

**Navigieren Sie durch die Komplexität  
des Behandlungsweges von nicht-  
kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC):  
Ein Fokus auf Antikörper-  
Wirkstoff-Konjugaten**

# Haftungsausschluss

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt*
- *Die Billigung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Verwendungen durch touchIME wird durch die Erwähnung dieser Produkte oder Verwendungen in touchIME-Aktivitäten weder gemacht noch impliziert*
- *touchIME übernimmt keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen*

# Expertenpodium



**Prof. Jarushka Naidoo**

Beaumont RCSI Cancer Centre  
Dublin, Irland



**Dr. Rebecca Heist**

Massachusetts General Hospital  
Boston, Massachusetts, USA



**Dr. Antonio Passaro**

European Institute of Oncology  
Mailand, Italien



# Tagesordnung

**AWK: Eine neue therapeutische Klasse bei fortgeschrittenem NSCLC**

**AWK bei fortgeschrittenem NSCLC: Ein Blick auf ihre Wirkung und Wirksamkeit**

**AWK bei fortgeschrittenem NSCLC: Überlegungen zur sicheren und wirksamen Verabreichung**



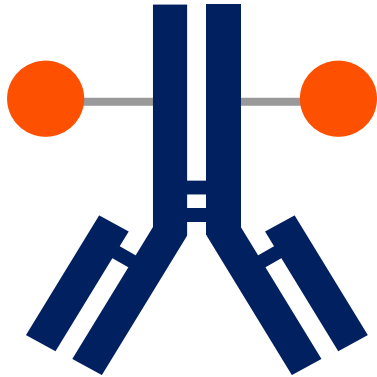
# Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (AWK): Eine neue therapeutische Klasse bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC)

**Prof. Jarushka Naidoo**

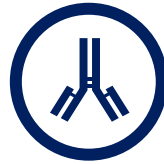
Beaumont RCSI Cancer Centre  
Dublin, Irland



# AWK-Struktur



## Hauptkomponenten:



Antikörper



Linker



Zytotoxischer  
Wirkstoff/Payload

## AWK unterscheiden sich durch:

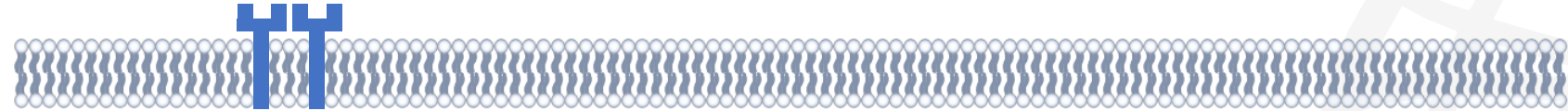
- Das Antigen, gegen das sie gerichtet sind
- Die Art der Payload
- Medikament-Antikörper-Verhältnis
- Die Biochemie/Struktur des Antikörpers und Linker
- AWK-Zellbindungs- und Internalisierungsraten

# AWK-Wirkmechanismus



1

AWK-Bindung  
an Zielantigen



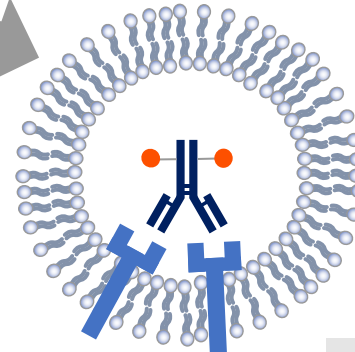
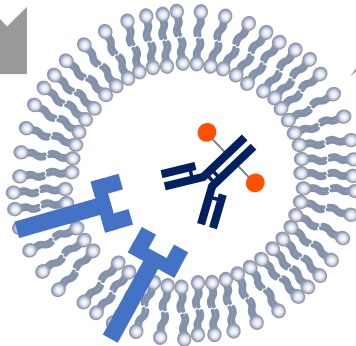
3

Lysosomaler Abbau



2

AWK-  
Internalisierung



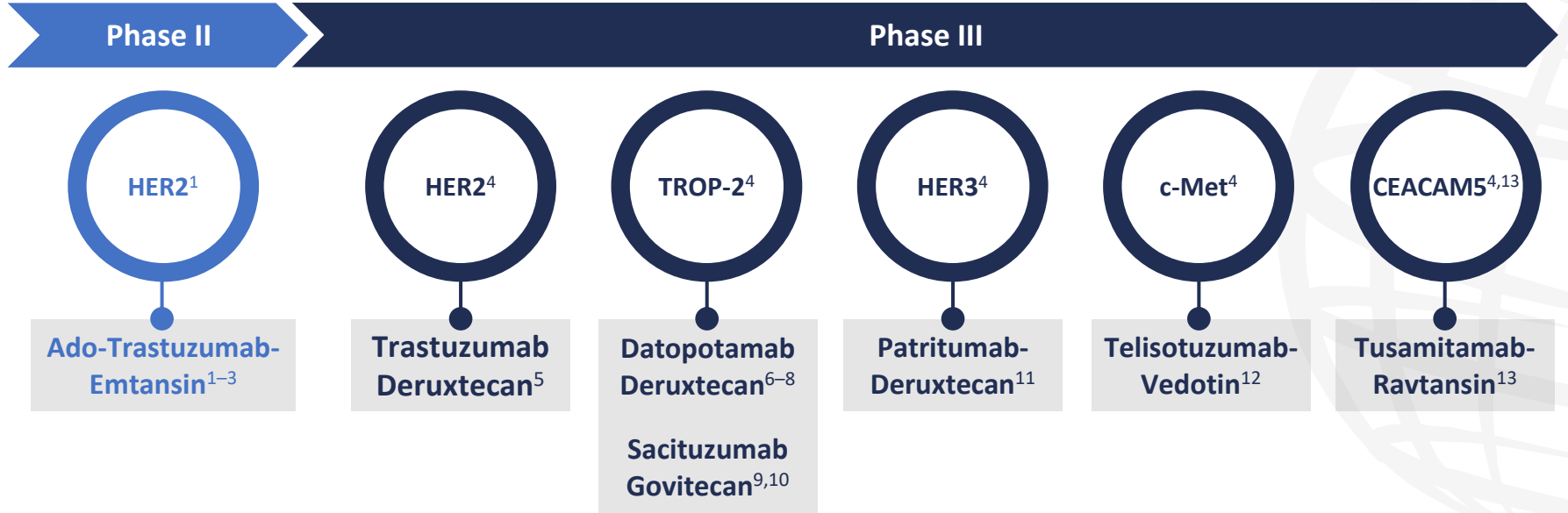
4

Freisetzung  
der Payload

ZYTOTOXISCHE  
WIRKUNG

Zuschauereffekt

# Die AWK in der Entwicklung zielen auf verschiedene Antigene ab



AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; CEACAM5, carcinoembryonales Antigen-verwandtes Zelladhäsionsmolekül 5; c-Met, c-mesenchymaler-epithelialer Übergangsfaktor; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HER3, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 3; TROP-2, Trophoblastenzell-Oberflächenantigen 2.

1. Hotta K, et al. *J Thorac Oncol.* 2018;13:273-9; 2. Peters S, et al. *Clin Cancer Res.* 2019;25:64-72; 3. Li BT, et al. *J Clin Oncol.* 2018;36:2532-7; 4. Desai A, et al. *Lung Cancer.* 2022;163:96-106; 5. ClinicalTrials.gov. NCT05048797; 6. ClinicalTrials.gov. NCT05215340; 7. ClinicalTrials.gov. NCT04656652; 8. ClinicalTrials.gov. NCT05555732; 9. ClinicalTrials.gov. NCT05609968; 10. ClinicalTrials.gov. NCT05089734; 11. ClinicalTrials.gov. NCT05338970; 12. ClinicalTrials.gov. NCT04928846; 13. ClinicalTrials.gov. NCT04154956.

Alle klinischen Studien können nach NCT-Nummer durchsucht werden. Verfügbar unter: <https://beta.clinicaltrials.gov/> (abgerufen am 14. Dezember 2022).



# Einsatz von Biomarker-Tests zur Unterstützung von Behandlungsentscheidungen



Einige AWK erfordern eine Vorauswahl durch Biomarker-Tests, während andere unabhängig von genetischen Mutationen oder Proteinexpressionsmustern verwendet werden können

## HER2

Ado-Trastuzumab  
-Emtansin (T-DM1)

Trastuzumab  
-Deruxtecan

**Auswahl:** Patienten mit *HER2*-Mutation-positivem inoperablem oder metastasiertem NSCLC<sup>1-4</sup>

- *HER2*-Mutationen liegen bei ~3 % der Patienten mit metastasierten oder rezidivierenden **Lungenadenokarzinomen vor**<sup>1,5</sup>
- In klinischen Studien wurden bei Patienten mit *HER2*-mutiertem NSCLC Ansprechraten von **50 %** (Ado-Trastuzumab-Emtansin) und **62 %** (Trastuzumab-Deruxtecan) festgestellt.<sup>6</sup>

## TROP-2

Sacituzumab-Govitecan

**Auswahl:** Keine empfohlen;<sup>7</sup> die Phase III-Studie EVOKE-01 wird keine Patienten auf der Grundlage von TROP-2 auswählen<sup>8</sup>

- Hohe TROP-2-Expression bei **75 %** der Patienten mit **Plattenepithelkarzinom** (nicht mit Mortalität assoziiert) und **64 %** der Patienten mit **Adenokarzinom der Lunge** (mit höherer Mortalität assoziiert)<sup>9</sup>
- Daten aus klinischen Studien zeigen Wirksamkeit **unabhängig** von einer Vorauswahl von Patienten mit hoher TROP-2-Expression<sup>10,11</sup>

AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; *HER2*, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; TROP-2, Trophoblastenzell-Oberflächenantigen 2.

1. Li BT, et al. *N Engl J Med*. 2022;386:241-51; 2. Li BT, et al. *J Clin Oncol*. 2018;36:2532-7; 3. National Comprehensive Cancer Network. 2022. Verfügbar unter:

[www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) (abgerufen am 21. Dezember 2022); 4. FDA. Trastuzumab-Deruxtecan Pl. Verfügbar unter:

[www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/761139s024lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761139s024lbl.pdf) (abgerufen am 13. Januar 2023); 5. Pillai RN, et al. *Cancer*. 2017;123:4099-105;

6. Riudavets M, et al. *ESMO Open*. 2021;6:100260; 7. Bardia A, et al. *Ann Oncol*. 2021;32:746-56; 8. Garassino MC, et al. *J Clin Oncol*. 2022;40(Suppl.):TPS9149; 9. Inamura K, et al. *Oncotarget*.

2017;8:28725-35; 10. Starodub AN, et al. *Clin Cancer Res*. 2015;21:3870-8; 11. Heist RS, et al. *J Clin Oncol*. 2017;35:2790-7.



# AWK bei fortgeschrittenem NSCLC: Ein Blick auf ihre Wirkung und Wirksamkeit

**Prof. Jarushka Naidoo**

Beaumont RCSI Cancer Centre  
Dublin, Irland



# Ansprechen auf AWK bei zuvor behandelten Patienten

AWK	Trastuzumab Deruxtecan <sup>1</sup>	Datopotamab Deruxtecan <sup>3</sup>	Sacituzumab -Govitecan <sup>5,6</sup>	Patritumab Deruxtecan <sup>8</sup>	Telisotuzumab-Vedotin <sup>11</sup>
Studie	DESTINY-Lung01 Phase II, NCT03505710	TROPION-PanTumor01 Phase I, NCT03401385	IMMU-132-01 Phase I/II, NCT01631552 <sup>5,6</sup>	U31402-A-U102 Phase I, NCT03260491	LUMINOSITY Phase II, NCT03539536
Patientenpopulation	Metastasiert/inoperabel <i>HER2</i> -mutierter oder <i>HER2</i> -überexprimierender NSCLC (N=91*)	Metastasierter, fortgeschrittener oder inoperabler NSCLC, nicht auf TROP-2-Expression selektiert (N=180)	Metastasierender NSCLC, der nicht auf TROP-2-Expression selektiert wurde (n=54) <sup>5,6</sup>	Lokal fortgeschrittene oder metastasierte <i>EGFR</i> -aktivierende Mutation NSCLC (N=57)	Lokal fortgeschrittener oder metastasierter NSCLC mit Überexpression von c-Met (N=136)
Wichtigste Wirksamkeitsergebnisse	<b>ORR: 55 %</b> (95 % KI, 44–65) <b>mDOR: 9,3 Monate</b> (95 % KI, 5,7–14,7) <b>mOS: 17,8 Monate</b> (95 % KI, 13,8–22,1)	<b>ORR:</b> 4 mg/kg: 24 % <b>6 mg/kg: 26 %</b> 8 mg/kg: 24 %	<b>ORR: 17 %<sup>5</sup></b> (95 % KI, 7,9–29,3) <b>MDOR: 6,0 Monate<sup>5</sup></b> (95 % KI, 2,5–21,0) <b>mOS: 7,3 Monate<sup>5</sup></b> (95 % KI, 5,6–14,6)	<b>ORR: 39 %</b> (95 % KI, 26,0–52,4) <b>mDOR: 6,9 Monate</b> (95 % KI, 3,1–NA) <b>mOS: NA</b> (95 % KI, 9,4–NA)	<b>ORR: 36,5 %</b> c-Met hoch: 52,2 % c-Met mittel: 24,1 %
Laufende Studien	Phase III <b>DESTINY-Lung04</b> NCT05048797 <sup>2</sup>	Studie zur Dosierungsbestimmung: <b>6 mg/kg Dosis für Phase III TROPION-Lung01<sup>3</sup></b> NCT04656652 <sup>4</sup>	Studie zur Dosenbestimmung: <b>10 mg/kg Dosis für Phase III EVOKE-01</b> NCT05089734 <sup>7</sup>	Phase II <b>HERTHENA-Lung01</b> NCT04619004 <sup>9</sup> Phase III <b>HERTHENA-Lung02</b> NCT05338970 <sup>10</sup>	Phase III NCT04928846 <sup>12</sup>

Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

\* Alle 91 Patienten hatten einen Tumor mit einer lokal nachgewiesenen *HER2*-Mutation.<sup>1</sup> †Patienten mit verschiedenen Tumortypen. Gesamtsicherheit Population N=495,<sup>5</sup> von denen 54 NSCLC hatten.<sup>5,6</sup>

AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; c-Met, c-mesenchymal-epitheliale Übergangsfaktor; *EGFR*, epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; *HER2*, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2;





KI, Konfidenzintervall; mDOR, mittlere Dauer des Ansprechens; mOS, mittleres Gesamtüberleben; NA, nicht auswertbar; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; ORR, objektive Ansprechrate;

TROP-2, Trophoblast Zelloberflächen-Antigen 2. 1. Li BT, et al. *N Engl J Med.* 2022;386:241–51; 2. ClinicalTrials.gov. NCT05048797; 3. Garon EB, et al. *J Thorac Oncol.* 2021;16(Suppl.):S892–3;

4. ClinicalTrials.gov. NCT04656652; 5. Bardia A, et al. *Ann Oncol.* 2021;32:746–56; 6. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–7; 7. Garassino MC, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl.):TPS9149; 8. Jänne PA, et al. *Cancer Discov.* 2022;12:74–89; 9. ClinicalTrials.gov. NCT04619004; 10. ClinicalTrials.gov. NCT05338970; 11. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl.):9016; 12. ClinicalTrials.gov. NCT04928846.

Alle klinischen Studien können nach NCT-Nummer durchsucht werden. Verfügbar unter: [www.clinicaltrials.gov/ct2/home](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home) (abgerufen am 4. Januar 2022).

# Studien zur AWK-Kombinationstherapie sind im Gange

<b>AWK</b>	 Trastuzumab Deruxtecan <sup>1</sup>	Datopotamab -Deruxtecan <sup>2,3</sup>	Datopotamab- Deruxtecan <sup>4</sup>	Datopotamab- Deruxtecan <sup>5</sup>	Sacituzumab- Govitecan <sup>6</sup>	Patritumab- Deruxtecan <sup>7</sup>
<b>Kombinierte Behandlung</b>	 + Durvalumab + ChT	+ Pembrolizumab ± Pt ChT	+ Pembrolizumab ± Pt ChT	+ Pembrolizumab	+ Pembrolizumab ± Pt ChT	+ Osimertinib
<b>Studie</b>	 DESTINY-Lung03 Phase Ib NCT04686305	TROPION-Lung02 Phase Ib NCT04526691	TROPION-Lung07 Phase III NCT05555732	TROPION-Lung08 Phase III NCT05215340	EVOKE-02 Phase II NCT05186974	NCT04676477 Phase I
<b>Veröffentlichte Ergebnisse</b>	 k. A. Studie läuft  Erwarteter Abschluss: Juli 2025	– ChT (n=38) <sup>2</sup> • ORR: 37 % • DCR: 84 %  + ChT (n=37) <sup>2</sup> • ORR: 41 % • DCR: 84 %	k. A. Studie läuft  Voraussichtliches primäres Abschlussdatum: August 2027	k. A. Studie läuft  Voraussichtliches primäres Abschlussdatum: Juni 2026	k. A. Studie läuft  Voraussichtliches primäres Abschlussdatum: Mai 2023	k. A. Studie läuft  Voraussichtliches primäres Abschlussdatum: Januar 2024

AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; ChT, Chemotherapie; DCR, Krankheitskontrollrate; k. A., nicht verfügbar; ORR, objektive Ansprechrare; Pt, platinbasiert.

1. ClinicalTrials.gov. NCT04686305; 2. Levy B, et al. Präsentiert auf: IASLC World Conference on Lung Cancer 2022, Wien, Österreich. 6–9. August 2022. Abstr MA13.07;

3. ClinicalTrials.gov. NCT04526691; 4. ClinicalTrials.gov. NCT05555732; 5. ClinicalTrials.gov. NCT05215340; 6. ClinicalTrials.gov. NCT05186974; 7. ClinicalTrials.gov. NCT04676477.

Alle klinischen Studien können nach NCT-Nummer durchsucht werden. Verfügbar unter: [www.clinicaltrials.gov/ct2/home](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home) (abgerufen am 15. Dezember 2022).

# AWK bei fortgeschrittenem NSCLC:

## Überlegungen zur sicheren und wirksamen Verabreichung

**Prof. Jarushka Naidoo**

Beaumont RCSI Cancer Centre  
Dublin, Irland



# Sicherheit von AWK bei zuvor behandelten Patienten

AWK	Trastuzumab Deruxtecan <sup>1</sup>	Datopotamab Deruxtecan <sup>2</sup>	Sacituzumab -Govitecan <sup>3,4</sup>	Patritumab Deruxtecan <sup>5</sup>	Telisotuzumab-Vedotin <sup>6</sup>
Studie	DESTINY-Lung01 Phase II, NCT03505710	TROPION-PanTumor01 Phase I, NCT03401385	IMMU-132-01 Phase I/II, NCT01631552 <sup>3,4</sup>	U31402-A-U102 Phase I, NCT03260491	LUMINOSITY Phase II, NCT03539536
Patientenpopulation	Metastatisch/inoperabel <i>HER2</i> -mutierter oder <i>HER2</i> -überexprimierender NSCLC (N=91*)	Metastasierter oder fortgeschrittener NSCLC, nicht auf TROP-2-Expression selektiert (N=180)	Metastasierender NSCLC, der nicht auf TROP-2- Expression selektiert wurde (n=54+) <sup>3,4</sup>	Lokal fortgeschritten oder metastasiert <i>EGFR</i> -aktivierender mutierter NSCLC (N=57)	Lokal fortgeschrittener oder metastasierter NSCLC mit Überexpression von c-Met (N=136)
Wichtige Sicherheits- ergebnisse	<p>≥1 medikamentenbedingte TEAE: <b>97 %</b></p> <p>≥1 medikamentenbedingte TEAE Grad ≥3: <b>46 %</b></p> <p>Medikamentenbedingte TEAE in Verbindung mit dem Absetzen des Medikaments: <b>25 %</b></p>	<p>≥1 Grad ≥3 TEAE jeglicher Ursache: <b>47 %</b></p> <p>TEAE in Verbindung mit dem Absetzen des Medikaments: <b>15 %</b></p> <p>Medikamentenbedingte ILD: <b>11 %</b></p>	<p><b>Häufigste Ereignisse beliebigen Grades<sup>4</sup></b></p> <p>Übelkeit: 80 % Diarrhö: 61 % Fatigue: 46 %</p> <p><b>Häufigste Grad ≥3 Ereignisse<sup>4</sup></b></p> <p>Neutropenie: 28 % Leukopenie: 9 % Pneumonie: 9 %</p>	<p>≥1 medikamentenbedingte TEAE: <b>96 %</b></p> <p>≥1 medikamentenbedingte TEAE Grad ≥3: <b>54 %</b></p> <p>Medikamentenbedingte TEAE in Verbindung mit dem Absetzen des Medikaments: <b>11 %</b></p>	<p><b>Häufigste Ereignisse beliebigen Grades</b></p> <p>PSN: 25 % Übelkeit: 22 % Hypoalbuminämie: 21 %</p> <p>Möglicherweise medikamentenbedingte Grad 5 UE: Plötzlicher Tod (n=1) Pneumonitis (n=1)</p>

Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

\* Alle 91 Patienten hatten einen Tumor mit einer lokal nachgewiesenen *HER2*-Mutation.<sup>1</sup> †Patienten mit verschiedenen Tumortypen. Gesamtsicherheit Population N=495,<sup>3</sup> von denen 54 NSCLC hatten.<sup>3,4</sup>  
AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; c-Met, c-mesenchymal-epithelialer Übergangsfaktor; *EGFR*, epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; *HER2*, humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; ILD, interstitielle Lungenerkrankung; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; PSN, periphere sensorische Neuropathie; TEAE, behandlungsbedingtes UE; TROP-2; Trophoblasten-Zelloberflächenantigen 2; UE, unerwünschtes Ereignis. 1. Li BT, et al. *N Engl J Med.* 2022;386:241–51; 2. Garon EB, et al. *J Thorac Oncol.* 2021;16(Suppl.):S892–3; 3. Bardia A, et al. *Ann Oncol.* 2021;32:746–56; 4. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–7; 5. Jänne PA, et al. *Cancer Discov.* 2022;12:74–89; 6. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl.):9016.

# Sicherheit von AWK bei zuvor behandelten Patienten

AWK	Trastuzumab Deruxtecan <sup>1</sup>	Datopotamab Deruxtecan <sup>2</sup>	Sacituzumab -Govitecan <sup>3</sup>	Patritumab Deruxtecan* <sup>4</sup>	Telisotuzumab- Vedotin <sup>5</sup>
Studie	DESTINY-Lung01	TROPION-PanTumor01	IMMU-132-01	U31402-A-U102	LUMINOSITY
Häufige UE	<b>Beliebiger Grad</b> Übelkeit: 73 % Fatigue: 53 % Alopezie: 46 %  <b>Grad 3</b> Neutropenie: 15 % Anämie: 10 % Übelkeit: 9 %	<b>Beliebiger Grad</b> Übelkeit: 52 % Stomatitis: 48 % Alopezie: 39 %  <b>Grad ≥3</b> Stomatitis: 2 % Übelkeit: 1 % Neutropenie: 1 %	<b>Beliebiger Grad</b> Übelkeit: 80 % Diarrhö: 61 % Fatigue: 46 %  <b>Grad ≥3</b> Neutropenie: 28 % Leukopenie: 9 % Pneumonie: 9 %	<b>Beliebiger Grad</b> Fatigue: 65 % Übelkeit: 60 % Thrombozytopenie: 53 %  <b>Grad ≥3</b> Thrombozytopenie: 30 % Neutropenie: 19 % Fatigue: 14 %	<b>Beliebiger Grad</b> PSN: 25 % Übelkeit: 22 % Hypoalbuminämie: 21 %  <b>Grad 5</b> Plötzlicher Tod: n=1 Pneumonitis: n=1
ILD	<b>Medikamentenbedingt:</b> 26 % (n=24) Grad 1: n=3 Grad 2: n=15 Grad 3: n=4 Grad 5: n=2	<b>Medikamentenbedingt:</b> 11 % (n=19) Grad 1: n=4 Grad 2: n=10 Grad 3: n=2 Grad 5: n=3	Nicht gemeldet	<b>Medikamentenbedingt:</b> 7 % (n=4) Grad 1: n=2 Grad 2: n=1 Grad 3: n=1	Nicht gemeldet

Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

\*Die Daten wurden für die Population präsentiert, die die empfohlene Dosis für die Erweiterung erhalten hat: 5,6 mg/kg einmal alle 3 Wochen (n=57).

AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; ILD, interstitielle Lungenerkrankung; PSN, periphere sensorische Neuropathie; UE, unerwünschtes Ereignis.

1. Li BT, et al. *N Engl J Med.* 2022;386:241–51; 2. Garon EB, et al. *J Thorac Oncol.* 2021;16(Suppl.):S892–3; 3. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–7;

4. Jänne PA, et al. *Cancer Discov.* 2022;12:74–89; 5. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl.):9016.

# Schlussfolgerungen



AWK ermöglichen die gezielte Verabreichung von hochwirksamen und breit angelegten zytotoxischen Wirkstoffen



Weitere Forschung ist erforderlich, um zu bestimmen, welcher Ansatz für jedes AWK anzuwenden ist: biomarkergesteuert oder unabhängig von Biomarkern



Vielversprechende Wirksamkeitsdaten aus laufenden Studien zu AWK als Monotherapie und AWK in Kombination mit anderen Wirkstoffen



Payload-Klassen-Effekt und allgemeine Toxizitäten wurden berichtet



**Ziel ist es, ein Gleichgewicht zwischen Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität herzustellen, um den Patienten zu helfen, länger und besser zu leben**