

DATOPOTAMAB DERUXTECAN VERSUS DOCETAXEL EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO/METASTÁSICO PREVIAMENTE TRATADO: RESULTADOS DEL ESTUDIO FASE 3 ALEATORIZADO TROPION-LUNG01

Myung-Ju Ahn,^{1,a} Aaron Lisberg,^{2,a} Luis Paz-Ares,³ Robin Cornelissen,⁴ Nicolas Girard,⁵ Elvire Pons-Tostivint,⁶ David Vicente Baz,^{7,b} Shunichi Sugawara,⁸ Manuel Angel Cobo,⁹ Maurice Pérol,¹⁰ Céline Mascaux,¹¹ Elena Poddubskaya,¹² Satoru Kitazono,¹³ Hidetoshi Hayashi,¹⁴ Jacob Sands,¹⁵ Richard Hall,¹⁶ Yong Zhang,¹⁷ Hong Zebger-Gong,¹⁸ Deise Uema,¹⁷ Isamu Okamoto¹⁹

^aMisma contribución que el primer autor. ^bIndica el autor presentador.

¹Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, Corea del Sur; ²David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, EEUU; ³Hospital Universitario 12 de Octubre, CNIO-H120 Unidad de cancer de pulmón, Universidad Complutense & CiberOnc, Madrid, España; ⁴Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, Países Bajos; ⁵Institut Curie, París, Francia; ⁶Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Nantes, Francia; ⁷Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España; ⁸Sendai Kousei Hospital, Sendai, Japón; ⁹FEA Oncología Médica, Unidad de Oncología médica intercentros, Hospitales Universitarios Virgen de la Victoria y Regional, IBIMA, Málaga, España; ¹⁰Centre Léon Bérard, Lyon, Francia; ¹¹Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (CHRU), Estrasburgo, Francia; ¹²Vitamed LLC, Moscú, Rusia; ¹³The Cancer Institute Hospital of JFCR, Tokio, Japón; ¹⁴Kindai University, Osaka, Japón; ¹⁵Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, EEUU; ¹⁶University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, EEUU; ¹⁷Daiichi Sankyo, Inc, Basking Ridge, NJ, EEUU; ¹⁸Daiichi Sankyo Europe GmbH, Munich, Alemania; ¹⁹Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japón

Antecedentes

- La quimioterapia, el estándar de tratamiento de **segunda línea** para CPNM, está asociada a un **beneficio modesto y una toxicidad sustancial**.
- Dato-DXd** es un **ADC dirigido a TROP2** que administra de forma selectiva un inhibidor potente de la topoisomerasa I directamente en las células tumorales.
- En el ensayo fase I TROPION-PanTUmor01 se observó **una actividad antitumoral prometedora** en pacientes con CPNM avanzado/metastásico (26% TRO)¹



Diseño del estudio TROPION-Lung01

Fase 3, aleatorizado, abierto, global (NCT04656652)

Criterios clave de inclusión

- CPNM (estadios IIIB, IIIC, o IV)
- ECOG PS de 0 o 1
- Sin docetaxel previo

Sin alteraciones genómicas accionables^a

- 1 o 2 líneas previas, incluida la QT con platino y la terapia con anticuerpos monoclonales anti-PD-(L)1

Con alteraciones genómicas accionables

- Positivo para *EGFR*, *ALK*, *NTRK*, *BRAF*, *ROS1*, omisión del exón 14 de *MET* o *RET*
- 1 o 2 terapias dirigidas previamente aprobadas + QT basada en platino y ≤1 anticuerpos monoclonales anti-PD-(L)1



Período de reclutamiento: del 19 de febrero 2021 al 7 de noviembre de 2022.
^aLos pacientes con mutaciones en el gen KRAS en ausencia de alteraciones genómicas accionables conocidas son elegibles; deben cumplir con los requisitos de terapia previa para pacientes sin alteraciones genómicas accionables. ^bCarcinoma escamoso frente a no escamoso. ^cPresencia frente a ausencia. ^dEstados Unidos/Japón/Europa Occidental frente al resto del mundo.

Resultados

Tabla 1. Características basales y demográficas

| Característica | Dato-DXd N=299 | Docetaxel N=305 |
|-----------------------------|----------------|-----------------|
| Edad, mediana (rango), años | 63 (26-84) | 64 (24-88) |
| Hombres, n (%) | 183 (61) | 210 (69) |
| Raza, n (%) | | |
| Asiática | 119 (40) | 120 (39) |
| Blanca | 123 (41) | 126 (41) |
| Negra o africana americana | 6 (2) | 4 (1) |
| Otra ^a | 51 (17) | 55 (18) |
| ECOG PS, n (%) | | |
| 0 | 89 (30) | 94 (31) |
| 1 | 210 (70) | 211 (69) |
| Histología, n (%) | | |
| No escamoso | 234 (78) | 234 (77) |
| Escamoso | 65 (22) | 71 (23) |

| Característica | Dato-DXd N=299 | Docetaxel N=305 |
|---|----------------|-----------------|
| Fumador actual o exfumador, n (%) | 238 (80) | 251 (82) |
| Alteraciones genómicas accionables, n (%) | | |
| Actual | 50 (17) | 51 (17) |
| Mutación <i>EGFR</i> | 39 (13) | 45 (15) |
| Metástasis cerebral basal, n (%) ^b | 50 (17) | 47 (15) |
| 1 | 167 (56) | 174 (57) |
| 2 | 108 (36) | 102 (33) |
| ≥3 | 22 (7) | 28 (9) |
| Terapia sistémica previa, n (%) ^c | | |
| Contiene platino | 297 (99) | 305 (100) |
| Anti-PD-(L)1 | 263 (88) | 268 (88) |
| Dirigida | 46 (15) | 50 (16) |

^aFaltan datos de la raza para 8 pacientes en cada grupo. ^bSon elegibles los pacientes que ya no presentan síntomas y que no requieren tratamiento con corticosteroides y anticonvulsivos y se han recuperado de los efectos tóxicos agudos de la radiación. ^cEn el grupo de Dato-DXd, 2 pacientes no recibieron tratamiento previo con una terapia que contenía platino y 1 paciente con alteraciones genómicas accionables no recibió una terapia dirigida previa, desviándose del protocolo. Corte de datos: 29 de marzo 2023.

Tabla 2. Disposición del paciente

| Disposición, n (%) | Dato-DXd N=297 | Docetaxel N=290 |
|--|----------------|-----------------|
| Estado del tratamiento | | |
| Tratamiento en curso | 52 (18) | 17 (6) |
| Discontinúo el tratamiento del estudio | 245 (83) | 273 (94) |
| Duración del tratamiento | | |
| 0-3 meses | 118 (40) | 168 (58) |
| >3 a ≤6 meses | 73 (25) | 66 (23) |
| >6 a ≤9 meses | 47 (16) | 34 (12) |
| >9 meses | 59 (20) | 22 (8) |
| Causa principal de discontinuación del tratamiento | | |
| Evento adverso | 39 (13) | 46 (16) |
| Enfermedad progresiva | 173 (58) | 180 (62) |
| Progresión clínica | 9 (3) | 11 (4) |
| Retirada/decisión del clínico | 12 (4) | 23 (8) |
| Muerte | 10 (3) | 10 (3) |
| Otro | 2 (1) | 3 (1) |

Mediana de seguimiento del estudio: Dato-DXd – 13.1 meses; docetaxel – 13.0 meses

Tabla 3. Resumen general de seguridad

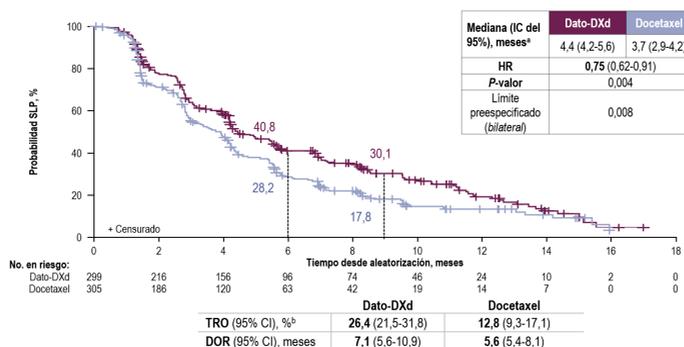
| EART, n (%) | Dato-DXd N=297 | Docetaxel N=290 |
|----------------------------------|----------------|-----------------|
| Todos los grados | 257 (87) | 252 (87) |
| Grado ≥3 | 73 (25) | 120 (41) |
| Asociado con reducción de dosis | 58 (20) | 85 (29) |
| Asociado con retraso de dosis | 49 (17) | 31 (11) |
| Asociado con discontinuación | 23 (8) | 34 (12) |
| Asociado con muerte ^a | 3 (1) | 2 (1) |
| EART serios | 30 (10) | 36 (12) |
| Grado ≥3 | 25 (8) | 33 (11) |

^aEvaluados por el investigador. Dato-DXd: 2 casos de EPI/neumonitis y 1 caso de sepsis; docetaxel: 1 caso de EPI/neumonitis y 1 caso de shock séptico. El conjunto de análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron ≥1 dosis del medicamento en el estudio.

- Las medianas de duración del tratamiento con Dato-DXd y docetaxel fueron de 4,2 y 2,8 meses, respectivamente.
- Se observaron menos EART de grado ≥3 con Dato-DXd en comparación con docetaxel.
- Se observaron menos EART que condujeron a reducciones o discontinuaciones de la dosis con Dato-DXd en comparación con docetaxel.

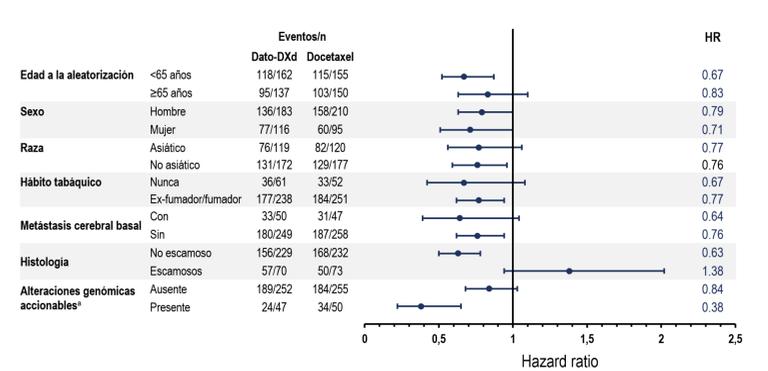
Abreviaturas: ADC, conjugado de fármaco-anticuerpo; AESI, evento adverso de especial interés; AGA, alteraciones genómicas accionables; BICR, revisión por comité ciego independiente; CPNM, cáncer de pulmón no microcítico; Dato-DXd, datopotamab deruxtecan; DOR, duración de la respuesta; EA, evento adverso; EART, evento adverso relacionado con el tratamiento; ECOG PS, eastern cooperative oncology group performance status; EPI, enfermedad pulmonar intersticial; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; ITT, población con intención de tratar; mAb, anticuerpo monoclonal; Q3W, cada 3 semanas; QT, quimioterapia; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión; TRO, tasa de respuesta objetiva.

Gráfica 1. Supervivencia libre de progresión: ITT



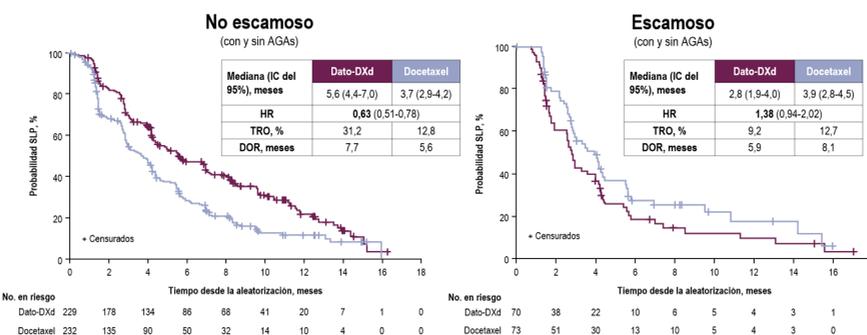
^aLa mediana de seguimiento de la SLP fue de 10,9 meses (IC del 95%: 9,8-12,5) y 9,6 meses (IC del 95%: 8,2-11,9) para Dato-DXd y docetaxel, respectivamente. ^bIncluyó 4 respuestas completas (RC) y 75 respuestas parciales (RP) para Dato-DXd y 39 RP para docetaxel.

Gráfica 2. SLP en subgrupos clave



^aIndependientemente de la histología.

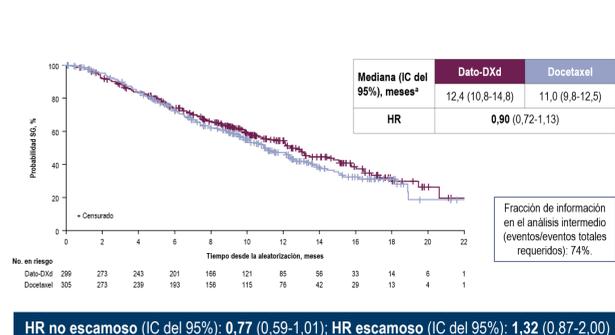
Gráficas 3 y 4. Supervivencia libre de progresión según la histología



HR de SLP para no escamoso sin AGAs: 0,71 (0,56, 0,91)

El subgrupo escamoso incluyó 3 pacientes con AGA.

Gráfica 5. Supervivencia global intermedia: ITT



HR no escamoso (IC del 95%): 0,77 (0,59-1,01); HR escamoso (IC del 95%): 1,32 (0,87-2,00)

El ensayo continúa para el análisis final de la SG. ^aLa mediana de SG fue de 11,8 meses (IC del 95%: 11,3-12,7) y 11,7 meses (IC del 95%: 10,9-12,9) para Dato-DXd y docetaxel, respectivamente.

Tabla 4. EART que ocurren en ≥10% de los pacientes

| Clase de órgano del sistema | Dato-DXd N=297 | | Docetaxel N=290 | |
|-----------------------------------|-----------------|----------|-----------------|----------------------|
| | Cualquier grado | Grado ≥3 | Cualquier grado | Grado ≥3 |
| Sangre y sistema linfático | | | | |
| Anemia | 43 (15) | 11 (4) | 59 (20) | 11 (4) |
| Neutropenia ^a | 12 (4) | 2 (1) | 76 (26) | 68 (23) |
| Gastrointestinal | | | | |
| Estomatitis | 140 (47) | 19 (6) | 45 (16) | 3 (1) |
| Náuseas | 100 (34) | 7 (2) | 48 (17) | 3 (1) |
| Vómitos | 38 (13) | 3 (1) | 22 (8) | 1 (0,3) |
| Estreñimiento | 29 (10) | 0 | 30 (10) | 0 |
| Diarrea | 28 (9) | 1 (0,3) | 55 (19) | 4 (1) |
| General | | | | |
| Astenia | 55 (19) | 8 (3) | 55 (19) | 5 (2) |
| Fatiga | 34 (11) | 2 (1) | 40 (14) | 6 (2) |
| Metabolismo y nutrición | | | | |
| Apetito disminuido | 68 (23) | 1 (0,3) | 45 (16) | 1 (0,3) |
| Piel y subcutánea | | | | |
| Alopecia | 95 (32) | 0 | 101 (35) | 1 (0,3) ^b |
| Sarpullido | 36 (12) | 0 | 18 (6) | 0 |
| Prurito | 30 (10) | 0 | 12 (4) | 0 |

^aEsta categoría incluye los términos preferentes "neutropenia" y "disminución del recuento de neutrófilos". ^bIncluye un evento incorrectamente reportado como grado 3. ^c7% versus 0,3% para Docetaxel y Dato-DXd, respectivamente.

- La estomatitis y las náuseas fueron los EART más frecuentes observados con Dato-DXd y fueron predominantemente de grado 1 o 2.
- Las toxicidades hematológicas, incluyendo la neutropenia y la neutropenia febril, fueron más comunes con docetaxel.
- No se observaron nuevas señales de seguridad con Dato-DXd.

Tabla 5. EA de especial interés

| AESI, n (%) | Dato-DXd N=297 | Docetaxel N=290 |
|---|--------------------|-----------------|
| Estomatitis/mucositis oral^a | | |
| Todos los grados | 160 (54) | 59 (20) |
| Grado ≥3 | 19 (6) | 4 (1) |
| Eventos oculares^b | | |
| Todos los grados | 57 (19) | 27 (9) |
| Grado ≥3 | 5 (2) ^c | 0 |
| ILD relacionada con el fármaco^d | | |
| Todos los grados | 25 (8) | 12 (4) |
| Grado ≥3 | 10 (3) | 4 (1) |
| Grado 5 | 7 (2) | 1 (0,3) |

^aLos eventos incluyeron los términos preferidos seleccionados: mucositis/estomatitis oral, dolor orofaríngeo, ulceración bucal, odinofagia, disfagia, dolor oral, glositis, inflamación faríngea, úlcera aftosa y erosión de la mucosa oral. ^bLos eventos oculares incluyeron los términos preferidos seleccionados del conjunto estandarizado de consultas de trastornos corneales y términos preferidos relevantes seleccionados del conjunto de trastornos oculares. ^cIncluyó 4 casos de queratitis y 1 caso de queratitis ulcerativa. ^dEPI incluye eventos que fueron adjudicados como EPI y relacionados con el uso de Dato-DXd o docetaxel (incluye casos de EPI/neumonitis potencial según MedDRA v26.0 para el conjunto estandarizado amplio de EPI, términos seleccionados del conjunto estandarizado amplio de EPI y términos preferidos de insuficiencia respiratoria e insuficiencia respiratoria aguda). ^eEntre los pacientes tratados, información de histología según el formulario de informe de casos.

- La estomatitis/mucositis oral asociada con Dato-DXd resultó en una baja tasa de discontinuación (0,7%).
- El ojo seco fue el evento ocular más común observado con Dato-DXd (6,1%; principalmente grado ≤2), seguido del aumento del lagrimeo (5,4%).
- Se observaron siete eventos adjudicados de EPI de grado 5 relacionados con el medicamento.
 - La causa principal de la muerte en 4 de los 7 casos se atribuyó a la progresión de la enfermedad según el investigador.
 - No escamoso: 4 de 232 pacientes (1,7%); escamoso: 3 de 65 pacientes (4,6%)^e.
- Se observaron reacciones relacionadas con la perfusión en el 8% de los pacientes en cada brazo, todos fueron de grado ≤2, con la excepción de un evento de grado 3 con Dato-DXd.

Conclusiones

- Dato-DXd es el primer ADC en demostrar una mejora estadísticamente significativa en la SLP en comparación con docetaxel en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que han sido tratados previamente.
- El beneficio en SLP se observó principalmente en pacientes con histología no escamosa.
- Se observaron menos EART de grado ≥3 y no se detectaron nuevas señales de seguridad con Dato-DXd.
- Se observó EPI de grado ≥3, lo que destaca la necesidad de un seguimiento cuidadoso y el cumplimiento de las guías de manejo de la EPI.
- Los hallazgos preliminares de la supervivencia global favorecen a Dato-DXd y el ensayo continúa hasta el análisis final.

Dato-DXd es una posible nueva terapia significativa para pacientes con CPNM no escamoso previamente tratado

Referencias: 1. Shimizu T, et al. *J Clin Oncol*. 2023;41:4678-4687. 2. Okajima D, et al. *Mol Cancer Ther*. 2021;20:2329-2340. 3. Nakada T, et al. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67:173-185. 4. Ogitali Y, et al. *Clin Cancer Res*. 2016;22:5097-5108. 5. Ogitali Y, et al. *Cancer Sci*. 2016;107:1039-1046.