

“DE LAS NUEVAS DIANAS A LOS SÍNTOMAS
CLÁSICOS EN CÁNCER DE PULMÓN”
MESA 1: APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS AVANCES
MOLECULARES



RECEPTOR DE FOLATO COMO DIANA TERAPEUTICA PARA EL CÁNCER BRONCOPULMONAR



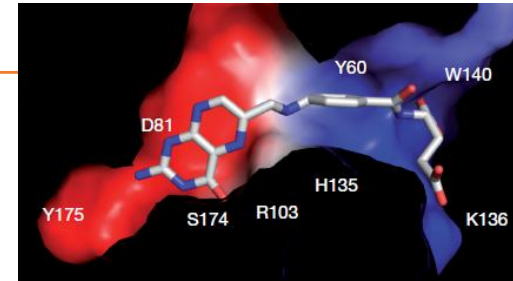
Valencia 12 de Marzo 2015

Cristóbal Gaspar
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de la Ribera
Alzira

The folate receptor as a rational therapeutic target for personalized cancer treatment

ÍNDICE

- Características del Receptor de Folato α (FRA)
- Metodología de Determinación
- Utilidad pronóstica/predictiva del FRA:
 - Companion Biomarkers
- FRA como Diana para el Tratamiento Personalizado del NSCLC:
 - Anticuerpos anti FRA:
 - Farletuzumab (Morphotek, Exton, PA, USA):
 - Fase I y II (NCT01049061-NCT01218516)
 - IMGN853 (Immunogen, Waltham, MA, USA):
 - Fase I (NCT01609556)
 - Fármacos Conjugados a Folatos
 - Vintafolide y EC1456 (Endocyte Inc, West Lafayette, IN, USA):
 - Fase I y II (NCT00511485-NCT01577654)

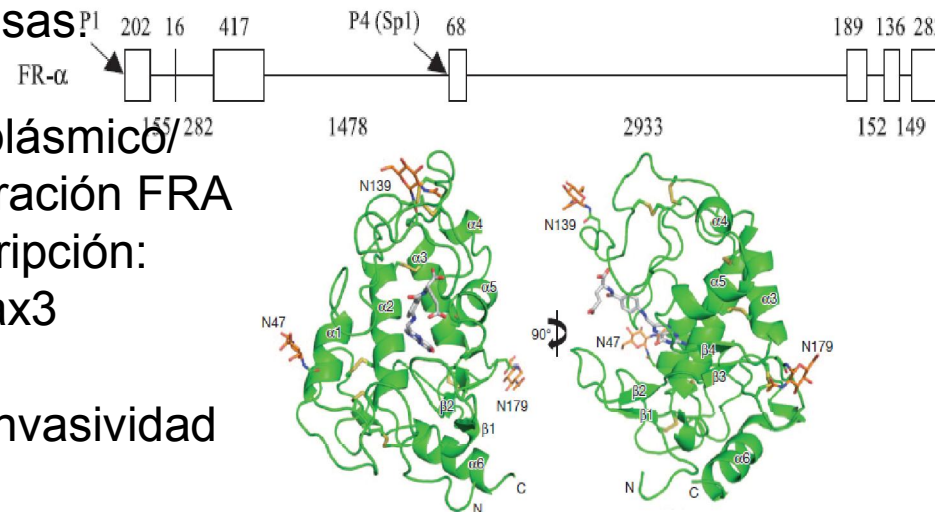


CARACTERÍSTICAS DEL FRA

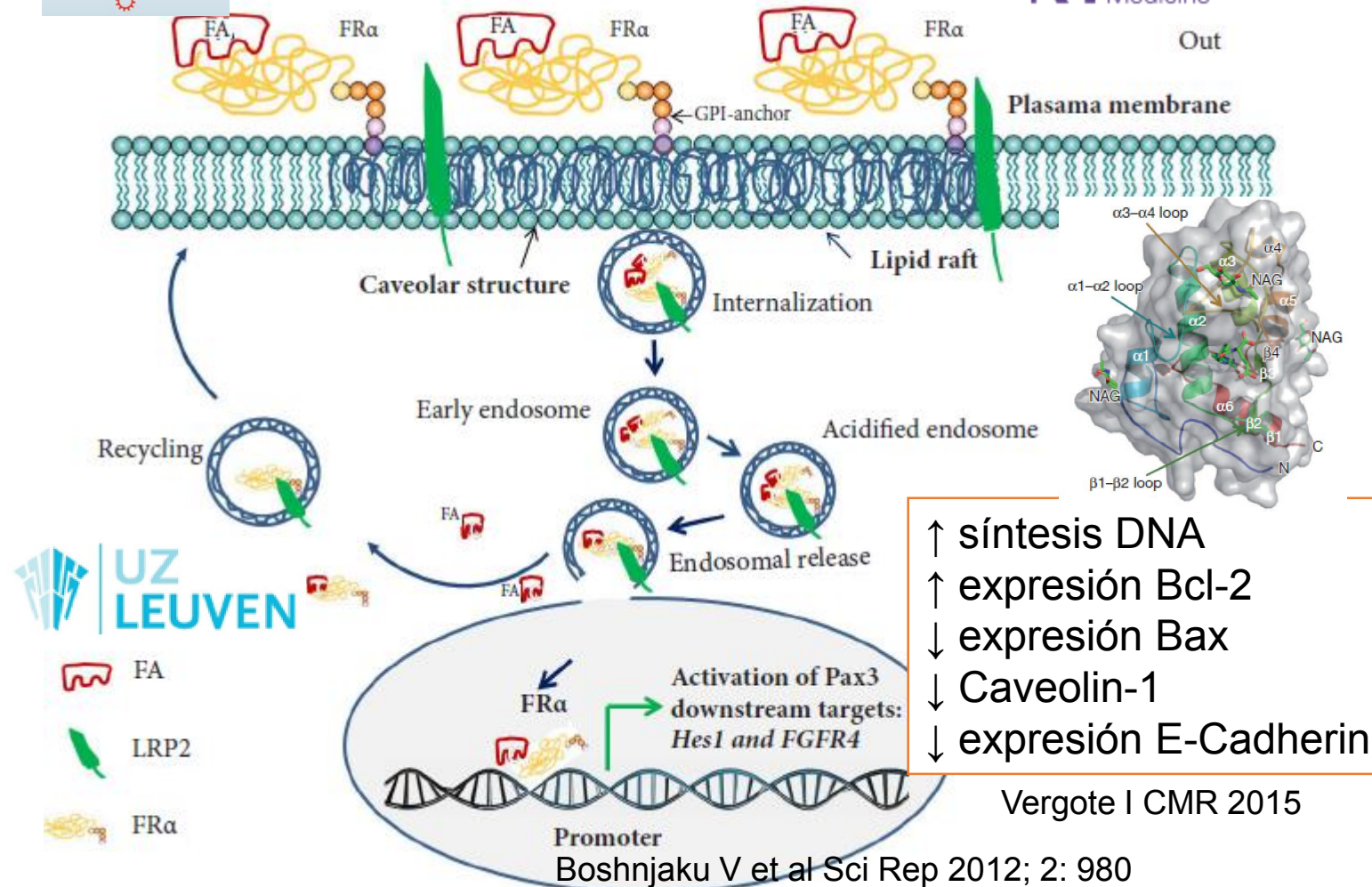
nature

SCIENTIFIC
REPORTS

- Glicoproteína de superficie (38kDa) rica en cisteína fijada a GPI
- Se une a folatos y 5 MTHF con alta afinidad (K_d 10^{-9} a 10^{-10} M) esenciales para síntesis de DNA-RNA, DNA repair y metilación
- Localizado en la superficie luminal de epitelio polarizado/↑ captación
- Codificado por gen FOLR1 (OMIM 136430) localizado en 11q13.3-q13.5
 - 7 exones, 4 intrones de 6.7 Kb. 245-257 aa
- Estructura globular: hélices α , hebras β , asas!
- Mecanismo de acción:
 - Unión folato oxidado, transporte citoplásmico/ endocitosis, liberación de folato, recuperación FRA
- Función alternativa como factor de transcripción:
 - Activa promotores en relación con Pax3
 - Target downstream Hes1 y FGFR4
 - Participa en apoptosis, crecimiento, invasividad



A hypothetical working model depicting FRA as a transcription factor

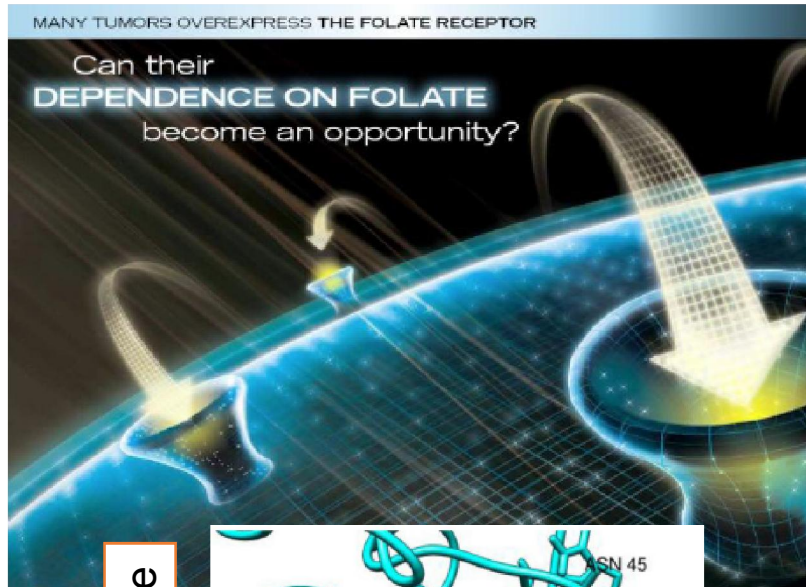


- ↑ síntesis DNA
- ↑ expresión Bcl-2
- ↓ expresión Bax
- ↓ Caveolin-1
- ↓ expresión E-Cadherin

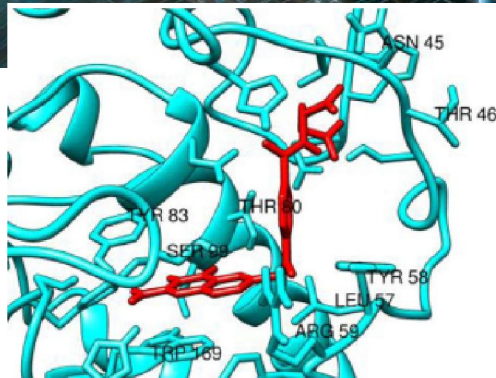
Boshnjaku V et al Sci Rep 2012; 2: 980

Mayanil CS et al Neuroscience Discov 2014; doi 107243

RECEPTOR DE FOLATO COMO TARGET CELULAR



Docked structure



- FRA se expresa con niveles altos en tumores sólidos de origen epitelial (entre 60-85%)/ NSCLC hasta 80%
- Implicado en carcinogénesis:
 - Transformación celular por FRA $\uparrow$ in vitro
 - In vivo, Ac anti FRA suprimen tumor xenografts.
 - Mayores niveles que tejido normal.
 - Alta expresión con estadios avanzados
- Folato-dependencia tumoral como oportunidad:
 - Factor pronóstico/predictivo.
 - Ac anti FR α , antifolatos de alta afinidad, fármacos conjugados a folatos y agentes para imagen

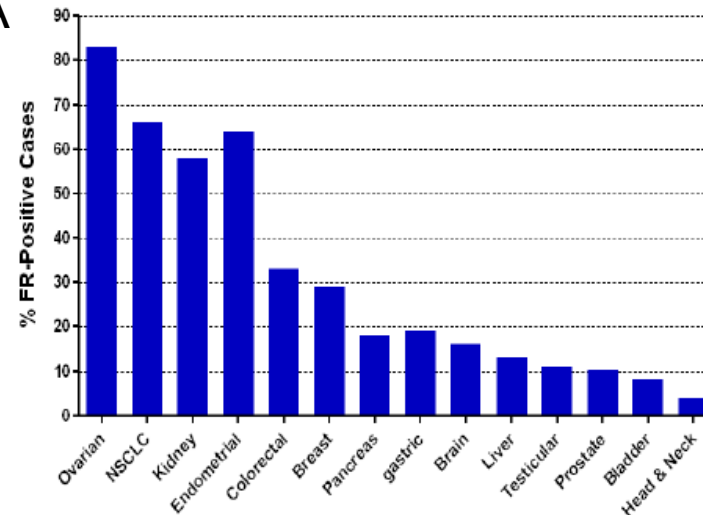


Assaraf Y et al Drug Resistance Updates 2014; 17: 89-95
 Della-Longa S et al J Mol Graphics Modelling 2013; 44:197-207
 Thomas A et al Lung Cancer 2013; 80 (1): 15–18.

EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DE FOLATO METODOLOGÍA

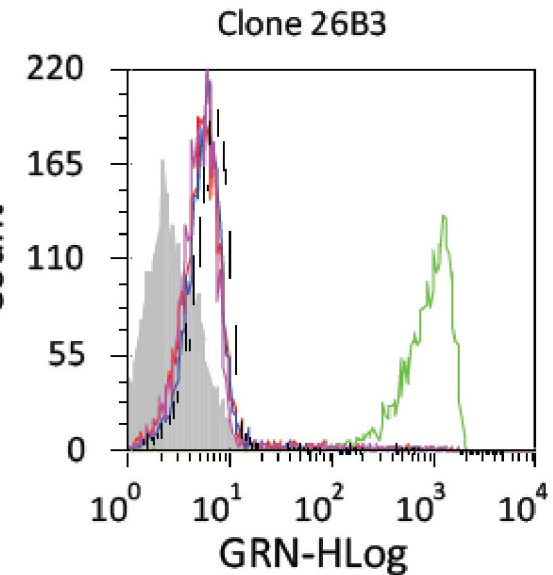
Oncotarget

- Método semicuantitativo:
 - Inmunohistoquímica FFPE tissue
- Otros:
 - Ensayos de unión a radioligandos
 - Ensayos de electroquimiluminiscencia
 - qPCR y m-RNA FRA
 - FISH
 - FCM
 - CTCs
- Métodos no invasivos:
 - ^{67}Ga -DF-Folate
 - ^{111}In -DPTA-Folate
 - ^{99}TC -Etarfolatide



Drug Resistance Updates

Fluorescence Activated Cell Sorting (FACS)



Assaraf Y et al Drug Resistance Updates 2014; 17: 89-95
O'Shannessy DJ et al Oncotarget 2012; 3(4): 414-425

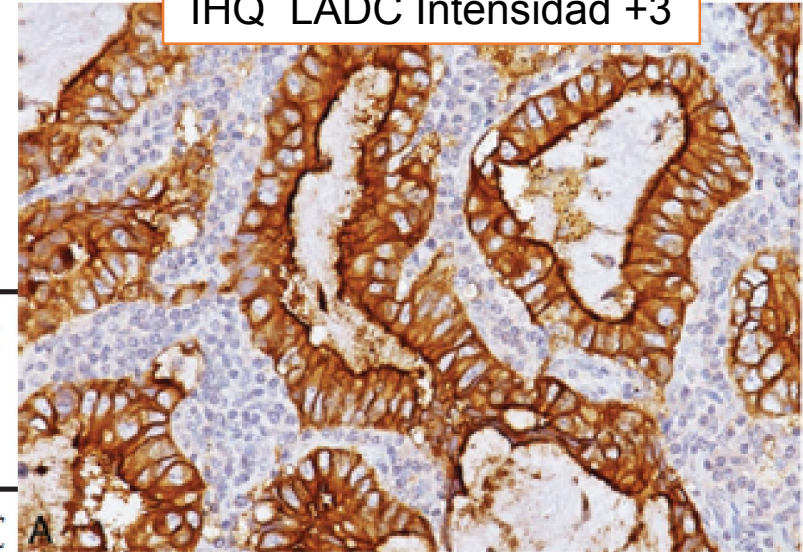
FOLATE RECEPTOR ALPHA EXPRESSING IN LUNG CANCER

- Estudio retrospectivo 91 muestras
- IHQ FFPE AcMo 26B3/membrana
- Método semicuantitativo:
 - M score $(3x+2y+z)/6$; corte ≥ 10
- Concordancia 92%; reproductibilidad 95% y acuerdo 98%

Table 1. Sensitivity of Anti-FRA Antibody 26B3 for Lung Adenocarcinoma (LADC) and Squamous Cell Carcinoma (SqCC), by Immunohistochemistry

Anti-FRA 26B3	LADC	Lung SqCC
Positive cases/total cases	39/54	4/37
Sensitivity, %	72	11

IHQ LADC Intensidad +3



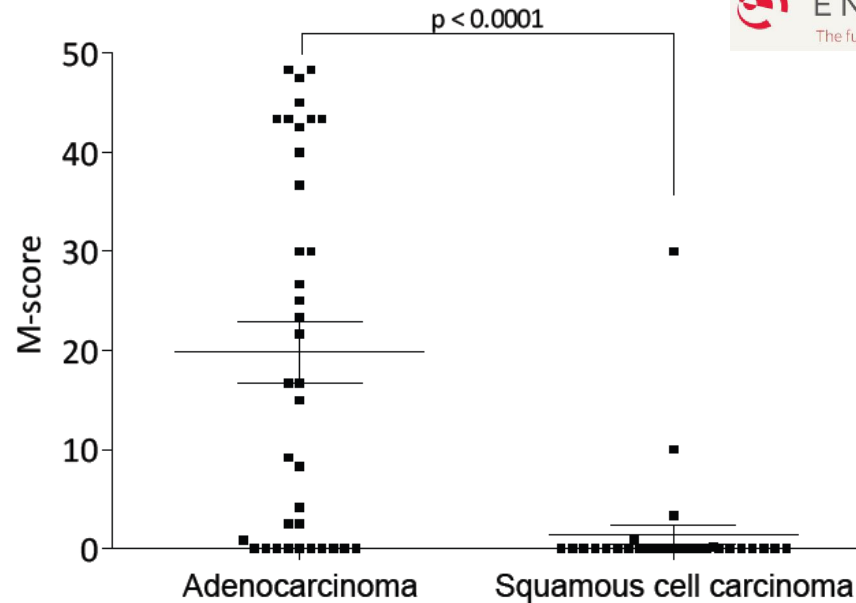
BIOCARE
M E D I C A L

Biocare Medical (Folate Receptor Alpha IHC Assay Kit, BRI4006K)

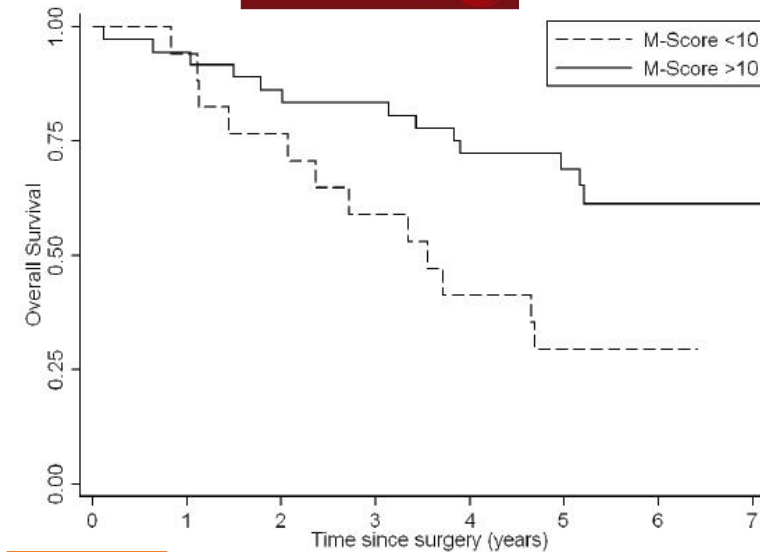
Bremer RF et al Arch Pathol Lab Med 2013, 137: 1747-1752

VALOR PRONÓSTICO DE LA EXPRESIÓN DE FRA EN NSCLC

- 89 casos NSCLC resecados
- M score ≥ 10 . 68% (membrana-citoplasma)
- Adenoca 74 vs escamosos 14% $p < 0.0001$
- Sin relación con grado, estadio, sexo



Oncotarget



AMV

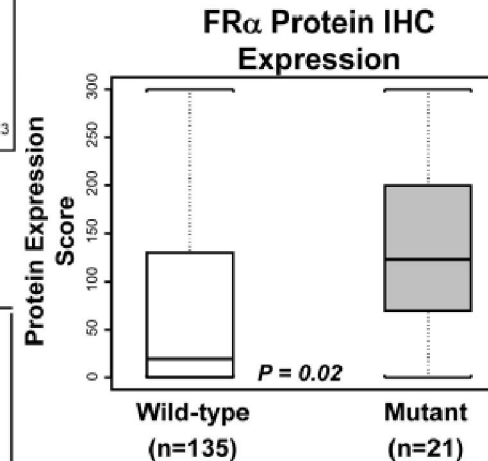
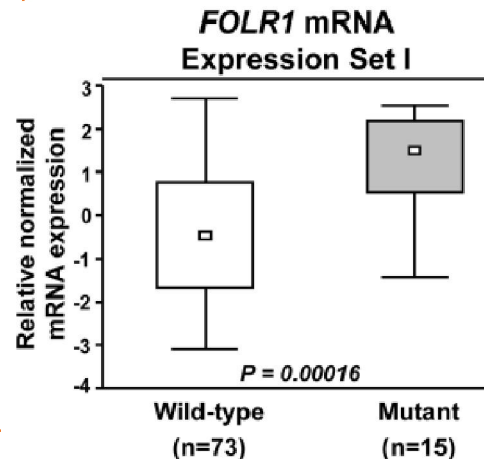
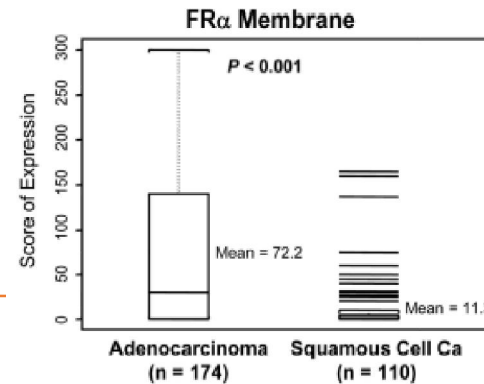
Variable	HR (95%CI)	p value
FRA expression (base model)	0.39 (0.18-0.75)	0.018
Adjusted by:		
Stage	0.39 (0.18-0.75)	0.018
Age	0.42 (0.19-0.94)	0.034
Gender	0.39 (0.18-0.86)	0.019
Race	0.40 (0.17-0.91)	0.029

O'Shannessy DJ et al Oncotarget 2012; 3:414-425

High Expression of Folate Receptor Alpha in Lung Cancer Correlates with Adenocarcinoma Histology and *EGFR* Mutation

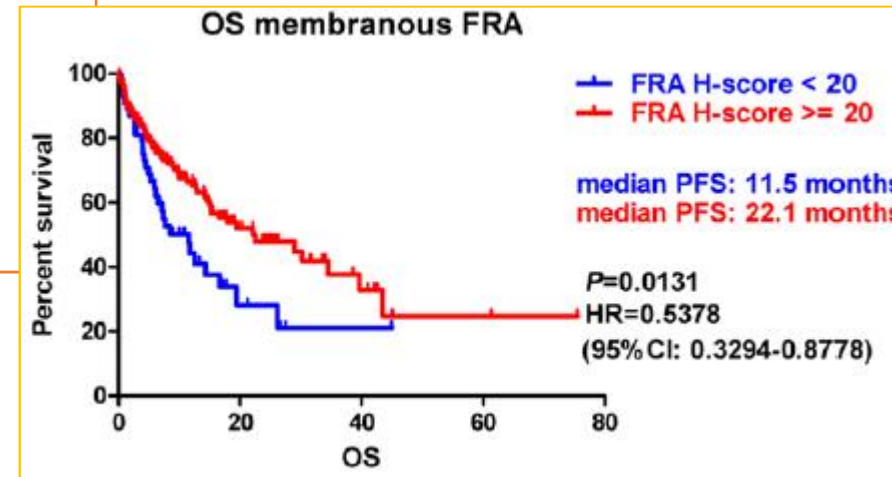
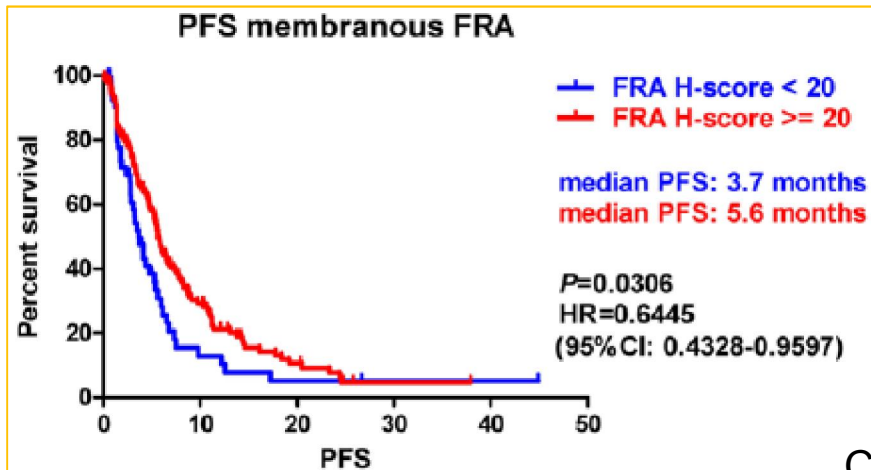
- IHQ/TMA 320 ptes NSCLC resecados
- AcMo Mb343/membrana-citoplasma
- Score por intensidad y % de tinción
- FOLR1 mRNA expression levels

- Expresión de FRA relacionada con:
 - Adenoca >SCCs
 - No fumadores
 - Mutación de EGFR
 - Inversa con p53
- Relación de FOLR1 mRNA y adenoca, mutación EGFR e inversa con pTS
- FRA no relacionado con sexo, estadios, PFS y/o OS en estadios I-II



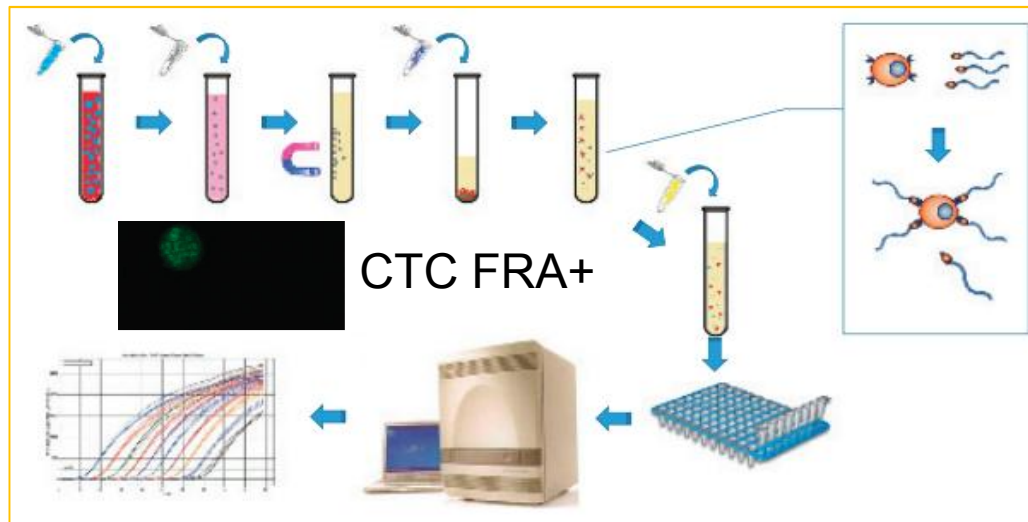
Significance of Folate Receptor alpha and Thymidylate Synthase Protein Expression in Patients with NSCLC treated with Pemetrexed

- 207 ptes NSCLC M+ y QT basada en Pmx
- FRA/IHQ-TMA clona 26B3/memb-citoplasma
- H-score mediana 120; M/C 93 vs 83%
- Expresión rel con adenoca > SCCs, estadios ganglionares N0-N1.
- No relación expresión pTS ni cRO a QT
- FRA altos rel con ↑ TTP y OS/(pTS↓)

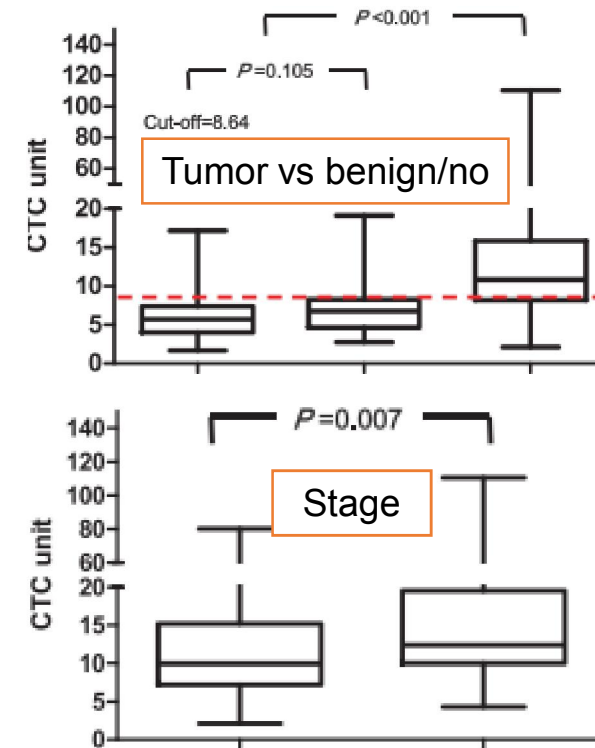


Folate Receptor–Positive Circulating Tumor Cells as a Novel Diagnostic Biomarker in Non–Small Cell Lung Cancer

The flowchart of CytoploRare Circulating Lung Cancer Cell Kit



CTC levels of patients with bigger tumor, advanced stage or SCC were higher ($p < 0.05$)



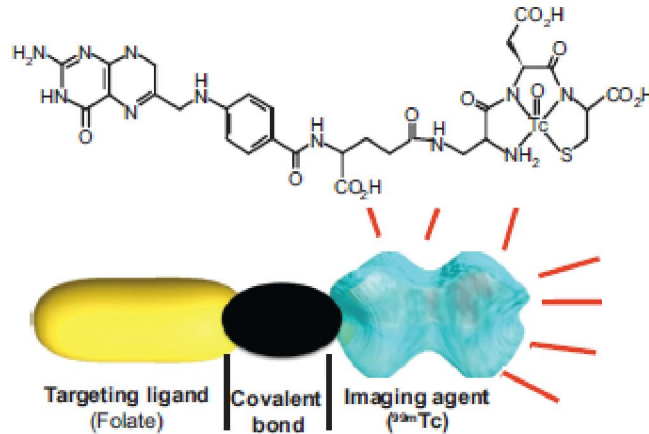
Peking University Cancer Hospital

Yu Y et al Translational Oncology 2013; 6:697–702

Imaging the Folate Receptor with ^{99m}Tc -Etarfolatide

JNM

The Journal of
NUCLEAR MEDICINE



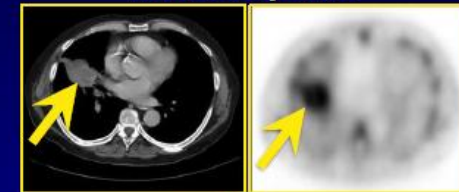
Whole-body, real-time detection “folate receptor status”

- FA conjugado peptídico quelante metálico:
 - Marcado con ^{99m}TC
- MV: 746
- Afinidad relativa a FRA 0.92 (AF 1.0)
- Aclaramiento de circulación: $t_{1/2}$ 25 min
- Dosis 0.1 mgr
- Selección de ptes para FR targets
- Utilidad potencial para estadificación, valoración pronóstica e imagen intraoperatoria

Harb W EMCTO 2013

Folate Receptor-Positive Lesions

Whole Body Scan



FR(100%)
All target lesions positive
~40% of pts are FR(100%)



FR(10-90%)
Some target lesions positive
~40% of pts are FR(10-90%)



FR(0%)
No positive target lesions
~20% of pts are FR(0%)

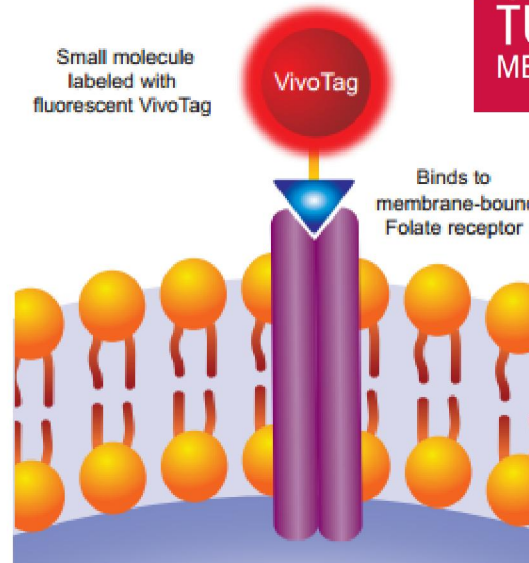
Temple University School of Medicine

Whole-body planar images

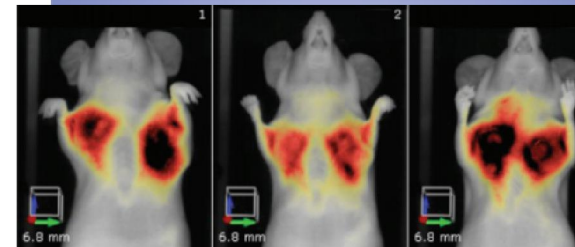
Mauer AH et al J Nucl Med 2014;55:701-704

FolateRSense™ 680 Targeted Fluorescent Pre-clinical Imaging Agent

- **Highly specific** to Folate Receptor protein, which is expressed by many growing tumors.
- Equivalent sensitivity and specificity to anti-folate receptor antibody, and **optimized for use *in vivo***.
- Quantitates folate receptor protein **even in low-expressing tumor models**.
- Rapid clearance—five minute half life—**enables longitudinal studies of tumor metabolism**.
- Excitation wavelength compatible with fluorescence microscopy: **use the same probe *in vitro*, *in vivo*, and *ex vivo***.

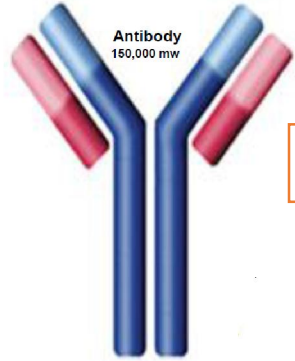


QUANTITATE
TUMOR
METABOLISM




PerkinElmer®

Perkin Elmer, Inc Waltham, MA 2103



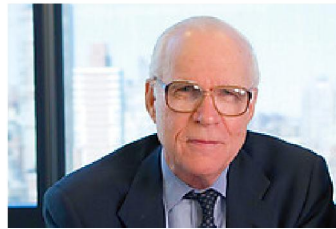
CARACTERÍSTICAS DE FARLETUZUMAB

FARLETUZUMAB MORAb-003

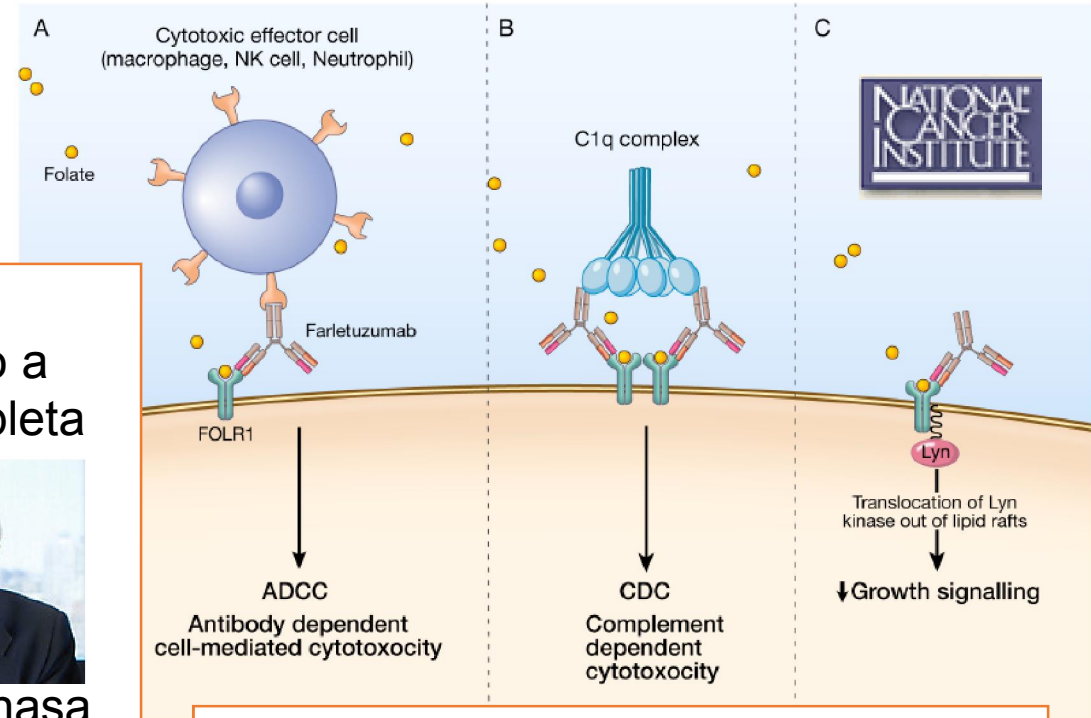


Memorial Sloan Kettering
Cancer Center.

- Ac humanizado de IgG1/k contra FOLR1
- Optimización de AcMo murino LK26-unido a FOLR1/plataforma evolución génica completa
- Afinidad por FRA de 2nM
- Acción:
 - ADCC
 - CDC
 - ↓ señal de crecimiento/↓ señal Lyn cinasa



Lloyd J Old, PhD (1933-2011)
Father of Modern Tumor Immunology



Mechanisms of action of farletuzumab

Medical Oncology Service  Clinical Center

Thomas A et al Lung Cancer 2013; 80 (1):15–18

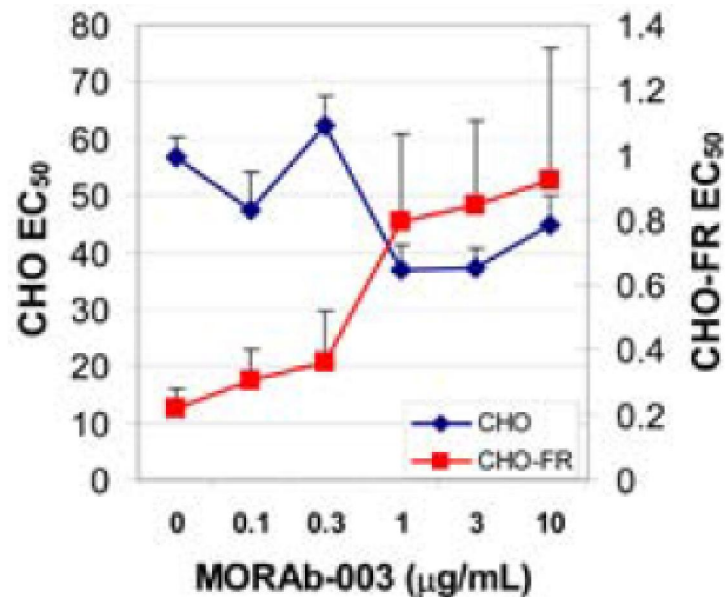
Preclinical evaluation of MORAb-003, a humanized monoclonal antibody antagonizing folate receptor- α

Estudios preclínicos de Farletuzumab

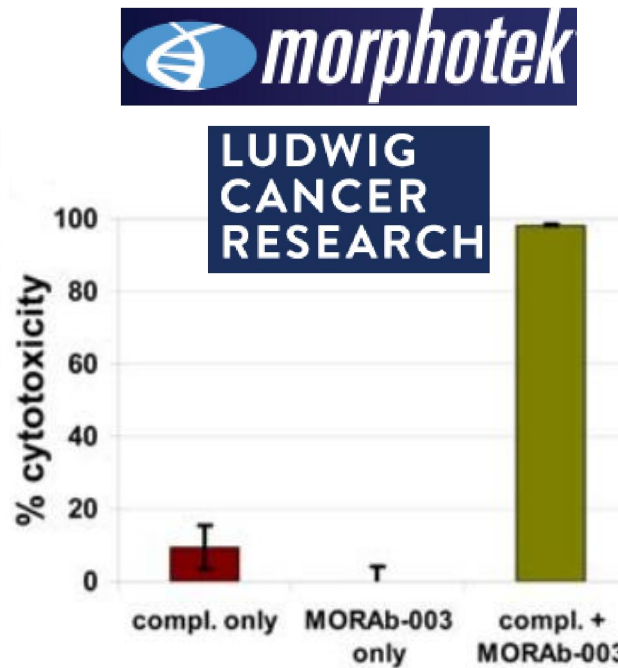


Cancer Immunity

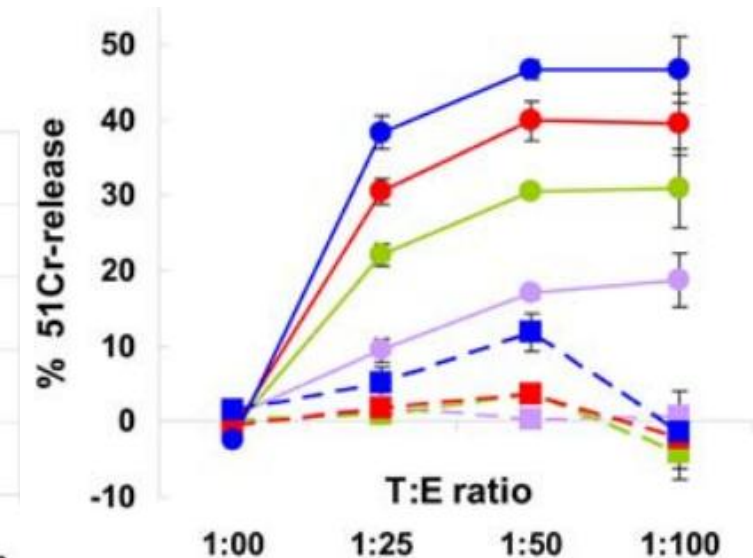
an open access journal of the Cancer Research Institute



Inhibits FR α -dependent cell growth



Mediates tumor cytotoxicity CDC in vitro



Mediates tumor cytotoxicity via ADCC in vitro

Ebel W et al. Cancer Immun 2007; 7:6

A phase I study of farletuzumab, a humanized anti-folate receptor α monoclonal antibody, in patients with solid tumors NCT0 1049061

Esquema seguro y bien tolerado

Diseño y Objetivos

- Single arm, open-label, dose scalation phase I study
- Objetivos:
 - Determinar MDT y DTLs
 - Seguridad, tolerancia, dosis recomedables, perfil farmacocinético y detección de HAHA
- Esquema: 50, 100, 200, 400 mgr/m² ev días 1°, 8°, 15° y 22° / 4 w

16 pacientes

- No se alcanza ni DTLs/sin toxicidades G3-4
 - Reacciones infusionales 93.8%; cefalea 43.8%, emesis 31.3%
- Estabilización en 2 ptes 20-25 meses
- AUC y Cmax se ↑ dependientes de dosis y perfil lineal PK

- Farletuzumab hasta dosis 400 mgr/m² es seguro y bien tolerado

Phase 2 double-blind, placebo-controlled study of three-weekly farletuzumab with a platinum containing doublet in subjects with previously untreated folate receptor alpha (FRA) expressing non-small-cell lung cancer (NSCLC)



DISEÑO

- Global, double-blind, randomized phase 2 study NCT01218516
- NSCLC sin tratamiento previo FRA IHQ positivos
- Tratamiento:
 - QT Carbo+Taxol vs Carbo+Pmx vs Carbo+Pmx x 4-6 ciclos
 - Random Farletuzumab 7.5 mgr/Kgr ev cada 3 w vs Placebo (dosis de carga 1º y 2º d/1 ciclo). Mantenimiento cada 3 w

OBJETIVOS

- Primario: valoración PFS por criterios RECIST
- Secundario: valoración SG, cRR, PK, seguridad y tolerancia
- Ptes adenoca NSCLC FR α >IHQ+1; PS ECOG 0-1; Enfermedad medible
- Sin tratamientos previos, expectativa de vida > 3 me, M+B estables



Maltzman JD et al 2013; P1.11-09
15th World Conference on Lung Cancer

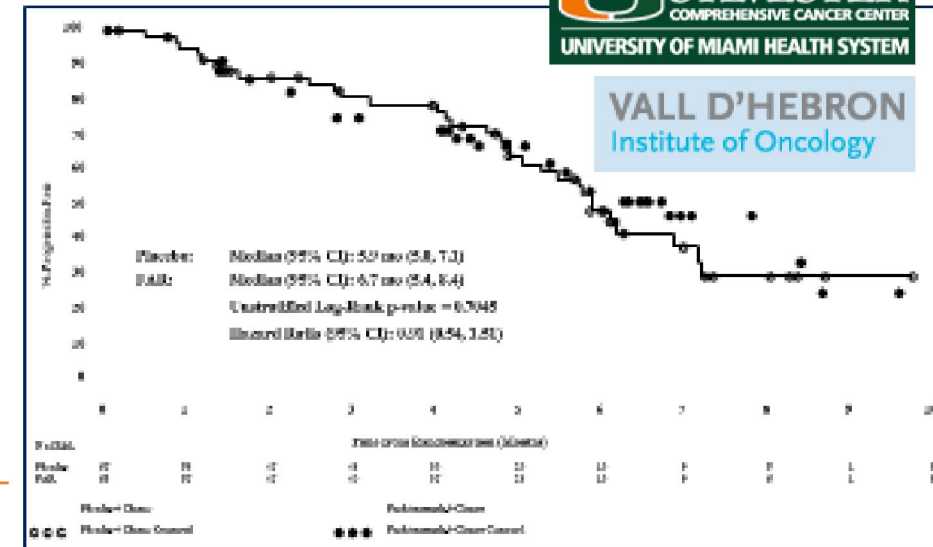
Phase 2 double-blind, placebo-controlled study of three-weekly farletuzumab with a platinum containing doublet in subjects with previously untreated folate receptor alpha (FRA) expressing non-small-cell lung cancer (NSCLC)



RESULTADOS

Oncología Médica. ICO Badalona

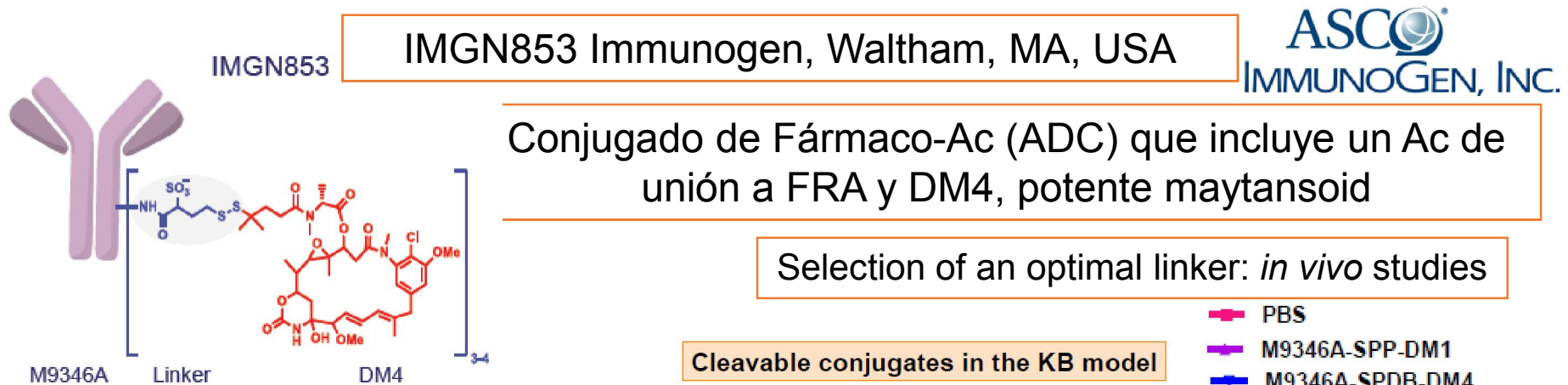
- 130 ptes Adenocarcinoma IHQ FRA positivos
- PFS Plac vs FAR (5.9 vs 6.7 me HR 0.91)
- PFS rel concentración intercuartil sup FRA
- Efectos adversos similares a QT convencional
- BC alta expresión FRA; PK/PD evaluación
- Objetivo 1º no logrado PFS; OS más F.Up
- Quizás inadecuada exposición a FRA:
 - Cuartiles ↑ de FRA: ↑ PFS y SG



VALL D'HEBRON
Institute of Oncology

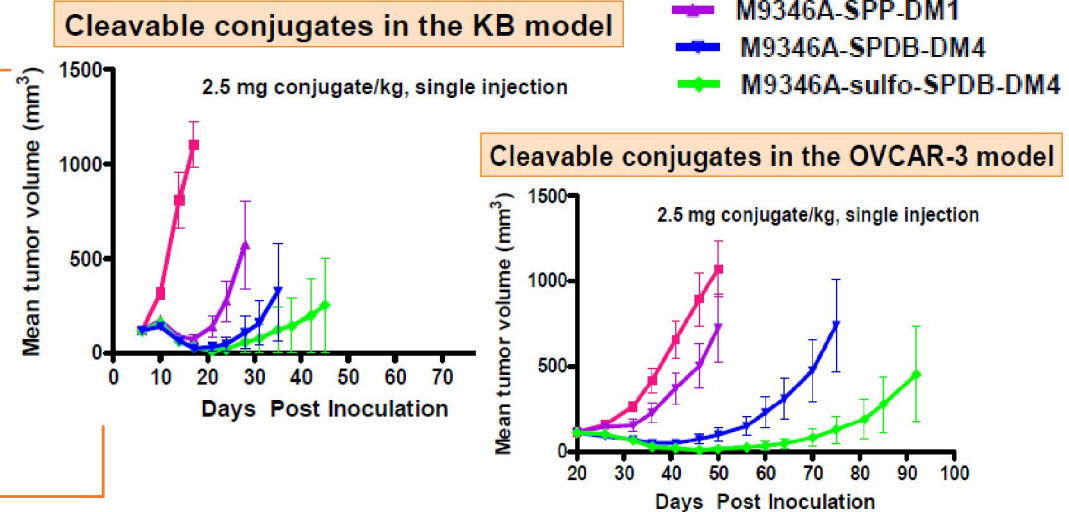
PFS-Independent Assessment

Maltzman JD et al 2013; P1.11-09
15th World Conference on Lung Cancer



- Unión a FRA en superficie celular
- Internalización natural
- Liberación DM4 por degradación enzimática Ac y linker cleavage
- Alteración división celular DM4:
 - Inestabilidad microtubular
- Muerte celular (apoptosis)

The UNIVERSITY of OKLAHOMA
Health Sciences Center



Moore K et al ASCO 2014; abstract 7571
Ab O et al AACR 2011, abstract #4576

A Phase 1, First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of IMGN853 in Patients with Epithelial Ovarian Cancer (EOC) and other FR α -Positive Solid Tumors



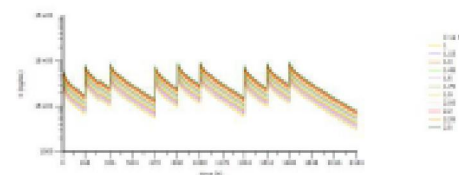
Diseño

- Determinar MTD y dosis Fase 2
- Seguridad y tolerancia, PK, PD, inmunogenicidad y eficacia previa
- 4 niveles de dosis y estándar 3+3 design
- Tumores sólidos FRA positivo IHQ
- Infusión Q/3W vs Q/2W vs semanalx3/4W

RESULTADOS

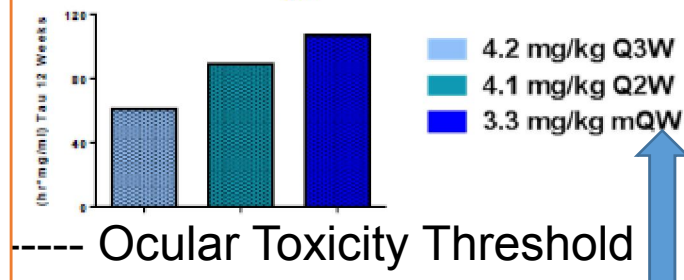
- MTD $\geq$ 5 mgr/kg (TWB) Q3W infusión.
- Dosis AIBW 5-6 mgr/kg sin EAs oculares G $\geq$ 3
- Eficacia EOC 6/10 (60%), endometrio 2/5 (40%)
- Efectos adversos:
 - Visión borrosa, fatiga mínima/moderada, neuropatía, cefalea y transaminitis
- Modelo PK mQW maximiza dosis

mQW (QWx3 on 4 week cycle)



PK profiles

$AUC_{0-\infty}$



Kurkjian C et al ASCO 2013; abstract 2573
Moore K et al ASCO 2014; abstract 7571

FOLATE RECEPTOR AS A RATIONAL THERAPEUTIC TARGET

Innovation in personalized targeted therapy

PURDUE
UNIVERSITY

 **ENDOCYTE**
The future of precision medicine

Super-Potent Drugs



Untargeted
Drug too Toxic
to Dose

+

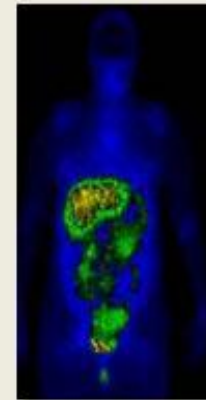
Targeted Small Molecule
Drug Conjugates



SMDC Attractive
Safety Profile

+

Companion Imaging
Agent

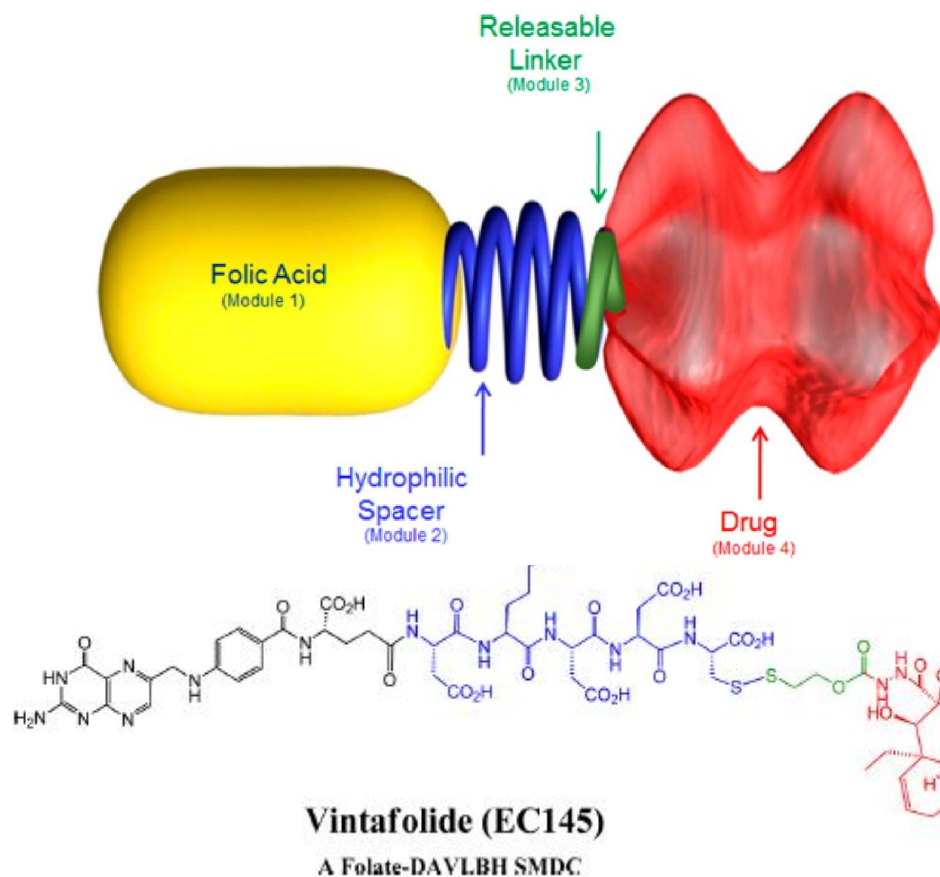


Personalized
Therapy

WE ARE PURDUE
WHAT WE MAKE MOVES THE WORLD FORWARD

Endocyte, Inc. January 2015

Modular design of folate-drug SMDCs and structure of vintafolide



- AF conjugado a DAVLBH
- MW: 1917
- Afinidad relativa a FR: 0.46 (AF 1.0)
- Aclaramiento de circulación: $t_{1/2} = 26$ min
- Dosis: 2.5 mgr

BC Bioconjugate
Chemistry



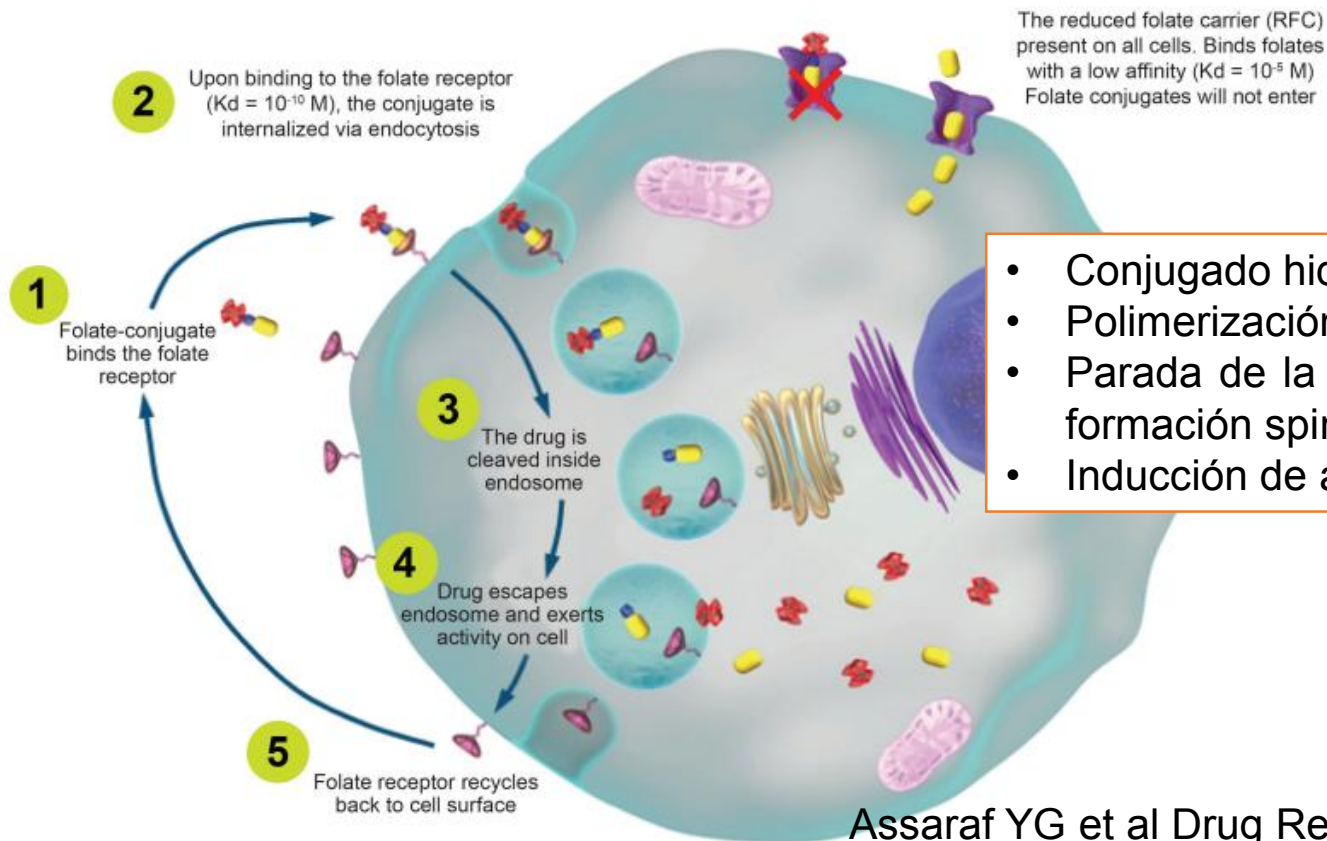
ENDOCYTE
The future of precision medicine

Leamon CP et al Bioconjugate Chem 2014; 25:560–568
Assaraf YG et al Drug Resistance Update 2014; 17:89-95

MECANISMO DE ACCIÓN DE VINTAFOLIDE

*Bioconjugate
Chemistry*

Drug Resistance Updates



- Conjugado hidrosoluble de ác fólico+DAVLBH
- Polimerización microtubular/unión a β tubulina
- Parada de la división celular por inhibición de formación spindle mitótico
- Inducción de apoptosis celular

Assaraf YG et al Drug Resistance Update 2014; 17:89-95
Leamon CP et al Bioconjugate Chem. 2014, 25, 560–568

Studies of preclinical activity of the folate-targeted Vinca alkaloid conjugate EC145

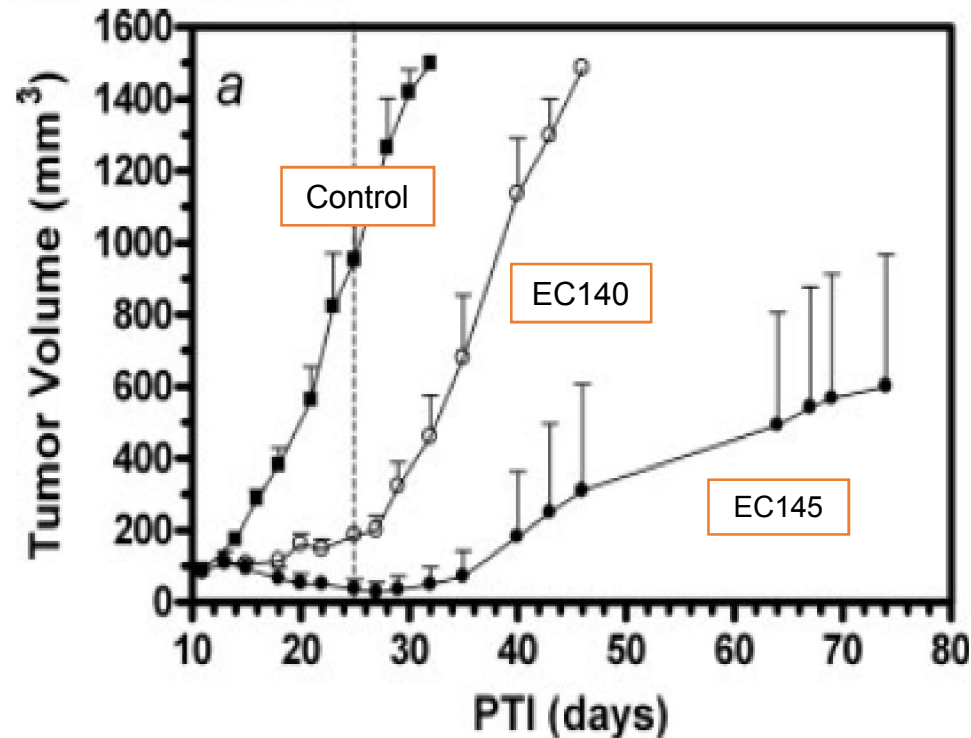


PURDUE UNIVERSITY
CENTER FOR CANCER RESEARCH

Journal of Cancer

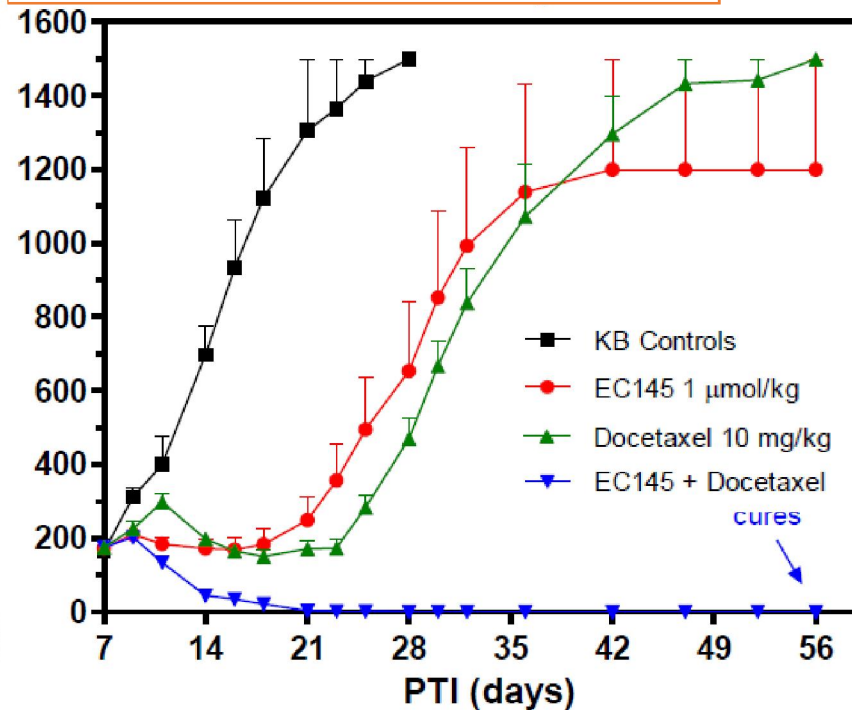


KB tumor model, *nu/nu* mice



Datos similares con Avastin, Platinos,
Taxanos, Irinotean, y Abraxane

Syngenic and xenograft models



Leamon CP et al Int J Cancer 2007; 121:1585-1592
Leamon CP Endocyte 2102 VP Research
Reddy J et al Clin Cancer Res 2014; 20: 2104-14

Clinical Pharmacokinetics and Exposure-Toxicity Relationship of a Folate-Vinca Alkaloid Conjugate EC145 in Cancer Patients

The Journal of
Clinical Pharmacology
(Official Publication of the American College of Clinical Pharmacology)

- Estudio de Farmacocinética Clínica y Toxicidad
- Modelo de efecto mixto no lineal NONMED
- Perfil de concentración-tiempo vía ev:
 - Modelo de 2 compartimentos eliminación 1º orden
- BSA covariable aclaramiento/variación individual 14.6%
- Aclaramiento: 56.1 L/hr
- Steady-state volumen of distribution: 26.1 L/hr
- Distribución: 6 min
- Vida media de eliminación: 26 min



Li J et al J Clin Pharmacol 2009; 49 (12):1467-76

Phase I Study of Folate Conjugate EC145 (Vintafolide) in Patients With Refractory Solid Tumors

- Study NCT00308269
- 32 ptes. Tumores sólidos pre-tratados
- MTD bolus vs infusion 1 hr
- Días 1º, 3º y 5º vs 15º, 17º y 19º/4 semanas

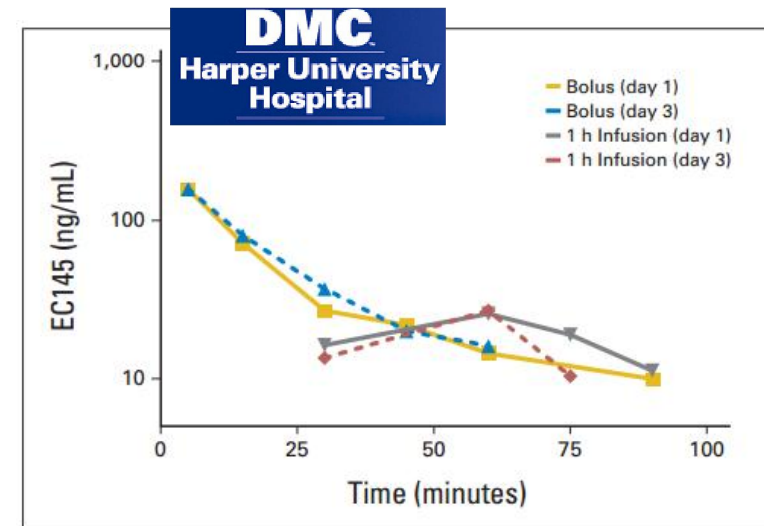
Table 2. Dose Escalation and Toxicity (first cycle)

Dose Level	Dose (mg)	No. of Patients	No. of Cycles		No. of Patients With Unacceptable Toxicity in First Cycle
			Total	Median	
Bolus IV injection					
1	1.2	3	5	1	0
2	2.5*	10	32	2	0
3	4.0	3	4	1	2
1-hour IV infusion					
1	2.5*	10	30	1.5	1
2	3.0	6	8	1	2

Abbreviation: IV, intravenous.

*Maximum-tolerated dose.

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY



Perfiles concentración-tiempo de EC145

- MTD 2.5 mgr ev bolus y/o infusión 1 hr
- Toxicidad limitante de dosis:
 - Estreñimiento
- BCR 7/32 ptes 21.87% y 1 RP 3.12%

Multicenter Trial of EC145 in Advanced, Folate-Receptor Positive Adenocarcinoma of the Lung

Open-Label Phase II Study EC-FV-03 NCT00511485



ESQUEMA DE TRATAMIENTO

- Fase de Inducción: 1 mgr ev bolus, días 1-5 x 3 semanas/4 semanas por 2 ciclos.
- Fase de mantenimiento: 2.5 mgr ev bolus días 1º, 3º y 5º de semanas 1ª y 3ª/4 semanas x 2c



Criterios de Inclusión

- Edad < 18 años; PS ECOG 0-2
- Adenocarcinoma avanzado
- ≥ 2 esquemas QT y/o ITKs
- FR + por PET-TC 99TC-EC20

Objetivos

- Respuesta beneficio clínico
 - ≥ 4 ciclos, tolerancia
 - Clinical benefit ratio > 40%
- Expresión de FR/EC20 FP

Edelman MJ et al J Thorac Oncol 2012; 7:1618-1621

Multicenter Trial of EC145 in Advanced, Folate-Receptor Positive Adenocarcinoma of the Lung



Open-Label Phase 2 EC-FV-03

Eficacia en 43 pacientes:

- Respuesta beneficio clínico 26% (IC95%: 14-41%)
- Control enfermedad/8w 35% (IC95%: 21-51%)
- Criterios SOWG 1 cRP 2.3% (IC95%:0-12%)
- Subanálisis:
 - 29 pte CBR/> 4c EC145 31% (IC95%: 15-51%)
 - PFS 7.4 w y OS 32.1 w
 - EC20-FR++ 14 pts: % de CBR 57.1%
 - Mediana PFS 7.1 me vs SG 10.8 me
 - CBR 50 vs 14.3%; p 0.10
 - OS 47.2 vs 14.9 w; p 0.10



Tolerancia

- Fatiga 37%, estreñimiento 33% grados 1-2
- Neuropatía periférica 9% (2% grado 3)

Edelman MJ et al J Thorac Oncol 2012; 7:1618-1621

99mTC-etarfolatide imaging to identify lung adenocarcinoma patients likely to benefit from vintafolide treatment



TÉCNICA y RESULTADOS

- Valoración: Ácido fólico ev 0.5 mgr seguido de 0.1 mgr de etarfolatide
- Imagen SPECT y Planar
- Captación ausente, mínima y marcada
- Buena tolerancia:
 - 2 ptes G1-2 anemia, estreñimiento

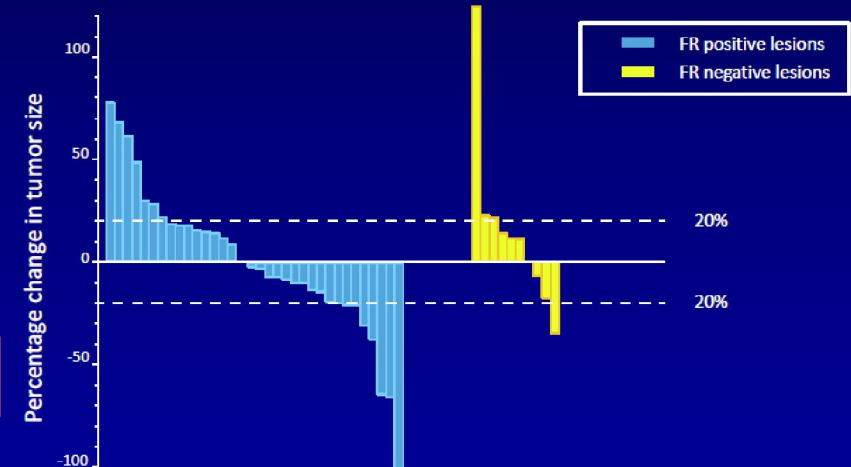
- FR100% incremento sustancial de ORR 7.1%, DCR 57.1%, PFS 31.1w y OS 47.2w
HR 0.326-0.539

Captación 20 vs 40 vs 40%

- Técnica no invasiva que identifica ptes FRA+
- Marcador de imagen que identifica ptes que se benefician de fármacos FRA-target (FRA100%)
- Diagnóstico de imagen y tto personalizado en adenocas NSCLC pretratados

Lesion Response in NSCLC patients

EC-FV03 – mITT patient population

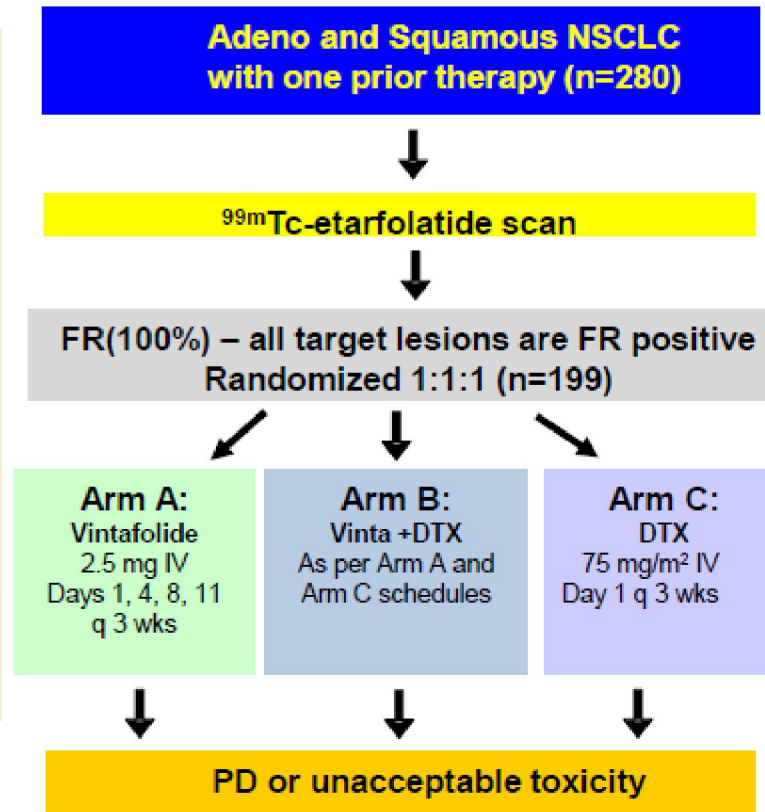


Harb W EMCTO 2013

Phase 2b TARGET Study NCT01577654 NSCLC FRA Positive Tumors

Study Design

LBA40_PR



- **Stratification Factors**
 - Time since last chemo (< 3 vs ≥ 3 m)
 - Best response to last chemo
 - Stage IIIB vs. IV
 - Prior EGFRi treatment (Y vs N)
- **Primary Endpoint: PFS**
 - 75% Power for 50% Improvement
 - 1-Sided Alpha= 0.10
 - Futility Interim at 50% PFS events
- **Secondary Endpoints**
 - ORR, DCR, OS

199 pacientes R bien balanceados

Hanna N et al ESMO Congress 2014

Phase 2b TARGET Study NCT01577654



ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

- Mediana de ciclos 4 (1-19) Vinta+DTX
- Intensidad de dosis Vinta 74 vs DTx 84%
- Ajuste rel con toxicidad hematológica



TEAEs % grado 3-4



Carolinas HealthCare System

	Vintafolide	Vinta+DTX	DTX
Neutropenia	0-2	15-57	18-37
Febrile Neutropenia	0	12-2	3-3
Anemia	6-0	4-2	6-0
Nausea	0	2-0	0
Peripheral Neuropathy	2-0	9-0	0
Fatigue	6-0	7-0	9-0

National Koranyi Institute of TB and
Pulmonology

Hanna N et al ESMO Congress 2014

Phase 2b TARGET Study NCT01577654



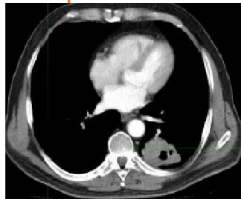
Efficacy Results-All Patients



Vinta+DTX PR 15 (22.1%)+SD 33 (48.5%)/BC 70.6%

vs Vinta 6.3-41.2% vs DTX 13.2-60.3%

No diferencia para medianas PFS y OS



Efficacy Results-Stratified Analysis

IU SIMON CANCER CENTER
Indiana University Melvin and Bren Simon Cancer Center

Adenocarcinoma	Vintafolide N=41	Vinta + DTX N=43
PFS HR (vs. DTX; 95% CI) 1-sided p-value	1.32 (0.79; 2.21) 0.8590	0.68 (0.41;1.14) 0.0732
OS HR (vs. DTX; 95% CI) 1-sided p-value	0.88 (0.51; 1.52) 0.3274	0.51 (0.28; 0.94) 0.0147

PFs Plots relacionados con Tiempo y cRO a
QT, Estadio, ITKs previo, Histología

Hanna N et al ESMO Congress 2014

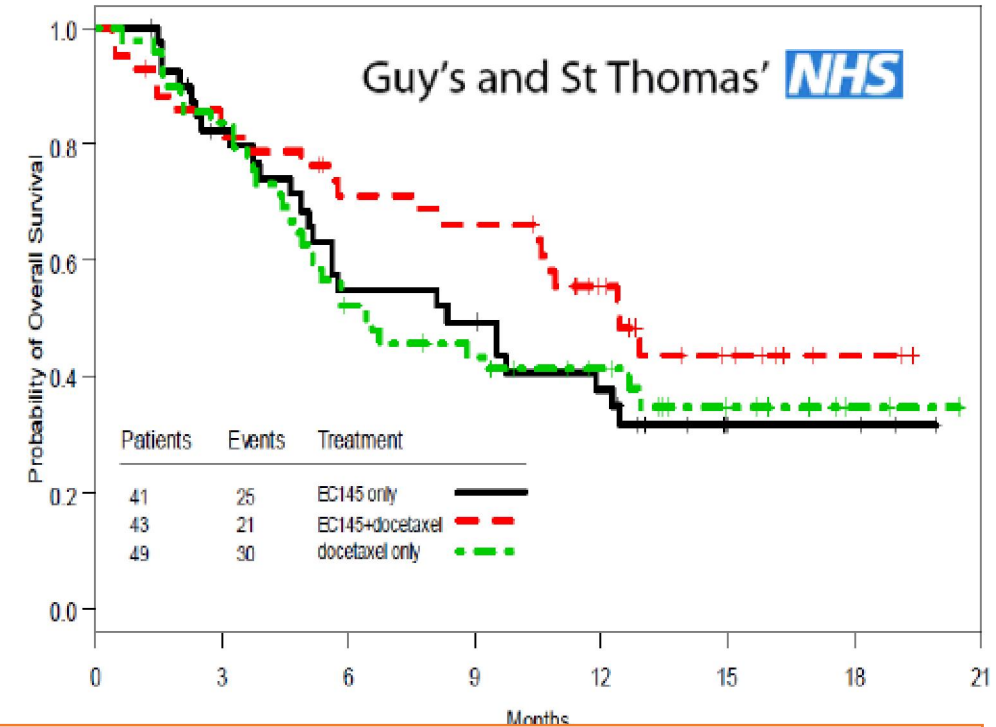
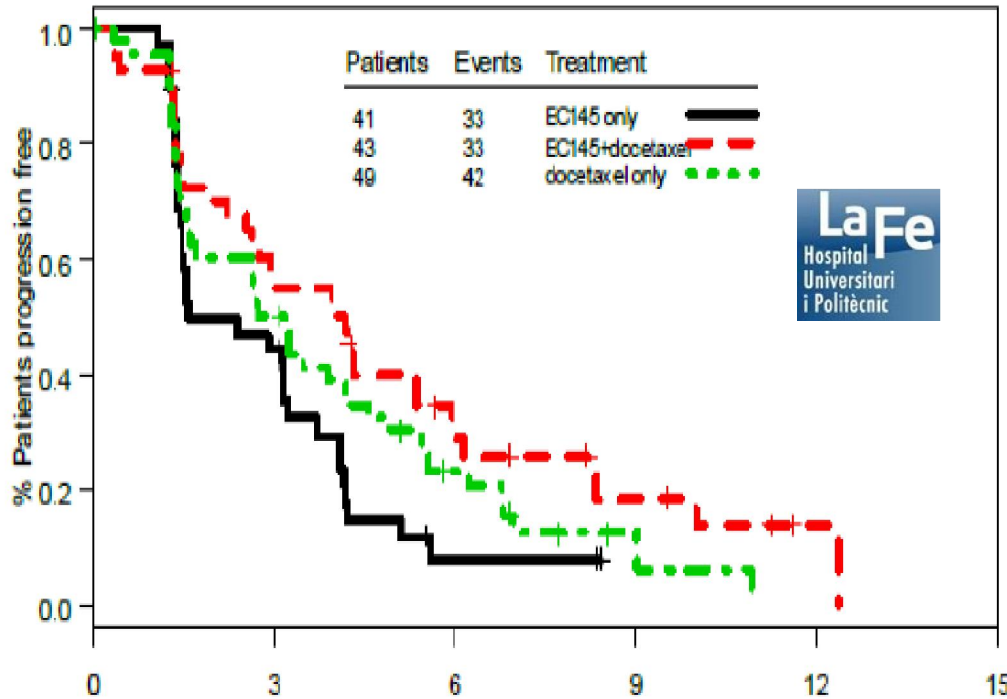
Phase 2b TARGET Study NCT01577654

PFS and OS in Adenocarcinoma

MADRID 2014 ESMO congress

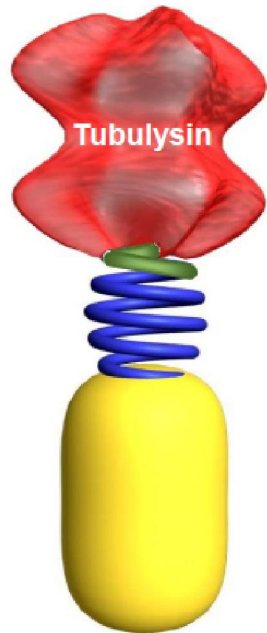
ENDOCYTE
The future of precision medicine

Hanna N et al ESMO Congress 2014

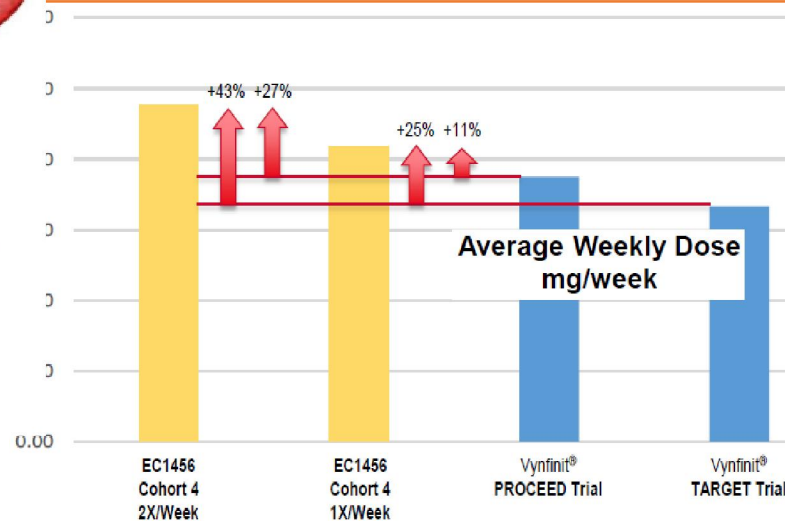


Vintafolide+DTX showed clinically improvement across all efficacy endpoints (ORR, PFS and OS) over single-agent DTX, with the largest benefit observed in the adenocarcinoma subgroup

EC1456 Folate Targeted Tubulysin



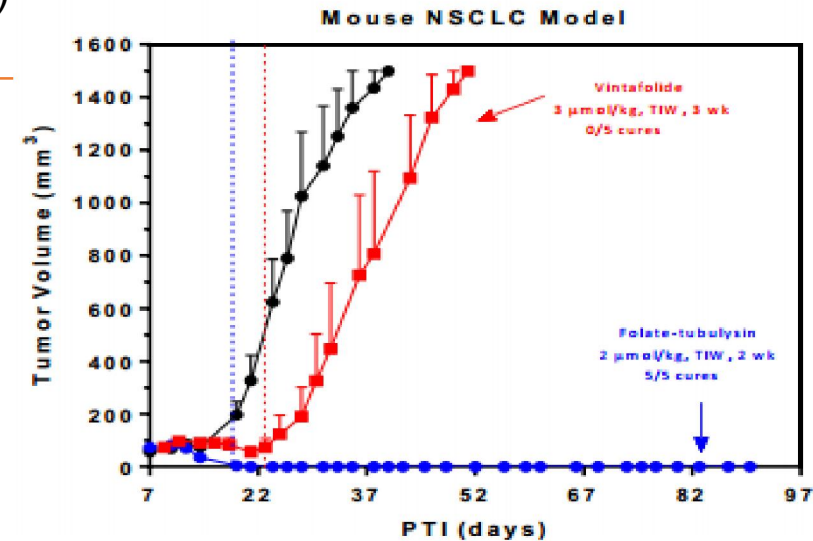
- Inhibe polimerización de tubulina/microtúbulo
- Más potente que vinca alcaloides
- Activo en cels con FRA baja expresión
- Mal substrato drug efflux pumps (pgp)
- Sobrepasa resistencia fármacos



Endocyte, Inc. January 2015

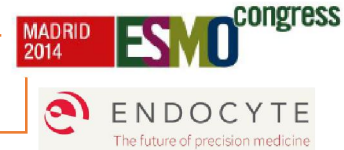
Estudios preclínicos

Outperforms in all models tested



Similares resultados para EC1456+Carbo±Taxol

Folate-tubulysin (EC1456) Phase 1 Update



Diseño

- Escalada de dosis/3 ptes cohorte; dosis wx2x/3w
- Dosis cohorte 0.5 mgr/m²; incremento similar hasta 6^a cohorte
- Evaluación en cada dosis semanal
- Companion imaged by Folcepri®

Thoracic Oncology
Medical Oncology/Hematology

Resultados

- Primer estudio en ptes con conjugado folato-tubulysin
- Con niveles de dosis (0.5 mgr/m²-1 mgr/m²), días 1^o, 4^o, 8^o y 11^o/4w no se han observado SAEs, DLTs y/o AEs grado ≥3
- Actividad antitumoral en 2 ptes con diagnóstico de mesotelioma y adenocarcinoma de la unión GE
- Diseño de 2 nuevos programas: 1^o, 4^o y 8^o /3w y 1^o y 8^o/3w
- Reclutamiento actual a nivel de dosis DL3



UNIVERSITY of MARYLAND
SCHOOL OF MEDICINE

Sausville EA et al ESMO Congress 2014; 481P

RECEPTOR DE FOLATO COMO TARGET CELULAR PARA NSCLC: CONCLUSIONES

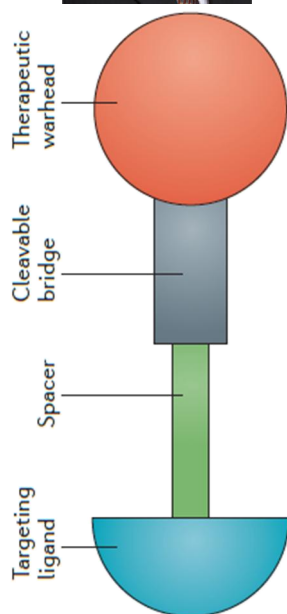
- FRA juega un papel relevante en carcinogénesis de NSCLC
- Se comporta como factor pronóstico y predictivo independiente.
- Actividad de fármacos anti FRA en modelos experimentales
- Estudios Fase I muestran perfiles de seguridad aceptables
- Resultados dispares en fases II de Farletuzumab y Vintafolide
- Dos fármacos en evaluación fase I-II (IMGN853 y EC1456)
- Companion Imagin Agent 99mTc-Etarfolatide rentable
- Se precisan estudios para determinar su valor en la clínica:
 - Epidemiología molecular de FRA
 - Estudios fase II-III en diferentes contextos clínicos



FR α 2.8 million receptors/cancer cell



The folate receptor as a rational therapeutic target for personalized cancer treatment



AGRADECIMIENTOS

- Comité Organizador de la V Jornada GIDO
- A la Dra Regina Gironés por su regalo con los datos clínicos de Farletuzumab
- A los Dres CP Leamon, A Thomas, C Cheng, PS Low
- Al staff de Endocyte Inc e Immunogen Inc (Jim Stec)
- A todos los investigadores en Folate Receptor

GRACIAS POR SU ATENCIÓN

“The recent availability of the crystal structures of FR and FR in complex with folates and antifolates forms a realistic basis for the rational design and implementation of novel FR-targeted drugs for the treatment of cancer” by Assaraf YG et al 2014

Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel