

# foro debate oncología

Zaragoza 26-29 septiembre 2023



## Manejo de las toxicidades por ADCs

Dr. Rodrigo Sánchez-Bayona

Oncología Médica

H. Universitario 12 de Octubre (Madrid)



Speaker: Novartis, Pfizer, AstraZeneca, MSD, Lilly, GSK, Clovis, Seagen.

Advisory: Novartis, Lilly, GSK, Seagen

**Non-financial disclosure:**

*ESMO Young Oncologists Committee Member*  
Secretario Científico de SEOM



# ADCs y manejo de "nuevas" toxicidades

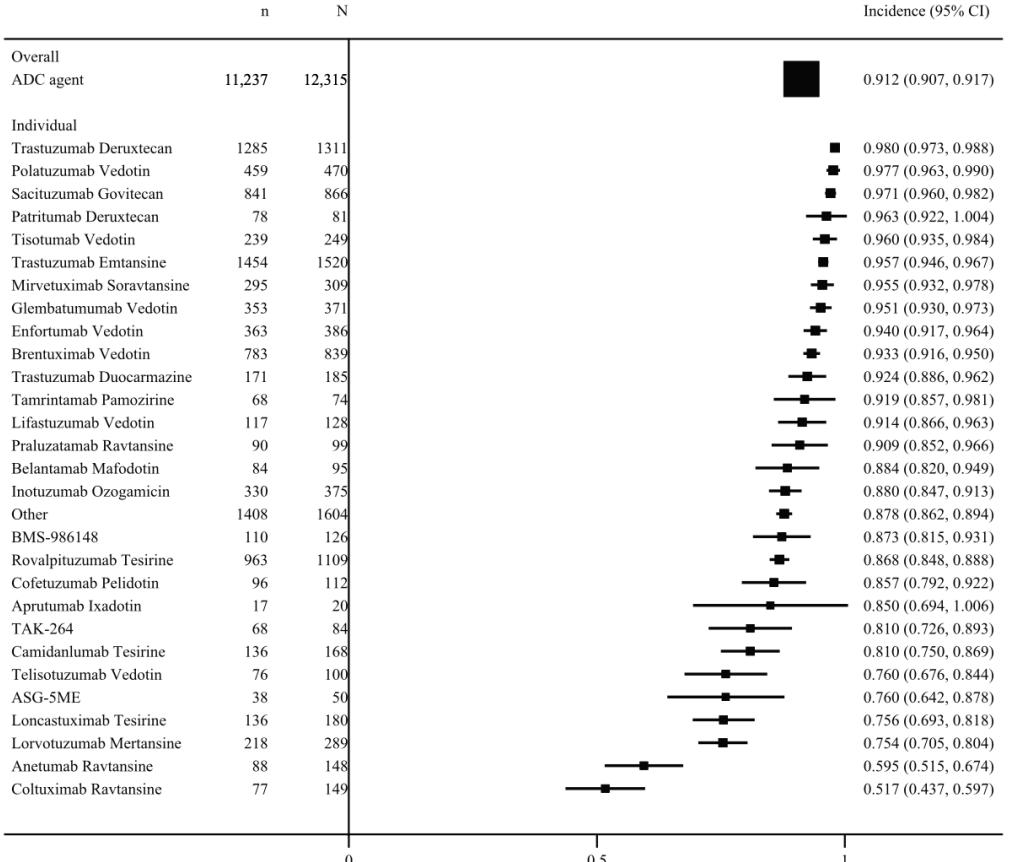


¿Son realmente nuevas?

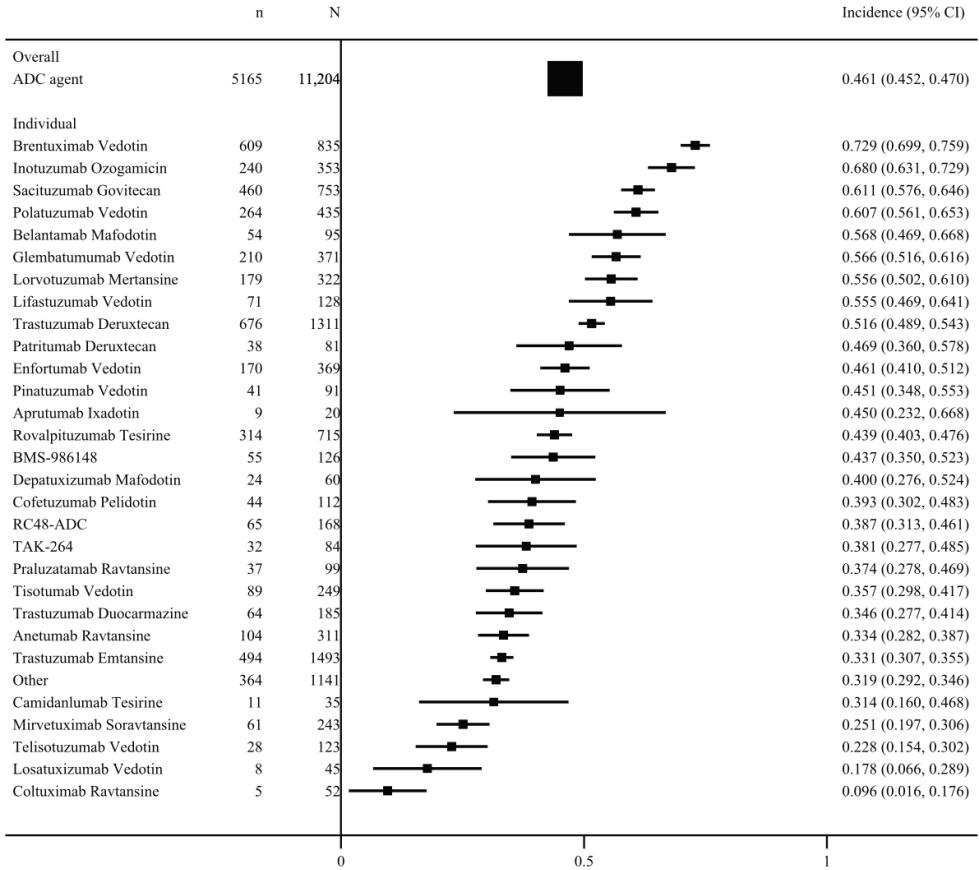
"VIEJAS" toxicidades

producidas por

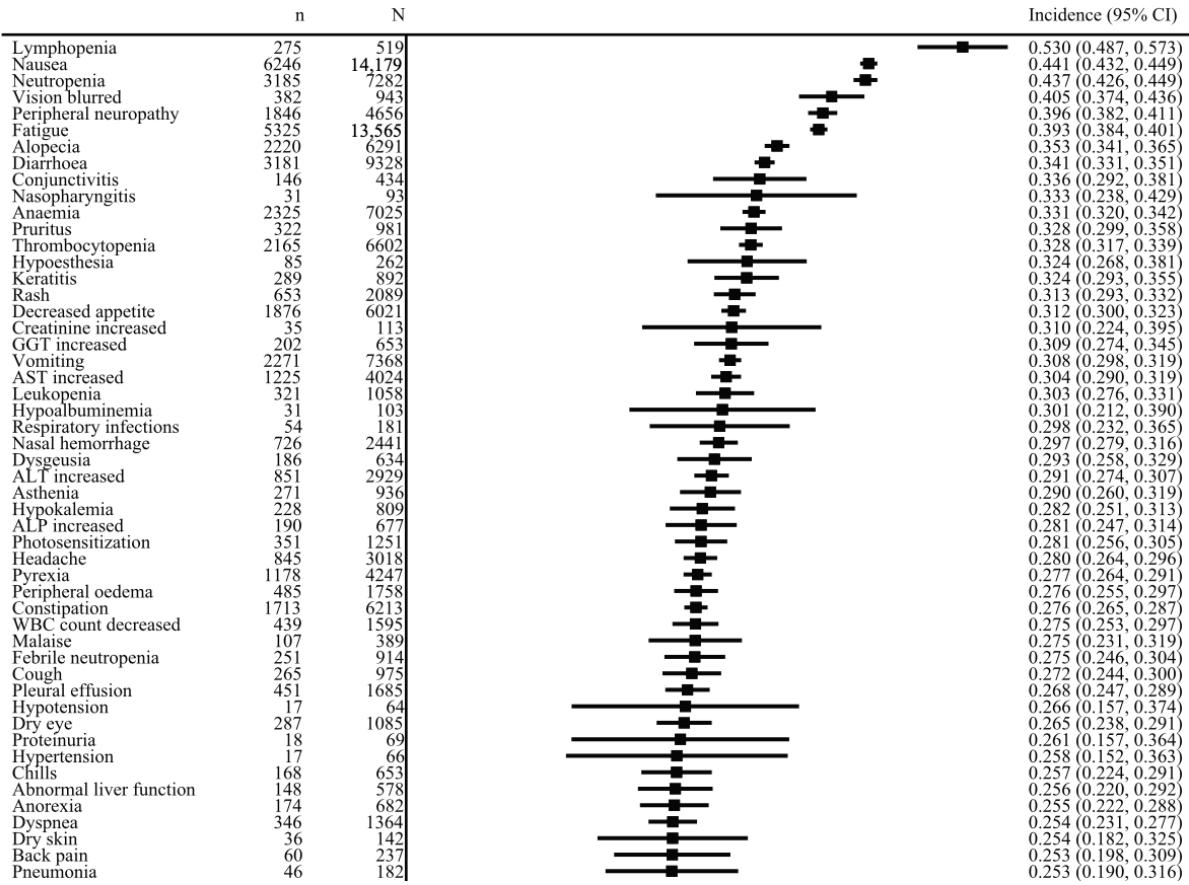
NUEVOS fármacos



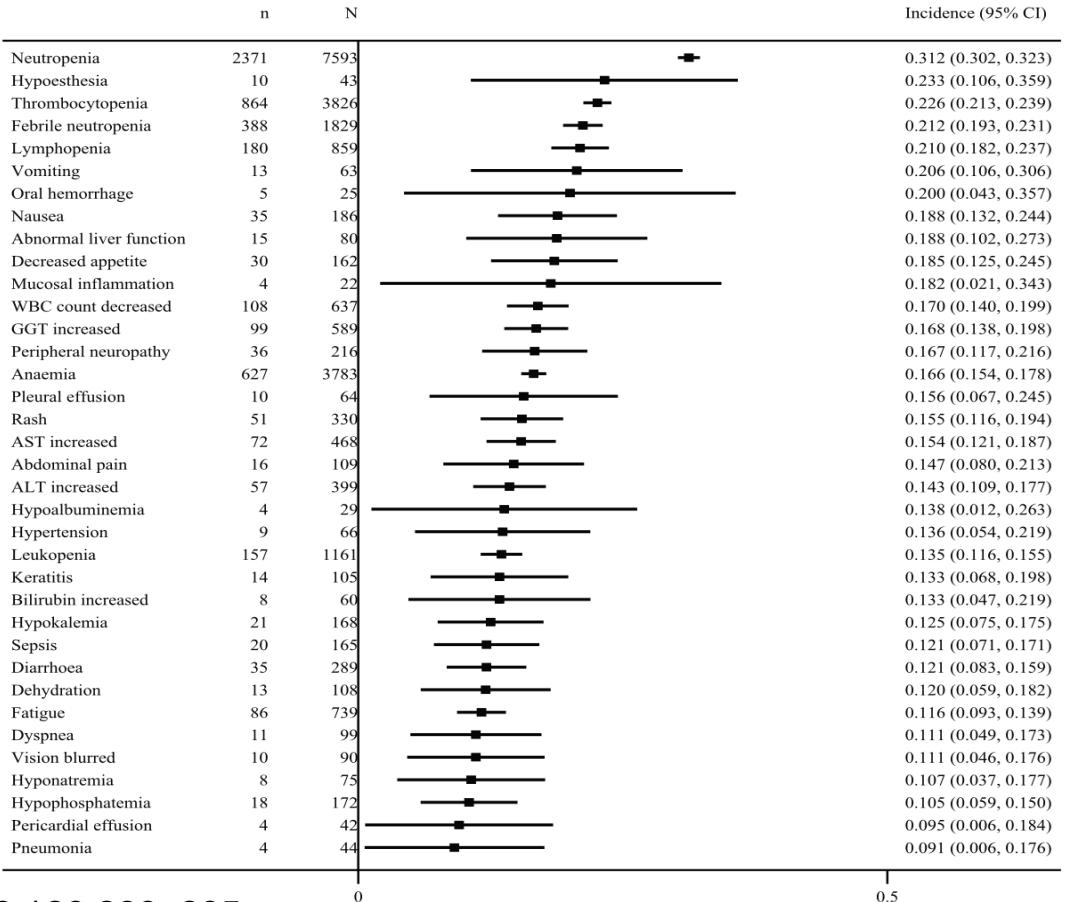
## Incidencia global de TRAEs con ADCs



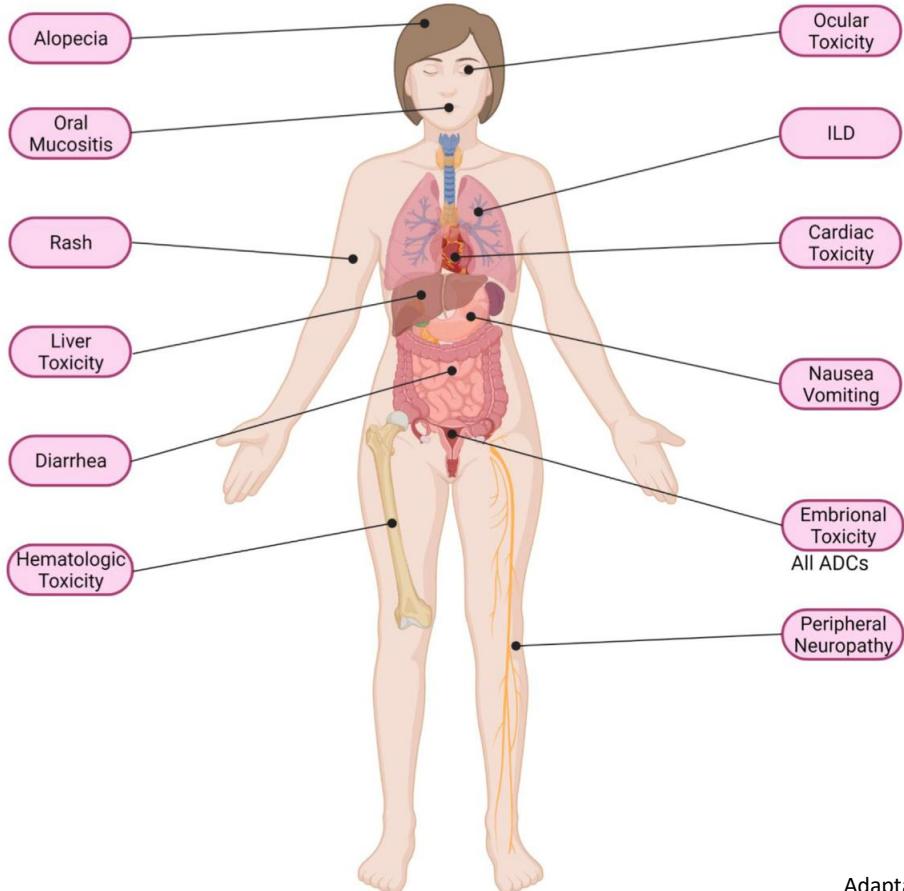
## Incidencia de TRAEs grado≥3 con ADCs



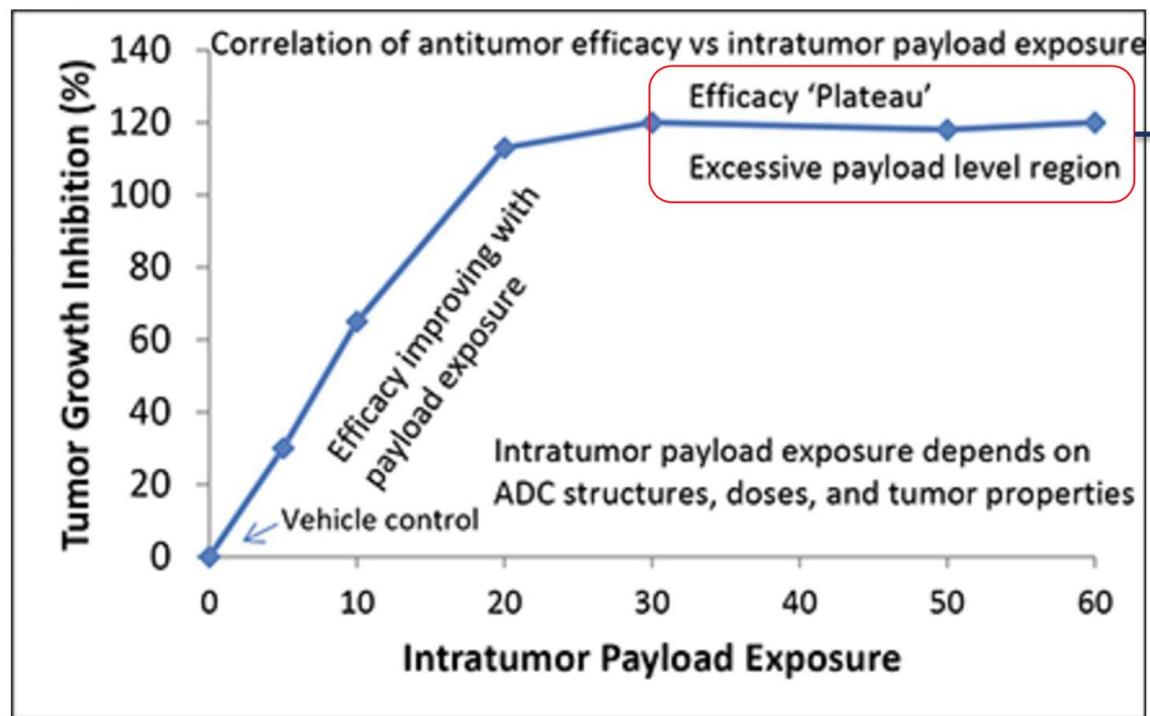
Incidencia  
de AEs  
(todos los  
grados) en  
>25% de  
pacientes



## Incidencia de AEs grado ≥3



## FARMACOCINÉTICA DE LOS ADCs



= eficacia  
+ toxicidad



## CLASIFICACIÓN DE LA TOXICIDAD SEGÚN EL MECANISMO

Off-target

Liberación del citotóxico fuera del tumor

Internalización del ADC por células sanas

Deconjugación prematura  
(linker escindible/  
no escindible)

On-target

- Enfortumab vedotin: disgeusia (Nectina-4 en glándulas salivares)
- HER2: descenso FEVI
- TROP-2: mucositis oral



# TOXICIDAD GASTROINTESTINAL: NÁUSEAS Y VÓMITOS

NCCN Guidelines Version 1.2023 Antiemesis

LEVEL	AGENT
High emetic risk (>90% frequency of emesis) <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AC combination defined as any chemotherapy regimen that contains an anthracycline and cyclophosphamide</li> <li>• Carboplatin AUC <math>\geq 4</math></li> <li>• Carmustine <math>&gt;250 \text{ mg/m}^2</math></li> <li>• Cisplatin</li> <li>• Cyclophosphamide <math>&gt;1500 \text{ mg/m}^2</math></li> <li>• Dacarbazine</li> <li>• Doxorubicin <math>\geq 60 \text{ mg/m}^2</math></li> <li>• Epirubicin <math>&gt;90 \text{ mg/m}^2</math></li> <li>• Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki</li> <li>• Ifosfamide <math>\geq 2 \text{ g/m}^2</math> per dose</li> <li>• Mechlorethamine</li> <li>• Melphalan <math>\geq 140 \text{ mg/m}^2</math></li> <li>• Sacituzumab govitecan-hziy</li> <li>• Streptozocin</li> </ul>

## Patient Counseling<sup>1</sup>

- Eat small meals throughout the day
- Avoid foods with strong smells
- Eat food at room temperature
- Sip only small amounts of liquid during meals
- Keep a record of nausea and why
- Wear loose and comfortable clothing
- Sit up or lie with your head raised for one hour after eating



## NCCN Guidelines Version 1.2023 Antiemesis

### HIGH EMETIC RISK PARENTERAL ANTICANCER AGENTS — ACUTE AND DELAYED EMESIS PREVENTION<sup>f,g,h,i,j</sup>

#### DAY 1: Select treatment option A, B, or C

All treatment options are category 1 and should be started before anticancer therapy<sup>h</sup>

#### DAYS 2, 3, 4:

#### Treatment option A (preferred), use the following combination<sup>i</sup>:

1. Olanzapine 5–10 mg PO once<sup>k</sup>
2. NK1 receptor antagonist (RA) (choose one):
  - ◊ Aprepitant 125 mg PO once
  - ◊ Aprepitant injectable emulsion 130 mg intravenous (IV) once<sup>m</sup>
  - ◊ Fosaprepitant 150 mg IV once
  - ◊ Netupitant 300 mg / palonosetron 0.5 mg (available as fixed combination product only) PO once
  - ◊ Fosnetupitant 235 mg / palonosetron 0.25 mg (available as fixed combination product only) IV once
  - ◊ Rolapitant 180 mg PO once<sup>n</sup>
3. 5-HT3 RA (choose one)<sup>o,p</sup>:
  - ◊ Dolasetron 100 mg PO once
  - ◊ Granisetron 10 mg subcutaneous (SQ) once,<sup>q</sup> or 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24–48 h prior to first dose of anticancer therapy
  - ◊ Ondansetron 16–24 mg PO once, or 8–16 mg IV once
  - ◊ Palonosetron 0.25 mg IV once
4. Dexamethasone 12 mg PO/IV once<sup>r,s</sup>

#### Treatment option A:

- Olanzapine 5–10 mg PO daily on days 2, 3, 4<sup>k</sup>
- Aprepitant 80 mg PO daily on days 2, 3 (if aprepitant PO is used on day 1)
- Dexamethasone 8 mg<sup>r,s</sup> PO/IV daily on days 2, 3, 4

#### Treatment option B, use the following combination:

1. Olanzapine 5–10 mg PO once<sup>k</sup>
2. Palonosetron 0.25 mg IV once
3. Dexamethasone 12 mg PO/IV once<sup>r,s</sup>

#### Treatment option B:

- Olanzapine 5–10 mg PO daily on days 2, 3, 4<sup>k</sup>

#### Treatment option C, use the following combination:

1. NK1 RA (choose one):
  - ◊ Aprepitant 125 mg PO once
  - ◊ Aprepitant injectable emulsion 130 mg IV once<sup>m</sup>
  - ◊ Fosaprepitant 150 mg IV once
  - ◊ Netupitant 300 mg / palonosetron 0.5 mg (available as fixed combination product only) PO once
  - ◊ Fosnetupitant 235 mg / palonosetron 0.25 mg (available as fixed combination product only) IV once
  - ◊ Rolapitant 180 mg PO once<sup>n</sup>
2. 5-HT3 RA (choose one)<sup>o,p</sup>:
  - ◊ Dolasetron 100 mg PO once
  - ◊ Granisetron 10 mg SQ once,<sup>q</sup> or 2 mg PO once, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24-h transdermal patch applied 24–48 h prior to first dose of anticancer therapy
  - ◊ Ondansetron 16–24 mg PO once, or 8–16 mg IV once
  - ◊ Palonosetron 0.25 mg IV once
3. Dexamethasone 12 mg PO/IV once<sup>r,s</sup>

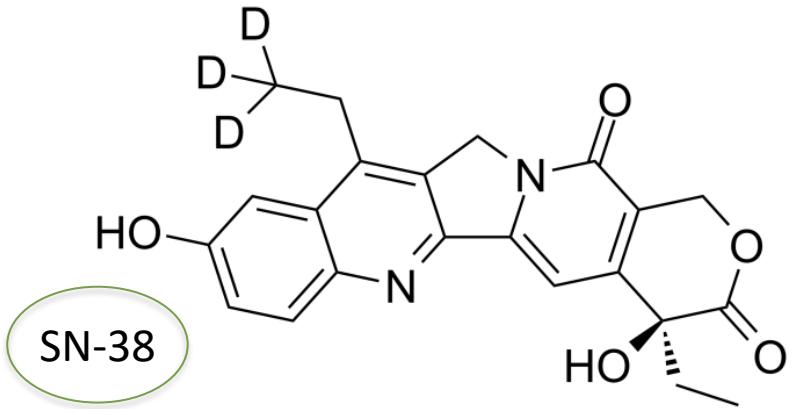
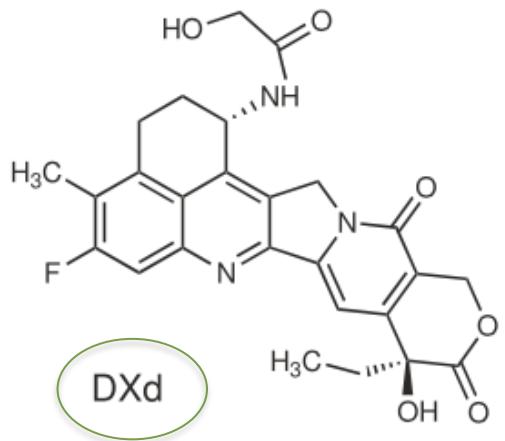
#### Treatment option C:

- Aprepitant 80 mg PO daily on days 2, 3 (if aprepitant PO is used on day 1)
- Dexamethasone 8 mg<sup>r,s</sup> PO/IV daily on days 2, 3, 4



## TOXICIDAD GASTROINTESTINAL: DIARREA

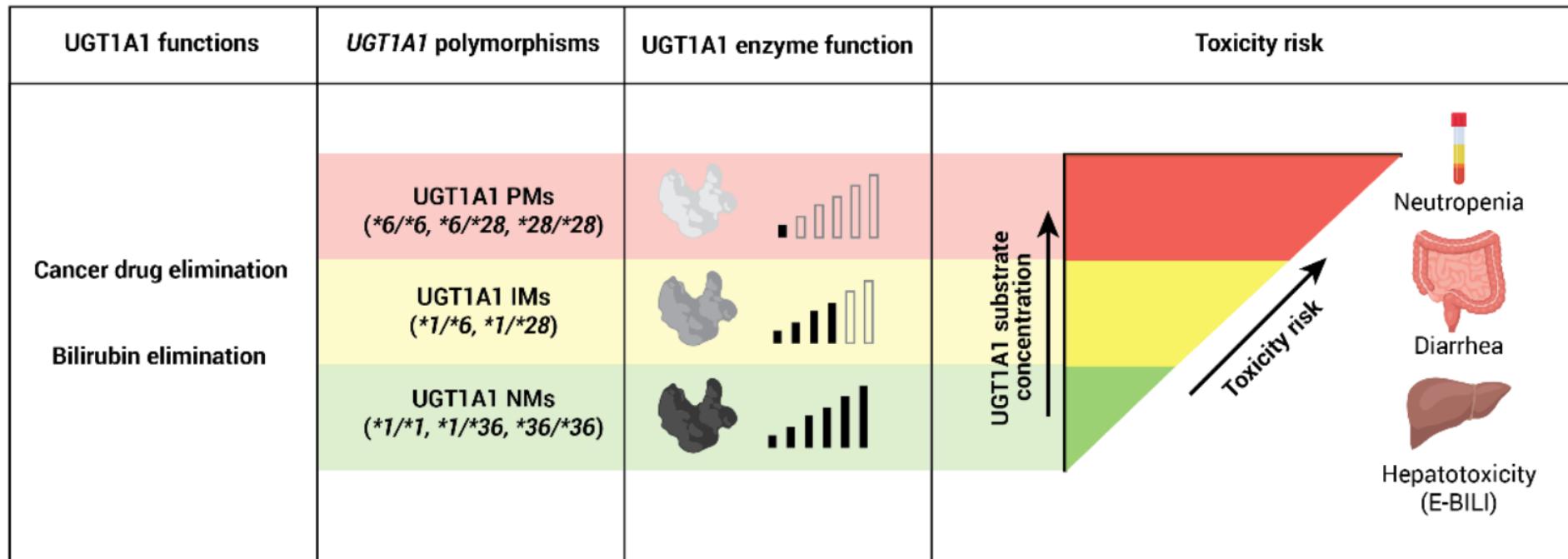
DERIVADOS DE CAMPTOTECINA



¿Distinta incidencia de diarrea?



# FARMACOGENÓMICA UGT1A1





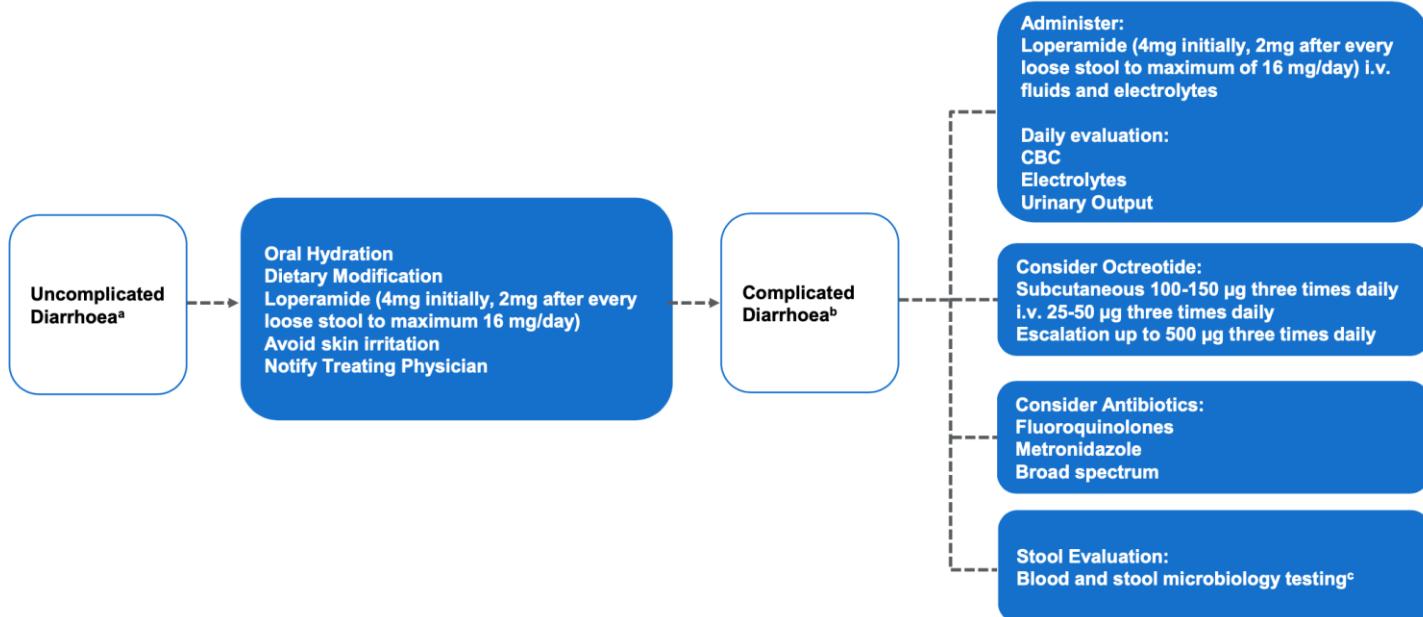
**Table 4.** Key treatment-related adverse events of all grades in >20% and of grade ≥3 in >5% of patients treated with sacituzumab govitecan significantly impacted by UGT1A1 genotype.

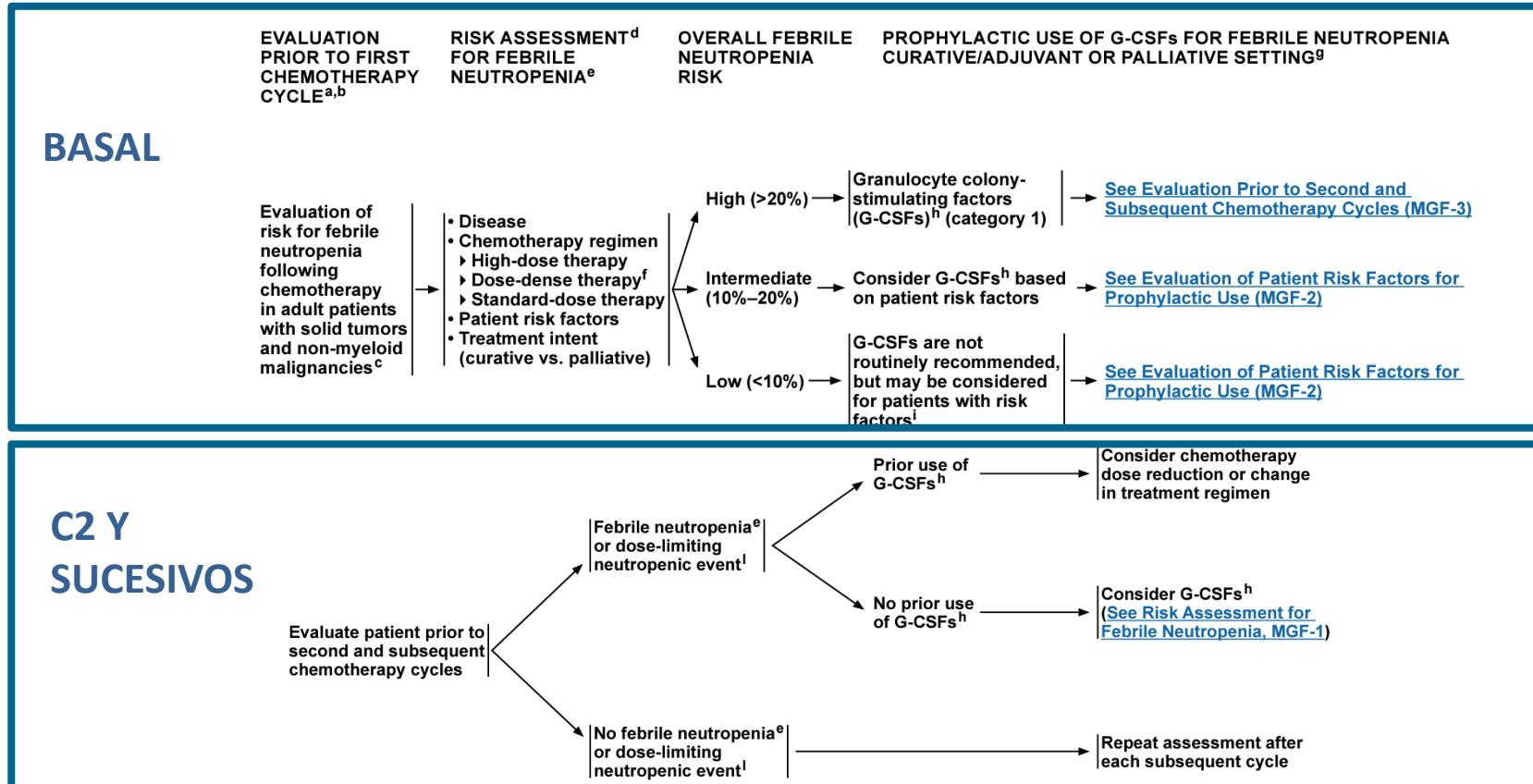
TRAE <sup>2</sup> , n (%)	SG (n = 243) <sup>1</sup>					
	*1/*1 wild type (n = 113)		*1/*28 heterozygous (n = 96)		*28/*28 homozygous (n = 34)	
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
<b>Hematologic</b>						
Neutropenia <sup>3</sup>	76 (67)	60 (53)	55 (57)	45 (47)	24 (71)	20 (59)
Anemia <sup>4</sup>	37 (33)	5 (4)	29 (30)	6 (6)	16 (47)	5 (15)
Leukopenia <sup>5</sup>	18 (16)	10 (9)	13 (14)	9 (9)	8 (24)	5 (15)
Lymphopenia <sup>6</sup>	10 (9)	1 (1)	5 (5)	1 (1)	4 (12)	2 (6)
Febrile Neutropenia	3 (3)	3 (3)	5 (5)	5 (5)	6 (18)	6 (18)
Thrombocytopenia <sup>7</sup>	3 (3)	0	6 (6)	0	4 (12)	4 (12)
<b>Gastrointestinal</b>						
Diarrhea	65 (58)	11 (10)	57 (59)	9 (9)	21 (62)	5 (15)



# TOXICIDAD GASTROINTESTINAL: DIARREA

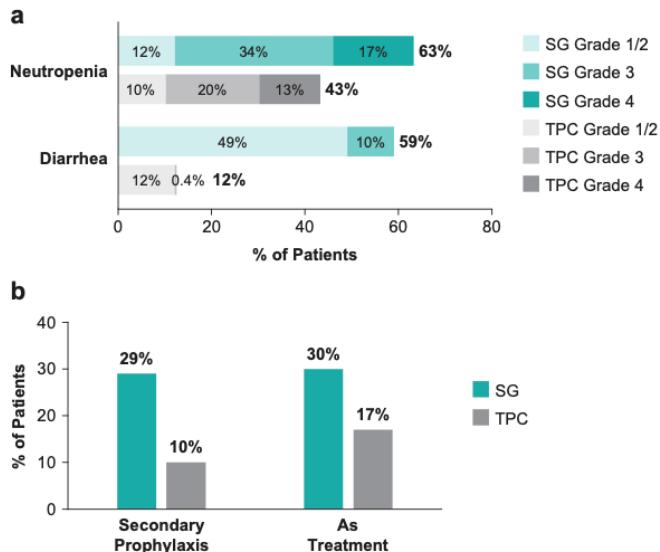
## ESMO Clinical Practice Guidelines: Diarrhoea in Adult Cancer Patients





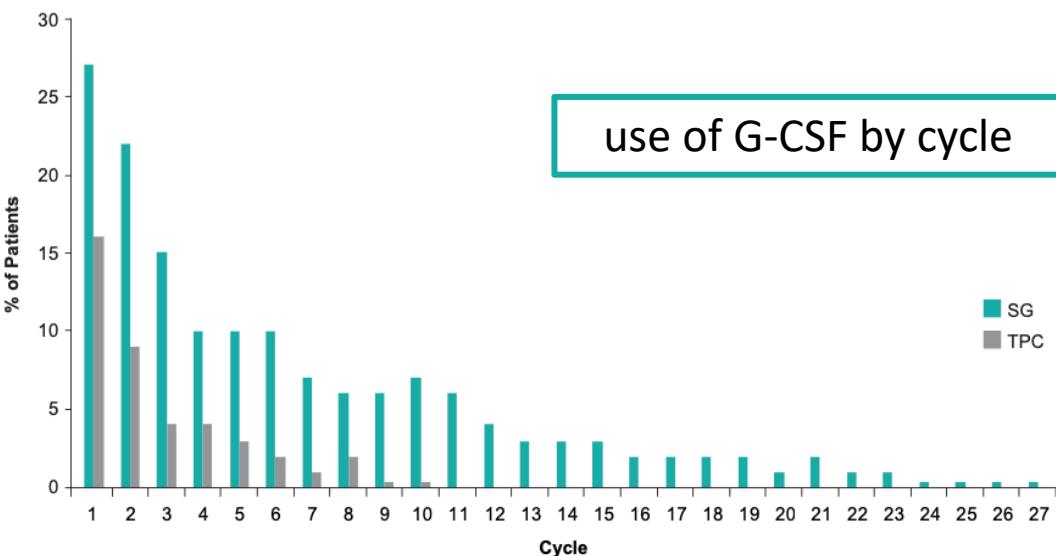


## PROFILAXIS DE NEUTROPEÑIA & ADCs



Use of G-CSF in the safety population

### SAFETY ANALYSES FROM THE PHASE 3 ASCENT TRIAL





# PRIMED

OFFICIAL TITLE: MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE ARM, PHASE II CLINICAL TRIAL TO IMPROVE SACITUZUMAB GOVITECAN TOLERANCE IN PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER.

PATIENTS IN THIS SINGLE-ARM STUDY (N=50) WILL RECEIVE TREATMENT (INTRAVENOUS INFUSION) WITH SACITUZUMAB GOVITECAN IN COMBINATION WITH LOPERAMIDE AND G-CSF. THE MAIN OBJECTIVE IS TO EVALUATE THE INCIDENCE OF DIARRHEA AND NEUTROPENIA

**Loperamide :** 2 mg orally (PO), twice a day (BID), or 4 mg once a day (QD) during three consecutive days after administration of sacituzumab govitecan, (D2, D3, D4 and D9, D10, D11) during the first two cycles (consider extending to the next cycle at the discretion of the physician).

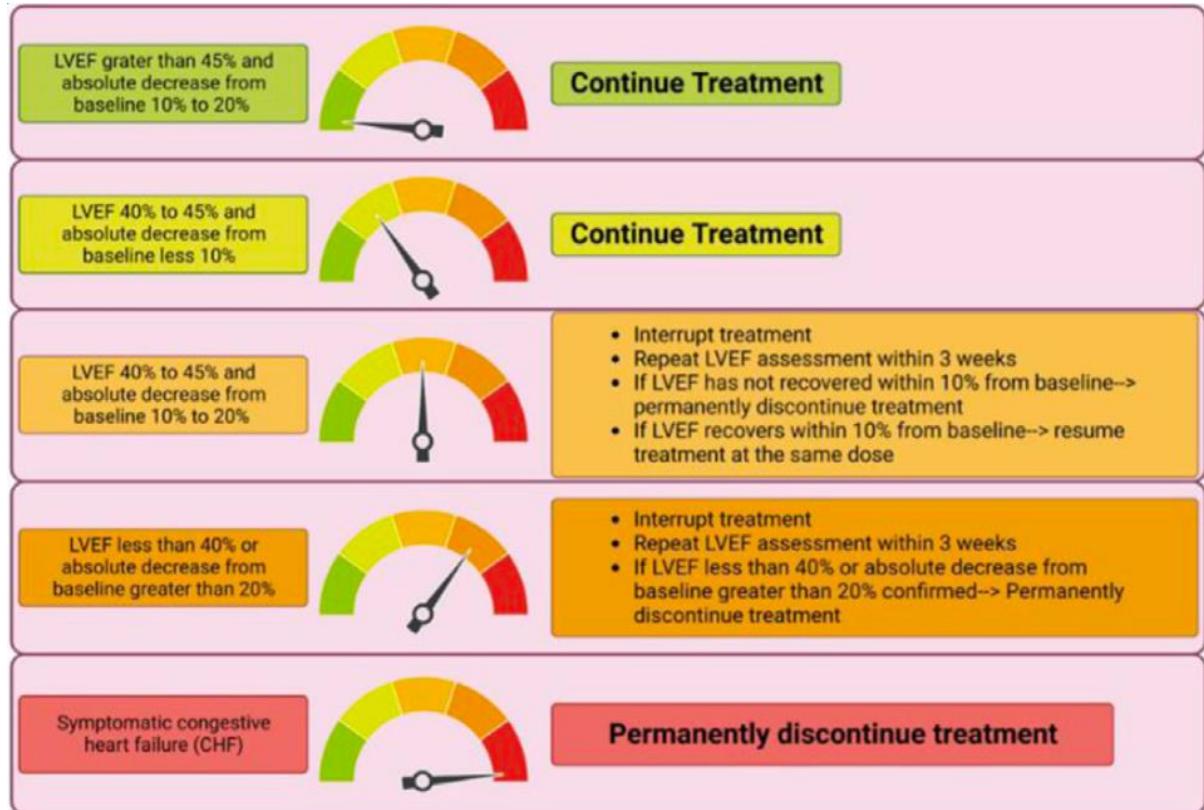
**G-CSF :** 30 MU subcutaneously (SC) QD during two consecutive days, 48 hours after administration of sacituzumab govitecan (D3, D4 and D10, D11) during the first two cycles (consider extending to the next cycle at the discretion of the physician).



## CARDIOTOXICIDAD

ADCs anti-HER2

Efecto *on-target off-tumor*



## NEUROPATHÍA PERIFÉRICA



Dosis dependiente / dosis limitante

Generalmente sensitiva: parestesia, hipoestesia, hiperalgesia

40% de pacientes tratados con ADCs (citotóxico inh. microtúbulos)

11% discontinuación

Discontinuar si > grado 2

- Duloxetina (mayor evidencia)
- Solución de mentol tópico



## TOXICIDAD OCULAR



Mecanismo *on-target* y *off-target*

**Anti-HER2 (3-6%):** ojo seco, conjuntivitis, visión borrosa (menos frecuente: cataratas, queratitis punctata)

**Trastuzumab-duocarmazina (SYD985):** ensayo fase III TULIP

- 78% pacientes
- 21% grado 3
- 20% discontinuación
- 23% reducción de dosis

*Payload* alquilante  
+  
*Linker* altamente  
escindible

**Tisotumab Vedotin:**

indicada profilaxis oftalmológica (colirio dexametasona + lubricante ocular)



## Treatment-related adverse events of antibody-drug conjugates in clinical trials: A systematic review and meta-analysis

**Meta-analysis:**  
169 studies  
15,340 patients

**Treatment related deaths:**  
**N = 204**  
1.3%  
(95%CI: 1.1–1.5%)

Unknown cause  
N = 35

Known cause  
N = 169

Pneumonitis	(n = 21; 12.4%)
Pneumonia	(n = 17; 10.1%)
Sepsis	(n = 13; 7.7%)
Respiratory failure	(n = 11; 6.5%)



# NEUMONITIS/ENF. PULMONAR INTERSTICIAL

Study	Treatment	No. patients	Patient population	ILD/pneumonitis, n (%)*				
				Any Grade	Grade 1–2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
DESTINY-Breast01 (NCT03248492) <sup>†1</sup>	T-DXd	184	T-DM1 treated, HER2-positive unresectable or mBC	29 (15.8)	23 (12.5)	1 (0.5)	0	5 (2.7)

DESTINY-Breast03  
(NCT03529110)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any grade
<b>T-DXd (n = 257)</b>	11 (4.3)	26 (10.1)	2 (0.8)	0	0	39 (15.2)

>1 de cada 10 pacientes

La mayoría grado 2 → discontinuación del fármaco



### PASO 1 Monitorizar

#### Sospecha de EPI



#### Interrumpir el fármaco

Descartar la EPI si un paciente desarrolla cambios radiográficos potencialmente compatibles con EPI o desarrolla de forma repentina signos/síntomas pulmonares nuevos o que empeoren u otros relacionados, como disnea, tos o fiebre.

### PASO 2: Confirmar

#### Las evaluaciones deben incluir:

- TAC de alta resolución.
- Consulta con el neumólogo (consulta sobre enfermedades infecciosas, si está clínicamente indicado.)
- Hemocultivo y hemograma completo. Podrían considerarse otros análisis de sangre, según sea necesario.
- Considerar una broncoscopia y un lavado broncoalveolar, si están clínicamente indicados y es posible realizarlos.
- PFP y pulsioximetría ( $\text{SpO}_2$ ).
- Gasometría arterial, si está clínicamente indicada.
- Una recogida de muestras de sangre para análisis de FC tan pronto como se sospeche de EPI, si es posible.

Todos los acontecimientos de EPI, con independencia de su intensidad o gravedad, deben someterse a un seguimiento hasta su resolución, incluido después de la interrupción del fármaco.

### PASO 3: Tratar

#### El fármaco se debe interrumpir en caso de cualquier acontecimiento de EPI con independencia de su grado

- **Grado 1:** interrumpir hasta que se haya resuelto por completo y a continuación:
  - Si se resuelve en los 28 días siguientes a la fecha de inicio del acontecimiento, mantener la dosis.
  - Si se resuelve más de 28 días tras la fecha de inicio, reducir la dosis un nivel.
  - Sin embargo, si el acontecimiento de EPI de grado 1 se produce después del día 22 del ciclo y no se ha resuelto en un plazo de 49 días desde la última infusión, se debe interrumpir el fármaco.
- **Grados 2 a 4:** interrumpir permanentemente el tratamiento. Consultar las pautas de tratamiento de las reacciones adversas de trastuzumab deruxtecan.



	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3/4</b>
Tratamiento de reacciones adversas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorizar y hacer un seguimiento riguroso en 2 a 7 días para detectar la aparición de síntomas clínicos y pulsioximetría.</li> <li>Considerar la obtención de imágenes de seguimiento en 1-2 semanas (o según esté clínicamente indicado).</li> <li>Considerar empezar tratamiento con corticosteroides sistémicos (p. ej., como mínimo 0,5 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que haya una mejoría, seguido de una reducción gradual de la dosis durante al menos 4 semanas.</li> <li>Si las observaciones diagnósticas empeoran, a pesar de haber empezado tratamiento con corticosteroides, seguir las pautas del grado 2*.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Iniciar de inmediato tratamiento con corticosteroides sistémicos (p. ej., como mínimo 1 mg/kg/día de prednisona o equivalente) durante al menos 14 días o hasta la resolución completa de los síntomas clínicos y los hallazgos de la TAC de tórax, seguido de una reducción gradual durante al menos 4 semanas.</li> <li>Supervisar los síntomas rigurosamente.</li> <li>Volver a realizar pruebas por imagen si está clínicamente indicado.</li> <li>Si las observaciones clínicas o diagnósticas empeoran o no mejoran en 5 días: <ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar aumentar la dosis de corticosteroides (p. ej., 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) y podrá cambiarse la administración a vía intravenosa (p. ej., metilprednisolona).</li> <li>Reconsiderar análisis adicionales para identificar posibles causas alternativas, como se describe anteriormente.</li> <li>Intensificar la atención, si está clínicamente indicado.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalización necesaria.</li> <li>Iniciar de inmediato tratamiento provisional con metilprednisolona i.v. en dosis elevadas (p. ej., 500-1000 mg/día durante 3 días) seguido de como mínimo 1,0 mg/kg/día de prednisona (o equivalente) durante al menos 14 días o hasta la resolución completa de los síntomas clínicos y los hallazgos de la TAC de tórax, seguido de una reducción gradual durante al menos 4 semanas.</li> <li>Volver a realizar pruebas por imagen si está clínicamente indicado.</li> <li>Si sigue sin haber mejoría en un plazo de 3 a 5 días: <ul style="list-style-type: none"> <li>Reconsiderar análisis adicionales para identificar posibles causas alternativas, como se describe anteriormente.</li> <li>Considerar otros inmunosupresores y/o tratar según la práctica local.</li> </ul> </li> </ul>

\*Si el paciente es asintomático, igual se le debe considerar como de grado 1, incluso si se administra tratamiento con esteroides.



# PROCURE study:

## PolymoRphisms tOxiCity TrastUzumab-deRuxtecan

BC patients treated with TDXd

Multi-center study

25 sites

N=300 patients

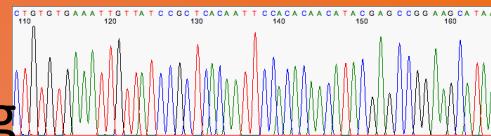


2 EDTA 10 ml tubes

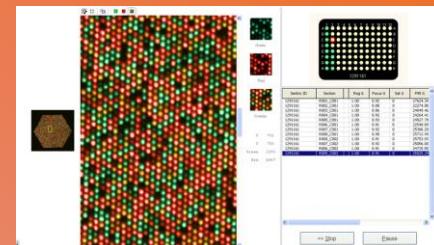


PI: Rodrigo Sánchez-Bayona

UGT1A1  
sequencing



Massive array  
genotyping  
genes)



# CONCLUSIONES



- ADCs son fármacos con nuevo mecanismo de acción y nueva farmacodinámica, con toxicidades “ya conocidas”...y otras nuevas
- Algunas de las toxicidades son atribuibles al anticuerpo (*on-target*) y otras atribuibles directamente al payload (*off-target*)
- La toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea) y la hematológica (neutropenia) son las más frecuentes
- Fármacos de alto riesgo emetógeno: triple pauta antiemética desde el principio
- Evidencia limitada sobre el uso de G-CSF y ADCs
- ILD/neumonitis: 1 de cada 10 pacientes, motivo de discontinuación...todavía mecanismo desconocido, importante investigar para prevenirla

# foro debate oncología

Zaragoza 26-29 septiembre 2023



# GRACIAS

Dr. Rodrigo Sánchez-Bayona

Oncología Médica

H. Universitario 12 de Octubre (Madrid)