a analizar algunos de estos desafíos que tenemos, y es un honor para mí presentar nuevamente al Dr. Michael Thomas, que nos ofrecerá un resumen sobre los objetivos de los nuevos conjugados de anticuerpo-fármaco en el cáncer de pulmón de células no pequeñas.

**Michael Thomas, MD:** Gracias. Hola, buenas tardes a todos. Me gustaría ayudarlos a comprender mejor el diseño y la concepción de los ADC, el fundamento bajo el cual se desarrollaron y, tal vez, algunas consideraciones diagnósticas.

Esto es simplemente una ilustración para darles un panorama general simple. Esos ADC están diseñados para administrar una carga citotóxica que es específica del objetivo en las células cancerosas. La composición consiste en un anticuerpo con buena afinidad y capacidad de unión al objetivo respectivo y, luego, una carga citotóxica, que debería producir un daño relevante en la célula y los enlazadores bioquímicos. Existe un desarrollo continuo, en química de conjugación, para el avance óptimo de los enlazadores.

Actualmente, podrían categorizarse como enlazadores separables, lo que significa que se separan de manera rápida y eficiente una vez que el ADC se internaliza en la célula. Mientras que los enlazadores inseparables tienen una unión muy fuerte de la carga citotóxica al anticuerpo y se degradan cuando el anticuerpo se degrada. Entonces, esta es una diferencia. Un enlazador inseparable o ejemplo de ADC con enlazador inseparable desarrollado, un ADC desarrollado es trastuzumab emtansina, ADC de primera generación que ataca al HER2. La segunda generación en la actualidad es trastuzumab deruxtecán, un enlazador separable. Verán que el eje del deruxtecán consiste en la carga citotóxica, el inhibidor de topoisomerasa I con un enlazador separable basado en un tetrapéptido.

Aquí se ilustra brevemente el mecanismo de acción. El anticuerpo se une al antígeno respectivo. Ocurre la internalización, luego la degradación en el lisosoma, la liberación de la carga citotóxica, que ejerce su efecto mediante intercalación del ADN u opciones dañificantes, o la alteración de microtúbulos. Estas son las dos categorías de cargas citotóxicas que se usan actualmente en los ADC y luego la célula se regula para la muerte celular por apoptosis. Una característica importante es la llamada actividad de activación inespecífica. ¿Qué es eso? Si la célula se daña y se regula en la vía apoptótica, la carga citotóxica se libera en la proximidad de la célula agonizante y podría atacar a otras células, aunque no presenten expresión del receptor, solo por difusión transmembrana.

Este efecto es una eficacia de la activación inespecífica. Sería bueno si una carga citotóxica tiene esta propiedad de eficacia de la activación inespecífica. En esta ilustración, se describe lo que se presentó en debate la última vez en ASCO. Vemos que las células con actividad de activación inespecífica de la derecha están reguladas en la vía apoptótica y, por supuesto, la liberación del antígeno apoptótico podría estimular el microentorno proporcionando una respuesta inflamatoria. Esto luego podría ejercer el efecto del sistema inmunitario sobre las células cancerosas. Además, las características del ADC, como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), podrían tener importancia, según se ilustra aquí. Entonces, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos podría ser una característica del anticuerpo. Siempre y cuando se una en la superficie celular, esto tiene importancia.

Después, la citotoxicidad dependiente del complemento (CDCC) podría ser otra característica que se podría aprovechar. Y por supuesto, la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP). El comportamiento biológico de esos anticuerpos realmente tiene importancia. Si resumimos aquí, las propiedades de importancia en

términos del antígeno, por supuesto, es importante que haya una expresión alta y homogénea en el tumor y baja o nula en el tejido normal. Para que aquí no haya ventajas e inconvenientes de la toxicidad tumoral en el objetivo, hay una alta capacidad de unión al tejido normal. El anticuerpo ha de proporcionar una alta afinidad al antígeno y, en el mejor de los casos, ha de estar desarrollado como anticuerpo quimérico o humanizado para disminuir la inmunogenicidad.

La carga citotóxica debería, por supuesto, ofrecer una alta potencia y, bajo las condiciones más favorables, estar diseñada con una relación proporcional de fármaco-anticuerpo (DAR) óptima. Si hablamos de ADC, solo un dominio de categorización es la eficacia potencial de la DAR, la relación proporcional de fármaco-anticuerpo. Y el enlazador, del que ya hablé. Hay enlazadores separables e inseparables. Como mínimo, la tarea es mantener la carga citotóxica estable en circulación y la liberación eficiente en el sitio establecido como objetivo. En lo que respecta a las propiedades apuntadas como objetivo, bajo las condiciones más favorables, la alta densidad de antígeno en los tumores es una buena característica. Accesible al anticuerpo circulante, por supuesto, luego expresado en la superficie celular y una alta capacidad de tránsito transmembrana. Esto es en captar una gran cantidad de ADC.

Esta capacidad de internalización y tránsito transmembrana es importante y el rol en la fisiopatología con las características de ADCC y ADCP que acabamos de mencionar. Y aquí, vemos una breve imagen general seleccionada de los posibles ADC con sus objetivos. Como ven, los objetivos están delineados a partir de la familia de HER, HER2, HER3, con trastuzumab deruxtecán, patritumab deruxtecán, o TROP2 con dos ADC ilustrados aquí, o CEACAM y c-Met. Todas esas oportunidades se mencionarán más en este simposio. Una breve referencia a TROP-2, que es un transductor de señales de calcio transmembrana. Tiene sobreexpresión en muchos cánceres epiteliales, estimulando el crecimiento celular tumoral. Y la sobreexpresión conlleva un pronóstico desfavorable.

Recién mencioné dos ADC dirigidos a TROP-2. Uno es datopotamab deruxtecán, y nuevamente aquí, se ilustra el eje de deruxtecán. Ven que la DAR es cuatro. Mientras que, por ejemplo, para sacituzumab govitecán, la DAR se acerca a ocho. Hay una tasa diferente en la relación proporcional aquí. Ambos aprovechan los enlazadores separables y sacituzumab govitecán contiene una carga citotóxica diferente. Este fue un ejemplo. Como ven, datopotamab deruxtecán pertenece a las plataformas de tecnología DXd, o como me gustaría expresarlo. Hay otros representantes que tienen importancia en el cáncer de pulmón que apuntan al HER2. Este es patritumab deruxtecán, que apunta al HER2. Este es trastuzumab deruxtecán. Los dos de la izquierda se unen a dos representantes de la familia HER.

Y aquí, tenemos cuatro subunidades de receptores, HER1 o EGFR, y luego HER2, HER3, HER4. La clave para la activación es la dimerización de dos de esas subunidades. Y luego impulsan a la célula a una activación permanente. Si la activación permanente se da debido a la sobreexpresión, por ejemplo, o la expresión mutacional, esto podría llevar a la célula al fenotipo maligno. Esos han sido conductores oncogénicos. Mientras tanto, debido a la oportunidad de apuntar a esas subunidades de receptores, ahora son objetivos de tratamiento. El primer objetivo ha sido la mutación del receptor del EGFR que activa al receptor y podría tratarse mediante los TKI. Esas mutaciones son, por ejemplo, eliminaciones en el exón 19 o mutaciones de L858R en el exón 21.

Como ven, la unión de ligandos se está activando. Después, la subunidad del receptor y conferirle propiedades de dimerización y, luego se activa la señalización descendente. Y aquí, HER3 es un objetivo propenso a datopotamab deruxtecán. HER3 está expresado en el cáncer de pulmón de células no pequeñas primario, más de 80% está expresado, incluso en casos con mutación de EGFR. HER3-DXd actualmente está desarrollado en el cáncer de pulmón de células no pequeñas con y sin mutación. Creo que Egbert abordará la estrategia de exploración en el paquete del ensayo HERTHENA-Lung. Creo que trastuzumab deruxtecán es muy conocido en la comunidad

oncológica, ha sido parte de este congreso de ESMO, trastuzumab deruxtecán en el cáncer de mama y T-DXd dirigido a HER2.

Cuando hablamos de la aptitud del objetivo de HER2, solo un comentario, la sostenibilidad de este objetivo apto es diferente según las distintas entidades de cáncer. En el cáncer de mama, una leve sobreexpresión es importante. Acabamos de aprender eso en el congreso de la ASCO, con una muy buena eficacia en líneas de tratamiento avanzadas de pacientes con cáncer de mama metastásico, que presentan una expresión moderada. Es completamente diferente en el cáncer de pulmón. Creo que Egbert se referirá a eso en el contexto del paquete del ensayo DESTINY-01. Aquí, podría demostrarse que la sobreexpresión no tiene una importancia tan marcada. Es una mutación del receptor que ofrece una buena mejoría a una población que se está beneficiando.

¿Y cuál es la diferencia potencial? Al parecer, la mutación del receptor conlleva un comportamiento biológico de la membrana diferente, con un tránsito transmembrana más rápido en esos pacientes con la alteración. Y así, un mejor modo de alteración en esos pacientes con mutación. Aquí, DESTINY-Lung contenía dos cohortes, cohorte con sobreexpresión y cohortes con mutación. Creo que Egbert se referirá a eso en su presentación. En lo que respecta a alteraciones de HER2 en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, las mutaciones son la parte más baja del proceso en términos de alteraciones de HER2. Las mutaciones conductoras en HER2 comprenden 2% a 4% de los cánceres de pulmón de células no pequeñas.

En su mayoría, lo que puede detectarse aquí es inserción en el exón 20. El estándar para detectar esas mutaciones es la secuenciación de nueva generación. La DNR NGS debería emplearse aquí. La sobreexpresión constituye la mayor parte de las alteraciones en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, hasta 35% de los casos. La alta expresión en 3% a 6% de los casos y podría evaluarse fácilmente mediante ensayos de inmunohistoquímica (IHC). La amplificación ocurre en 10% a 20% de los casos y es mutuamente excluyente con mutaciones de HER2. No ocurren simultáneamente y el modo de detectarla es el diagnóstico por hibridación fluorescente *in situ* (FISH). En el campo de acción de los anticuerpos dirigidos a c-Met, un buen ejemplo es telisotuzumab vedotin. La expresión o sobreexpresión de c-Met se da en 50% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación de EGFR.

Y apenas ayer escuchamos en esta población de pacientes, en pacientes con opciones terapéuticas de amplificación después de una recidiva tras el tratamiento con TKI, si tienen una mutación de EGFR, el paquete de 2 ensayos. Aquí, me gustaría referirme brevemente a este anticuerpo, telisotuzumab vedotin. La ventaja es que apunta al receptor sobreexpresado y la expresión de c-Met en tumores solo, no predice suficientemente la sensibilidad a inhibidores moleculares pequeños, porque hay una activación redundante de las vías dirigidas a c-Met. Estos ADC podrían aprovecharse al unirse directamente al receptor. Resulta difícil detectar esas alteraciones o esta expresión, porque la expresión de MET es altamente heterogénea, incluso dentro de las muestras de tumores o tejido es realmente un problema que debe considerarse, y debe validarse la técnica de IHC como modo de detección. Esto se hizo muy bien en el ensayo LUMINOSITY. Aquí, por ejemplo, los pacientes con características histológicas no epidermoides clasificados bajo las categorías de expresión intermedia y alta; intermedia significa 25% a 50% o 49% de células con un grado 3 de expresión, y alta significa 50% o más. Creo que Egbert les mostrará los resultados de LUMINOSITY también. ¿Tienen los objetivos de ADC propensión de biomarcadores? En esto, debemos decir que la eficacia de los ADC depende, por supuesto, de la unión al objetivo. Esto es muy importante, pero no es uniforme en la mejoría centrada en el objetivo, como acabo de mencionarlo para trastuzumab deruxtecán con mutaciones de HER2.

Actualmente, esos objetivos no tienen una utilidad de biomarcadores uniforme. Buenos ejemplos son el desarrollo de fármacos dirigidos a TROP-2 y, por ejemplo, aquí, patritumab deruxtecán dirigido a HER3. Aquí vemos, el TROP-

2 como objetivo, hay eficacia en diferentes entidades, pero no son obligatorias la IHC o la NGS para mejorar, a fin de arribar a estos resultados. Esto es diferente cuando se trata del HER2 como objetivo. Aquí, las etapas mutacionales de IHC podrían influir en la mejoría del paciente. Un ejemplo aquí es telisotuzumab vedotin y el otro es T-DXd. Y estos son los resultados para el cáncer de pulmón en términos de un paciente con mutación. El cincuenta y cinco por ciento aquí en el cáncer de mama, el 61 y así sucesivamente, como ven. Aquí, depende realmente de esta estrategia de mejoría y los ADC se dirigen a un objetivo y son independientes de las características histológicas.

Y se muestra una actividad diversa entre las características histológicas. Aquí, brevemente principios generales. Administran quimioterapia localmente y son específicos del objetivo. El impacto en el microentorno del tumor se ha mostrado recién y ejercen toxicidad por diversas funciones que ya mencioné. La toxicidad tumoral en el objetivo, por supuesto, sería mala si tenemos toxicidad fuera del objetivo por la liberación de la carga útil en la circulación libre. Esto se ha explorado al menos en un caso aquí, la recaptación independiente del objetivo en la población celular definida. Por ejemplo, aquí, la recaptación del ADC en macrófagos alveolares vinculada a la enfermedad pulmonar intersticial (ILD). Esta es una hipótesis generada en un modelo en simios. Pasado, presente, futuro.

Actualmente, estamos aquí en el dominio de los ADC de segunda generación, que es enlazadores separables con altas cargas citotóxicas potentes, que ejercen un efecto de activación inespecífica. Las próximas generaciones podrían mostrar actividad contra las células que tienen baja expresión del antígeno, con estabilidad mejorada. Aquí, por ejemplo, anticuerpos biparatómicos, que significa ADC biespecíficos que actúan contra dos objetivos diferentes, o ADC de carga citotóxica doble, o incluso ADC con cargas citotóxicas inmunoestimulantes, o ADC portadores de radionúclidos. Hay muchas oportunidades en el diseño y la introducción de esos compuestos. Me gustaría concluir diciendo que es un área de desarrollo realmente con una rápida evolución. Están diseñados para mejorar el índice terapéutico de los agentes antineoplásicos, pero incluso podrían aprovechar las propiedades del microentorno, como se mostró.

Algunos ejemplos seleccionados de los objetivos que nombré son HER2, HER3, TROP2, c-Met, CEACAM. Un desafío continuo es realmente delinear biomarcadores sólidos, por un lado, en términos de ofrecer una mejoría a los pacientes adecuados. Por otro lado, tal vez biomarcadores que nos den una indicación sobre los posibles efectos secundarios y las toxicidades. Lo mismo aquí, con la ILD.

Gracias y con esto, me gustaría darle la palabra al próximo ponente.

**Dra. Felip:** Gracias. Gracias por su presentación Dr. Thomas, y ahora el Dr. Smit presentará los resultados con estos ADC en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

**Egbert Smit, MD:** Bien. Gracias Enriqueta. Los ADC no son en realidad un concepto nuevo. Hace más de 100 años lo usó el inmunólogo alemán Paul Ehrlich. Ya destacó que vincular los agentes citotóxicos con los denominados “balas mágicas” o anticuerpos, permitiría que el fármaco se dirigiera a objetivos específicos en el cuerpo. Pueden ver aquí que llevó al menos 40 años y ahora, estamos en la década del 2020, más de 100 años en los que contamos con una cantidad bastante considerable de ADC en el ámbito clínico. Voy a comenzar con los ADC dirigidos a HER2, en parte porque estoy muy acostumbrado a estos ADC y también porque creo que son los más avanzados en el desarrollo clínico. Han visto la estructura de este conjugado de anticuerpo-fármaco, trastuzumab deruxtecán, que explicó muy bien Michael Thomas. Por eso, no me voy a detener nuevamente en eso. El trastuzumab deruxtecán se evaluó en el estudio llamado DESTINY-Lung01.

Fue un estudio de cohortes múltiples de pacientes con sobreexpresión de HER2, pero sin mutación o con mutación de HER2. Y estos pacientes debían haber tenido cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico inextirpable y debían haber tenido al menos un tratamiento previo a base de platino. Se permitió ingresar en el estudio a pacientes con metástasis del SNC asintomática, pero debían tener un buen estado general y a pacientes que están inscritos en la cohorte con mutación de HER2 en función de los resultados de NGS locales. Quiero dirigir su atención al hecho de que en la cohorte 2 se empleó la dosis de 6,4 miligramos de T-DXd por kilogramo, en infusión intravenosa, cada tres semanas, que es de alguna manera la dosis más alta.

La dosis que también se usa en el cáncer gástrico, pero no en el cáncer de mama, donde utilizan una dosis de 5,4 miligramos por kilogramo, que se empleó en la cohorte 1A del estudio DESTINY-Lung01. El criterio principal de valoración de ambas cohortes son la tasa de respuesta objetiva confirmada por revisión independiente y las sospechas habituales en los criterios secundarios de valoración. Pueden ver aquí el criterio principal de valoración, la tasa de respuesta objetiva por revisión independiente, que fue de 55%. Más importante aún, creo que el gráfico de cascada muestra que hay solo uno o dos pacientes que tienen la mejor respuesta en la evolución de la enfermedad.

El tipo de mutación no era importante, aunque es justo decir que, por una amplia diferencia, la mayoría eran pacientes con mutaciones de inserción en el exón 20 de HER2, de las cuales la mutación YVMA es la más común, pero a lo que me gustaría que presten atención es al hecho de que la expresión de HER2 no importaba. Bien. La profundidad de la respuesta fue independiente de la cantidad de HER2 que efectivamente estaba presente en la superficie celular. Y para seleccionar a estos pacientes, debemos tener una mutación en comparación con la sobreexpresión de la proteína. El tratamiento previo con TKI contra HER2 tampoco influyó en la tasa de respuesta. Creo que ese también es un hallazgo importante. Pueden ver aquí, la sobrevida sin progresión (PFS) y la sobrevida general (OS). Por supuesto, la PFS media fue de 8,2 meses y la OS media en los 91 pacientes tratados en toda la cohorte fue de 17,8 meses.

Vale la pena recordar que con TKI dirigidos a HER2, las tasas de sobrevida sin progresión medias no superaban los cinco meses en estudios anteriores en este grupo de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Además, con los anticuerpos monoclonales que se usan con frecuencia en el cáncer de mama, como trastuzumab T-DM1 o lapatinib, ya sea solos o en combinación, la sobrevida sin progresión media rara vez excedió los cinco meses. Este es, en realidad, el mejor resultado que tenemos hoy en el cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación de HER2, en pacientes tratados previamente con quimioterapia a base de platino o inmunoterapia, o ambas. En este congreso, hubo un análisis separado en pacientes que tenían metástasis en el SNC y la tasa de respuesta objetiva no difirió entre los que tenían metástasis en el SNC, metástasis en el SNC previa o no. De igual manera, los pacientes que habían recibido dos líneas o menos tenían una tasa de respuesta similar que la de los pacientes que habían recibido más de dos líneas de tratamiento. La duración de la respuesta fue casi la misma, excepto para los pacientes que tenían metástasis en el SNC, que sabemos que es un grupo de pacientes con peores resultados. Entonces, es justo decir que T-DXd ha demostrado actividad tumoral duradera en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, con el tumor tratado previamente, y las respuestas fueron similares, independientemente del estado inicial de metástasis en el SNC asintomática y la cantidad de líneas previas de tratamiento. Este compuesto se adoptará en el entorno de primera línea. Este es un ensayo aleatorizado en el que en este momento se está inscribiendo pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, con una mutación de HER2 activante conocida.

Pacientes con un tratamiento previo, incluido el tratamiento con platino, que fueron aleatorizados a la dosis de alguna manera más baja, de 5,4 miligramos, digamos, la dosis para el cáncer de mama y la dosis que se empleó en DESTINY-Lung01. La aleatorización fue dos a uno y el criterio principal de valoración, nuevamente, fue la tasa de

respuesta general confirmada por una revisión independiente. Creo que este es un estudio bastante importante por dos motivos. Uno, no se pudo demostrar en este análisis provisional que se presentó en este congreso que la dosis de 5,4 miligramos por kilogramo tenía una eficacia equivalente, en comparación con la dosis de 6,4 miligramos por kilogramo, pero lo que es más importante, reduce la toxicidad.

En particular, hay una toxicidad que surgió de DESTINY-Lung01, enfermedad pulmonar intersticial, que ocurrió sorpresivamente en 25% de los pacientes que tuvieron ILD, como efecto secundario importante del tratamiento con este fármaco. Con la dosis de 5,4 miligramos por kilogramo en este estudio, la enfermedad pulmonar intersticial adjudicada de cualquier grado fue del 59%, un porcentaje sustancialmente más bajo que el 25% observado en el estudio DESTINY-Lung01. Sobre esta base, la FDA recientemente otorgó la aprobación acelerada a T-DXd, en dosis de 5,4 miligramos por kilogramo, para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o inextirpable con mutación de HER2, que recibieron tratamiento sistémico previo. Y espero que la EMA tome la misma medida, para que podamos disponer de este fármaco en Europa y otras partes del mundo.

Este agente, como les dije, va a pasar a formar parte de la primera línea. Hay un estudio llamado DESTINY-Lung04, para el que actualmente se están inscribiendo pacientes. Un estudio aleatorizado de fase tres, en el que se investiga la tolerabilidad y la eficacia de T-DXd en dosis algo más bajas, frente al estándar de atención para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o localmente avanzado, inextirpable con mutaciones de HER2 activantes identificadas mediante NGS de tejido o ADNtc. En total, se necesita inscribir a aproximadamente 264 pacientes. Para responder la pregunta de si el tratamiento con T-DXd genera una mejor sobrevida sin progresión. Ahora, volvamos al estudio DESTINY-Lung01 y la cohorte uno.

La cohorte uno es una cohorte de pacientes que habían recibido tratamiento previo para el cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, pero tuvieron sobreexpresión de HER2 en sus tumores. Esta sobreexpresión se midió mediante técnicas de inmunohistoquímica, definida como puntuaciones de 3+ o 2+ en inmunohistoquímica. Hubo un sistema de calificación para eso que se realizó en forma central. En definitiva, en este estudio, se inscribió a 90 pacientes en dos cohortes separadas. Y no podemos comparar estas cohortes de manera estadística, pero podemos observar las diferentes tablas de toxicidad y las diferentes curvas de Kaplan Meier. Y eso es exactamente lo que vamos a hacer.

La cohorte 1a, de manera similar, tenía como criterio principal de valoración la tasa de respuesta objetiva según revisión independiente y los criterios secundarios de valoración eran la duración de la respuesta, la sobrevida sin progresión, la sobrevida general, el control de la enfermedad y la tolerabilidad. Aquí pueden verlos, en las curvas, los gráficos de cascada. Pueden apreciar que se ven muy diferentes respecto de la población mutante. La tasa de respuesta objetiva, el criterio principal de valoración según revisión independiente fue de 26% en los pacientes tratados con una dosis más alta de T-DXd y de 34,1% en los pacientes tratados con una dosis más baja. Pero recuerden, los números son bajos y tenemos intervalos de confianza del 95% superpuestos. En la cohorte 1A, hubo indicios de que los pacientes con IHC 3+ tenían respuestas de alguna manera más profundas.

Pueden imaginarse a qué se debe esto. La proteína se usa como caballo de Troya para introducir la ojiva citotóxica. Si tienen más caballos, pueden introducir más ojivas, pero ese no era el caso. No había diferencia entre los pacientes con puntuación inmunohistoquímica de 2+ y los pacientes con puntuación inmunohistoquímica 3+ en ninguna de las dos cohortes. Estas son las curvas de Kaplan Meier. No las repasaré una por una, no hace falta decir que las curvas se veían muy similares. Y los intervalos de confianza del 95% no se superponen. La sobrevida sin progresión media de aproximadamente cinco a seis meses y la mediana de las tasas de sobrevida general de apenas un poco más de un año. Me gustaría recordarles que esta es una cohorte básicamente de tercera línea.

Estos son pacientes de tercera línea en la mayoría de los casos. Pasamos al próximo integrante de la familia de proteínas HER, HER3. El profesor Thomas ya les dijo que hay un ADC, patritumab deruxtecán, que se dirige a HER3. Esto podría ser importante especialmente en el contexto de resistencia a TKI dirigidos al EGFR para pacientes portadores de una mutación del EGFR. Los mecanismos de resistencia para pacientes que se vuelven resistentes a osimertinib, el TKI de EGFR que es el estándar de atención para pacientes con mutaciones de EGFR activantes. En la mayoría de los pacientes, en realidad se desconoce. Es muy útil para el caso de tratamientos no dirigidos para estos pacientes. Ahora, uno de esos objetivos puede ser HER3. Estos son los resultados de un estudio japonés en el que se analizaron muestras de biopsia obtenidas antes del tratamiento con TKI de EGFR para la enfermedad con mutación de EGFR y después del tratamiento.

Pueden apreciar en las barras azules, las muestras después del tratamiento, la puntuación H de HER3, el par de intensidad a través del número de células positivas en la muestra fue casi uniformemente más alto en las muestras posteriores al tratamiento, lo que lo convierte en un objetivo atractivo para patritumab deruxtecán. Esto se evaluó en un estudio de fase uno, que tiene muchos números, donde hubo una parte con aumento gradual de la dosis. Los pacientes podían recibir tratamiento en una expansión de la dosis si tenían una mutación de EGFR y habían recibido previamente un TKI de EGFR y quimioterapia a base de platino. Para esta cohorte de pacientes se eligió la dosis de 5,6 miligramos por kilogramo. Pueden ver allí que también hay otros pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas sin mutación de EGFR que están inscritos en los estudios, sobre los que aún no tenemos información.

Este es el gráfico de cascada de HER3-DXd, no tan impresionante como en los pacientes con mutación de HER2 tengo que admitir, pero aun así la mayoría de los pacientes tuvo respuestas. Pueden ver aquí que esta línea de puntos es la marca distintiva del 30% para remisión parcial y una cantidad aceptable de estos pacientes, en general, 40% de los pacientes, tuvo remisión parcial. En la parte inferior de la diapositiva, pueden ver las mutaciones activantes de EGFR, independientemente de si había otras mutaciones o no, amplificaciones o mutaciones que no eran de EGFR y fusiones que confieren resistencia. No tienen que leerlo, pero lo que pueden apreciar es que este fármaco tiene actividad independientemente del mecanismo de resistencia que pudo detectarse en la muestra de biopsia previa al tratamiento.

La media de sobrevida sin progresión fue de 8,2 meses y la media de sobrevida general al momento de este análisis no se alcanzó. Me gustaría recordarles que en este contexto, la quimioterapia tiene una PFS media de aproximadamente la misma cantidad de meses, pero la OS media, por lo general, es de nada más y nada menos que un año. Nuevamente, la FDA otorgó a este fármaco una designación de tratamiento innovador. Por supuesto, se le debe hacer un seguimiento clínico, y hay un estudio aleatorizado que inscribe pacientes con mutación de EGFR activante con una o dos líneas previas, o que han agotado los TKI de EGFR. Al menos habían tenido un tercio en TKI de EGFR y a estos pacientes se los aleatorizará dentro del tratamiento con patritumab deruxtecán para que reciban 5,6 miligramos cada tres semanas o quimioterapia a base de platino.

El criterio principal de valoración en este estudio nuevamente es la sobrevida sin progresión con un número de criterios secundarios de valoración. El profesor Thomas les explicó TROP-2, el objetivo, y también el fármaco. Hay una serie de estudios en los que se evaluó este compuesto en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas seleccionados y sin seleccionar. En el estudio TROPION-PanTumor01 de Dato-DXd se evaluaron tres dosis. Pueden ver acá el gráfico de cascada, y que se observaron respuestas con todas las dosis de Dato-DXd. Se calculó que la mayoría de las respuestas se observaron en la cohorte que recibió 6 miligramos, al menos con la mediana de duración de 10,5 meses. Esa dosis se sometió a estudios adicionales, entre otros, en TROPION-Lung01.

En un estudio de segunda línea sobre el cáncer de pulmón de células no pequeñas, donde la comparación será nuestro estándar de atención, el tratamiento de segunda línea será docetaxel administrado a la dosis del estándar de atención. Esto se comparará con Dato-DXd. Nuevamente, tenemos aquí el criterio secundario de valoración de sobrevida sin progresión, pero también la sobrevida general. En este estudio se inscribirá a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, sin alteraciones genómicas tratables al momento de la aleatorización. Necesitan tratar con al menos quimioterapia a base de platino en combinación con un inhibidor de puntos de control inmunitario. Es necesario un buen estado general, es obligatoria la biopsia previa al tratamiento y se aleatorizará a 600 pacientes, aproximadamente.

La idea acá es que este fármaco reemplace al tratamiento doble de platino y quimioterapia o al tratamiento triple en combinación con inmunoterapia para reemplazar al compañero del platino con Dato-DXd. Y en World Lung se presentó un estudio, o los primeros datos. Es un estudio de múltiples cohortes, no enunciaremos todas las cohortes, pero la pregunta es si podemos reemplazar el platino o el acompañante del platino con este compuesto. Pueden ver acá, los primeros resultados de esa estrategia, los gráficos de araña donde se ilustra el cambio porcentual en el diámetro del tumor. Por supuesto, la tolerabilidad aquí es un tema importante. La mayoría de los pacientes en un esquema de tratamiento doble o triple tuvieron algunos efectos secundarios, pero los efectos secundarios graves fueron poco frecuentes, 10% en el grupo con esquema doble y 15% en el grupo con esquema triple.

Sobre todo, la ILD no parece ser un problema. Hubo un número aceptable de respuestas observadas en el grupo doble y el grupo triple. Hay más ADC dirigidos a TROP-2, entre otros, sacituzumab govitecán. Ese compuesto se evaluó en el cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, tratado previamente, informado ya hace un par de años, con una tasa de respuesta objetiva de 20% y una duración de la respuesta de seis meses.

Nuevamente, la expresión de TROP-2 no fue un marcador predictivo, principalmente porque la mayoría de las células tumorales expresan TROP-2, lo cual lo convierte en un objetivo atractivo para los ADC dirigidos a TROP-2. Otro ADC dirigido contra CEACAM5, tusamitamab ravtansine. Apenas puedo pronunciarlo. Diría [inaudible].

Una estructura algo diferente de la de los otros ADC. Está compuesta por un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se dirige a CEACAM5. Se une de forma covalente a una ojiva citotóxica potente. Y la relación proporcional de anticuerpo y fármaco es un poco más baja que con los compuestos de DXd. Se han presentado dos estudios de fase uno en los que se puede ver eso efectivamente. Esto una vez más puede conducir a respuestas considerables o más profundas que pueden durar bastante tiempo. Además, este compuesto ha ingresado a pruebas de fase tres, nuevamente en el contexto de segunda línea donde el fármaco comparativo es docetaxel. Los pacientes serán aleatorizados uno a uno a este fármaco dirigido a CEACAM5. El estudio se llama CARMEN-LC03 y el criterio principal de valoración es la sobrevida sin progresión y la sobrevida general.

El ADC dirigido al objetivo c-Met, telisotuzumab vedotin –Teliso-V–, es un conjugado de anticuerpo-fármaco dirigido a c-Met y la ojiva es un inhibidor microtubular, MMAE. Nuevamente, el enlazador separable se ha probado en un estudio llamado LUMINOSITY. Indica lo que los investigadores creen que es este compuesto, pienso yo. Es un estudio de fase dos en curso, cuyo objetivo es identificar a los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con sobreexpresión de c-Met más aptos para este tipo de tratamiento y segunda línea, segunda y tercera línea. Luego, el objetivo es expandir esto aún más. Busca un grupo específico de pacientes que sean los más aptos para este tratamiento.

Se inició un estudio de cohortes múltiples y presentó informes varias veces en varios puntos temporales predefinidos, que incluye una cohorte con cáncer de pulmón de células no pequeñas, con EGFR de tipo natural, no epidermoide, con c-Met alto según lo definido mediante inmunohistoquímica o c-Met intermedio. Lo mismo

ocurre para el EGFR mutante y también hay una cohorte con características epidermoides. El fármaco se administra cada dos semanas y las decisiones se basan en límites estadísticos previos, los límites estadísticos definidos previamente excedentes darían lugar a una expansión de un solo grupo en la etapa dos. Hay un grupo de pacientes que se destaca acá; son pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, no epidermoides, con EGFR de tipo natural, con c-Met alto, que tuvo 12 de 23 pacientes inscritos.

Una respuesta para 52%, pero también en EGFR de tipo natural en la cohorte completa, incluidos los intermedios, la tasa de respuesta fue de 36,5%. Es decepcionante, de alguna manera, que esta estrategia no funcionó para pacientes que tuvieron progresión durante el tratamiento con inhibidores de EGFR. Sin embargo, nuevamente la FDA le otorgó la designación de tratamiento innovador para pacientes en la población con cáncer de pulmón de células no pequeñas, no epidermoides, con EGFR de tipo natural, con altos niveles de sobreexpresión de c-Met. Y eso se planteará en la clínica. Hay diversos ensayos clínicos en curso con una serie de objetivos que no analicé hoy. La mayoría son como pueden ver aquí, estudios clínicos iniciales, pero creo que en general es bueno estar muy atentos a esta nueva clase de fármacos, que considero magnífica.

Habiendo dicho esto, me gustaría agradecerles por su atención.

**Dra. Felip:** Gracias Egbert. En esta última presentación, voy a revisar brevemente la toxicidad y también las perspectivas futuras de estos agentes. Vimos los ADC y cómo están funcionando. Hemos observado diferentes efectos adversos, con los distintos agentes ya que el anticuerpo y los fármacos citotóxicos pueden diferir. Pero, en general, las toxicidades clínicas de una enfermedad incluyen efectos adversos hematológicos, gastrointestinales, hepáticos, neurológicos, pulmonares y oftalmológicos y grados moderados de alopecia. Creo que es importante enfocarnos en el diagnóstico, el tratamiento y el monitoreo en la práctica. Tal vez, la toxicidad más conocida con trastuzumab deruxtecán es la enfermedad pulmonar intersticial (ILD) o la neumonitis.

Esto se describió en el estudio en pacientes con mutaciones de HER2, previamente tratados, publicado en el The New England Journal of Medicine. Entonces, 26% de los pacientes tuvieron neumonitis o ILD. Pese a la amplia mayoría, 20% de los pacientes tuvo ILD de grado uno y dos. Al momento del corte de datos, 54% de los investigadores informaron que los casos se habían resuelto. Hay otras toxicidades asociadas al trastuzumab deruxtecán en el cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación de HER2. En este ensayo, tal vez me gustaría destacar que las náuseas se presentan en 73% de los casos, 64% de grado uno y dos. Mencionamos alopecia de grado uno y dos en 46% de los pacientes, neutropenia en 16% y diarrea en 29%. Nuevamente, la amplia mayoría fue de grado uno y dos.

Además, el estudio presentado por el Dr. Smit en pacientes con sobreexpresión de HER2 y en el que se comparan dos dosis diferentes, 5,4 miligramos por kilo o 6,4 miligramos por kilo. Se demostró que la ILD disminuye en la cohorte de pacientes tratados con 5,4 miligramos por kilo y se estableció esta dosis en pacientes con mutaciones de HER2 y cáncer de pulmón de células no pequeñas. La toxicidad asociada con patritumab deruxtecán en pacientes con mutaciones de EGFR y resistencia a TKI previos incluyó trombocitopenia en 30% de los pacientes, neutropenia en 19%, fatiga en 14%. También se observó ILD en 7% de los pacientes. En este estudio, se observaron efectos adversos emergentes del tratamiento asociados con la discontinuación del tratamiento en 11% de los pacientes, aproximadamente.

También analizamos los resultados con patritumab deruxtecán en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas previamente tratado. Hay tres dosis diferentes para analizar. El estándar es 6 miligramos por kilo. En los pacientes tratados con esta dosis, podemos ver ILD en 6% de los pacientes. Los efectos adversos emergentes del tratamiento que se asociaron a la discontinuación se observaron en 14% de los casos, pero nuevamente, las

toxicidades más frecuentes fueron náuseas, estomatitis, alopecia, vómitos o anemia. El Dr. Smit también presentó los resultados de la combinación de deruxtecán con pembrolizumab, o incluso pembrolizumab más carboplatino. En general, las combinaciones parecieron ser bien toleradas.

Cuando analizamos la ILD, vimos que con la combinación triple, dato más pembro más agente a base de platino, hubo un paciente con ILD de grado tres, 2% de los pacientes incluidos. Y hubo tres pacientes con una combinación doble y representaron el 8%. Pero, nuevamente, con una combinación, las toxicidades más frecuentes son náuseas, estomatitis, anemia o vómitos. En el caso de sacituzumab uegovitecán, también un inhibidor de TROP-2 en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, previamente tratados, podemos ver náuseas en 80% de los pacientes, la mayoría de grado uno y dos, diarrea en 61% de los pacientes, neutropenia en 37%, vómitos en 35% de los pacientes y leucopenia en 19% de los pacientes.

Telisotuzumab V, tele...los nombres son realmente complicados, pero el ADC dirigido a MET se ha analizado en pacientes previamente tratados y con sobreexpresión de c-Met. De nuevo, se observa neumonitis. En este caso, se informó neumonitis de grado tres o más alto en 2,2 % de los pacientes. Con este agente, las toxicidades más frecuentes fueron neuropatía periférica en 25% de los pacientes, náuseas en 22%, visión borrosa en 18% de los pacientes y queratinitis en 13% de los pacientes incluidos. Estos agentes se asocian también con trastornos oculares. Tusamitamab ravtansine, nuevamente es un estudio presentado por el Dr. Smit. Incluyó un número reducido de pacientes. Pero en este caso, los efectos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes fueron trastornos oculares y 11 pacientes incluidos, pero se observó queratinitis en 54% de los pacientes incluidos en el ensayo.

Cuando analizamos las toxicidades de los ADC, estas son quimioterapias dirigidas, pero aún son quimioterapias. En general, observamos niveles moderados a altos de neutropenia, alopecia y efectos secundarios digestivos. Podría ser una función de las pruebas farmacogenómicas. Hay un estudio sobre el cáncer de mama triple negativo con sacituzumab govitecán, que demuestra neutropenia más grave para los pacientes que tienen el alelo UGT1A1\*28. Es un estudio que se encuentra en curso y en el que se analiza este posible factor de predicción de toxicidad. Y la ILD es una toxicidad relevante y surge como toxicidad para múltiples ADC. Existe la necesidad de enfocarnos en la guía multidisciplinaria de la ILD y la neumonitis.

Para aquellos pacientes con cambios radiográficos que indican ILD o neumonitis o inicio agudo de síntomas pulmonares o de otro tipo, disnea, tos, fiebre o empeoramiento de estos, existe la necesidad de realizar, probablemente podemos debatir, una tomografía computarizada de más alta resolución, una interconsulta con un neumólogo, tal vez una interconsulta con un especialista en enfermedades infecciosas, si está indicado, y considerar una broncoscopia con lavado broncoalveolar y pruebas de la función pulmonar y saturación de oxígeno. Por supuesto, debemos descartar otras posibles causas. En esta diapositiva, hay un resumen del manejo terapéutico de la ILD y la neumonitis. En caso de neumonitis de grado uno, que debería ser sintomática, debemos interrumpir trastuzumab deruxtecán. Podemos reanudarlos si la ILD se resuelve por completo a grado cero.

El manejo terapéutico de esta ILD si es de grado uno es monitorear y hacer un seguimiento estrecho del paciente cada dos a tres días, considerar exámenes por imágenes y también el uso de corticoesteroides sistémicos. Para los pacientes con grado dos, tres y cuatro, existe la necesidad de interrumpir trastuzumab deruxtecán de forma permanente. Por supuesto con el grado dos, hay una necesidad de iniciar corticoesteroides sistémicos y dar seguimiento estrecho a los síntomas. Obviamente, lo mismo se aplica a pacientes de grado tres y cuatro, en los que sin duda se requiere la hospitalización, pero es importante también la comunicación con los pacientes. Necesitamos explicarles a los pacientes la posible toxicidad y también recordarles que consulten sin demora ante la aparición de cualquier síntoma.

En pacientes tratados con ADC, probablemente necesitemos vigilar atentamente los síntomas iniciales. Debemos pedirles información y preguntarles por síntomas de ILD y neumonitis. La recomendación es citarlos cada cuatro a seis semanas y también se requiere una evaluación por tomografía computarizada periódica. Otra posible toxicidad, quizás menos analizada, son las náuseas y los vómitos. Hay documentos con las recomendaciones de un panel de expertos italianos, y pueden ver en la diapositiva, que trastuzumab deruxtecán se asocia con un potencial emetogénico moderado en las pautas de ASCO y NCCN. Sacituzumab govitecán conlleva un alto riesgo emético, de acuerdo con las pautas de NCCN. En la diapositiva, pueden ver que la mayoría de los ADC conllevan algún tipo de náuseas y vómitos.

Podemos ver algunas recomendaciones sobre profilaxis antiemética, pero probablemente necesitemos trabajar más en estas recomendaciones. Me gustaría mencionar los efectos adversos oculares, porque también se asocian con los ADC, comprometen la superficie ocular y consisten en visión borrosa, ojos secos y toxicidades específicas de la córnea. En la mayoría de los casos, esta toxicidad es inferior al grado dos y es reversible. Y no se han dilucidado bien los mecanismos toxicológicos y la patogenia de estas toxicidades. Es importante trabajar juntos con el oftalmólogo y, tal vez, en nuestro consultorio debamos preguntar a los pacientes acerca de nuevos efectos adversos relacionados con la córnea. ¿Tienen dificultades para leer durante el día? ¿Algún problema con los ojos? ¿Algún problema cuando usan la computadora, el teléfono o la TV? ¿Algún dolor o molestia en los ojos o alrededor?

Y también, con este agente que usan principalmente los hematólogos, belantamab mafodotin, hay algunas recomendaciones en la bibliografía sobre cómo prevenir estos posibles efectos adversos en la córnea. Por supuesto, podemos considerar modificaciones de la dosis, pero también con este ADC especial, recomiendan el uso de gotas lubricantes sin conservantes. También si es posible, evitar el uso de lentes de contacto. Otro punto, tal vez pensando en el futuro, que me gustaría analizar son los biomarcadores. Hemos hablado de este tema para pacientes con mutaciones de HER2, la mutación de HER2 es un claro marcador. Podemos hablar de la sobreexpresión de HER2 y los mecanismos de por qué trastuzumab deruxtecán es activo en pacientes con mutaciones de HER2.

Estudios prácticos demuestran que las mutaciones de HER2 activantes mejoran la intracelularización del receptor y la recaptación intracelular del ADC del receptor HER2. En el caso de patritumab deruxtecán en el estudio publicado en *Cancer Discovery*, se observaron respuesta en los tumores en un amplio rango de puntuaciones H de la membrana HER3, pero parece que hay una ligera mejora de respuestas en pacientes con puntuaciones H de la membrana HER3 más altas al inicio. Con algunos de estos agentes, tenemos el debate de si necesitaríamos un biomarcador. ¿Cuál biomarcador? Para trastuzumab deruxtecán en pacientes con HER2 es claro, pero, tal vez, este podría ser también un futuro debate.

En el cáncer de mama triple negativo con sacituzumab govitecán, hay un análisis prospectivo, pero parece que los pacientes con sobreexpresión de TROP-2 alta o media en el tumor tienen una mejor mediana de la sobrevida general con este agente. Otro tema para el futuro son los mecanismos resistentes de los ADC. Tengo que admitir que, en este momento, no se comprenden bien los mecanismos resistentes relacionados con el uso de ADC. Hay algunos estudios principalmente en el cáncer de mama, que demuestran que la exposición a largo plazo a ADC dirigidos a HER2 puede reducir la expresión de HER2. También nuevamente en el cáncer de mama, en el cáncer de mama triple negativo, hay un informe de caso que demuestra que las mutaciones en TOP1 pueden correlacionarse con una disminución de la sensibilidad a sacituzumab govitecán en el tratamiento.

Por último, las combinaciones. Hay una serie de combinaciones que ahora se están estudiando. Tenemos el análisis de trastuzumab deruxtecán más durvalumab en combinación con cisplatino o carboplatino, o pemetrexed en el

contexto de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con sobreexpresión de HER2. También, hemos analizado la combinación de trastuzumab deruxtecán junto con pembrolizumab, patritumab deruxtecán más osimertinib en pacientes con mutaciones de HER2. Además, la combinación de osimertinib más Dato-DXd en pacientes con mutaciones de EGFR con progresión de la enfermedad tras osimertinib, la combinación de Teliso-V con erlotinib, nivolumab u osimertinib, y sacituzumab govitecán con múltiples agentes de inmunoterapia. En los próximos meses, probablemente tendremos resultados de estas combinaciones.

Creo, efectivamente, que los ADC son una clase innovadora de agentes contra el cáncer. Creo que los resultados que hemos visto hoy son realmente prometedores. Es importante el conocimiento de los efectos adversos para promover intervenciones tempranas y eficaces. ¿Podemos debatirlo, no? Probablemente, necesitamos refinar los marcadores predictivos al menos en algunas situaciones.

Y ahora estamos analizando algunas combinaciones, aunque creo que es importante tener los resultados de los ensayos aleatorizados en el contexto de segunda línea después de una quimioterapia e inmunoterapia.

*Esta transcripción no ha sido editada y corregida.*

#### **Exención de responsabilidad**

Este documento es solo para fines educativos. No se otorgará ningún crédito de Formación Médica Continuada (CME) por leer los contenidos de este documento. Para participar en esta actividad, visite <https://www.medscape.org/viewarticle/981240>

Para preguntas relacionadas con el contenido de la presente actividad, comuníquese con el proveedor de esta actividad educativa a [CME@webmd.net](mailto:CME@webmd.net).

Para asistencia técnica, póngase en contacto con [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net)

La actividad educativa presentada más arriba puede incluir situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que aparecen en estas situaciones son ficticios y no se pretende ni debe inferirse ninguna asociación con ningún paciente real.

El material presentado aquí no necesariamente refleja los puntos de vista de WebMD Global, LLC ni de las compañías que apoyan programas educativos en [medscape.org](https://www.medscape.org). Estos materiales pueden analizar productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en Europa y usos no aprobados de productos aprobados. Se debe consultar a un profesional sanitario calificado antes de utilizar cualquier producto terapéutico analizado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de brindar tratamiento a pacientes o emplear cualquier medicamento descrito en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2022 WebMD Global, LLC