

Bewertung von Zweitlinienbehandlungsansätzen bei fortgeschrittenem NSCLC: Die Rolle von AWK



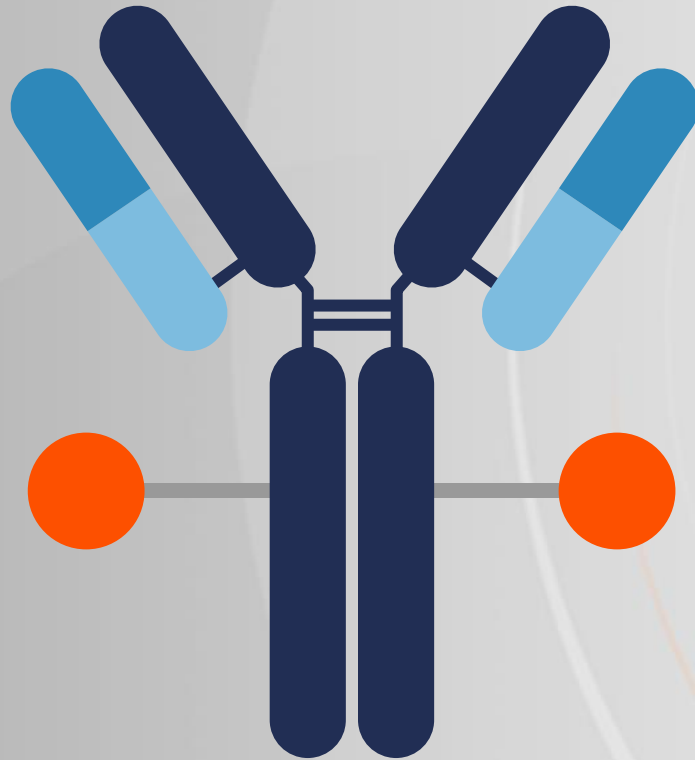
Dr. Rebecca Heist
Massachusetts General Hospital
Boston, MA, USA

Haftungsausschluss

- *Es kann vorkommen, dass nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von touchIME und USF Health beraten, um sicherzustellen, dass alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offengelegt werden*
- *Durch die Erwähnung dieser Produkte oder Verwendungen in Aktivitäten von touchIME und USF Health wird keine Billigung nicht genehmigter Produkte oder nicht genehmigter Verwendungen durch touchIME und USF Health vorgenommen oder impliziert*
- *touchIME und USF Health übernehmen keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen*

**AWK bei NSCLC:
Struktur mit Wirkmechanismus verbinden**

Schlüsselkomponenten von AWK



Antikörper

Hilft dabei, die konjugierte Payload an eine bestimmte Lokalisation der Erkrankung zu transportieren, indem auf ein tumorassoziiertes Antigen abgezielt wird

Linker

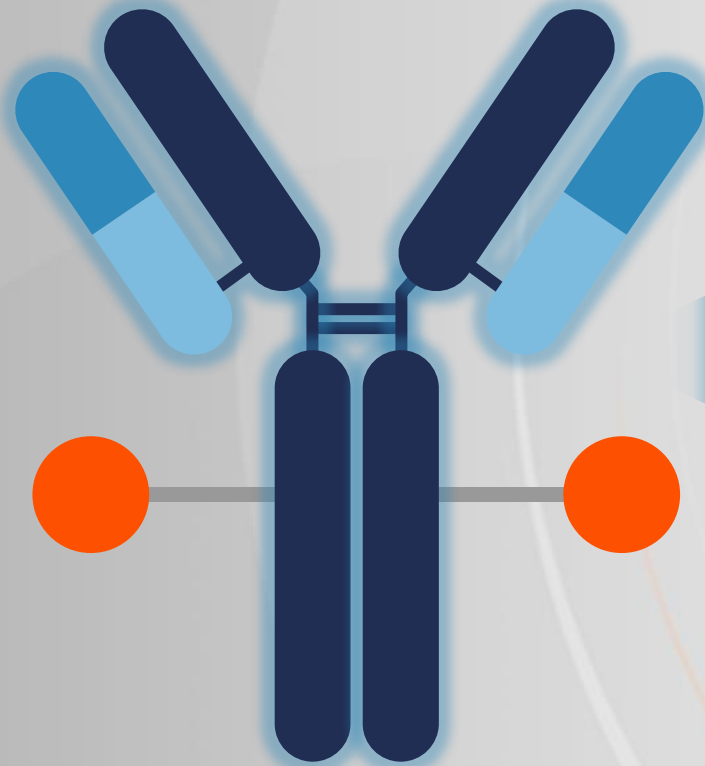
Brücke zwischen Antikörper und Payload und kontrolliert die Freisetzung der Payload innerhalb der Krebszellen

Zytotoxische Payload

Sprengkopf zur Zerstörung von Krebszellen

Antikörperauswahl

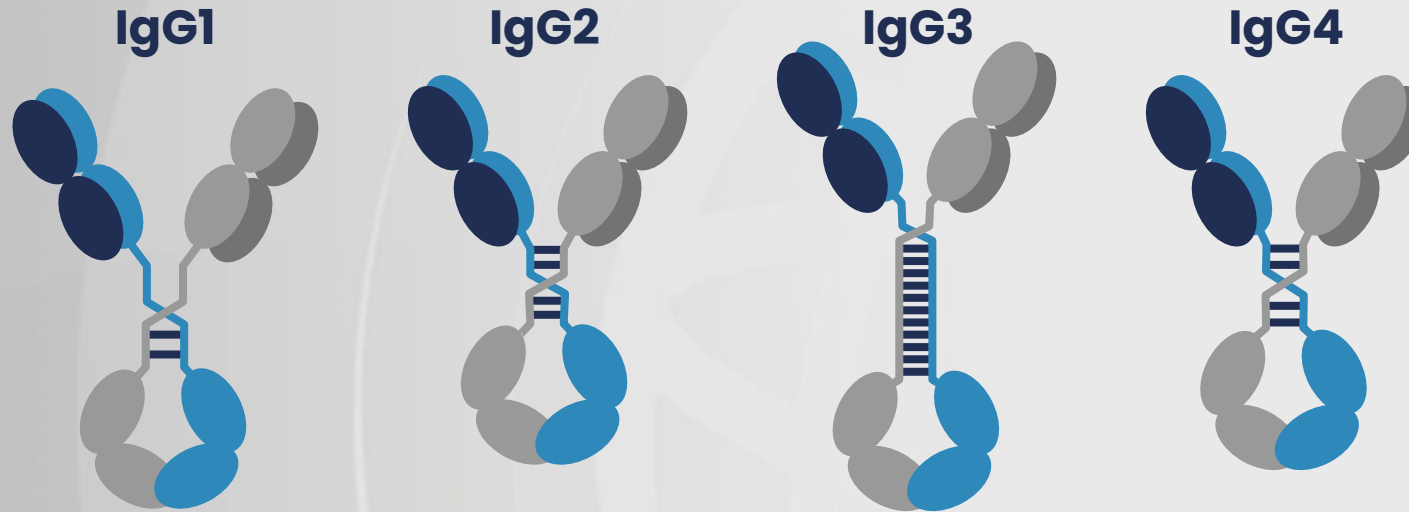
Eigenschaften des idealen Antikörpers für ein AWK



- Hohe Bindungsaffinität zum Zielantigen
- Geringe Immunogenität
- Schnelle Internalisierung
- Geringes molekulares Gewicht

Antikörperauswahl

Antikörperklassen



**Serum-
halbwertszeit**

21 Tage

21 Tage

7 Tage

21 Tage

CDC

++

+

+++

-

Fcγ-Avidität

+++

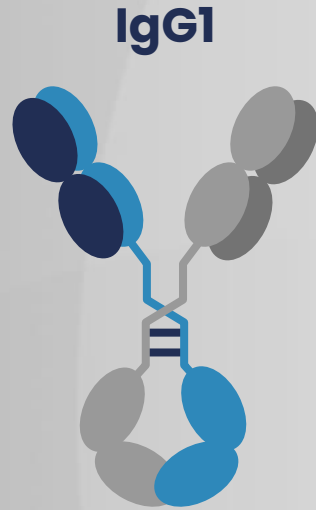
+

++++

++

Antikörperauswahl

Antikörperklassen



IgG1 ist aufgrund seiner Löslichkeit, langen Serumhalbwertszeit und Bindungsaffinität für Fc γ -Rezeptoren der am häufigsten verwendete Antikörper in der AWK-Entwicklung¹

Serum-
halbwertszeit **21 Tage**

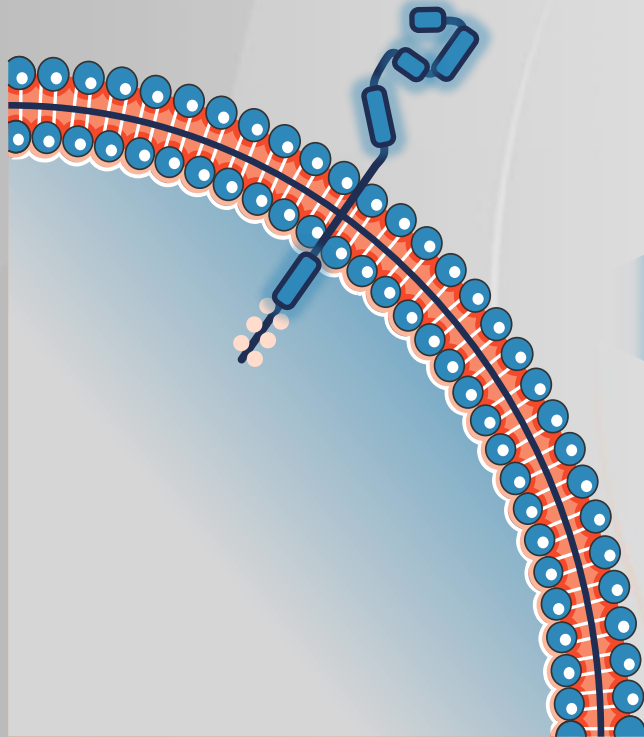
CDC **++**

Fc γ -Avidität **+++**

Die primären AWK in der Entwicklung für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC **basieren auf der IgG1-Architektur**¹⁻³

Auswahl des Antigenziels

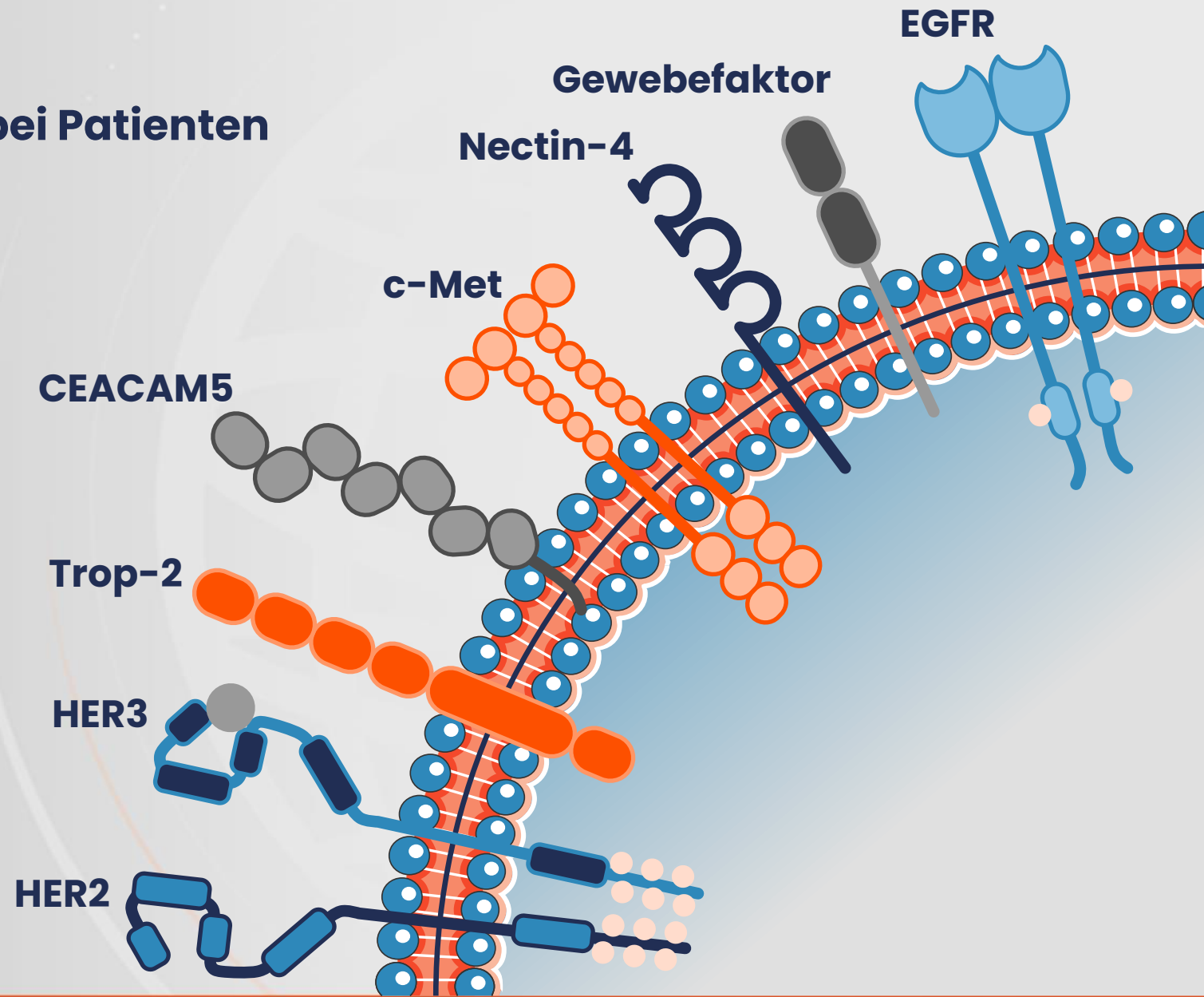
Eigenschaften des idealen Antigenziels für ein AWK



- Im Vergleich zu gesunden Zellen auf der Oberfläche von Krebszellen überexprimiert
- Nach außen gerichtete Bindungsstelle
- Nicht im systemischen Kreislauf vorhanden
- Potenz, gebundenes AWK zu internalisieren

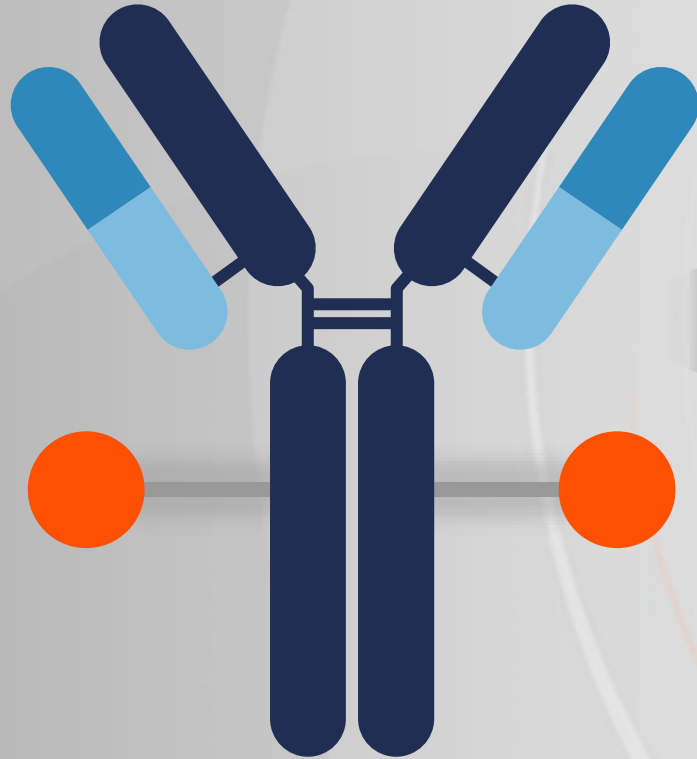
Auswahl des Antigenziels

Aktuelle Antigenziele für AWK, die bei Patienten mit NSCLC¹⁻³ verwendet werden



Linkermoleküle

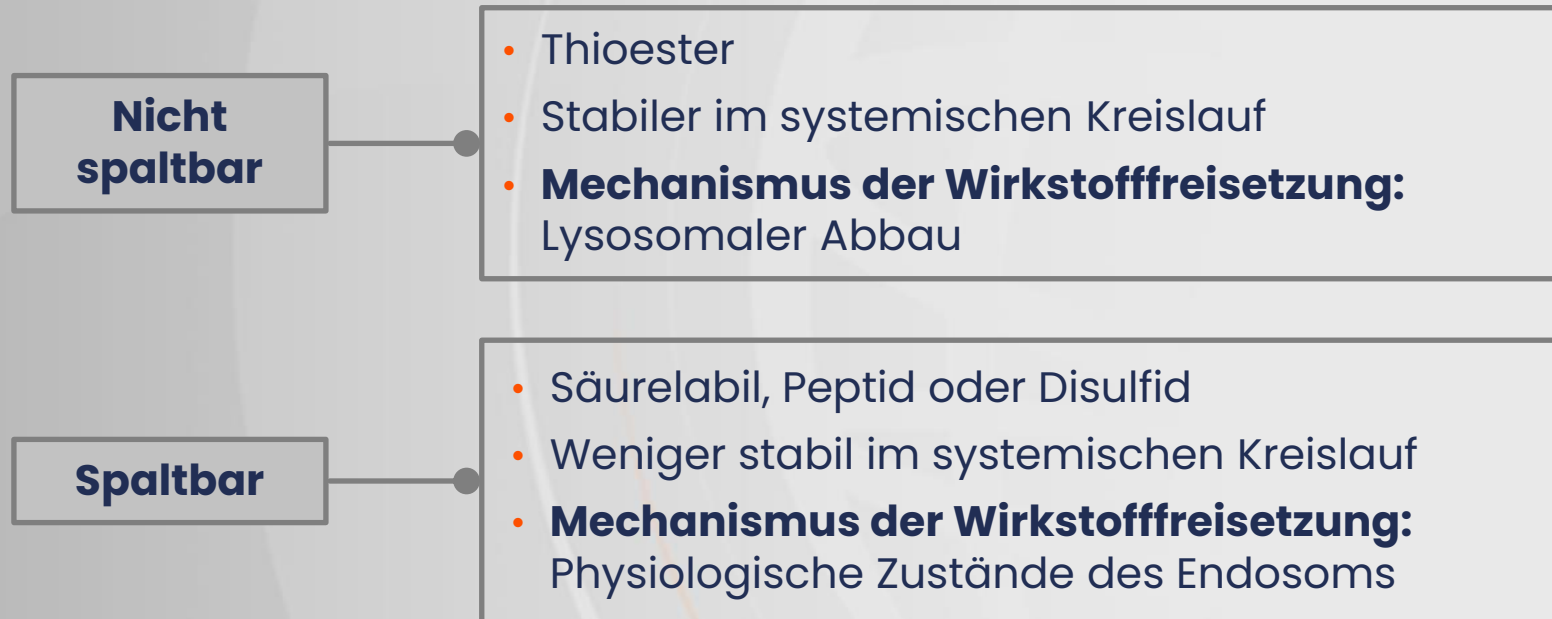
Eigenschaften des idealen Linkers für ein AWK



- Verhindert die Aggregation von AWK
- Verhindert eine vorzeitige Freisetzung der Payload in den systemischen Kreislauf

Linkermoleküle

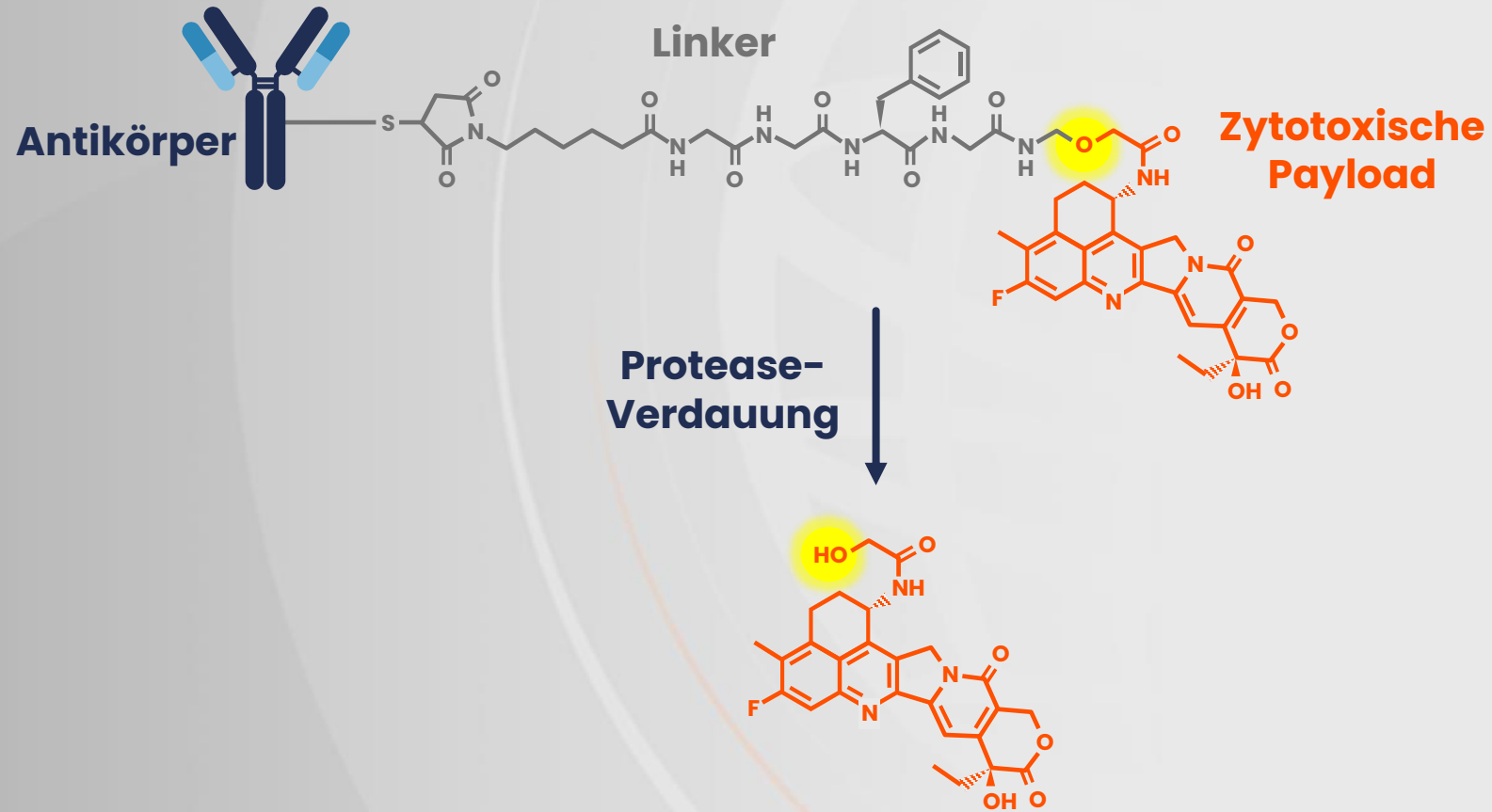
Linkermoleküle Hauptunterschiede bei der Linkerspaltung



Linkermoleküle

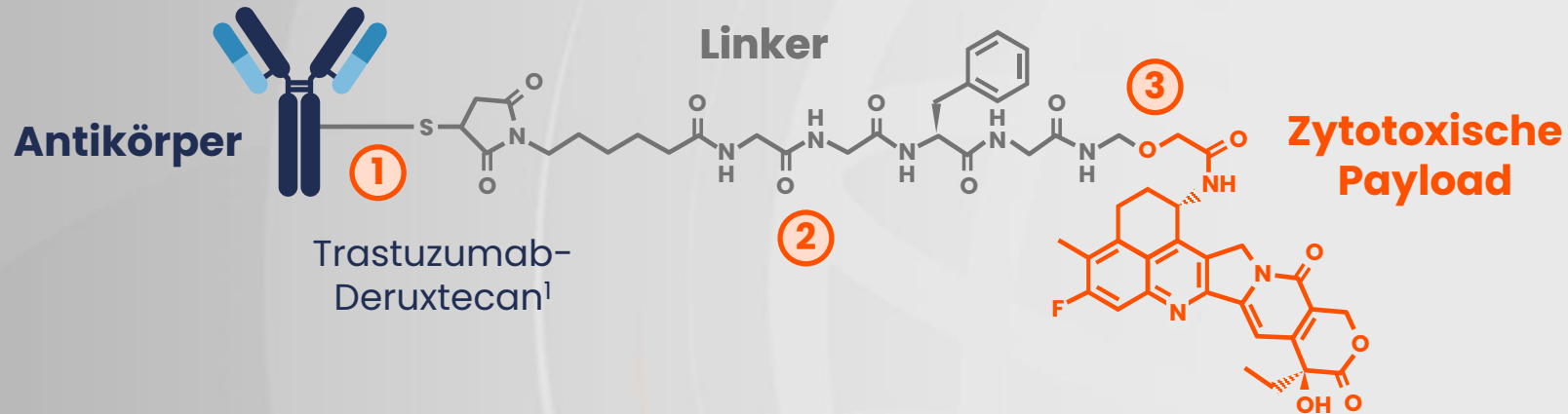
Trastuzumab-Deruxtecan:

Beispiel für einen spaltbaren Peptidlinker



Linkermoleküle

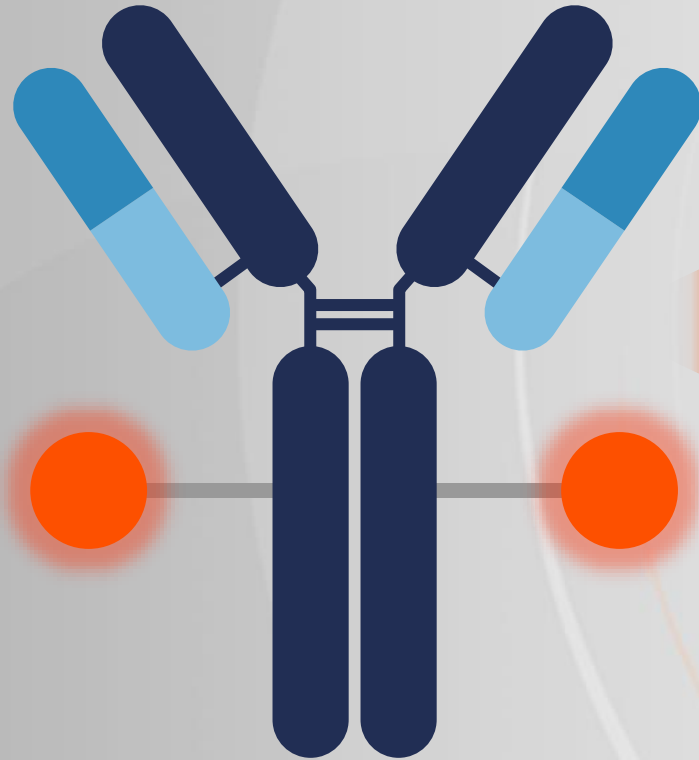
Hauptfaktoren, die die Stabilität der Payloadfreisetzung beeinflussen



- 1 Chemie der Konjugationsstelle²
- 2 Linkerlänge²
- 3 Sterische Hinderung an der Spaltungsstelle²

Zytotoxische Payload

Eigenschaften der idealen Payload für ein AWK



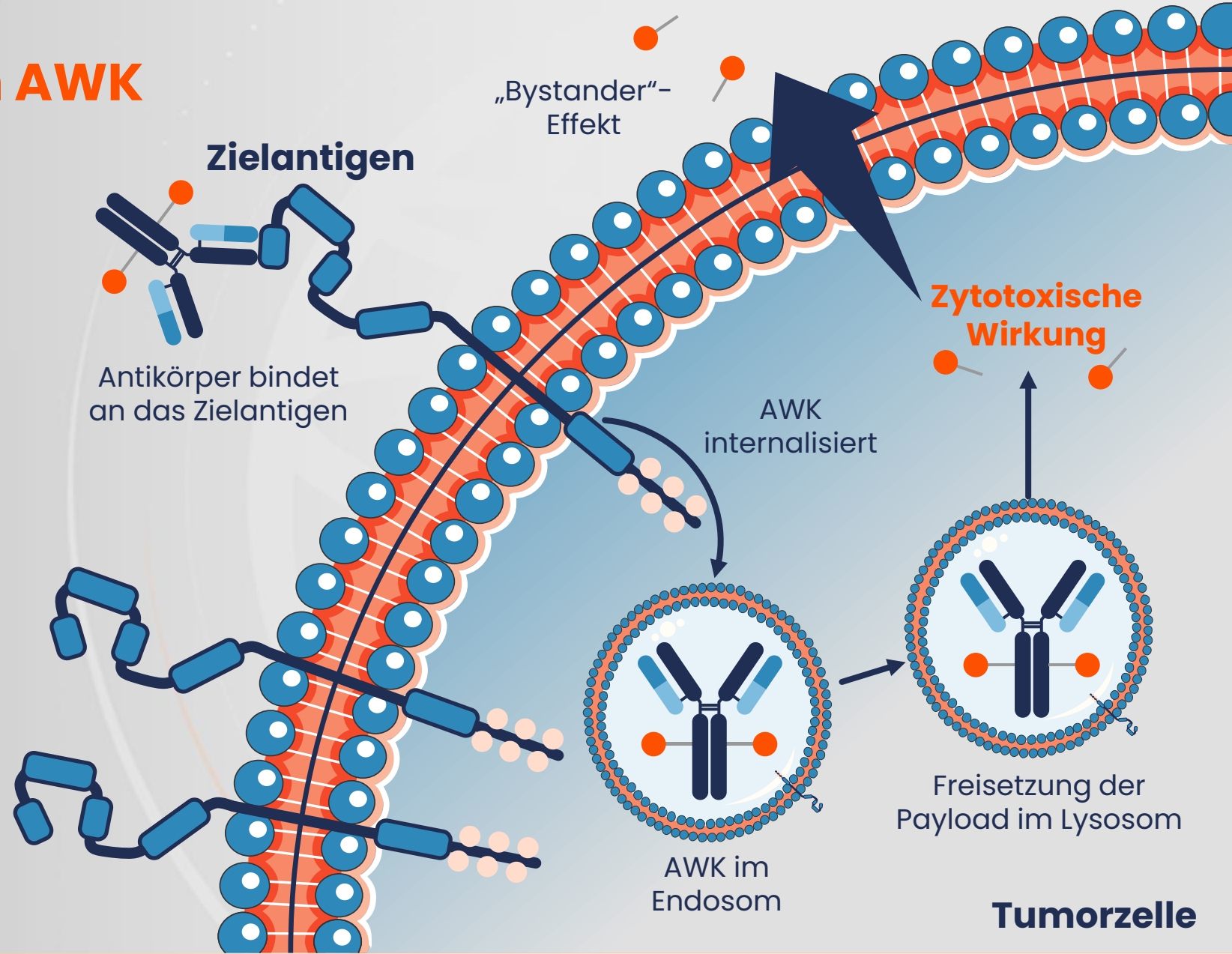
- Wirksam¹
- Stabil im systemischen Kreislauf¹
- Hohe Löslichkeit¹
- Geringe Immunogenität²
- Geringes Molekulargewicht²
- Funktionsgruppe für Konjugation und Membranpermeabilität¹

Zytotoxische Payload

Aktuelle zytotoxische Payloads, die in AWK für NSCLC verwendet wird

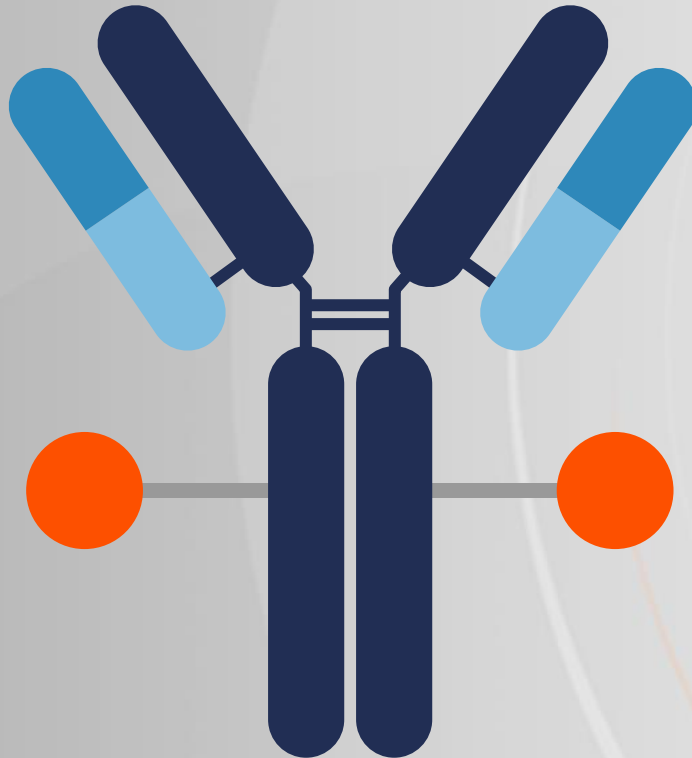
Emtansin	● Mikrotubuli-Inhibitor, DMI ¹
Ravtansin	● Mikrotubuli-Inhibitor, DM4 ²
Vedotin	● Mikrotubuli-Inhibitor, MMAE ¹
Deruxtecan	● Topoisomerase-I-Inhibitor ¹
Govitecan	● Topoisomerase-I-Inhibitor, SN-38 ¹

Wirkmechanismus von AWK



Verknüpfung der AWK-Struktur mit Wirksamkeit und Toxizität

Faktoren, die mit dem Antikörper, der zytotoxischen Payload und den Linkerkomponenten verbunden sind



Überlegungen zur Wirksamkeit

- ✓ Kann direkte und indirekte Antitumoraktivität besitzen¹
- ✓ Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis¹
- ✓ Bystander-Effekt^{1,2}

Sicherheitsaspekte

- ✗ Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis¹
- ✗ Bystander-Effekt^{1,2}
- ✗ Vorzeitige Freisetzung der Payload im systemischen Kreislauf³
- ✗ Unzureichende Linkerstabilität³

Begründung für den Einsatz von AWK bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC

Systemische Therapien

Die Vorteile von ChT sind auf einen engen therapeutischen Index beschränkt¹

ChT ist nicht selektiv, was zu systemischer Toxizität führen kann¹

Die Blut-Hirn-Schranke kann die intrakranielle Wirkstoffabgabe einschränken³

ChT, gezielte Therapien und Immuntherapie ist mit erworbener Resistenz verbunden¹

AWK

Die antigenunabhängige Aufnahme der zytotoxischen Payload in antigennegativen Zellen ist begrenzt, was zu einem **breiteren therapeutischen Index** beiträgt²

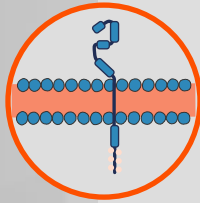
AWK kombinieren die Spezifität monoklonaler Antikörper mit der Zytotoxizität von ChT, um **Payloads direkt an Krebszellen zu liefern**¹

Der bei einigen AWK beobachtete „Bystander“-Effekt **kann die antiproliferative Aktivität „hinter“ der Blut-Hirn-Schranke fördern**³

AWK können **Patienten mit erworbener Resistenz gegen die Erstlinientherapie einen therapeutischen Nutzen bieten**¹

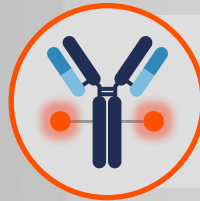
Resistenzmechanismen gegen AWK

Es wurden verschiedene Mechanismen beschrieben



Bezogen auf Antigen¹

- Reduzierte Antigenexpression
- Verkürzte Formen der Antigen-Ektodomäne
- Tumorheterogenität



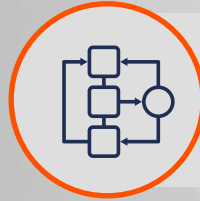
Bezogen auf Payload

- Erhöhte Expression von Medikamenten-Effluxpumpen¹
- Mutation im Payload-Ziel^{1,2}



Bezogen auf Wirkmechanismus¹

- Beeinträchtigte AWK-Internalisierung
- Beeinträchtigte lysosomale Funktion



Aktivierung von Signalwegen¹

- PI3K/Akt/mTOR-Aktivierung
- Wnt/ β -Catenin-Aktivierung

Aktueller Status von AWK bei fortgeschrittenem NSCLC¹

AWK	Zielantigen	Antikörper	Linker	Payload	DAR
Ado-Trastuzumab-Emtansin	HER2	Trastuzumab	Nicht spaltbar	Emtansin	3,5
Trastuzumab-Deruxtecan*				Deruxtecan	8
Patritumab-Deruxtecan	HER3	Patritumab	Spaltbar	Deruxtecan	8
Sacituzumab-Govitecan	Trop-2	Sacituzumab		SN-38	7,6
Datopotamab-Deruxtecan		Datopotamab		Deruxtecan	4
Telisotuzumab-Vedotin	c-Met	ABT-700		MMAE	3,1
Tusamitamab-Ravantansin	CEACAM5	Anti-CEACAM5	-	DM4	-

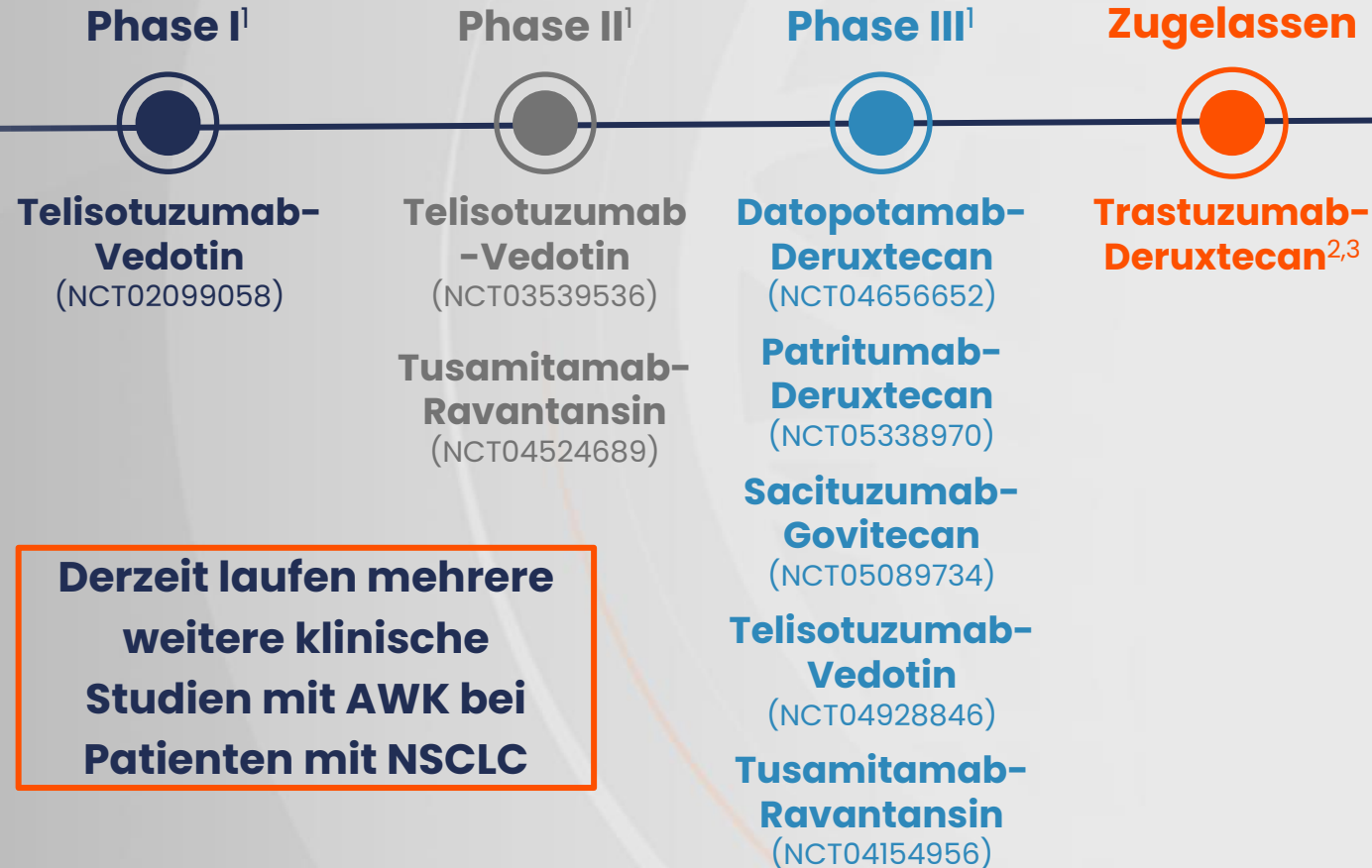
*FDA-Zulassung im August 2022 für die Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablem oder metastasiertem NSCLC, deren Tumore aktivierende *HER2-Mutationen* aufweisen und die zuvor eine systemische Therapie erhalten haben.^{2,3}

EMA-Zulassung im Oktober 2023 für die Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumore eine aktivierende *HER2-Mutation* aufweisen und die nach einer platinbasierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.^{4,5}

AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; CEACAM5, carcinoembryonales antigenbezogenes Zelladhäsionsmolekül 5; c-Met, mesenchymal-epithelialer Übergangsfaktor; DAR, Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis; DM4, N₂-(4-Mercapto-4-Methyl-1-Oxopentyl)-Maytansin; EMA, Europäische Arzneimittelagentur; FDA, US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelüberwachungsbehörde; HER2/3, menschlicher epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2/3; MMAE, Monomethylauristatin E; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; SN-38, (4S)-4,11-Diethyl-4,9-Dihydroxy-1,4-Dihydro-3H,14H-Pyrano[3',4':6,7]Indolizino[1,2-b]Quinolin-3,14-Dion; Trop-2, Trophoblasten-Zelloberflächenantigen 2. 1. Abuhelwa Z, et al. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102393; 2. FDA. Trastuzumab deruxtecan PI. Verfügbar unter: <https://bit.ly/3sRTJht> (abgerufen am 10. November 2023); 3. FDA. 2022. Verfügbar unter: <https://bit.ly/3uBQ08d> (abgerufen am 29. November 2023); 4. EMA Trastuzumab-Deruxtecan SmPC. Verfügbar unter: <https://bit.ly/46C9J4Q> (abgerufen am 30. November 2023); 5. EMA. 2023. Verfügbar unter: <https://bit.ly/3sNPVHH> (abgerufen am 30. November 2023).

Pipeline für AWK bei fortgeschrittenem NSCLC

Laufende Studien mit Teilnehmern, deren Erkrankung während oder nach der vorherigen systemischen Behandlung fortschreitet



AWK: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; NSCLC: nicht-kleinzelliger Lungenkrebs.

1. ClinicalTrials.gov. Verfügbar unter: <https://beta.clinicaltrials.gov/>; Alle klinischen Studien nach NCT-Nummer durchsuchbar (abgerufen am 7. Dezember 2023). 2. FDA. Trastuzumab-Deruxtecan PI. Verfügbar unter: <https://bit.ly/3sRTJht> (abgerufen am 10. November 2023); 2. EMA. Trastuzumab-Deruxtecan SmPC. Verfügbar unter: <https://bit.ly/46C9J4Q> (abgerufen am 30. November 2023).

Zusammenfassung

**AWK bestehen aus drei Schlüsselkomponenten:
Einem Antikörper, einer zytotoxischen Payload und einem Linkermolekül¹**

**AWK zielen auf Antigene ab, die auf Krebszellen im
Vergleich zu gesunden Zellen exprimiert werden¹**

**Jede Komponente eines AWK kann modifiziert werden, um den
therapeutischen Nutzen zu optimieren¹**

**Ein AWK, Trastuzumab–Deruxtecan, wurde für die Anwendung bei
Patienten mit vorbehandeltem NSCLC mit *HER2-Mutationen* zugelassen^{2,3}
und viele weitere befinden sich in der klinischen Entwicklung⁴**

1. Samantasinghar A, et al. *Biomed Pharmacother.* 2023;161:114408; 2. FDA. Trastuzumab–Deruxtecan PI. Verfügbar unter: <https://bit.ly/3sRTJht> (abgerufen am 10. November 2023);
3. EMA. Trastuzumab–Deruxtecan SmPC. Verfügbar unter: <https://bit.ly/46C9J4Q> (abgerufen am 30. November 2023); 4. Coleman N, et al. *NPJ Precis Oncol.* 2023;7:5.

**AWK im Zweitlinienbereich:
Untersuchung der neuesten Daten aus
klinischen Studien**

Aktuelle Daten zu Trastuzumab-Deruxtecan

DESTINY-Lung01

Phase II



N=91

- Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem inoperablem oder metastasiertem nicht-plattenepitheliale NSCLC
- HER2-Überexpression oder *HER2*-mutierter NSCLC.
- Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen sind geeignet
- ECOG PS: 0 oder 1



i. v. Trastuzumab-Deruxtecan 6,4 mg/kg alle 3 Wochen



Primärer Endpunkt: Bestätigte ORR
55 % (95 % CI 44–65 %)

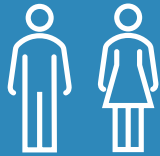


Die **häufigsten arzneimittelbedingten UE jeglichen Grades:**
Übelkeit (73 %), Müdigkeit (53 %), Alopezie (46 %).
Arzneimittelbedingte ILD
26 %

Aktuelle Daten zu Trastuzumab-Deruxtecan

DESTINY-Lung02

Phase II



N=152

- Erwachsene mit *HER2*-mutiertem, inoperablem, metastasiertem NSCLC
- Erhielten ≥ 1 vorherige Pt-ChT
- Patienten mit stabilen, asymptomatischen Hirnmetastasen sind geeignet
- ECOG PS: 0 oder 1



i. v. Trastuzumab-Deruxtecan 5,4 mg/kg (n=102) oder 6,4 mg/kg (n=50) alle 3 Wochen



Primärer Endpunkt: Bestätigte ORR
5,4 mg/kg: 49 % (95 % CI 39–59 %)
6,4 mg/kg: 56 % (95 % CI 41–70 %)



Grad ≥ 3 TAUE
 5,4 mg/kg: **39 %** 6,4 mg/kg: **58 %**

Arzneimittelbedingte ILD
 5,4 mg/kg: **13 %** 6,4 mg/kg: **28 %**

Neueste Daten zu Trastuzumab-Deruxtecan Gepoolte

Gepoolte Analyse von DESTINY-Lung01 und DESTINY-Lung02: Intrakranielle Aktivität



- Post-hoc-Analyse gepoolter Daten aus der DESTINY-Lung01- und DESTINY-Lung02-Population
- Patienten mit gegenüber ohne BM

DESTINY-Lung02 (5,4 mg/kg)

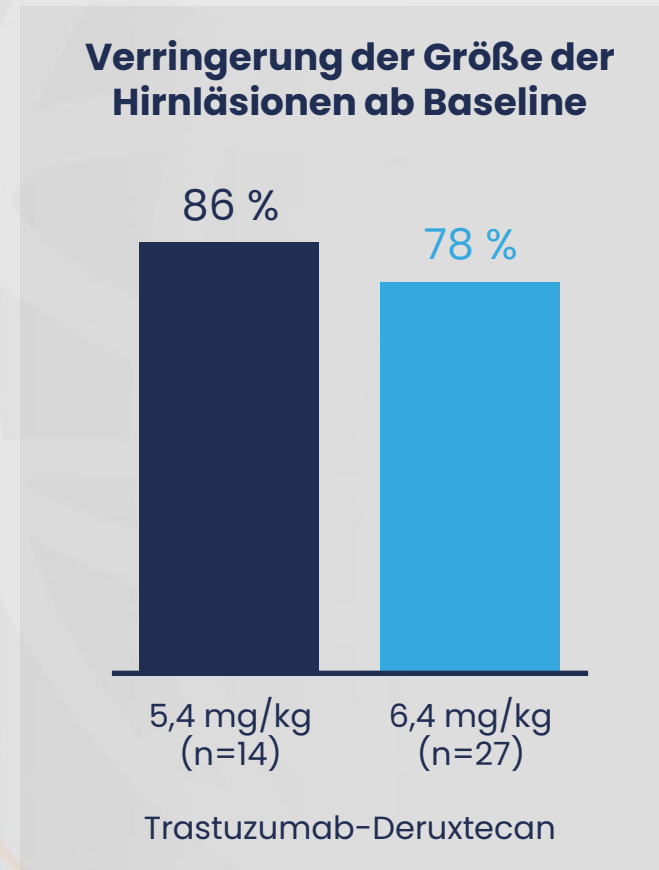
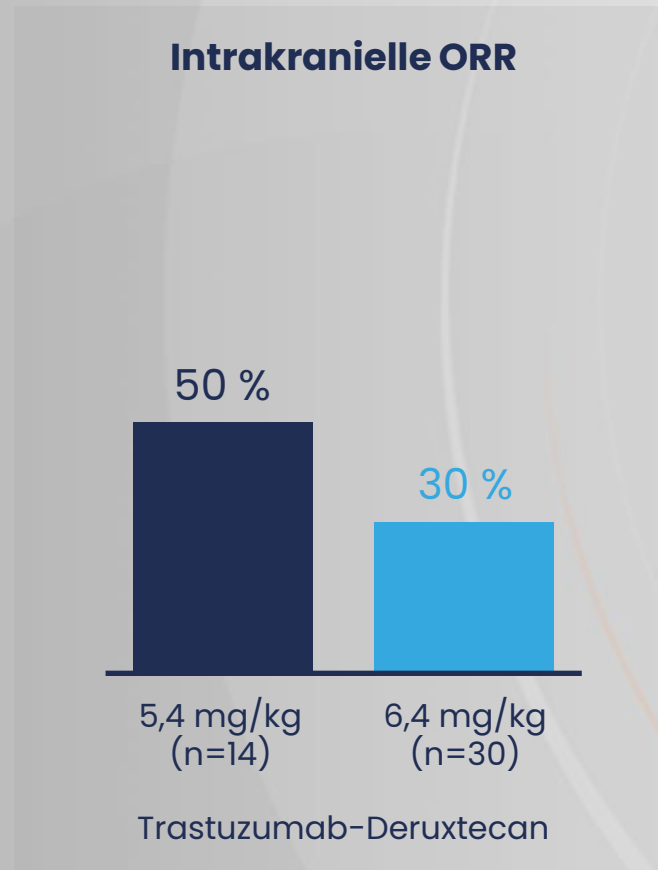
Mit BM: n=32
Ohne BM: n=70

DESTINY-Lung01 / DESTINY-Lung02
gepoolt (6,4 mg/kg)

Mit BM: n=54
Ohne BM: n=87

Neueste Daten für Trastuzumab-Deruxtecan

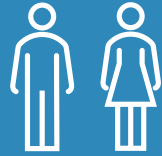
Gepoolte Analyse von DESTINY-Lung01 und DESTINY-Lung02: Patienten mit messbaren BM bei Baseline



Neueste Daten zu Datopotamab-Deruxtecan

TROPION-PanTumor01: Dosiseskulation und -erweiterung

Phase I



N=180

- Erwachsene mit rezidiviertem/fortgeschrittenem, inoperablem, fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC mit Standardbehandlung
- Es ist kein Mindest-Trop-2-Expressionsniveau erforderlich
- Patienten mit klinisch inaktiven Hirnmetastasen sind geeignet*
- ECOG PS: 0 oder 1



i. v. Datopotamab-Deruxtecan 4 mg/kg (n=50), 6 mg/kg (n=50) oder 8 mg/kg (n=80) alle 3 Wochen



Primärer Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit, Bestimmung der maximal verträglichen Dosis, empfohlene Dosis zur Erweiterung, TAUE

- Maximal verträgliche Dosis 8 mg/kg alle 3 Wochen
- Dosis von **6 mg/kg** zur Entwicklung ausgewählt

*Wenn die Ganzhirnstrahlentherapie zum Zeitpunkt der Aufnahme ≥ 2 Wochen zurückliegt.

ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; i. v., intravenös; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; TAUE, therapieassoziiertes unerwünschtes Ereignis;

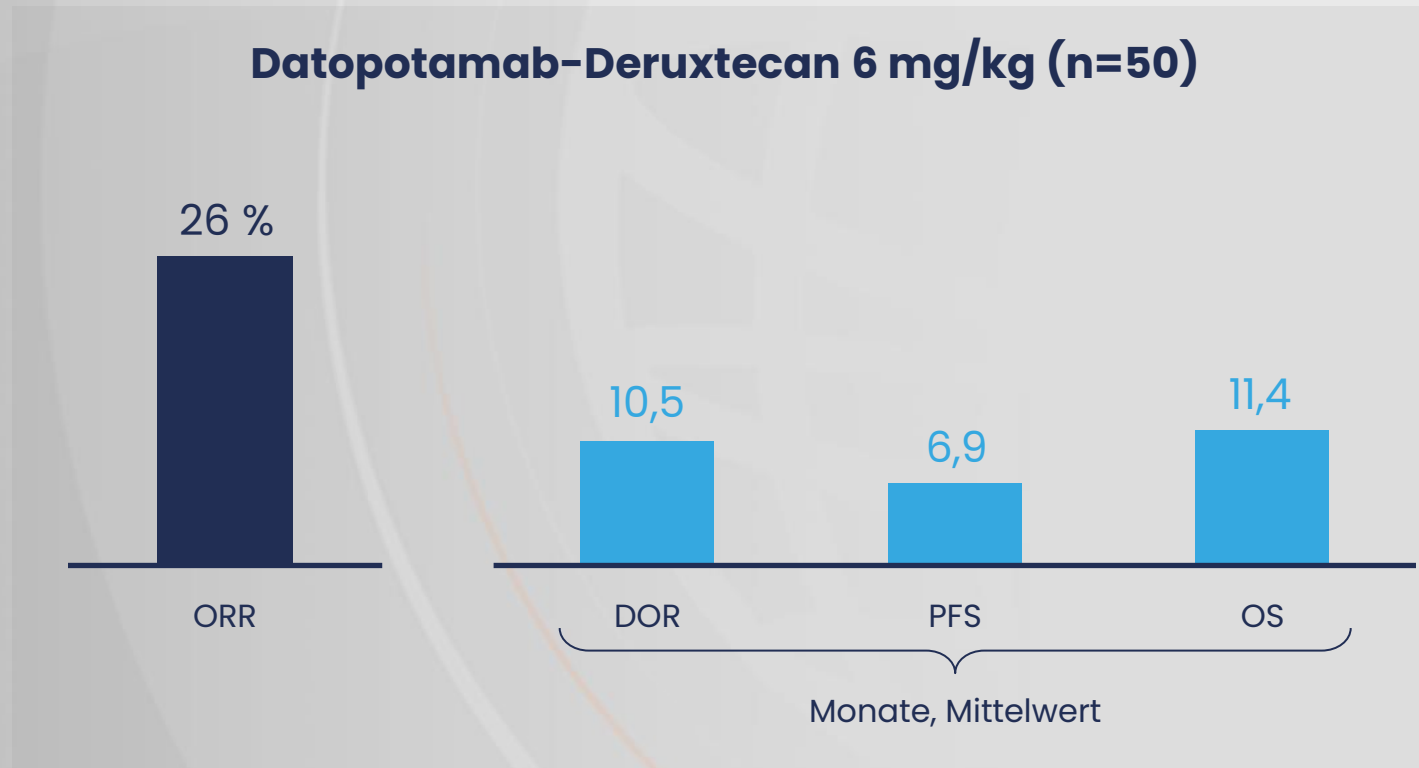
Trop-2, Trophoblasten-Zelloberflächenantigen 2.

Shimizu T, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4678-87.

Neueste Daten zu Datopotamab-Deruxtecan

TROPION-PanTumor01: Dosiseskulation und -erweiterung

Phase I



Aktuelle Daten zu Datopotamab-Deruxtecan

TROPION-Lung05

Phase II



57 % hatten
EGFR-Mutationen



N=137

- Erwachsene mit fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC
- Progression bei oder nach ≥ 1 Kinaseinhibitor und ≥ 1 Pt-ChT-Linie
- Umsetzbare genomische Veränderungen
- ECOG PS: 0 oder 1



i. v. Datopotamab-Deruxtecan 6 mg/kg alle 21 Tage



Primärer Endpunkt: Bestätigte ORR

36 % (95 % CI 28–44 %)

Bestätigte ORR bei Patienten mit *EGFR*-Mutation

44 %



Die häufigsten TAUE der Klasse ≥ 3

Stomatitis (10 %), Anämie (6 %), \uparrow Amylase (6 %)

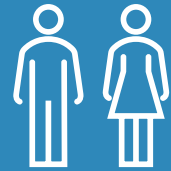
Arneimittelbedingte ILD

Grad 1 oder 2: **3 %** Grad ≥ 3 : **1 %**

Neueste Daten zu Datopotamab-Deruxtecan

TROPION-Lung01

Phase III



N=590

- Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem (Stadium IIIB, IIIC oder IV) NSCLC^{1,2}
- Ohne nachweisbare genomische Veränderungen: 1 oder 2 vorherige Linien einschließlich Pt-ChT und PD-(L)^{1,2}
- Mit nachweisbaren genomischen Veränderungen: 1 oder 2 vorherige gezielte Therapien + Pt-ChT und ≤ 1 PD-(L)1-Inhibitor²
- ECOG PS: 0 oder 1²
- Patienten mit asymptomatischen und stabilen/behandelten Hirnmetastasen sind geeignet¹

Randomisiert 1:1¹

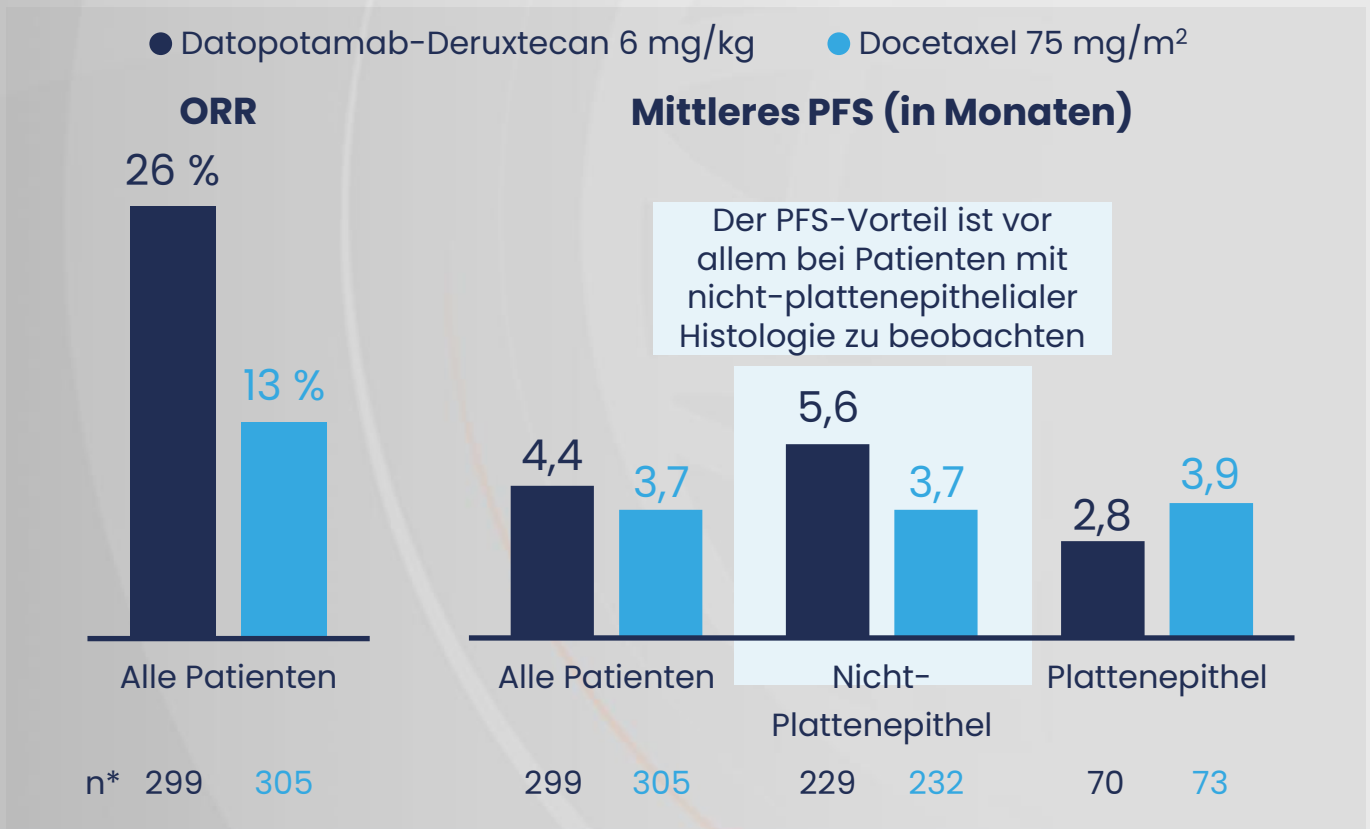
i. v. **Datopotamab-Deruxtecan** 6 mg/kg
alle 3 Wochen
(n=299)^{1,2}

i. v. **Docetaxel** 75 mg/m²
alle 3 Wochen
(n=305)^{1,2}

Neueste Daten zu Datopotamab-Deruxtecan

TROPION-Lung01: Daten zur Wirksamkeit

Phase III

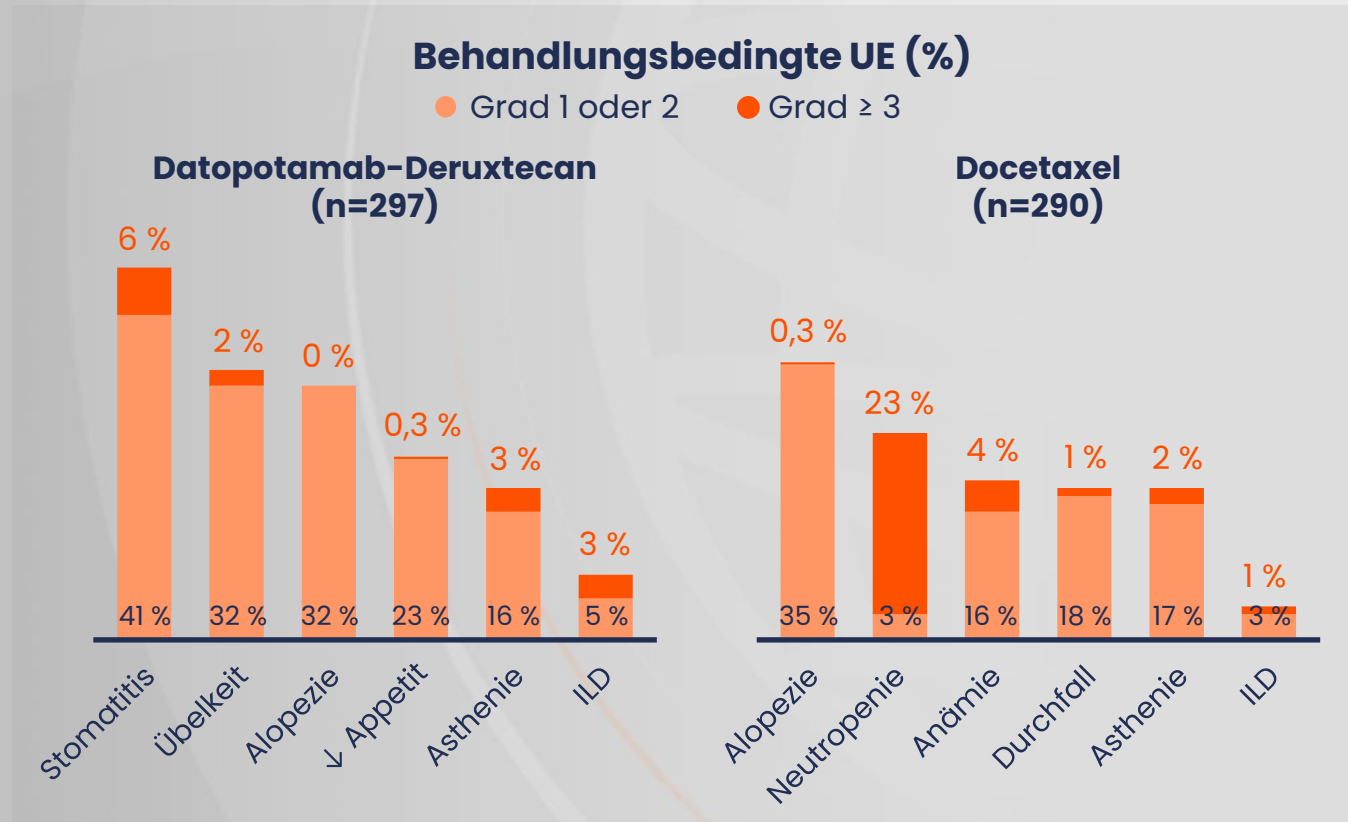


*Die Daten repräsentieren die Gesamtzahl der Patienten in jeder Kohorte.
ORR, objektive Ansprechrate; PFS, progressionsfreies Überleben; Trop-2, Trophoblasten-Zelloberflächenantigen 2.
Ahn MJ, et al. Präsentiert auf dem ESMO-Kongress 2023, Madrid, Spanien. 20. bis 24. Oktober 2023. Präsentation LBA12.

Neueste Daten zu Datopotamab-Deruxtecan

TROPION-Lung01: Daten zur Sicherheit

Phase III



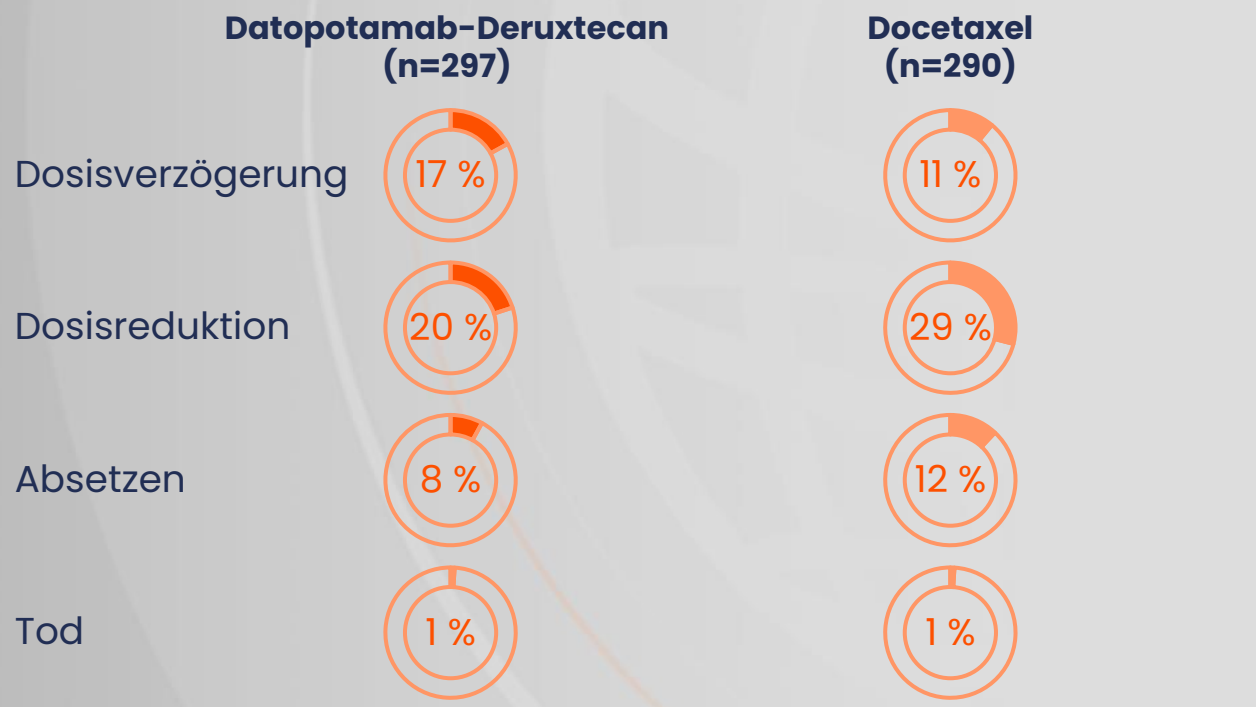
Neueste Daten zu Datopotamab-Deruxtecan

TROPION-Lung01: Daten zur Sicherheit

Phase III



Behandlungsbedingte UE im Zusammenhang mit:



Trop-2, Trophoblasten-Zelloberflächenantigen2; UE, unerwünschtes Ereignis.
Ahn MJ, et al. Präsentiert auf dem ESMO-Kongress 2023, Madrid, Spanien. 20. bis 24. Oktober 2023. Präsentation LBA12.

Frühe Daten zu Sacituzumab-Govitecan

IMMU-132-01: Erweiterung eines Studienarms der ersten Basket-Studie

Phase I/ II



N=54

- Erwachsene mit metastasiertem plattenepitheliale oder nicht-plattenepitheliale NSCLC
- ≥ 1 Therapielinie für Erkrankung im Stadium IV
- Keine Vorauswahl auf Basis der Trop-2-Expression
- ECOG PS: 0 oder 1



i. v. Sacituzumab-Govitecan 8 mg/kg (n=8) oder 10 mg/kg (n=46) an den Tagen 1 und 8 der 21-Tage-Zyklen



Primärer Endpunkt: Bestätigte ORR

17 %



Die häufigsten UE jeglichen Grades, unabhängig von der Ursache (alle Patienten)

Übelkeit (80 %), Durchfall (61 %), Müdigkeit (46 %)

Die häufigsten Ereignisse \geq Grad 3 treten unabhängig von der Ursache bei ≥ 5 % der Patienten auf

Neutropenie (28 %), Leukopenie (9 %),
Lungenentzündung (9 %)

Neueste Daten zu Patritumab-Deruxtecan

HERTHENA-Lung01

Phase II



N=277

- Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC
- *EGFR*-aktivierende Mutationen (ex19del oder L858R)
- ≥ 1 *EGFR*-TKI (Osimertinib) und ≥ 1 Linie Pt-ChT in beliebiger Sequenz
- Patienten mit asymptomatischen, klinisch inaktiven oder behandelten Hirnmetastasen waren geeignet
- ECOG PS: 0 oder 1

Randomisiert

i. v. **Patritumab-Deruxtecan**
5,6 mg/kg
 alle 3 Wochen
 (n=226)

Uptitration Behandlungsregime:*

i. v.
 Patritumab-Deruxtecan Zyklus 1:
3,2 mg/kg
 Zyklus 2: **4,8 mg/kg**
 Zyklus 3 +: **6,4 mg/kg**
 (n=51)

*Die Aufnahme in die Uptitration-Teilnehmergruppe wurde aufgrund einer vorab festgelegten Nutzen-Risiko-Bewertung der Daten aus der Phase-I-Studie U31402-A-U102 vorzeitig abgeschlossen.
 ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; *EGFR*, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ex19del, Deletion im Exon-19; HER3, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 3; i. v., intravenös; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; Pt-ChT, platinbasierte Chemotherapie; TKI, Tyrosinkinaseinhibitor.
 Yu HA, et al. *J Clin Oncol*. 2023;41:5363–75.

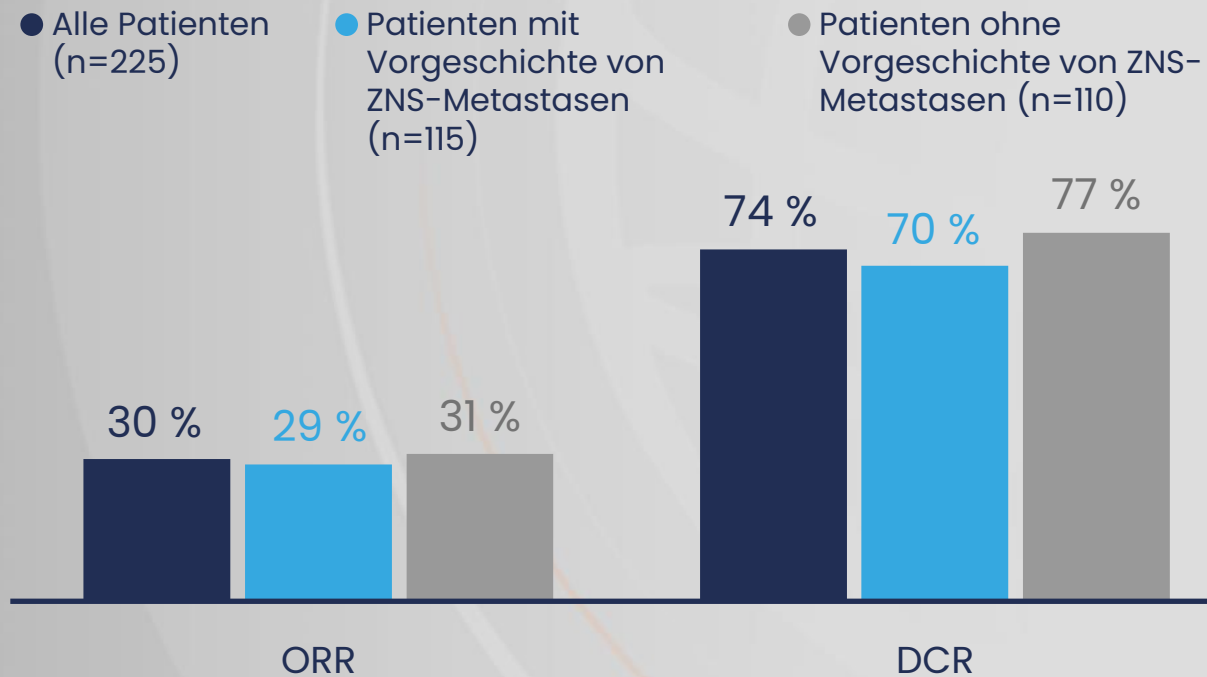
Neueste Daten zu Patritumab-Deruxtecan

HERTHENA-Lung01: Daten zur Wirksamkeit

Phase II



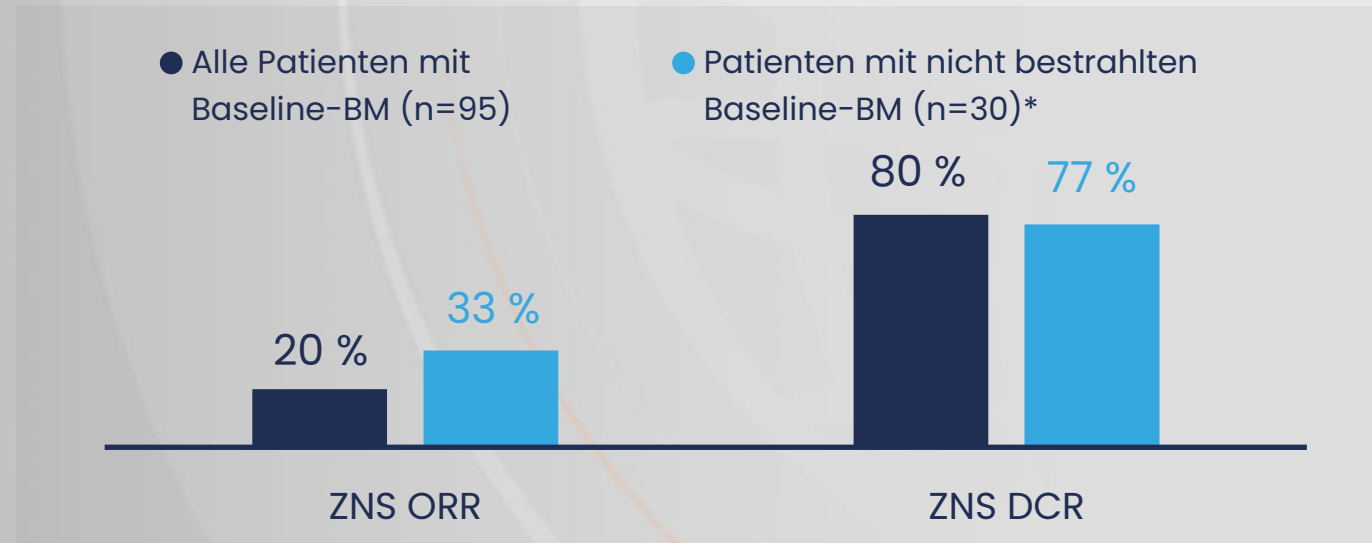
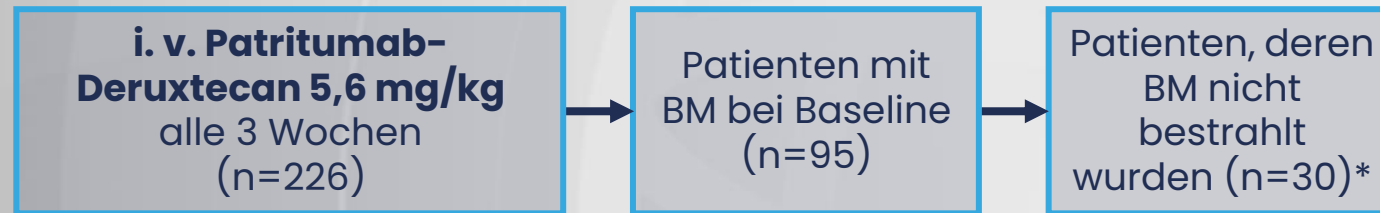
i. v. Patritumab-Deruxtecan 5,6 mg/kg



Neueste Daten zu Patritumab-Deruxtecan

HERTHENA-Lung01: Intrakranielle Reaktionen

Phase II



*n=7 mit messbaren Zielläsionen; n=23 nur Nichtzielläsionen.

BM, Hirnmetastasen; DCR, Krankheitskontrollrate; HER3, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 3; i. v., intravenös; ORR, objektive Ansprechrate; ZNS, zentrales Nervensystem.

Johnson ML, et al. Präsentiert auf dem: ESMO-Kongress 2023, Madrid, Spanien. 20. bis 24. Oktober 2023. Präsentation 1319MO.

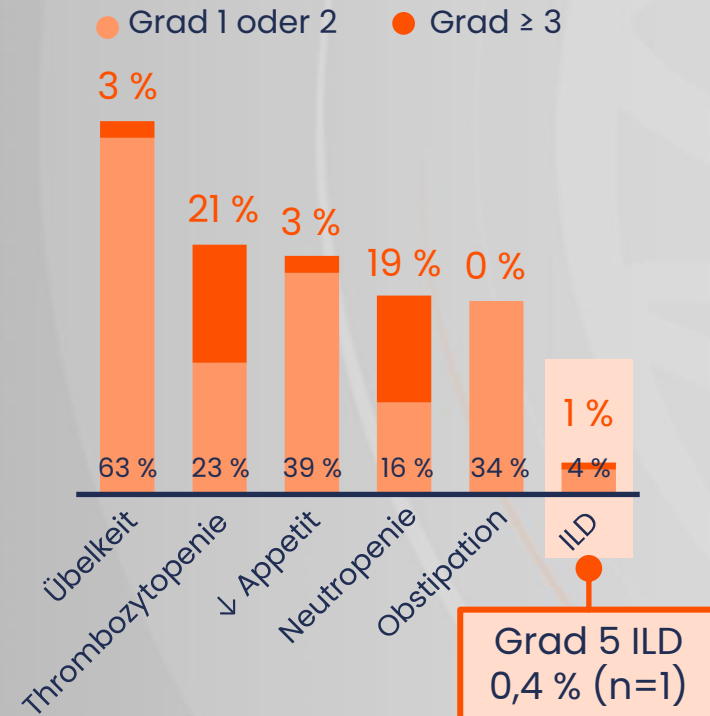
Neueste Daten zu Patritumab-Deruxtecan

HERTHENA-Lung01: Daten zur Sicherheit (Gesamtpopulation)

Phase II



Behandlungsbedingte UE (n=225)



Behandlungsbedingte UE im Zusammenhang mit (n=225):



Neueste Daten zu Telisotuzumab-Vedotin

LUMINOSITY

Phase II



N=136*

- Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem *EGFR*-Wildtyp-NSCL^{1,2}
- Darf nicht mehr als 2 Linien einer vorherigen systemischen Therapie (einschließlich maximal 1 Linie einer systemischen zytotoxischen Chemotherapie) im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Zustand erhalten haben²
- c-Met überexprimierende Tumoren nach IHC^{1,2}
 - Nicht-plattenepitheliale Kohorte: $\geq 25\%$ 3 +¹
- ECOG PS: 0 oder 1²

c-Met hoch¹
 $\geq 50\%$ 3 +

c-Met mittel¹
 25 % auf $< 50\%$ 3 +

i. v. Telisotuzumab-Vedotin 1,9 mg/kg alle 2 Wochen¹

*N-136 behandelt mit Telisotuzumab-Vedotin, n=122 evaluierbar für ORR.

c-Met, mesenchymal-epithelialer Übergangsfaktor; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EGFR, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; IHC, Immunhistochemie; i. v., intravenös; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; ORR, objektive Ansprechrate.

1. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 2. ClinicalTrials.gov. NCT03539536. Verfügbar unter: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT03539536> (abgerufen am 8. Dezember 2023).

Neueste Daten zu Telisotuzumab-Vedotin

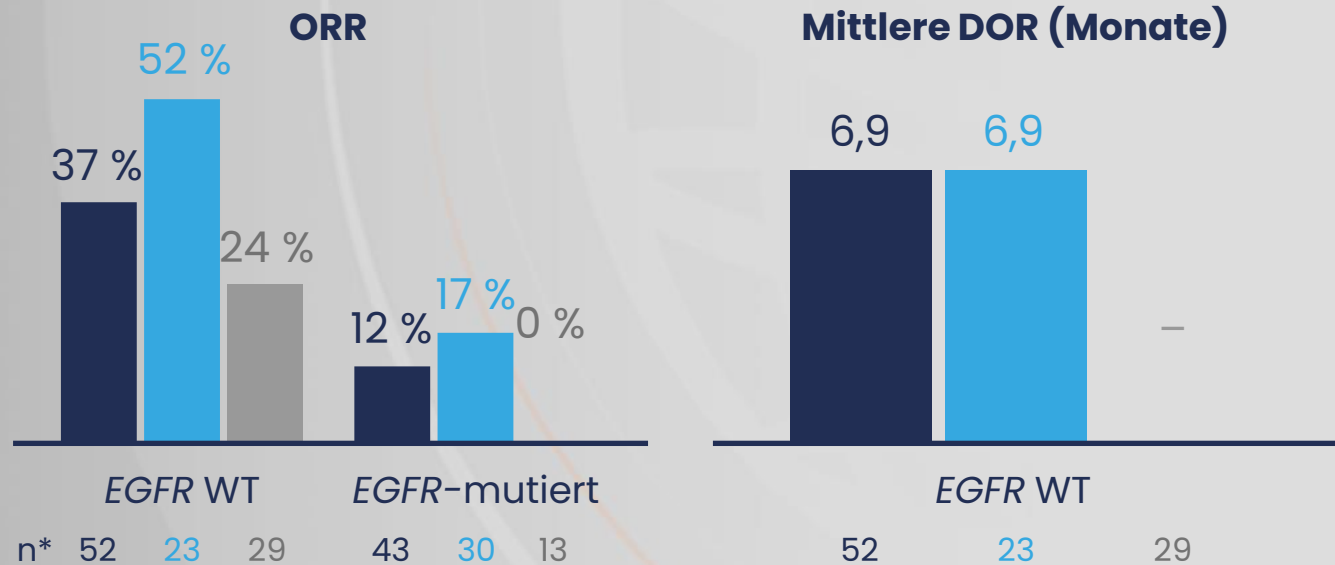
LUMINOSITY: Daten zur Wirksamkeit

Phase II



Telisotuzumab-Vedotin 1,9 mg/kg bei Patienten mit c-Met-überexprimierendem nicht-plattenepithelalem NSCLC

● Alle Patienten ● c-Met hoch ● c-Met mittel



*Die Daten stellen die Gesamtzahl der Patienten in jeder Kohorte dar.
 c-Met, mesenchymal-epithelialer Transitionsfaktor; DOR, Dauer des Ansprechens; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; ORR, objektive Ansprechrate; WT, Wildtyp.
 Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016.

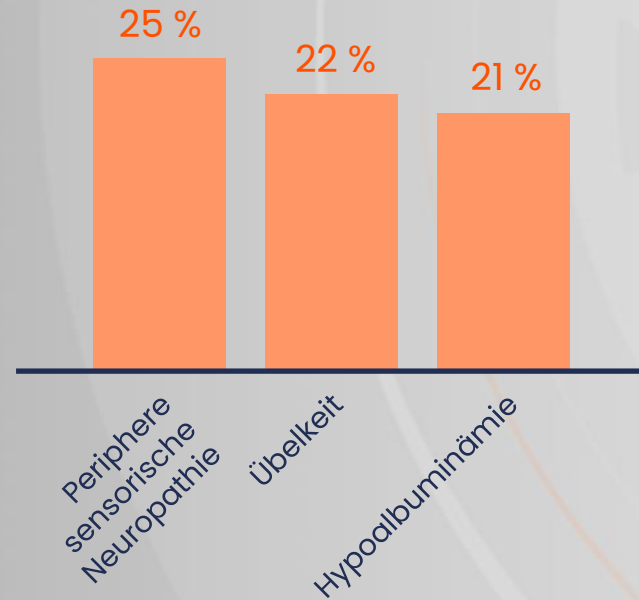
Neueste Daten zu Telisotuzumab-Vedotin

LUMINOSITY: Daten zur Sicherheit (Gesamtpopulation)

Phase II



Die häufigsten UE jeglichen Grades
(n=122)



UE vom Grad 5 möglicherweise
im Zusammenhang mit
Telisotuzumab-Vedotin



Plötzlicher Tod: n=1



Pneumonitis (n=1)

Beide Ereignisse vom Grad 5
traten in der Population mit
plattenepitheliale NSCLC auf

Neueste Daten zu Tusamitamab-Ravtansin

Übersicht über die frühen klinischen Studien

Phase I/ II



N=92

- Erwachsene mit stark vorbehandeltem nicht-plattenepitheliale NSCLC¹
- Hohe oder moderate CEACAM5-Expression (nach IHC)^{1,2}



i. v. Tusamitamab-Ravtansin 100 mg/m² alle 2 Wochen^{1,2}



Primärer Endpunkt: ORR²
Moderate Expressoren: **7 %**
Hohe Expressoren: **20 %**



Am häufigsten beobachtete TAUE bei Patienten, die ≥ 12 Monate behandelt wurden (n=19)¹
Hornhautereignisse (73 %)

36 % der Hornhautereignisse waren vom Grad ≥ 3

Laufende klinische Studien bei AWK bei NSCLC

Zweitlinienansätzen

Studie / Phase	Behandlungsarme	Patientenpopulation	Primärer Endpunkt
HERTHENA-Lung02 Phase III¹	Patritumab- Deruxtecan im Vgl. zu Pt-ChT	Lokal fortgeschrittene oder metastasierte <i>EGFR</i> + NSCLC nach Progression unter <i>EGFR</i> -TKI	PFS
DESTINY-Lung05 Phase II²	Trastuzumab- Deruxtecan	Metastasierter nicht-plattenepithelialer NSCLC mit <i>HER2</i> -Mutation, rezidivierend oder refraktär gegenüber ≥ 1 Behandlung	Bestätigte ORR
CARMEN-LC06 Phase II³	Tusamitamab- Ravtansin	Nicht-plattenepithelialer NSCLC mit negativen oder moderaten CEACAM5-exprimierenden Tumoren und hohen zirkulierenden CEA-Werten sowie Progression nach Pt-ChT und ICI	ORR
EVOKE-01 Phase III⁴	Sacituzumab- Govitecan im Vgl. zu Docetaxel	Fortgeschrittener oder metastasierter NSCLC mit Progression bei oder nach Pt-ChT und PD-(L)1-Inhibitor in Kombination oder sequentiell	OS
TeliMET NSCLC-01 Phase III⁵	Telisotuzumab- Vedotin im Vgl. zu Docetaxel	Lokal fortgeschrittener oder metastasierter c-Met- überexprimierender nicht-plattenepithelialer NSCLC mit <i>EGFR</i> -Wildtyp und Progression bei ≥ 1 Linie der vorherigen Behandlung (≤ 1 Linie von ChT)	PFS, OS

AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; CEA, carcinoembryonales Antigen; CEACAM5, CEA-bezogenes Zelladhäsionsmolekül 5; c-Met, mesenchymal-epithelialer Übergangsfaktor; *EGFR*, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; *HER2*, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; ICI, Immun-Checkpoint-Inhibitor; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; ORR, objektive Ansprechrate; OS, Gesamtüberleben; PD-(L)1, programmierter Tod (Ligand) 1; PFS, progressionsfreies Überleben; Pt-ChT, platinbasierte Chemotherapie; TKI, Tyrosinkinaseinhibitor.

1. ClinicalTrials.gov. NCT05338970; 2. ClinicalTrials.gov. NCT05246514; 3. ClinicalTrials.gov. NCT05245071; 4. ClinicalTrials.gov. NCT05089734; 5. ClinicalTrials.gov NCT04928846. Alle klinischen Studien können nach NCT-Nummer durchsucht werden. Verfügbar unter: <https://beta.clinicaltrials.gov/> (abgerufen am 1. Dezember 2023).

Implikationen der Daten

Weitere Forschung ist erforderlich zur:

Optimierung der Patientenauswahl

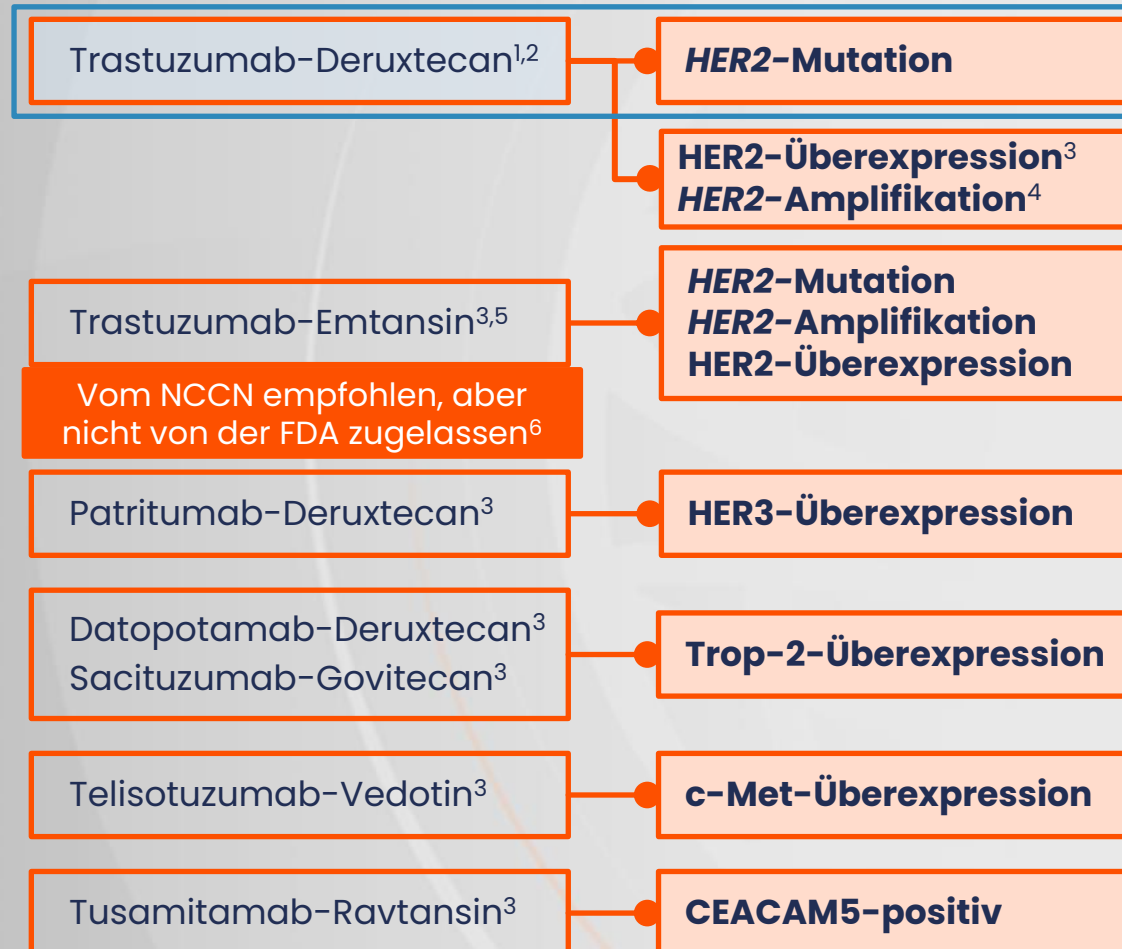
Bestimmung der optimalen Sequenz für AWK

**Entwicklung von Strategien für Patienten
mit erworbener Resistenz**

**Bestätigung der Wirksamkeit bei Patienten
mit Hirnmetastasen**

**AWK in der klinischen Praxis:
Optimierung der Behandlung von Patienten mit
fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC**

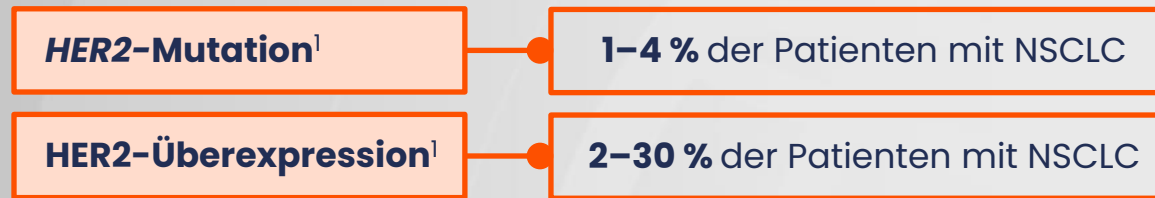
Antigenziele für aktuelle AWK bei NSCLC



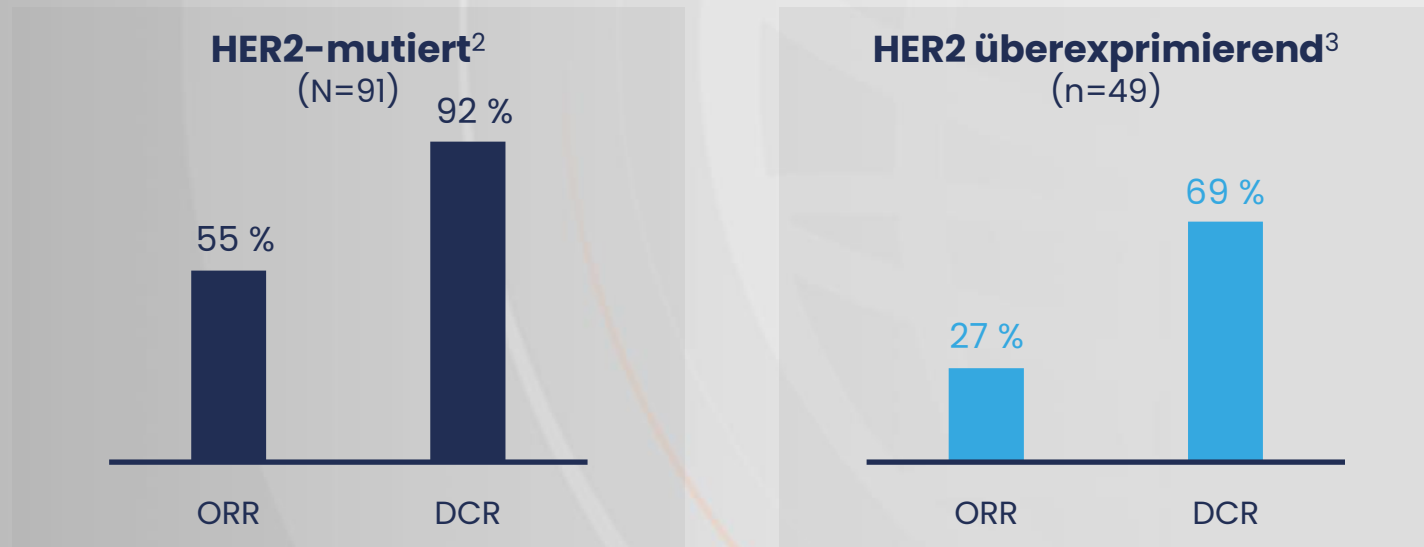
AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; CEACAM5, carcinoembryonales antigenbezogenes Zelladhäsionsmolekül 5; c-Met, mesenchymal-epithelialer Übergangsfaktor; FDA, US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelüberwachungsbehörde; HER2/3, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2/3; NCCN, National Comprehensive Cancer Network®; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; Trop-2, Trophoblasten-Zelloberflächenantigen 2. 1. FDA. Trastuzumab-Deruxtecan PI. Verfügbar unter: <https://bit.ly/3ONmHYa> (abgerufen am 27. November 2023); 2. EMA. Trastuzumab-Deruxtecan SmPC. Verfügbar unter: <https://bit.ly/3MMPBVK> (abgerufen am 27. November 2023); 3. Abuhelwa Z, et al. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102393; 4. Yun KM, Bazhenova L. *BMJ Case Rep.* 2023;16:e253260; 5. Peters S, et al. *Clin Cancer Res.* 2019;25:64-72; 6. NCCN. Non-small cell lung cancer. V5.2023. Verfügbar unter: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (abgerufen am 28. November 2023).

Optimieren der Patientenauswahl für AWK

Trastuzumab-Deruxtecan: Ein durch Biomarker gesteuerter Ansatz



DESTINY-Lung01 umfasste zwei Patientenkohorten:
HER2-mutierter metastasierter NSCLC² und **HER2-überexprimierender** metastasierter NSCLC^{†3}



Zugelassene Trastuzumab-Deruxtecan-Dosis: 5,4 mg/kg^{4,5} (ORR: 49,0 %⁶)

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

*Alle Patienten erhielten alle 3 Wochen intravenös Trastuzumab-Deruxtecan 6,4 mg/kg. [†]HER2-Überexpression definiert als HER2-Immunhistochemie 3 + oder 2 +.

AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; DCR, Krankheitskontrollrate; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; ORR, objektive Ansprechrate.

1. Riudavets M, et al. *ESMO Open*. 2021;6:100260; 2. Li BT et al. *N Engl J Med*. 2022;386:241-51; 3. Smit, EF, et al. Präsentiert auf dem ESMO-Kongress 2022, Paris, Frankreich. 9. bis 13. September 2022.

Poster 975P; 4. FDA. Trastuzumab-Deruxtecan Pl. Verfügbar unter: <https://bit.ly/3ONmHYq> (abgerufen am 27. November 2023); 5. EMA. Trastuzumab-Deruxtecan SmPC. Verfügbar unter:

<https://bit.ly/3MMPBVK> (abgerufen am 27. November 2023); 6. Goto K, et al. *J Clin Oncol*. 2023;41:4852-63.

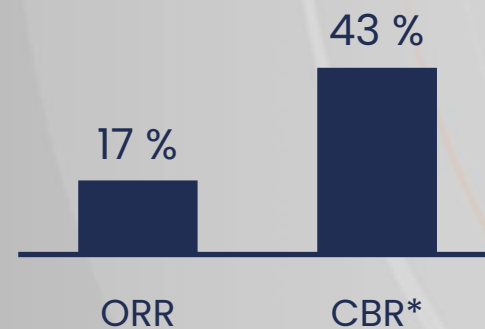
Optimieren der Patientenauswahl für AWK

Sacituzumab-Govitecan: Ein Biomarker-agnostischer Ansatz

Hohe Trop-2-Expression¹

- NSCLC-Adenokarzinom: 64 %
- NSCLC-Plattenepithelkarzinom: 75 %

IMMU-132-01-Studie:
Keine Vorauswahl zur Trop-2-Expression²
(N=54)



Keine Korrelation zwischen Patientenergebnissen und Trop-2-Expression²

Der Nutzen von Trop-2 als Biomarker für die Patientenauswahl zur Behandlung mit Sacituzumab-Govitecan ist aufgrund der **hohen Expression von Trop-2 bei den meisten Epithelkarzinomen zweifelhaft²**

*CBR ist definiert als partielles Ansprechen plus stabile Erkrankung \geq 4 Monate.

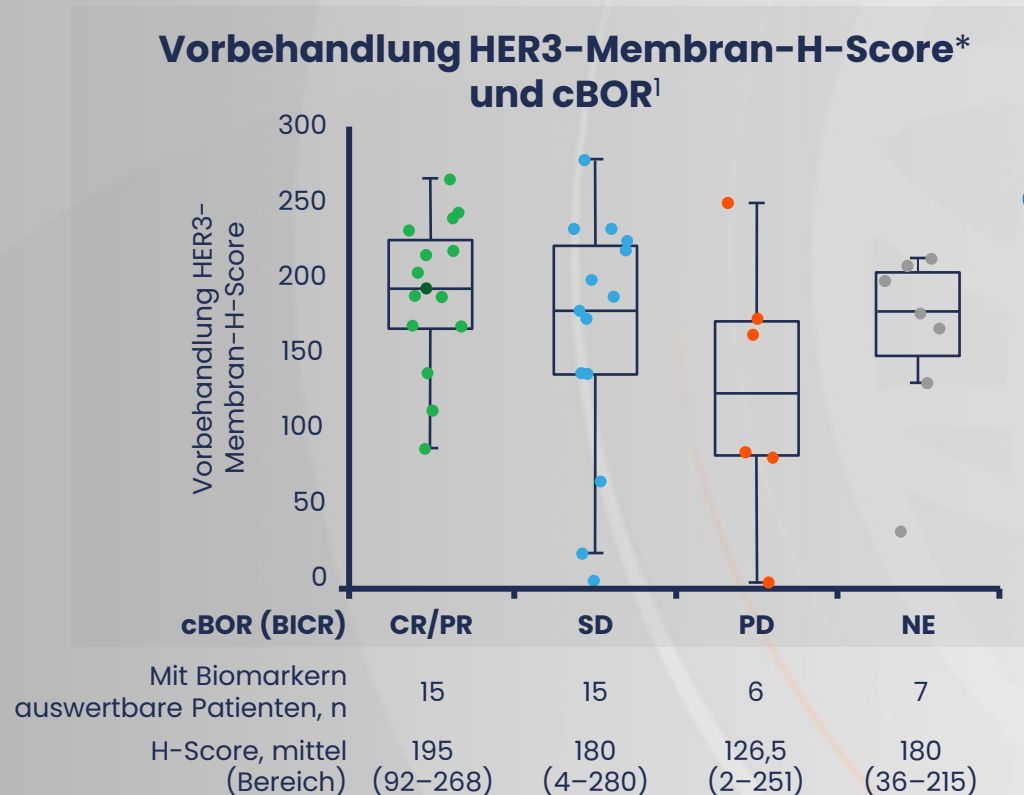
AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; CBR, klinische Nutzenrate; NSCLC, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ORR, objektive Ansprechrage; Trop-2, Trophoblasten-Zelloberflächenantigen².

1. Parisi C, et al. *Cancer Treat Re.* 2023;118:102572; 2. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790-97.

Optimieren der Patientenauswahl für AWK

Patritumab-Deruxtecan: Ein Biomarker-agnostischer Ansatz

U31402-A-U102, eine Phase-I-Studie zur Dosiseskulation und Dosiserweiterung¹



- Alle Tumorproben zeigten eine HER3-Expression¹
- Bestätigtes Ansprechen, das bei einem breiten Spektrum von Baseline-Tumor-HER3-Membran-H-Scores beobachtet wurde¹

- Phase-II-Daten zeigten Wirksamkeit unabhängig von der HER3-Expression und über verschiedene Mechanismen der EGFR-TKI-Resistenz hinweg²

Abbildung reproduziert mit Genehmigung von Jänne PA, et al. *Cancer Discov.* 2022;12:1598.

*Die HER3-Membranexpression wurde durch Immunhistochemie in Tumorproben vor der Behandlung beurteilt.¹

AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; BICR, verblindete unabhängige zentrale Beurteilung; cBOR, bestätigtes bestes Gesamtansprechen; CR, vollständiges Ansprechen; EGFR, epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HER3, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 3; NE, nicht auswertbar; PD, progressive Erkrankung; PR, partielles Ansprechen; SD, stabile Erkrankung; TKI, Tyrosinkinaseinhibitor.

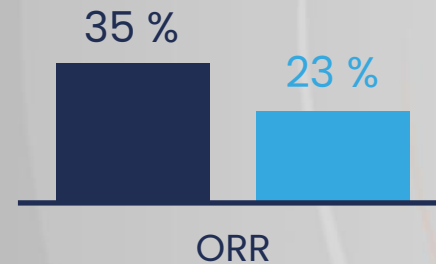
1. Jänne PA, et al. *Cancer Discov.* 2022;12:1598; 2. Yu HA, et al. *Future Oncol.* 2023;19:1319-29.

Optimieren der Patientenauswahl für AWK

Andere zielgerichtete AWK: Evidenz für einen Biomarker-Ansatz

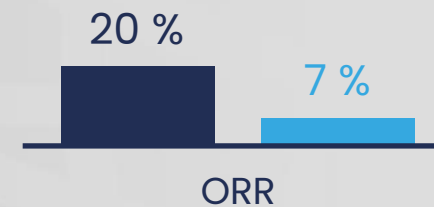
Telisotuzumab-Vedotin^{1,2} 1,9 mg/kg

- c-Met hoch
 - c-Met mittel
- (Patientenzahlen nicht berichtet)



Tusamitamab-Ravtansin³ 100 mg/m²

- Hohe CEACAM5-Expression (n=64)
- Moderate CEACAM5-Expression (n=28)



Die Evidenz zeigt, dass Telisotuzumab-Vedotin und Ravtansin Patienten mit hoher c-Met-bzw. hoher CEACAM5-Expression einen größeren klinischen Nutzen bieten als Patienten mit mäßiger Expression,¹⁻³ was auf eine Patientenauswahl mittels eines Biomarker-Ansatzes hinweist

c-Met- und CEACAM5-Expression durch Immunhistochemie beurteilt.^{2,3}

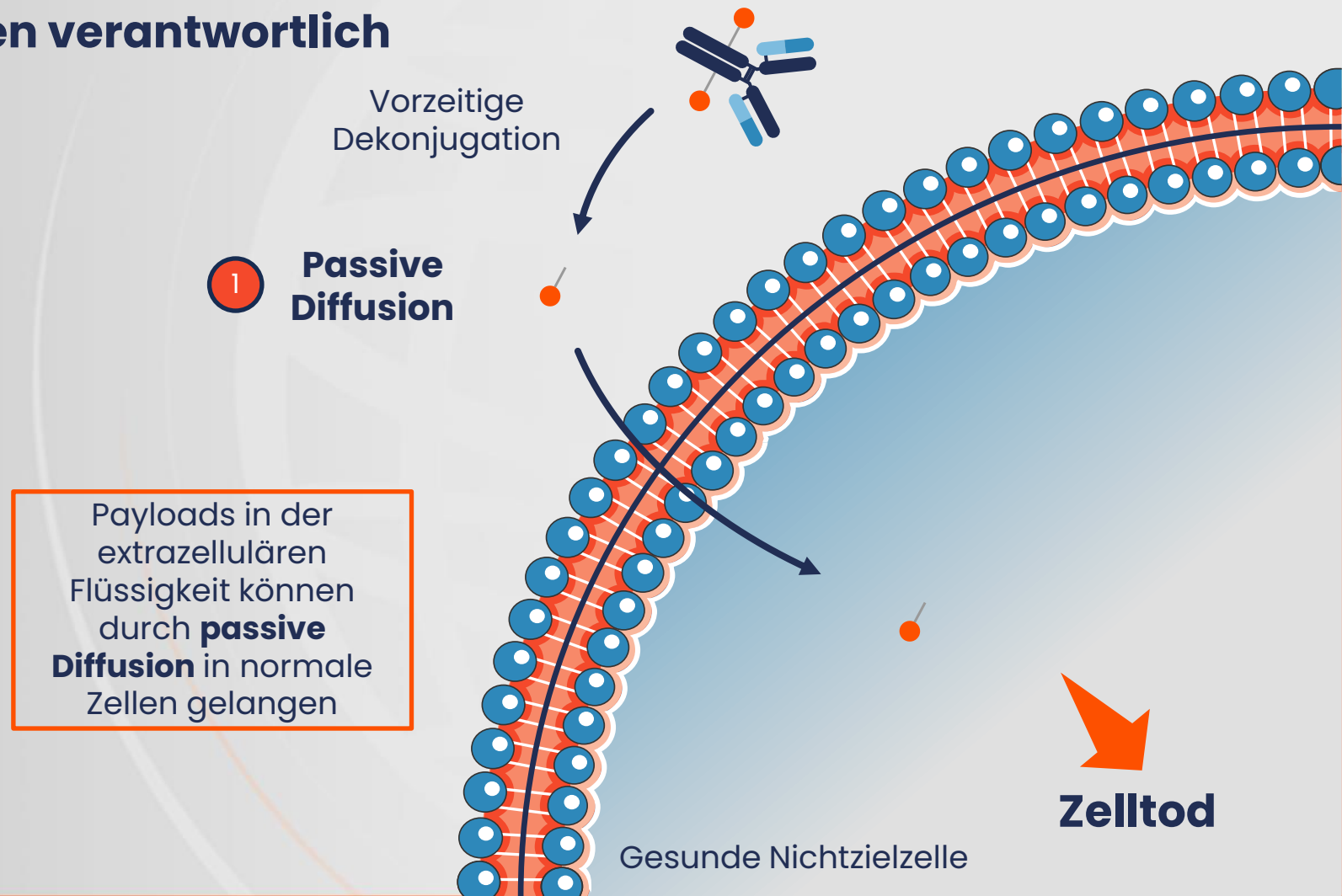
AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; CEACAM5, carcinoembryonales antigenbezogenes Zelladhäsionsmolekül 5; c-Met, mesenchymal-epithelialer Übergangsfaktor; ORR, objektive Ansprechrate.

1. Daten liegen vor. November 2023. Verfügbar unter: <https://bit.ly/3RILwWo> (abgerufen am 8. Dezember 2023); 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016;

3. Gazzah A, et al. *J Clin Oncol.* 2020;38:9505.

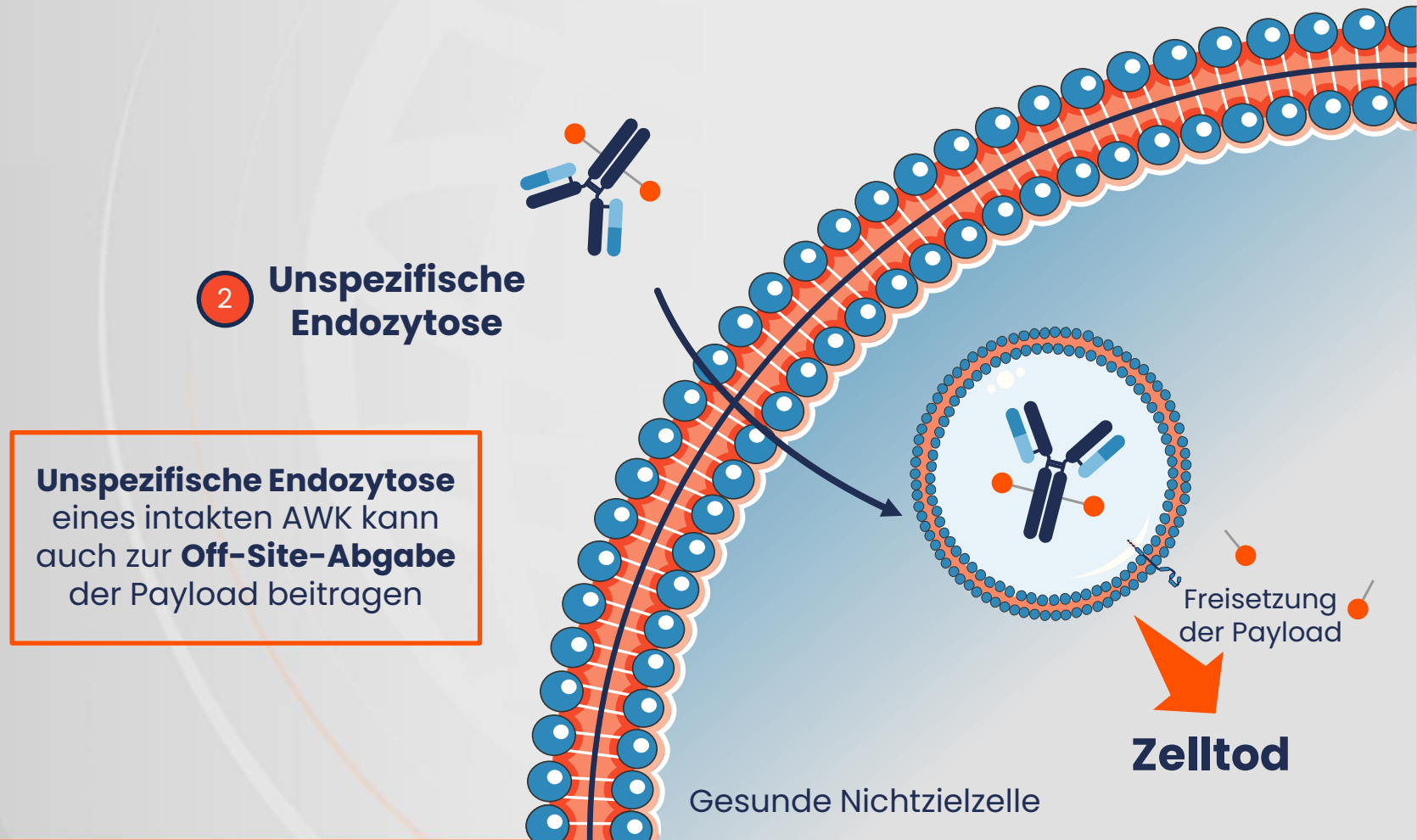
Mechanismen der AWK-Toxizität

Payloadvermittelte Off-Target-Mechanismen sind für den Großteil der AWK-Toxizitäten verantwortlich



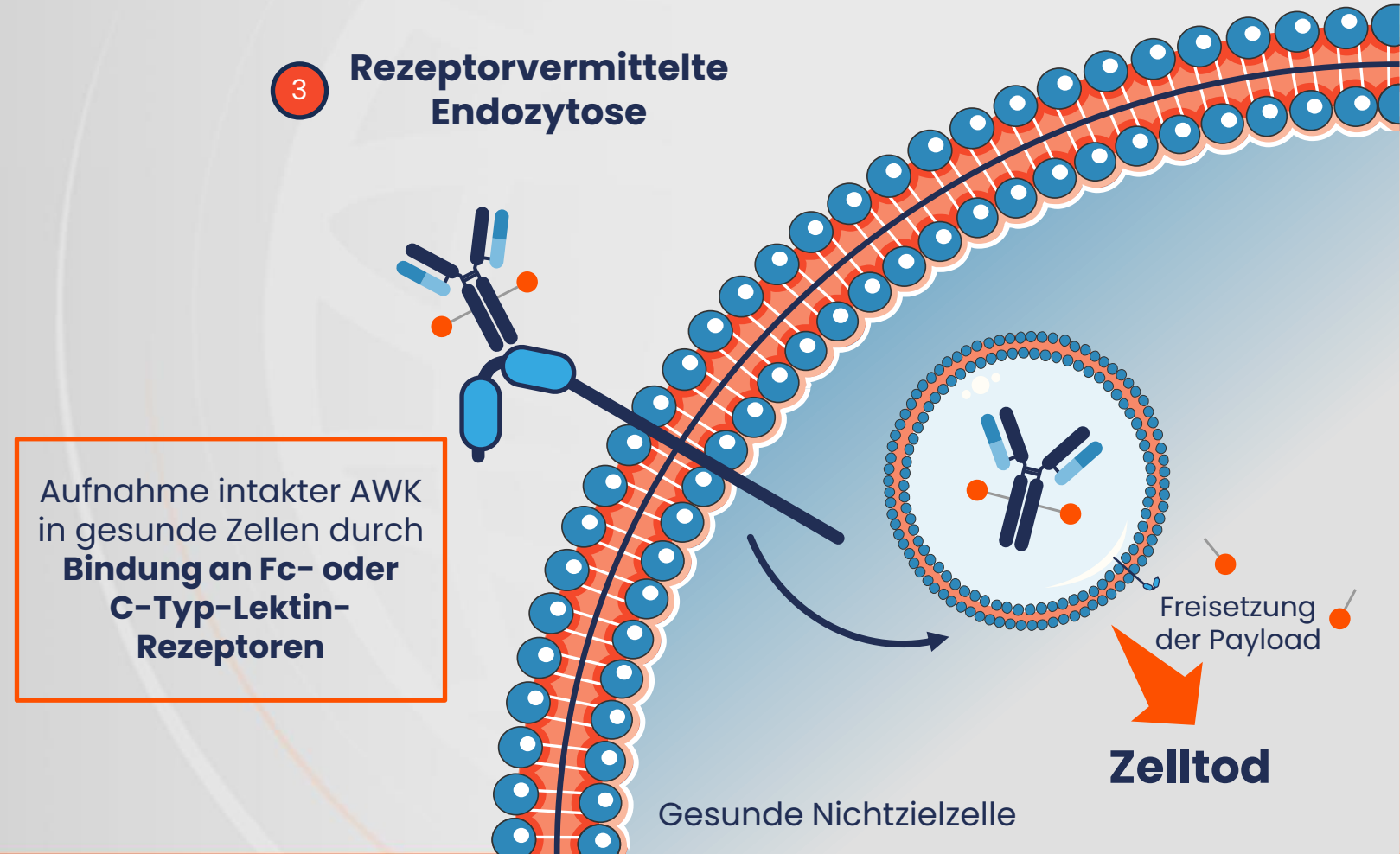
Mechanismen der AWK-Toxizität

Payloadvermittelte Off-Target-Mechanismen sind für den Großteil der AWK-Toxizitäten verantwortlich



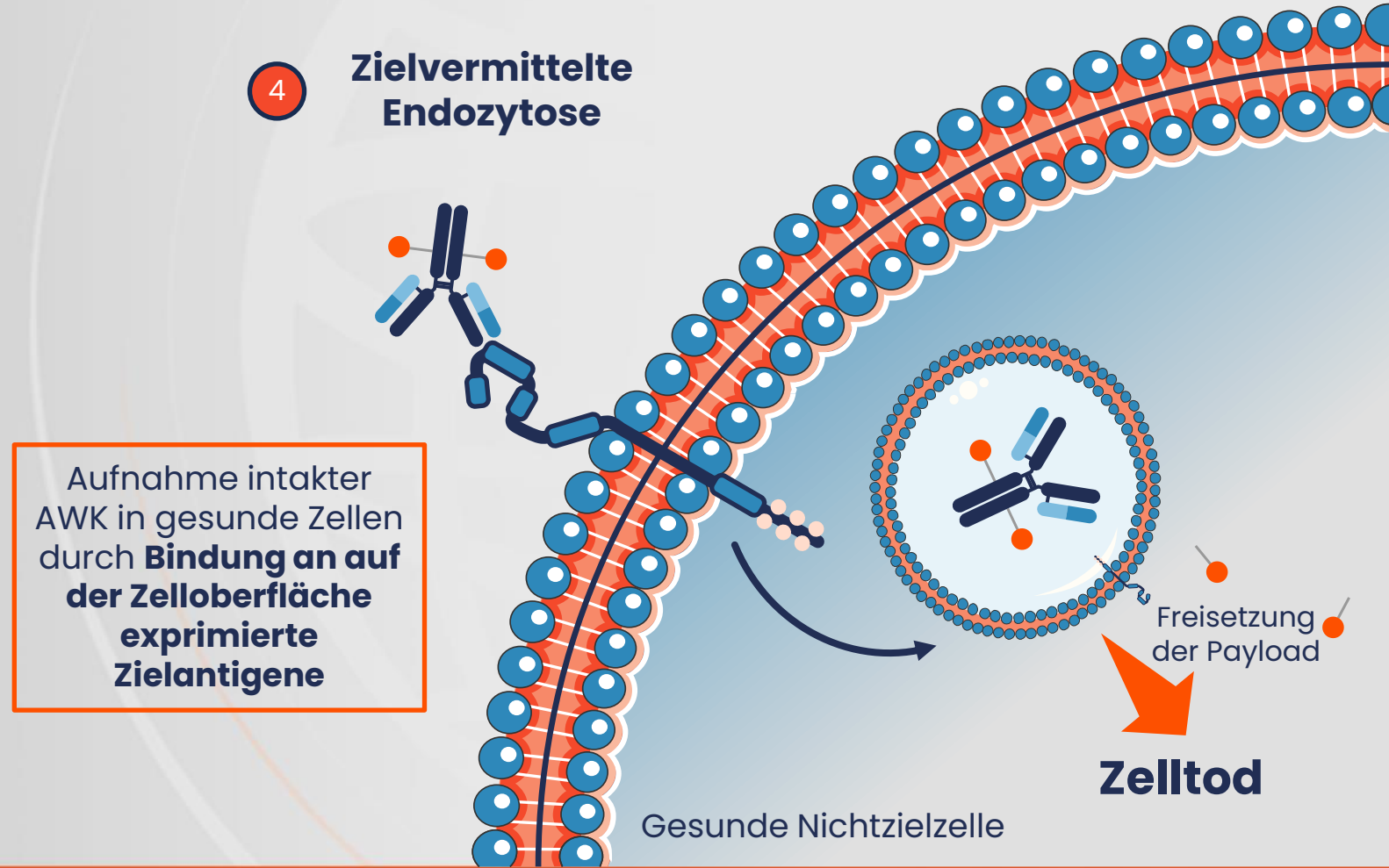
Mechanismen der AWK-Toxizität

Payloadvermittelte Off-Target-Mechanismen sind für den Großteil der ADC-Toxizitäten verantwortlich



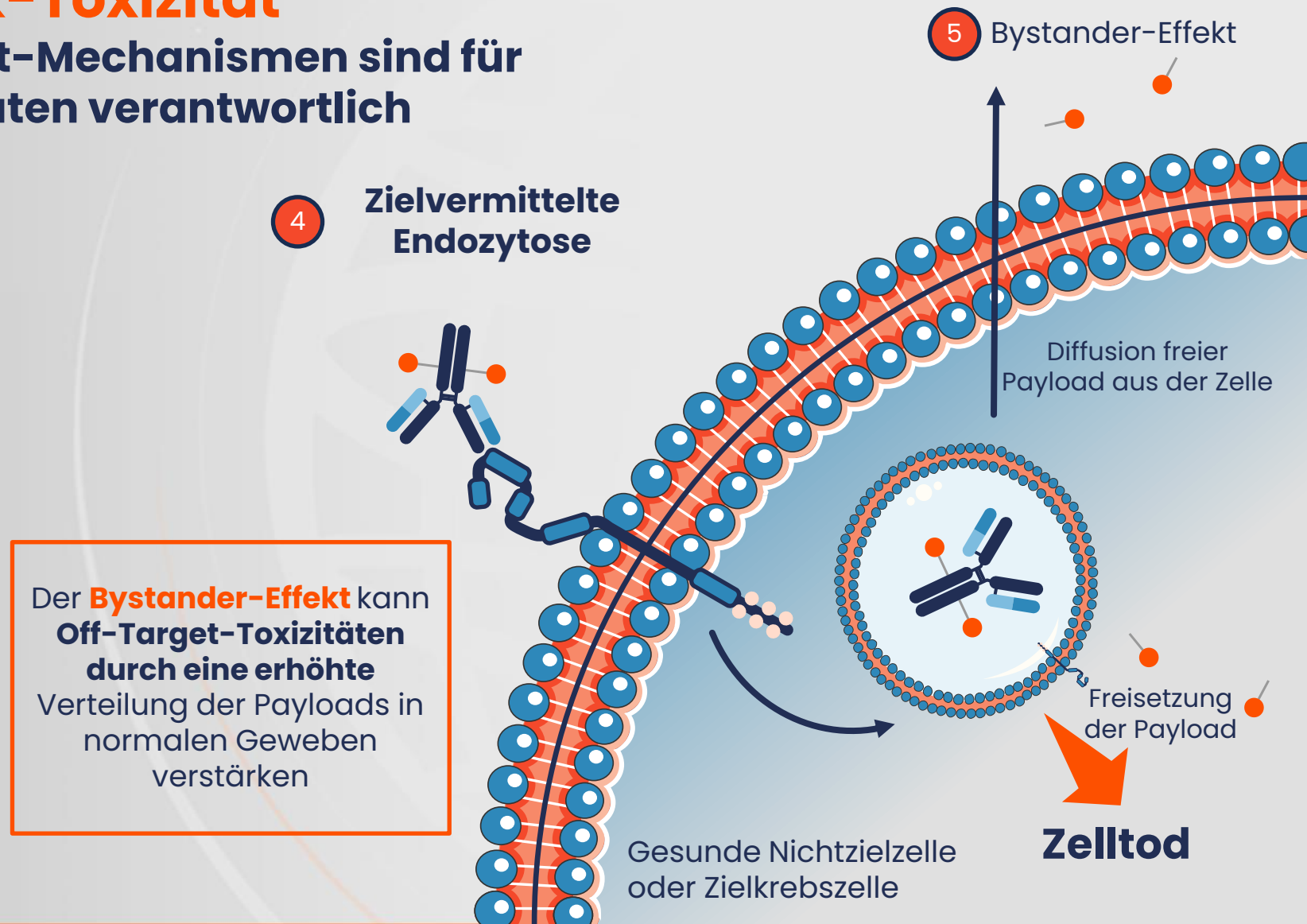
Mechanismen der AWK-Toxizität

Die Bindung von AWK an Zielantigene, die in gesunden Geweben exprimiert werden, könnte ebenfalls zu erheblichen Toxizitäten führen



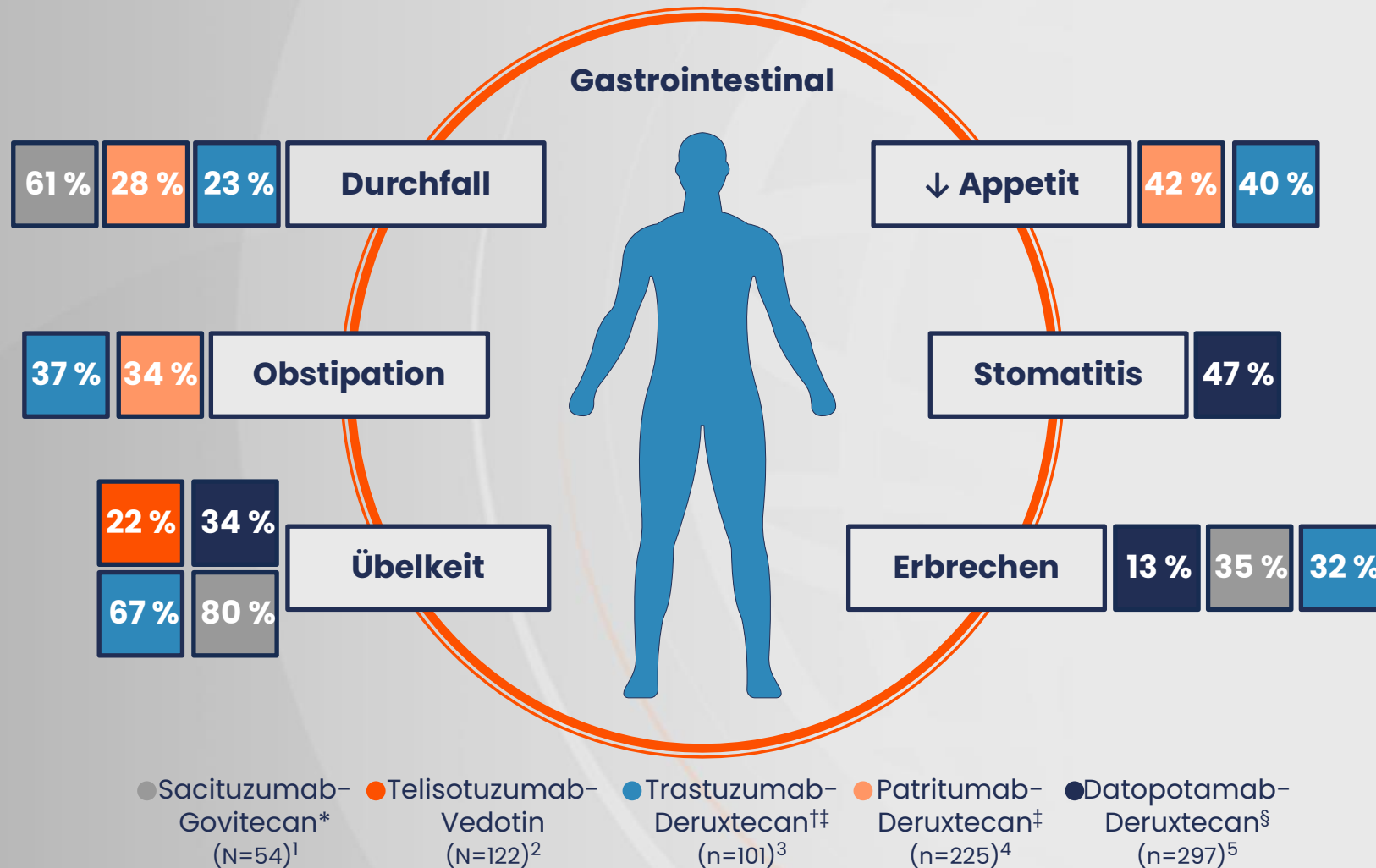
Mechanismen der AWK-Toxizität

Payloadvermittelte Off-Target-Mechanismen sind für den Großteil der AWK-Toxizitäten verantwortlich



Häufig auftretende unerwünschte Ereignisse berichtet bei AWK

Die häufigsten UE jeglicher Grade



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

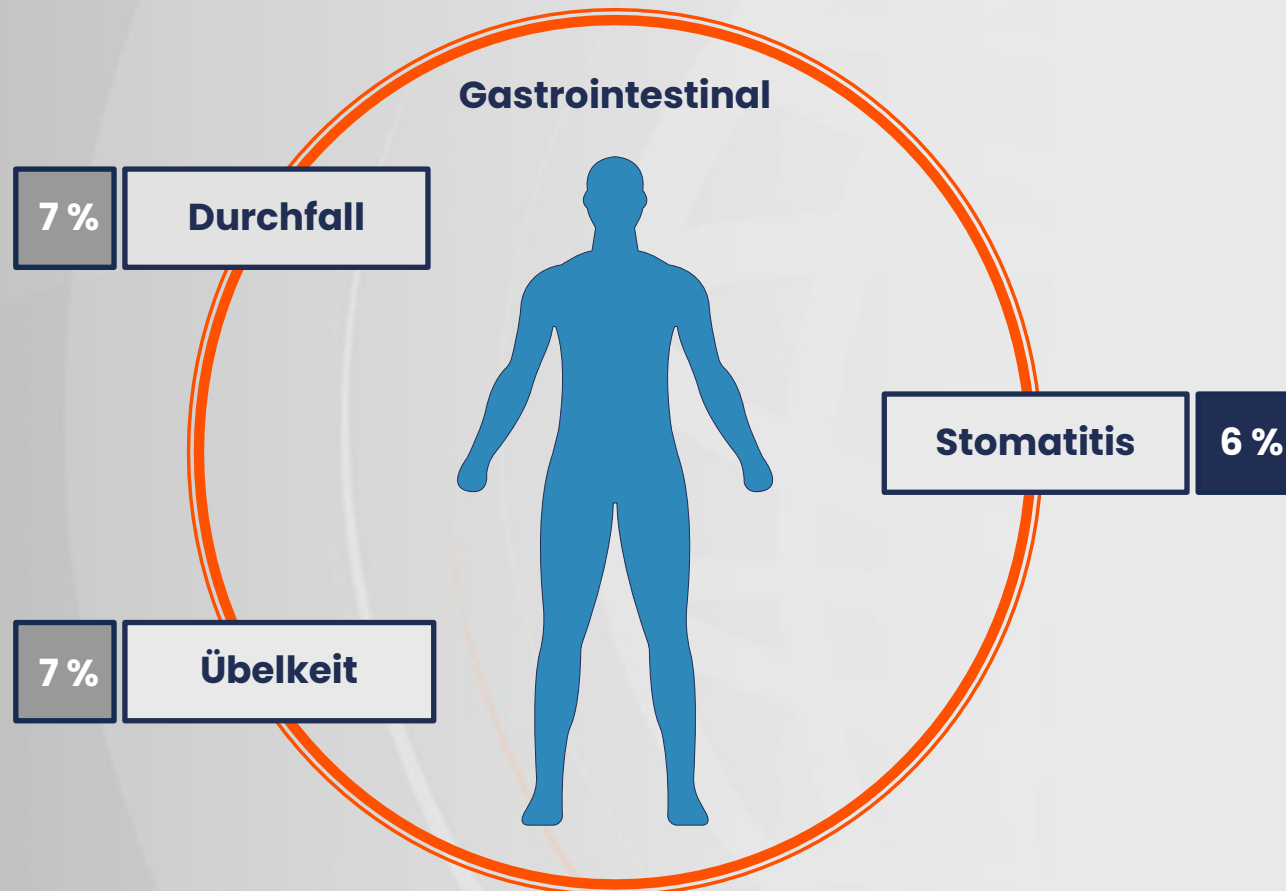
*UE unabhängig von der Kausalität. †Unerwünschte Ereignisse bei Trastuzumab-Deruxtecan gelten für eine Dosis von 5,4 mg/kg einmal alle 3 Wochen. ‡Behandlungsbedingte UE. §Arzneimittelbedingte UE. AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; UE, unerwünschtes Ereignis.

1. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790-7; 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 3. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852-63; 4. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476;

5. Ahn MJ, et al. Präsentiert auf dem: ESMO-Kongress 2023, Madrid, Spanien. 20. bis 24. Oktober 2023. Präsentation LBA12.

Häufig auftretende unerwünschte Ereignisse berichtet bei AWK

Grad ≥ 3 UE mit einer Inzidenz von $> 5\%$



- Sacituzumab-Govitecan* (N=54)¹
- Telisotuzumab-Vedotin (N=122)²
- Trastuzumab-Deruxtecan^{†‡} (n=101)³
- Patritumab-Deruxtecan[†] (n=225)⁴
- Datopotamab-Deruxtecan[§] (n=297)⁵

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

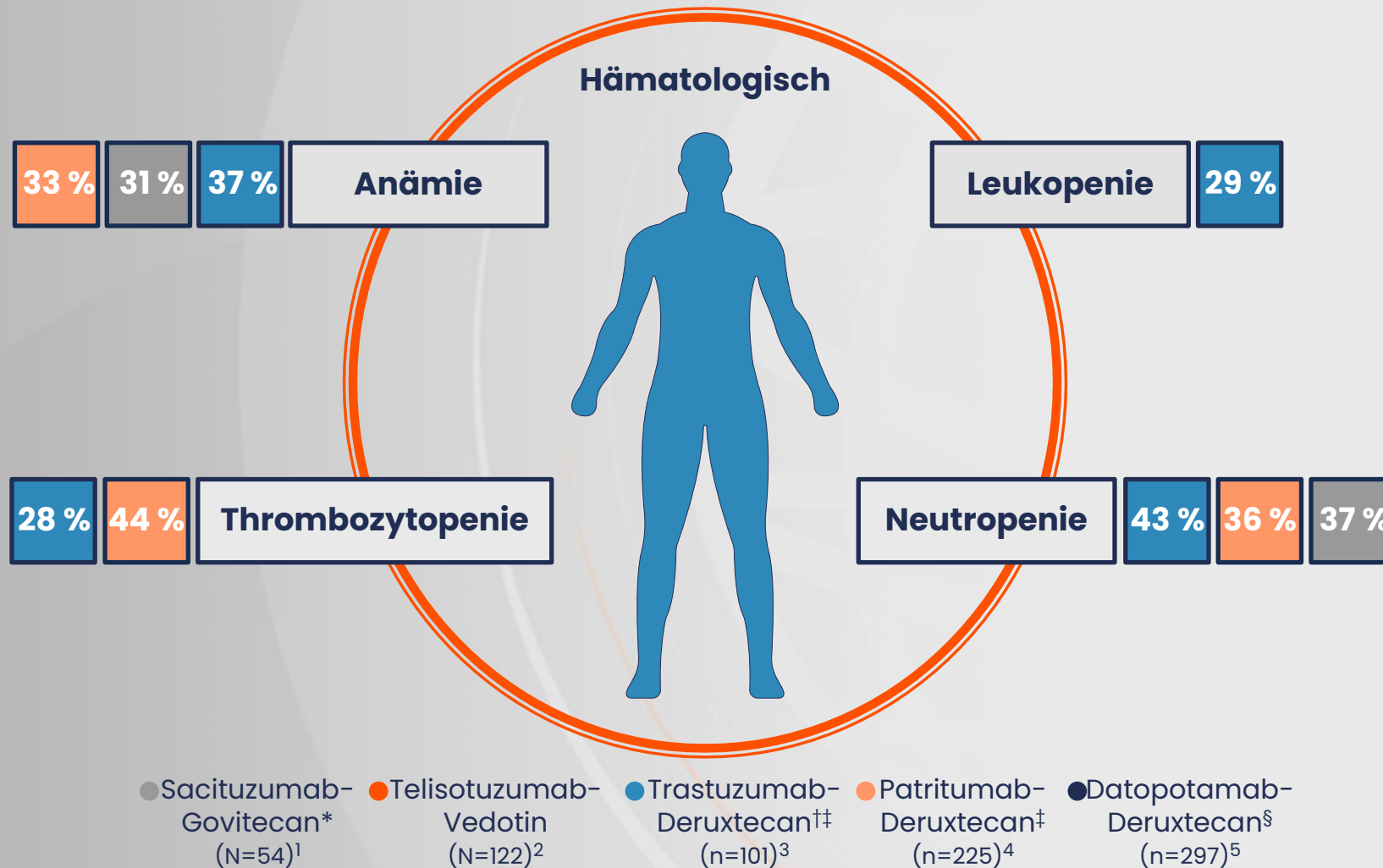
*UE unabhängig von der Kausalität. [†]Unerwünschte Ereignisse bei Trastuzumab-Deruxtecan gelten für eine Dosis von 5,4 mg/kg einmal alle 3 Wochen. [‡]Behandlungsbedingte UE. [§]Arzneimittelbedingte UE. AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; UE, unerwünschtes Ereignis.

1. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–7; 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 3. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852–63; 4. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476;

5. Ahn MJ, et al. Präsentiert auf dem: ESMO-Kongress 2023, Madrid, Spanien. 20. bis 24. Oktober 2023. Präsentation LBA12.

Häufig auftretende unerwünschte Ereignisse berichtet bei AWK

Die häufigsten UE jeglicher Grade



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

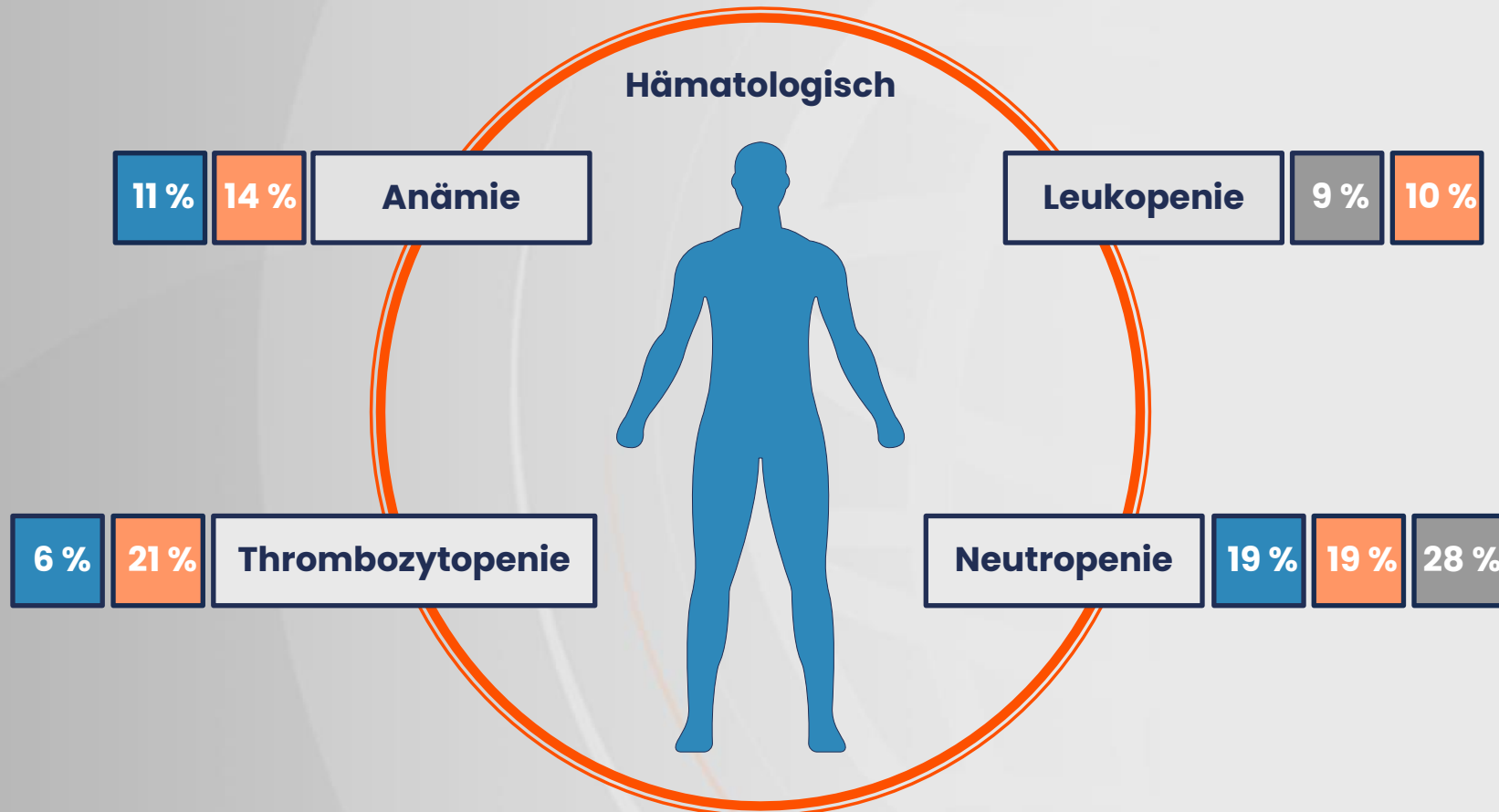
*UE unabhängig von der Kausalität. †Unerwünschte Ereignisse bei Trastuzumab-Deruxtecan gelten für eine Dosis von 5,4 mg/kg einmal alle 3 Wochen. ‡Behandlungsbedingte UE. §Arzneimittelbedingte UE. AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; UE, unerwünschtes Ereignis.

1. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790–7; 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 3. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852–63; 4. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476;

5. Ahn MJ, et al. Präsentiert auf dem: ESMO-Kongress 2023, Madrid, Spanien. 20. bis 24. Oktober 2023. Präsentation LBA12.

Häufig auftretende unerwünschte Ereignisse berichtet bei AWK

Grad ≥ 3 UE mit einer Inzidenz von $> 5\%$



● Sacituzumab-Govitecan* (N=54)¹ ● Telisotuzumab-Vedotin (N=122)² ● Trastuzumab-Deruxtecan† (n=101)³ ● Patritumab-Deruxtecan‡ (n=225)⁴ ● Datopotamab-Deruxtecan§ (n=297)⁵

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

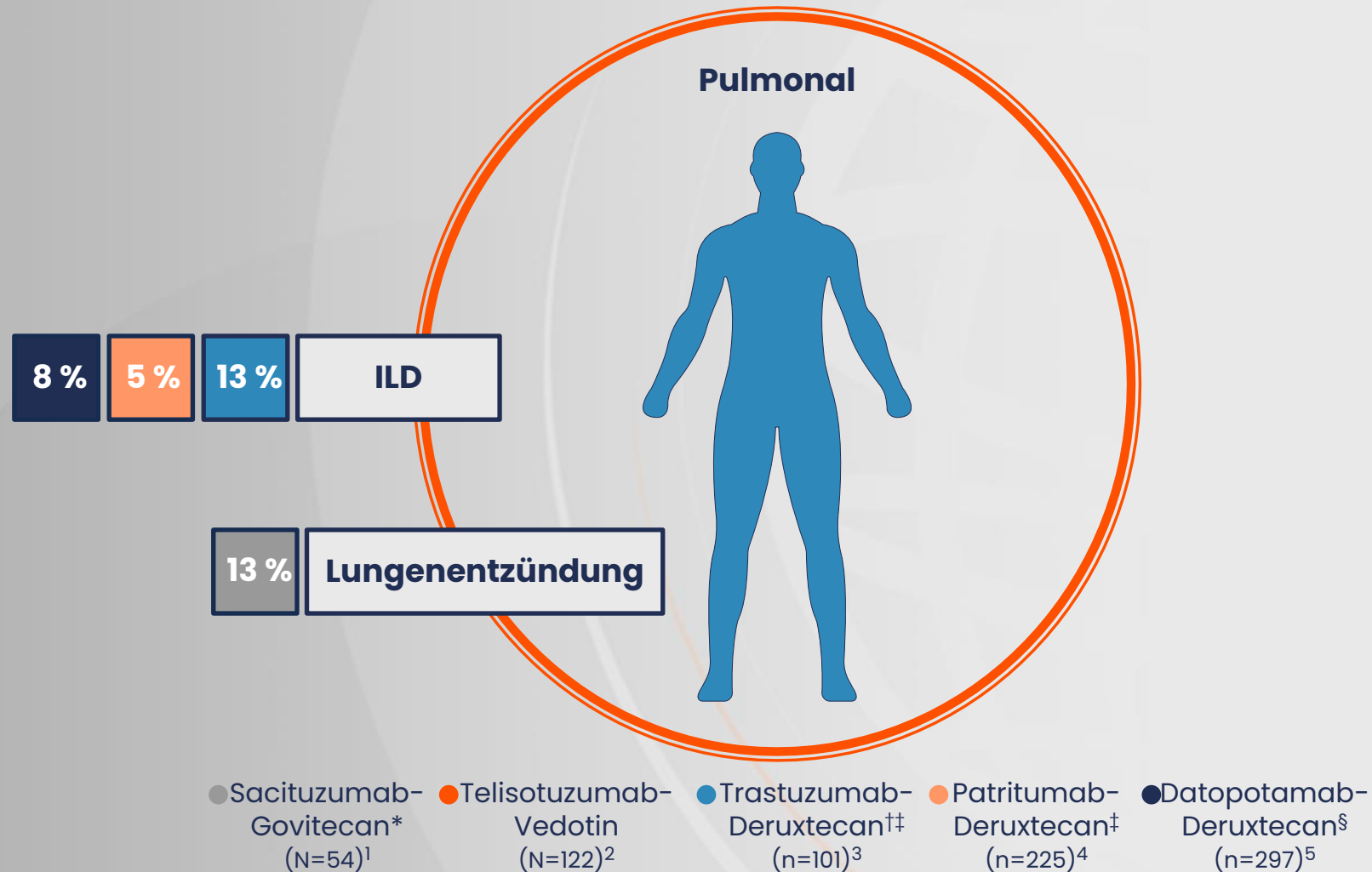
*UE unabhängig von der Kausalität. †Unerwünschte Ereignisse bei Trastuzumab-Deruxtecan gelten für eine Dosis von 5,4 mg/kg einmal alle 3 Wochen. ‡Behandlungsbedingte UE. §Arzneimittelbedingte UE. AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; UE, unerwünschtes Ereignis.

1. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790-7; 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 3. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852-63; 4. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476;

5. Ahn MJ, et al. Präsentiert auf dem: ESMO-Kongress 2023, Madrid, Spanien. 20. bis 24. Oktober 2023. Präsentation LBA12.

Häufig auftretende unerwünschte Ereignisse berichtet bei AWK

Die häufigsten UE jeglicher Grade



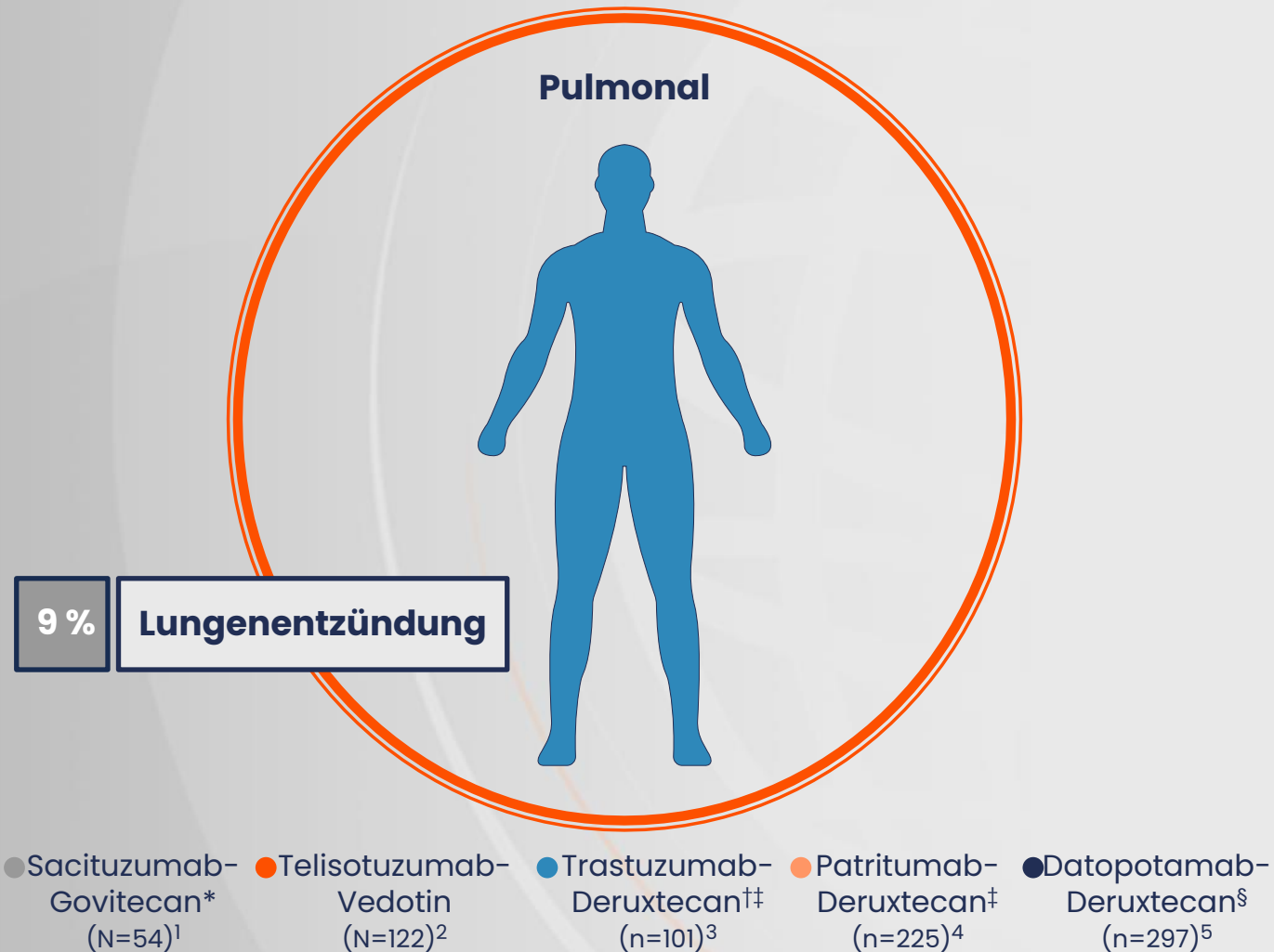
Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

*UE unabhängig von der Kausalität. †Unerwünschte Ereignisse bei Trastuzumab-Deruxtecan gelten für eine Dosis von 5,4 mg/kg einmal alle 3 Wochen. ‡Behandlungsbedingte UE. §Arzneimittelbedingte UE. AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; ILD, interstitielle Lungenerkrankung; UE, unerwünschtes Ereignis.

1. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790-7; 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 3. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852-63; 4. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476; 5. Ahn MJ, et al. Präsentiert auf dem: ESMO-Kongress 2023, Madrid, Spanien. 20. bis 24. Oktober 2023. Präsentation LBA12.

Häufig auftretende unerwünschte Ereignisse berichtet bei AWK

Grad ≥ 3 UE mit einer Inzidenz von $> 5\%$



● Sacituzumab-Govitecan* (N=54)¹ ● Telisotuzumab-Vedotin (N=122)² ● Trastuzumab-Deruxtecan^{†‡} (n=101)³ ● Patritumab-Deruxtecan[‡] (n=225)⁴ ● Datopotamab-Deruxtecan[§] (n=297)⁵

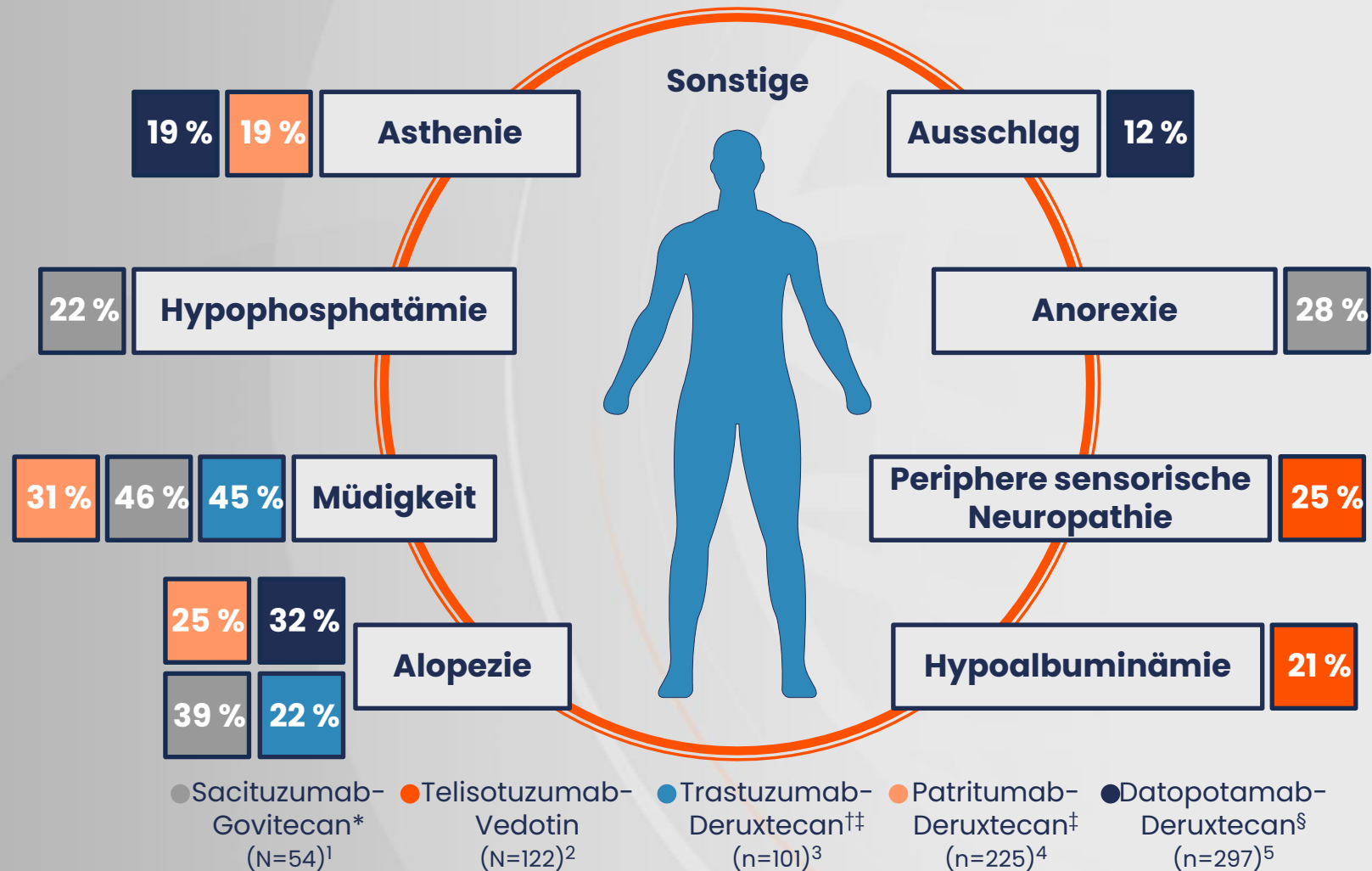
Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

*UE unabhängig von der Kausalität. [†]Unerwünschte Ereignisse bei Trastuzumab-Deruxtecan gelten für eine Dosis von 5,4 mg/kg einmal alle 3 Wochen. [‡]Behandlungsbedingte UE. [§]Arzneimittelbedingte UE. AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; UE, unerwünschtes Ereignis.

1. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790-7; 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 3. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852-63; 4. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476; 5. Ahn MJ, et al. Präsentiert auf dem: ESMO-Kongress 2023, Madrid, Spanien. 20. bis 24. Oktober 2023. Präsentation LBA12.

Häufig auftretende unerwünschte Ereignisse berichtet bei AWK

Die häufigsten UE jeglicher Grade



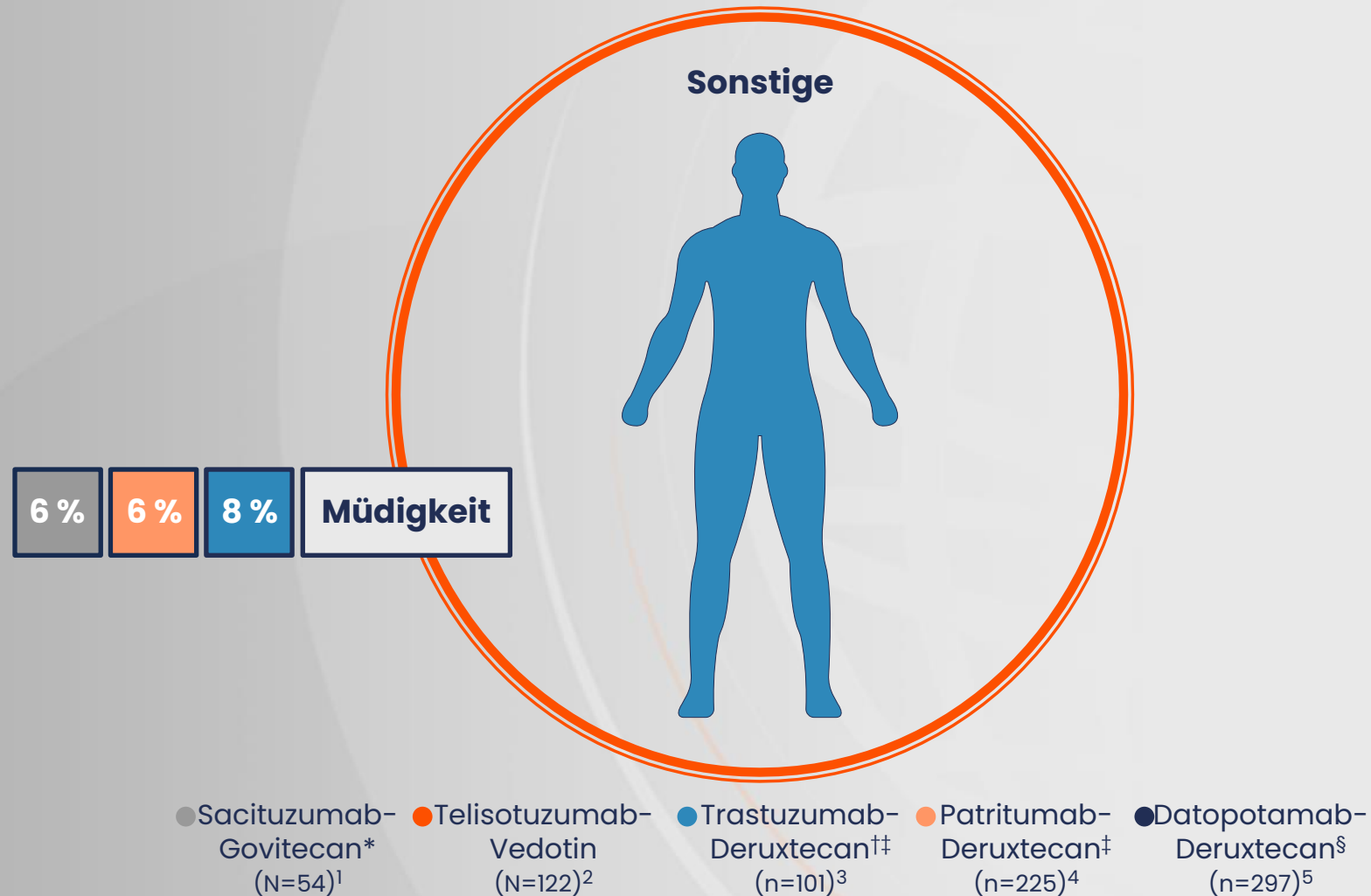
Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

*UE unabhängig von der Kausalität. †Unerwünschte Ereignisse bei Trastuzumab-Deruxtecan gelten für eine Dosis von 5,4 mg/kg einmal alle 3 Wochen. ‡Behandlungsbedingte UE. §Arzneimittelbedingte UE. AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; UE, unerwünschtes Ereignis.

1. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790-7; 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 3. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852-63; 4. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476; 5. Ahn MJ, et al. Präsentiert auf dem: ESMO-Kongress 2023, Madrid, Spanien. 20. bis 24. Oktober 2023. Präsentation LBA12.

Häufig auftretende unerwünschte Ereignisse berichtet bei AWK

Grad ≥ 3 UE mit einer Inzidenz von $> 5\%$



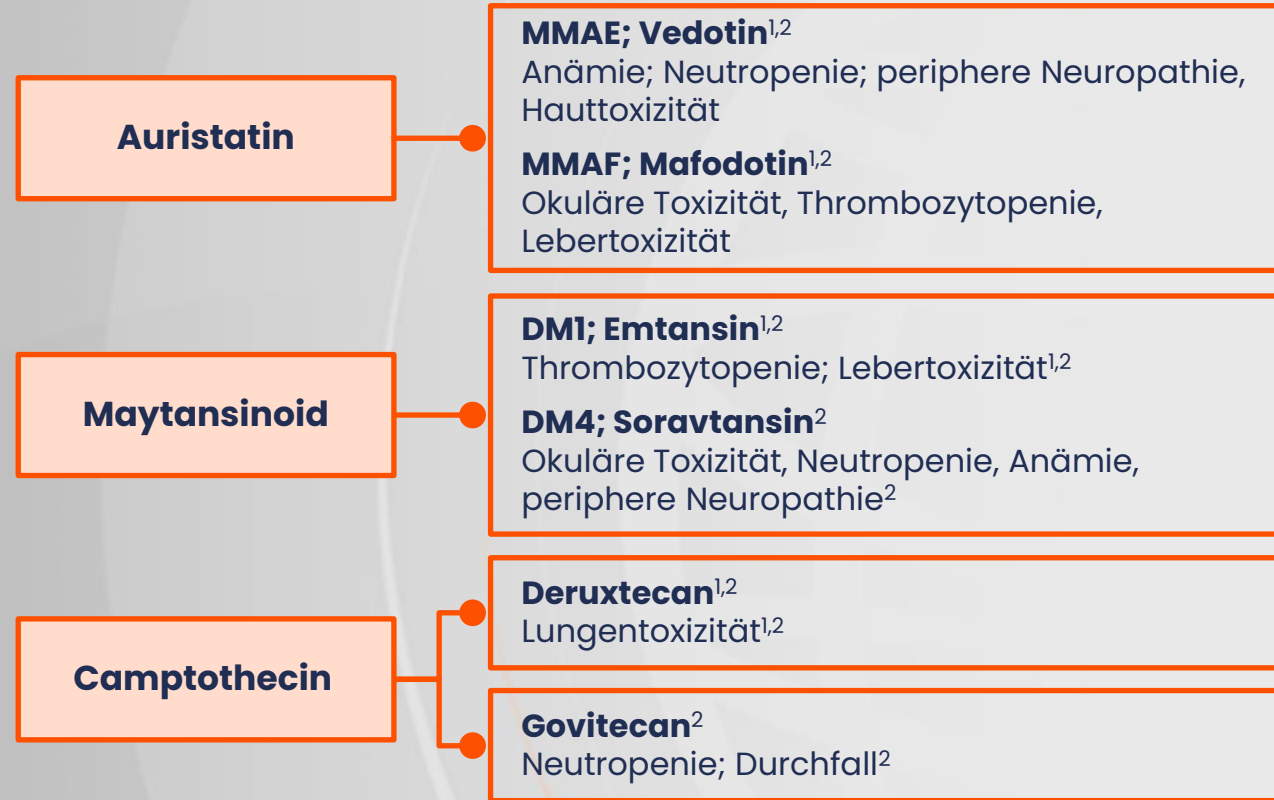
Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

*UE unabhängig von der Kausalität. †Unerwünschte Ereignisse bei Trastuzumab-Deruxtecan gelten für eine Dosis von 5,4 mg/kg einmal alle 3 Wochen. ‡Behandlungsbedingte UE. §Arzneimittelbedingte UE. AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; UE, unerwünschtes Ereignis.

1. Heist RS, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2790-7; 2. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9016; 3. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852-63; 4. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476;

5. Ahn MJ, et al. Präsentiert auf dem: ESMO-Kongress 2023, Madrid, Spanien. 20. bis 24. Oktober 2023. Präsentation LBA12.

Mögliche Klasseneffekte unabhängig vom Antigenziel

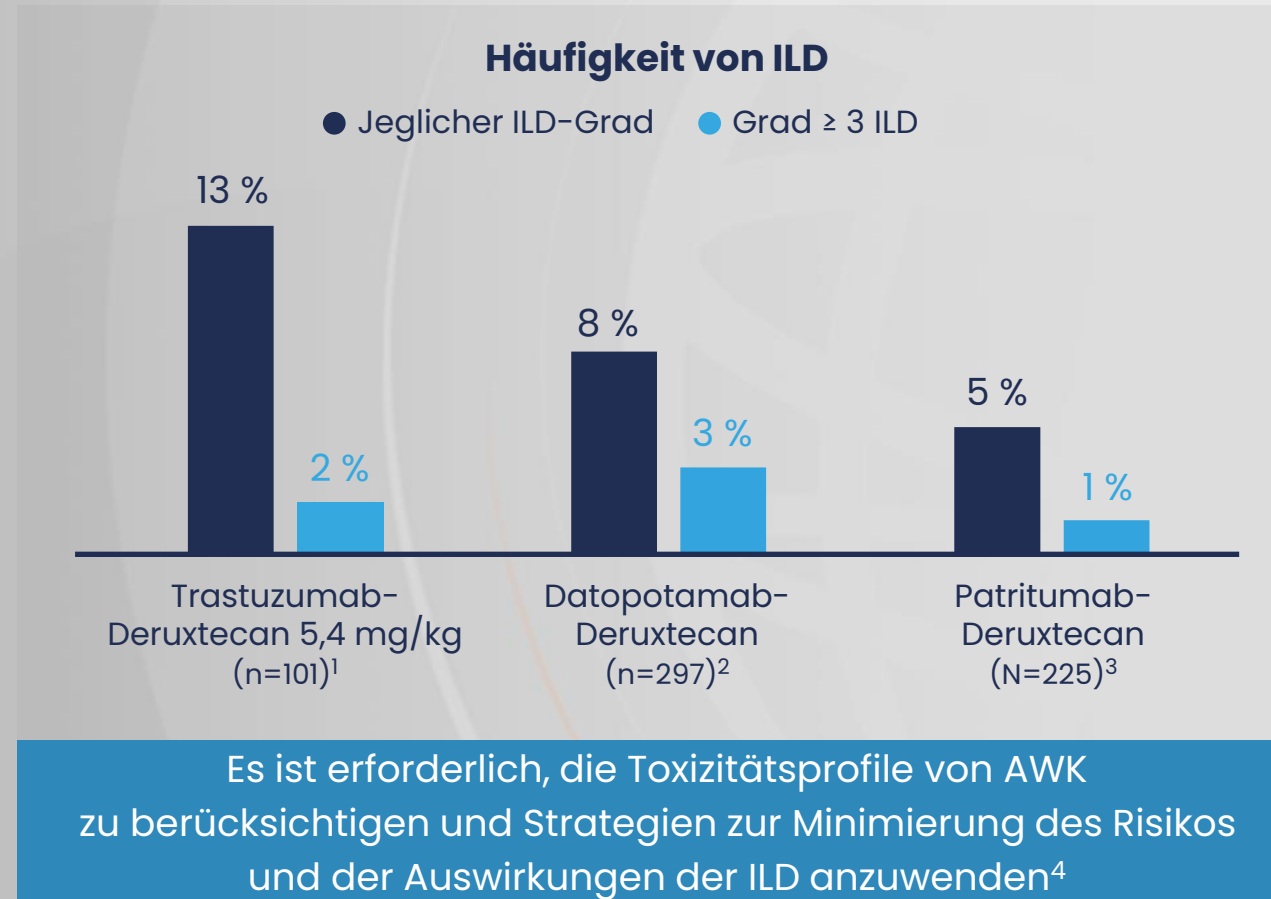


Toxizitäten sind nicht immer vorhersehbar

Zwei AWK mit derselben Payload, demselben Linker und ähnlichen DAR können unterschiedliche Toxizitätsprofile aufweisen, und zwei AWK mit unterschiedlichen Payloads können dieselbe Toxizität verursachen¹

AWK-assoziierte ILD

Berichtete Ereignisse aus Phase-II- und Phase-III-Studien



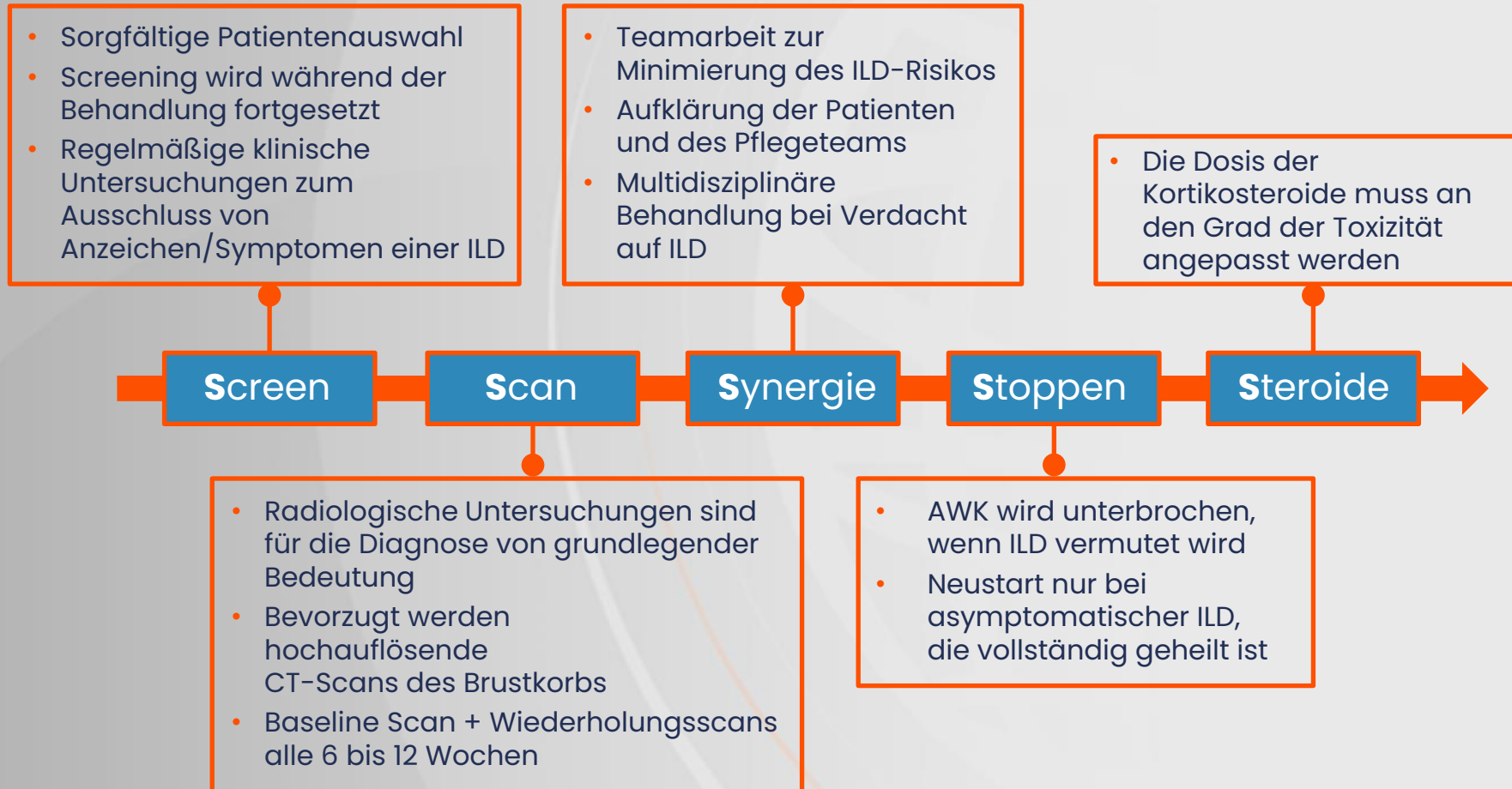
Direkte Vergleiche zwischen den Studien sollten aufgrund der Unterschiede im Studiendesign nicht vorgenommen werden.

AKW, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; ILD, interstitielle Lungenerkrankung.

1. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852-63; 2. Ahn MJ, et al. Präsentiert auf dem: ESMO-Kongress 2023, Madrid, Spanien. 20. bis 24. Oktober 2023. Präsentation LBA12;

3. Yu HA, et al. *J Clin Oncol.* 2023;JCO2301476; 4. Coleman N, et al. *NPJ Precis Oncol.* 2023;7:5.

Schritte zur Minimierung des Risikos und der Auswirkungen von ILD

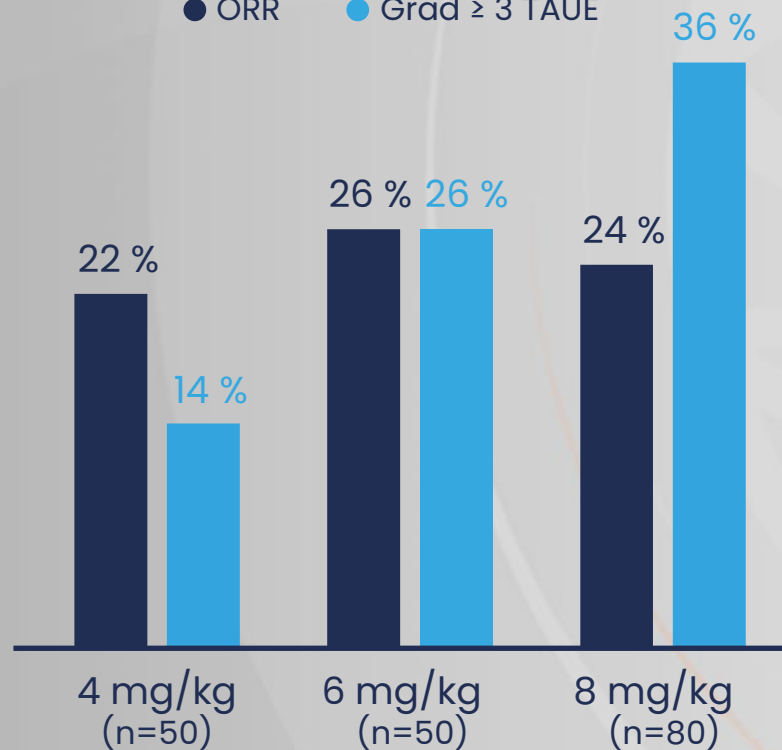


Strategien zur Dosisoptimierung

Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität in Einklang bringen

Ansprechraten im Vergleich zur Inzidenz von TAUE bei unterschiedlichen Dosierungen von Trastuzumab-Deruxtecan (TROPION-PanTumor01)

● ORR ● Grad ≥ 3 TAUE



- **Mit dem Absetzen verbundene TAUE:**

4 mg/kg = 16 %

6 mg/kg = 14 %

8 mg/kg = 24 %

- **Mit einer Dosisreduktion verbundene TAUE:**

4 mg/kg = 2 %

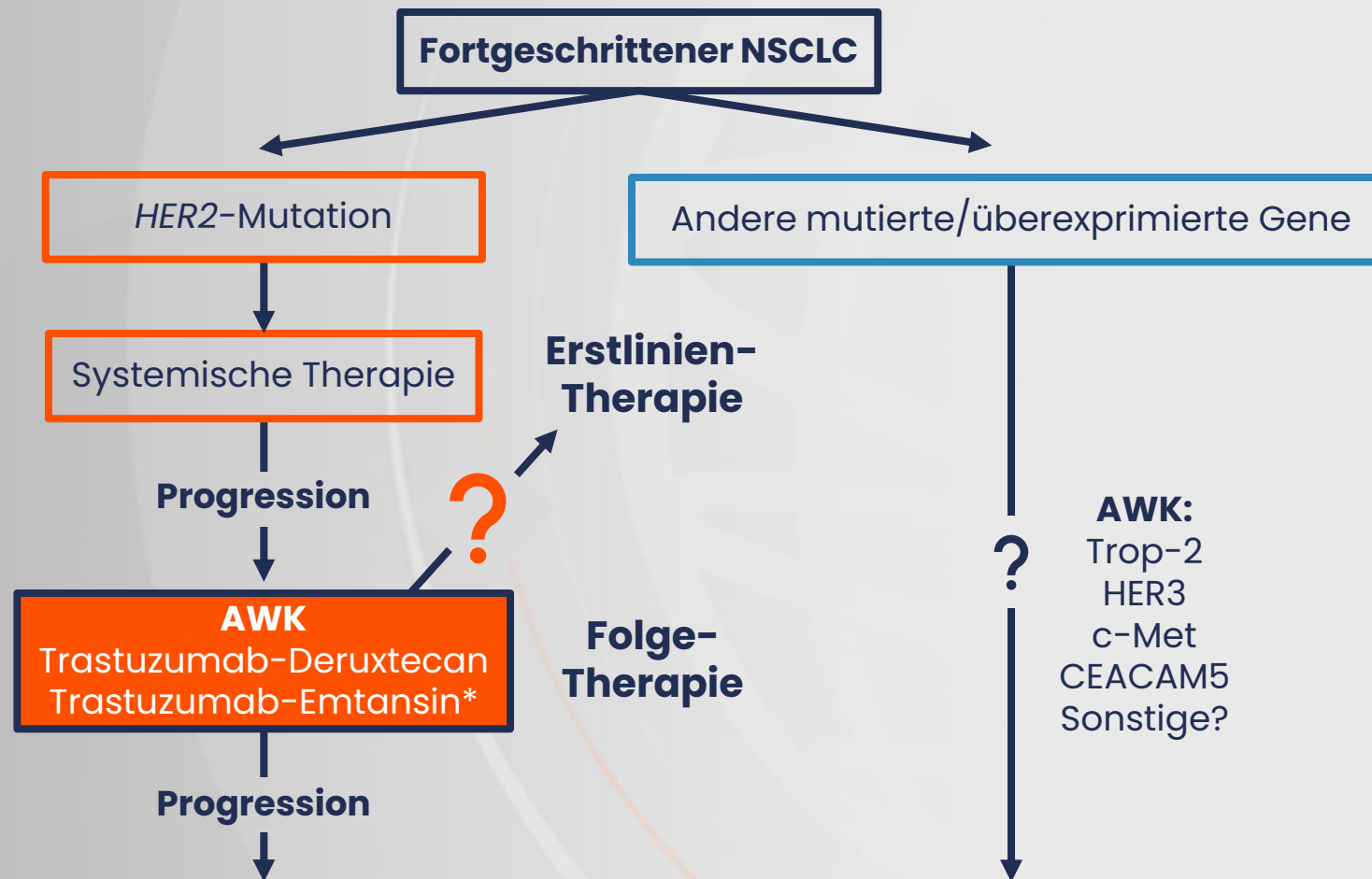
6 mg/kg = 10 %

8 mg/kg = 28 %

Es wurde festgestellt, dass 6 mg/kg das optimale Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist

Zukünftige Überlegungen zu AWK bei NSCLC

NCCN-Behandlungsalgorithmus für NSCLC



*Vom NCCN empfohlen, aber nicht von der FDA zugelassen.

AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; CEACAM5, carcinoembryonales antigenbezogenes Zelladhäsionsmolekül 5; c-Met, mesenchymal-epithelialer Übergangsfaktor; FDA, US-amerikanische Lebensmittel- und Arzneimittelüberwachungsbehörde; HER2/3, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2/3; NCCN, National Comprehensive Cancer Network®; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; Trop-2, Trophoblasten-Zelloberflächenantigen.

NCCN. Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs. V5.2023. Verfügbar unter: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (abgerufen am 28. November 2023).

Zukünftige Überlegungen zu AWK bei NSCLC

Erstlinien-Ansätze

Studie / Phase	Behandlungsarme	Patientenpopulation	Primärer Endpunkt
TROPION-Lung04 NCT04612751 Phase I ¹	Datopotomab- Deruxtecan + Immuntherapie ± Carboplatin	Fortgeschrittener/metastasierter NSCLC	DLT
EVOKE-02 NCT05186974 Phase II ²	Sacituzumab- Govitecan + Pembrolizumab ± Pt-ChT	Fortgeschrittener/metastasierter NSCLC	ORR, DLT
EVOKE-03 NCT05609968 Phase III ³	Sacituzumab- Govitecan + Pembrolizumab im Vergleich zu Pembrolizumab	Metastasierter NSCLC mit PD-L1 TPS ≥ 50 %	PFS, OS
DESTINY-Lung04 NCT05048797 Phase III ⁴	Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zu SoC (Pt-ChT + Pembrolizumab + Pemetrexed)	Lokal fortgeschrittener/metastasierter nicht-plattenepithelialer NSCLC mit <i>HER2</i> -Mutation in den Exons 19 oder 20	PFS

Derzeit laufen mehrere weitere klinische Studien mit AWK im Erstlinienbereich

AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; DLT, dosislimitierende Toxizität; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; NSCLC, nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; ORR, objektive Ansprechquote; OS, Gesamtüberleben; PD-L1, Programmed Death Ligand 1; PFS, progressionsfreies Überleben; Pt-ChT, platinbasierte Chemotherapie; SoC, Standardbehandlung; TPS, Tumoranteilsscore.

1. ClinicalTrials.gov. NCT04612751; 2. ClinicalTrials.gov. NCT05186974; 3. ClinicalTrials.gov. NCT05609968; 4. ClinicalTrials.gov. NCT05048797.

Alle klinischen Studien können nach NCT-Nummer durchsucht werden. Verfügbar unter: <https://beta.clinicaltrials.gov/> (abgerufen am 28. November 2023).

Zusammenfassung

AWK können je nach AWK für die Verwendung sowohl eines von Biomarker gesteuerten^{1,2} als auch eines von Biomarkern unabhängigen Ansatzes,^{3,4} ausgewählt werden

Es gibt mehrere Mechanismen der Off-Target-AWK-Aufnahme, von denen man annimmt, dass sie für den Großteil der AWK-Toxizitäten verantwortlich sind⁵

**Toxizitäten sind nicht immer vorhersehbar –
ähnliche AWK können unterschiedliche Toxizitätsprofile haben⁶**

Die 5 S können dazu beitragen, das Risiko und die Auswirkungen der ILD zu minimieren⁷

**Die Rolle von AWK entwickelt sich im Zweitlinienbereich rasch weiter
und wird im Erstlinienbereich in Studien untersucht⁸⁻¹¹**

AWK, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; ILD, interstitielle Lungenerkrankung.

1. FDA. Trastuzumab-Deruxtecan PI. Verfügbar unter: <https://bit.ly/3ONmHYa> (abgerufen am 27. November 2023); 2. EMA. Trastuzumab-Deruxtecan SmPC. Verfügbar unter: <https://bit.ly/3MMPBVK> (abgerufen am 27. November 2023); 3. Heist RS, et al. *J Clin Oncol*. 2017;35:2790-97; 4. Jänne PA, et al. *Cancer Discov*. 2022;12:1598; 5. Nguyen TD, et al. *Cancers (Basel)*. 2023;15:713; 6. Coleman N, et al. *NPJ Precis Oncol*. 2023;7:5; 7. Tarantino P, Tolaney SM. *JCO Oncol Pract*. 2023;19:526-7; 8. ClinicalTrials.gov. NCT04612751; 9. ClinicalTrials.gov. NCT05186974; 10. ClinicalTrials.gov. NCT05609968; 11. ClinicalTrials.gov. NCT05048797. Alle klinischen Studien können nach NCT-Nummer durchsucht werden. Verfügbar unter: <https://beta.clinicaltrials.gov/> (abgerufen am 28. November 2023).