

# *Targets von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten bei NSCLC: Diagnose, neue Therapien und Zukunftsaussichten*

[www.medscape.org/townhall/antibody-drug-nsclc-german](http://www.medscape.org/townhall/antibody-drug-nsclc-german)

**Enriqueta Felip, MD, PhD:** Hallo. Willkommen bei dieser Live-Veranstaltung von Medscape. Ich möchte Sie herzlich bei diesem Symposium begrüßen. Heute werden wir über die Targets von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die Diagnose, neue Therapien und die Zukunftsaussichten sprechen. Mein Name ist Enriqueta Felip. Ich bin medizinische Onkologin und arbeite am Universitätskrankenhaus Vall d'Hebron in Barcelona, Spanien. Es ist für mich eine große Ehre, gemeinsam mit Professor Dr. Michael Thomas, Leiter der Thoraxonkologie an der Universität Heidelberg in Deutschland, und Professor Egbert Smit, Professor für Lungenheilkunde am Leiden University Medical Center in den Niederlanden, an dieser Sitzung teilzunehmen. Wir haben heute eine sehr interessante Tagesordnung.

Eine kurze Einführung in das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom und warum ADCs im Bereich des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms so wichtig sein werden. Wie Sie wissen, ist das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom ein Beispiel für die Präzisionsmedizin. Bei Patienten mit nichtplatteneithelialer Histologie besteht die Notwendigkeit von Tests. Die ESMO empfiehlt sogar Sequenzierungstechnologien der nächsten Generation für Tumor- und Flüssigbiopsien, um die verschiedenen Patiententeilgruppen zu bestimmen. Es gibt PatientInnen mit EGFR-Mutationen, ALK, ROS, MET Exon 14, Exon-20-Insertionen, HER2-Mutationen und EGFR-Exon-20-Insertionen, BRAF-V600-Mutationen, RET, NTRK, KRAS G12C. Medikamente sind für diese Patientengruppe zugelassen. Bei diesen PatientInnen mit nicht-squamöser Histologie und EGFR-, ALK- und ROS-negativen Tumoren gilt nach den Leitlinien die Immuntherapie als Standardbehandlung in Erstlinie.

Es muss auch PD-L1 bestimmt werden. Im Allgemeinen erhalten jedoch alle PatientInnen eine Immuntherapie, und zwar PatientInnen mit einem PD-L1 von 50 % oder höher als Monotherapie, die anderen PatientInnen als Kombinationstherapie. Aber nach Fortschreiten der Erkrankung, nach Immuntherapie und Chemotherapie, ist die jetzt zugelassene Strategie für PatientInnen mit nicht-squamöser Histologie Docetaxel oder Docetaxel plus Ramucirumab oder Nintedanib. Beim Plattenepithelkarzinom ist die Lage ähnlich. In diesem Fall testet man nicht, bzw. nur die Patienten, die nie geraucht haben. Auch hier ist die Erstlinienbehandlung eine Immuntherapie – eine Immuntherapie als Monotherapie oder in Kombination –, aber die Zweitlinie umfasst nur Docetaxel oder Docetaxel plus Ramucirumab.

Wir werden heute einige Entwicklungen vorstellen. Die Ergebnisse von Trastuzumab-Deruxtecan bei ADC- und HER2-mutierten PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom liegen vor, und auf der Präsidententagung wurden die Ergebnisse für Sotorasib bei PatientInnen mit KRAS G12C vorgestellt, die zuvor mit Docetaxel-Chemotherapie behandelt wurden. In letzter Zeit wurde der Behandlungsstandard für PatientInnen im Frühstadium der Erkrankung womöglich geändert. Doch es gibt noch weiteren unerfüllten medizinischen Bedarf und Herausforderungen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom: Vorbeugung und Früherkennung, prädiktive Biomarker für Immuntherapien, Nutzen über PD-L1 hinaus, Behandlung von PatientInnen, deren Krankheit mit den Standard-Immuntherapiestrategien in der Erstlinie fortschreitet, Behandlungsoptionen für PatientInnen mit Post-TKIs, für PatientInnen mit Veränderungen in onkogenen Treibern, das Management von ZNS-Erkrankungen

und auch individuelle Überlebensprogramme für Langzeitüberlebende. Heute werden wir über einige dieser Herausforderungen sprechen. Dr. Michael Thomas wird einen Überblick über die neuen Antikörper-Wirkstoff-Konjugat-Targets beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom geben.

**Dr. Michael Thomas:** Vielen Dank. Hallo, guten Abend allerseits. Ich werde Ihnen einige Einblicke in das Design und die Konzeption von ADCs geben, die Gründe für ihre Entwicklung darlegen und vielleicht einige Überlegungen zur Diagnose anstellen.

Dies ist nur eine Skizze, um Ihnen einen einfachen Überblick zu geben. Diese ADCs sind so konzipiert, dass sie einen zielspezifischen zytotoxischen Wirkstoff – Payload genannt – in die Krebszellen einbringen, mehr nicht. Sie bestehen aus einem Antikörper mit guter Affinität und Bindungsfähigkeit an das jeweilige Target und einer toxischen Payload, die einen entsprechenden Schaden in der Zelle verursachen soll, sowie aus Linkern. Die Konjugationschemie wird ständig weiterentwickelt, um die Linker optimal zu verbessern.

Diese lassen sich derzeit in die Kategorie der spaltbaren Linker einordnen, was bedeutet, dass sie schnell und effizient gespalten werden, sobald das ADC in die Zelle aufgenommen wurde. Bei nicht-spaltbaren Linkern ist die Bindung der toxischen Payload an den Antikörper sehr stark, und sie werden abgebaut, wenn der Antikörper abgebaut wird. Darin liegt also ein Unterschied. Ein nicht-spaltbarer Linker oder ein Beispiel für ein ADC mit nicht-spaltbarem Linker, das entwickelt wurde, ist Trastuzumab-Emtansin, ein ADC der ersten Generation gegen HER2. Die zweite Generation ist heute Trastuzumab-Deruxtecan, welches ein spaltbarer Linker ist. Das Gerüst von Deruxtecan besteht aus der toxischen Payload, dem Topoisomerase-I-Inhibitor mit einem spaltbaren Linker auf Tetrapeptidbasis.

Die Wirkungsweise ist hier kurz skizziert. Der Antikörper bindet an das entsprechende Antigen. Es findet eine Internalisierung statt, dann Abbau im Lysosom und Freisetzung der toxischen Payload. Die toxische Payload übt ihre Wirkung entweder durch DNA-Interkalation oder durch Schädigung von Optionen oder durch Unterbrechung der Mikrotubuli aus. Dies sind die beiden Kategorien von toxischen Payloads, die derzeit in ADCs verwendet werden, und anschließend wird die Zelle in den apoptotischen Zelltod gesteuert. Ein wichtiges Merkmal ist die sogenannte Bystander-Aktivität. Was ist das? Wenn die Zelle geschädigt ist und in den apoptotischen Weg übergeht, wird die toxische Payload in der Nähe der sterbenden Zelle freigesetzt und kann durch einfache Transmembrandiffusion andere Zellen angreifen, auch wenn diese keine Rezeptorexpression aufweisen.

Dieser Effekt stellt eine Bystander-Effizienz dar. Es wäre gut, wenn eine toxische Payload diese Fähigkeit der Bystander-Effizienz hätte. In dieser Skizze gibt es einen Fehler, der in der letzten ASCO-Diskussion angesprochen wurde. Sie sehen, dass Zellen mit rechtshändiger Bystander-Aktivität in den apoptotischen Weg gelenkt werden, und die Freisetzung apoptotischer Antigene könnte natürlich die Mikroumgebung stimulieren und eine Entzündungsreaktion auslösen. Dies wiederum könnte dann die Wirkung des Immunsystems auf die Krebszellen ausüben. Darüber hinaus können auch Eigenschaften des ADC, wie ADCC, von Bedeutung sein, wie hier gezeigt wird. Die antikörperabhängige Zellzytotoxizität könnte somit eine Eigenschaft des Antikörpers sein. Solange die Bindung an die Zelloberfläche erfolgt, ist dies von Bedeutung.

CDCC, die komplementabhängige Zytotoxizität, könnte eine weitere Eigenschaft sein, die man sich zunutze machen könnte. Und natürlich die Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose, ADCP. Die Biologie dieser Antikörper ist wirklich wichtig. Ich möchte hier Eigenschaften, die für das Antigen wichtig sind, zusammenfassen: Es ist natürlich auch eine hohe und homogene Expression auf dem Tumor und eine geringe oder gar keine Expression auf normalem Gewebe von Bedeutung. Um hier keine Abstriche in Bezug auf die On-Target-Toxizität des Tumors zu machen, ist eine hohe Bindungsfähigkeit an das normale Gewebe erforderlich. Die Antikörper sollten eine hohe Affinität zum Antigen haben und im besten Fall als chimäre oder humanisierte Antikörper entwickelt werden, um die Immunogenität zu verringern.

Die zytotoxische Payload sollte natürlich eine hohe Potenz aufweisen und idealerweise mit einem optimalen DAR-Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis entwickelt werden. Wenn man über ADCs spricht, ist ein Bereich der Kategorisierung die potenzielle Effizienz DAR, das Drug-Antibody Ratio oder Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis. Linker habe ich bereits besprochen: Es gibt spaltbare und nicht-spaltbare Linker. Die Aufgabe besteht darin, die toxische Payload in der Zirkulation stabil zu halten und die effiziente Freisetzung am Zielort zu gewährleisten. Was die Eigenschaften des Targets anbelangt, so ist bestenfalls eine hohe Antigendichte in Tumoren ein gutes Merkmal. Zugänglich für den zirkulierenden Antikörper, der dann natürlich auf der Zelloberfläche exprimiert wird und eine hohe Transmembran-Trafficking-Fähigkeit aufweist. Dies passiert bei der Erfassung einer großen Menge von ADCs.

Diese Internalisierungsfunktion und das Transmembran-Trafficking sind wichtig, und die Rolle in der Pathophysiologie mit den gerade erwähnten Eigenschaften wie ADCC und ADCP. Hier ein kurzer Überblick über potenzielle ADCs und ihre Targets. Wie Sie sehen, sind die Targets aus der HER-Familie, HER2, HER3, mit Trastuzumab-Deruxtecan, Patritumab-Deruxtecan oder TROP-2 mit zwei ADCs hier abgebildet, oder CEACAM und c-Met. Alle diese Möglichkeiten werden im Rahmen dieses Symposiums noch eingehender behandelt. Eine kurze Anmerkung zu TROP-2: Es ist ein Transmembran-Kalzium-Signalüberträger. Er wird bei vielen Epithelkarzinomen überexprimiert und stimuliert das Wachstum der Tumorzellen. Diese Überexpression ist mit einem schlechten Ergebnis assoziiert.

Gerade habe ich zwei gegen TROP-2 gerichtete ADCs erwähnt. Das eine ist Datopotamab-Deruxtecan, und auch hier ist das Gerüst von Deruxtecan abgebildet. Sie sehen, das DAR ist vier. Bei Sacituzumab-Govitecan hingegen liegt das DAR bei fast acht. Hier besteht ein unterschiedliches Ratenverhältnis. Beide nutzen die Vorteile spaltbarer Linker, wobei Sacituzumab-Govitecan eine andere zytotoxische Payload enthält. Dies war ein Beispiel. Wie Sie sehen, gehört Datopotamab-Deruxtecan zu den DXd-Technologieplattformen, oder ich möchte es so formulieren: Es gibt noch andere Vertreter, die beim HER3-Lungenkrebs eine Rolle spielen. Das ist Patritumab-Deruxtecan bei HER2. Das ist Trastuzumab-Deruxtecan. Die beiden links abgebildeten binden zwei Vertreter der HER-Familie.

Und hier haben wir vier Rezeptoruntereinheiten, HER1 oder EGFR, und dann HER2, HER3, HER4. Entscheidend für die Aktivierung ist die Dimerisierung von zwei dieser Untereinheiten. Dadurch wird die Zelle in eine permanente Aktivierung versetzt. Wenn die permanente Aktivierung z. B. aufgrund einer Überexpression oder eines Mutationsstatus gegeben ist, kann dies die Zelle in den malignen Phänotyp bringen. Das waren die onkogenen Treiber. Und da man inzwischen die Möglichkeit hat, diese

Rezeptoruntereinheiten zu bekämpfen, sind sie nun Targets von Behandlungen. Das erste Target war die EGFR-Rezeptormutation, die den Rezeptor aktiviert und mit TKIs angegriffen werden kann. Diese Mutationen sind z. B. Deletionen im Exon 19 oder L858R-Mutationen im Exon 21.

Wie Sie sehen, ist die Ligandenbindung aktivierend. Dann die Rezeptoruntereinheit, die in Dimerisierung übergeht, und dann wird die nachgeschaltete Signalübertragung aktiviert. Hier ist HER3 ein für Datopotamab-Deruxtecan empfindliches Target. HER3 wird bei primärem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zu mehr als 80 % exprimiert, selbst in EGFR-mutierten Fällen. HER3-DXd wird derzeit für mutiertes und nicht-mutiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom entwickelt. Egbert wird sicherlich auf die Explorationsstrategie im Rahmen des HERTHENA-Lung-Studienpakets eingehen. Trastuzumab-Deruxtecan ist, glaube ich, in der onkologischen Fachwelt sehr bekannt und war Thema der ESMO-Präsidententagung, Trastuzumab-Deruxtecan bei Brustkrebs, und T-DXd zielt auf HER2.

Zur Eignung von HER2 als Zielmolekül nur eine Bemerkung: Die Nachhaltigkeit dieses geeigneten Zielmoleküls ist bei den verschiedenen Krebsarten unterschiedlich. Beim Mammakarzinom ist eine leichte Überexpression von Bedeutung, das haben wir gerade auf der Präsidententagung gelernt, mit einer sehr guten Effizienz in fortgeschrittenen Behandlungslinien bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die eine bescheidene Expression zeigen. Das ist bei Lungenkrebs ganz anders. Ich denke, Egbert wird das im Zusammenhang mit dem DESTINY-01-Studienpaket ansprechen. Hier konnte gezeigt werden, dass die Überexpression keine so enorme Rolle spielt. Es ist eine Rezeptormutation, die zu einer guten Anreicherung einer Population führt, die davon profitiert.

Wo liegt der potenzielle Unterschied? Es sieht so aus, als ob die Rezeptormutation mit einer anderen Membranbiologie verbunden ist, und zwar mit einem schnelleren Transmembran-Trafficking bei diesen PatientInnen und dadurch einer besseren Veränderungsart bei diesen PatientInnen mit der Mutation. DESTINY-Lung umfasste zwei Kohorten, die Kohorte mit überexprimiertem und die Kohorte mit mutiertem Krebs. Egbert wird dies in seinem Vortrag behandeln. Im Hinblick auf HER2-Veränderungen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom sind die Mutationen das geringste Problem bei HER2-Veränderungen. Treibermutationen in HER2 machen 2 % bis 4 % der nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome aus.

Hauptsächlich ist es die Exon-20-Insertion, die hier nachgewiesen werden kann. Diese Mutationen lassen sich standardmäßig mit der Next-Generation-Sequenzierung nachweisen. Hier sollte DNR NGS eingesetzt werden. Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom macht die Überexpression mit bis zu 35 % der Fälle den größten Teil der Veränderungen aus. Eine hohe Expression findet sich in 3 % bis 6 % der Fälle, und sie lässt sich leicht durch IHC nachweisen. Eine Amplifikation liegt in 10 bis 20 % der Fälle vor. Die Amplifikation und die HER2-Mutation schließen sich gegenseitig aus. Sie treten nicht gleichzeitig auf, und die Methode zum Nachweis ist die FISH-Diagnostik. Ein gutes Beispiel für c-Met ist der Antikörper Telisotuzumab-Vedotin. Eine c-Met-Expression oder Überexpression ist bei 50 % der PatientInnen mit EGFR-mutiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom gegeben.

Gerade gestern haben wir gehört, dass bei dieser Patientenpopulation, bei PatientInnen mit Amplifikation eine Behandlungsoption, ein 2-Studienpaket, besteht, nachdem sie nach einer TKI-

Behandlung einen Rückfall erlitten haben, wenn sie eine EGFR-Mutation tragen. Hier möchte ich einen kurzen Überblick über diesen Antikörper, Telisotuzumab-Vedotin, geben. Er nutzt aus, dass er den überexprimierten Rezeptor allein anvisiert, und die c-Met-Expression in Tumoren allein sagt nicht ausreichend die Empfindlichkeit gegenüber niedermolekularen Inhibitoren vorher, weil es eine redundante Aktivierung der c-Met-gesteuerten Signalwege gibt. Hier könnten diese ADCs durch eine direkte Bindung an den Rezeptor einen Vorteil haben. Es ist schwierig, diese Veränderungen oder diese Expression nachzuweisen, da der MET-Status sehr heterogen ist, selbst innerhalb der Tumoren oder innerhalb der Gewebeproben. Das ist wirklich ein Problem, das berücksichtigt werden muss, und die IHC-Nachweismethode muss validiert werden. Das wurde in der LUMINOSITY-Studie sehr gut durchgeführt. Und hier sind zum Beispiel die Patienten, die als nicht-squamös eingestuft wurden, mit einer mittleren und hohen Expression. Mittlere bedeutet 25 bis 50 % oder 49 % der Zellen mit einem Expressionsgrad von drei, und hoch bedeutet 50 % oder mehr. Ich glaube, Egbert wird Ihnen auch Ergebnisse aus der Luminosität zeigen. Haben ADC-Targets eine Biomarker-Neigung? Hier muss man sagen, dass die Effizienz von ADC natürlich von der Zielbindung abhängt. Dies ist sehr wichtig, aber nicht konsistent in Bezug auf die zielgerichtete Anreicherung, wie ich es gerade für Trastuzumab-Deruxtecan mit HER2-Mutationen erklärt habe.

Es gibt derzeit keinen konsistenten Biomarker-Nutzen für diese Targets. Gute Beispiele dafür sind die Entwicklung von TROP-2-Wirkstoffen und, wie hier, Patritumab-Deruxtecan, das auf HER3 abzielt. Hier sieht man, dass TROP-2 bei verschiedenen Entitäten effizient ist, aber es gibt keine IHC- oder NGS-Anreicherung, um zu diesen Ergebnissen zu kommen. Ganz anders verhält es sich beim HER2-Targeting. Hier könnten sich die IHC-Mutationsstadien auf die Anreicherung bei den PatientInnen auswirken. Das eine Beispiel ist Telisotuzumab-Vedotin und das andere ist T-DXd. Und hier sind die Ergebnisse für Lungenkrebs mit Blick auf die PatientInnen mit Mutationen, 55 % bei Brustkrebs, 61 % usw., wie Sie sehen. Es hängt hier wirklich von der Anreicherungsstrategie ab, und ADCs sind zielgerichtet und histologieunabhängig.

Die Aktivität ist je nach Histologie unterschiedlich. Dazu kurz die allgemeinen Grundsätze. Sie liefern Chemotherapie lokal und sind zielspezifisch. Die Auswirkungen auf das Mikroumfeld des Tumors wurden gerade gezeigt, und sie üben Toxizität durch verschiedene Merkmale aus, die ich bereits erwähnt habe. Die On-Target-Toxizität des Tumors – natürlich wäre es schlecht, wenn Sie eine Off-Target-Toxizität durch Freisetzung der Payload in den freien Kreislauf haben. Dies wurde zumindest in einem Fall erforscht, nämlich bei der zielunabhängigen Aufnahme in definierten Zellpopulationen, wie zum Beispiel hier, die ADC-Aufnahme in alveolären Makrophagen im Zusammenhang mit ILD. Dies ist eine Hypothese, die in einem Affenmodell entwickelt wurde: Vergangenheit, Gegenwart, Zukunft.

Momentan befinden wir uns in der zweiten Generation der ADC-Domäne, d. h. spaltbare Linker mit hochwirksamen Payloads, die einen Bystander-Effekt ausüben. Die nächsten Generationen könnten hier Aktivität gegen Zellen mit einer niedrigen Expression des Antigens und eine verbesserte Stabilität aufweisen. Und hier zum Beispiel biparatopische Antikörper, also bispezifische ADCs, die gegen zwei verschiedene Targets wirken, oder ADCs mit doppelter Payload oder sogar ADCs mit immunstimulierenden Payloads oder ADCs, die Radionuklide tragen. Bei der Entwicklung und Weiterentwicklung dieser Wirkstoffe gibt es viele Möglichkeiten. Abschließend möchte ich sagen, dass

sich dieser Bereich der Forschung wirklich schnell weiterentwickelt. Sie sind darauf ausgelegt, den therapeutischen Index von antineoplastischen Wirkstoffen zu verbessern, aber sie könnten sich auch die Eigenschaften der Mikroumgebung zunutze machen, wie gezeigt wurde.

Ich habe einige ausgesuchte Beispiele für Targets genannt: HER2, HER3, TROP-2, c-Met, CEACAM. Es ist eine ständige Herausforderung, einerseits robuste Biomarker für die Anreicherung bei geeigneten PatientInnen zu bestimmen und andererseits vielleicht Biomarker, die Anhaltspunkte für mögliche Nebenwirkungen und Toxizitäten geben. Ich möchte hier nur ILD nennen.

Vielen Dank und damit übergebe ich das Wort an den nächsten Redner.

**Dr. Felip:** Vielen Dank. Ich bedanke mich für Ihren Vortrag, Dr. Thomas. Nun wird Dr. Smit die Ergebnisse mit diesen ADCs bei PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom vorstellen.

**Egbert Smit, MD:** Danke, Enriqueta. Die ADCs sind eigentlich kein neues Konzept. Das Konzept ist über 100 Jahre alt und wurde von dem deutschen Immunologen Paul Ehrlich entwickelt. Er wies bereits darauf hin, dass die Verknüpfung von zytotoxischen Wirkstoffen mit den sogenannten magischen Kugeln oder Antikörpern die gezielte Verabreichung von Medikamenten an bestimmte Ziele im Körper ermöglichen würde. Sie sehen hier, dass es mindestens 40 Jahre gedauert hat. Und jetzt, in den 2020er-Jahren, gibt es seit über 100 Jahren eine beträchtliche Anzahl von ADCs in der Klinik. Ich möchte mit HER2-gerichteten ADCs beginnen, zum Teil, weil ich mit diesen ADCs am meisten vertraut bin, und auch, weil sie in der klinischen Entwicklung am weitesten fortgeschritten sind. Die Struktur dieses Antikörper-Wirkstoff-Konjugats, Trastuzumab-Deruxtecan, wurde von Michael Thomas auf sehr elegante Weise erklärt. Ich werde daher nicht noch einmal darauf eingehen. In der sogenannten DESTINY-Lung01-Studie wurde Trastuzumab-Deruxtecan untersucht.

Das war eine Multikohortenstudie mit PatientInnen mit HER2-Überexpression, aber ohne Mutation oder mit HER2-Mutation. Die PatientInnen mussten ein inoperables metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom haben und mindestens eine vorherige platinbasierte Behandlung erhalten haben. PatientInnen mit asymptomatischer ZNS-Metastasierung durften in die Studie aufgenommen werden, mussten aber einen guten Leistungsstatus haben, und PatientInnen wurden aufgrund der lokalen NGS-Ergebnisse in die HER2-mutierte Kohorte aufgenommen. Ich möchte Sie auf den Umstand aufmerksam machen, dass in der Kohorte 2 die etwas höhere T-DXd-Dosis von 6,4 mg pro kg als intravenöse Infusion alle drei Wochen verabreicht wurde.

Diese Dosis wird auch bei Magenkrebs verabreicht, nicht aber bei Brustkrebs, wo eine Dosis von 5,4 mg/kg gegeben wird, die auch in Kohorte 1A der DESTINY-Lung01-Studie verwendet wurde. Der primäre Endpunkt beider Kohorten war die objektive Ansprechrage, die durch eine unabhängige Überprüfung bestätigt wurde, und die sekundären Endpunkte waren die üblichen. Sie sehen hier den primären Endpunkt, die objektive Ansprechrage nach unabhängiger Überprüfung lag bei 55 %. Und was noch wichtiger ist: Das Wasserfalldiagramm zeigt, dass es nur einen oder zwei PatientInnen gab, die am besten auf die Krankheitsprogression ansprachen.

Die Art der Mutation spielte keine Rolle, obwohl man durchaus sagen kann, dass bei weitem die Mehrheit der Patienten HER2-Exon-20-Insertionsmutationen aufwies, wobei die YVMA-Mutation die häufigste Mutation war, aber ich möchte Sie darauf hinweisen, dass die HER2-Expression keine Rolle spielte. Die Stärke des Ansprechens war unabhängig von der Menge an HER2, die tatsächlich auf der Zelloberfläche vorhanden war. Um diese PatientInnen auszuwählen, braucht man eine Mutation im Gegensatz zu einer Überexpression des Proteins. Eine frühere HER2-TKI-Therapie hatte ebenfalls keinen Einfluss auf die Ansprechrate. Ich halte das ebenfalls für ein wichtiges Ergebnis. Hier sehen Sie das PFS und OS. Das mittlere PFS lag natürlich bei 8,2 Monaten und das mittlere OS bei den 91 behandelten PatientInnen der gesamten Kohorte bei 17,8 Monaten.

Man sollte sich daran erinnern, dass bei HER2-gerichteten TKI in früheren Studien bei dieser Gruppe von PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ein mittleres progressionsfreies Überleben von fünf Monaten nicht überschritten wurde. Auch bei monoklonalen Antikörpern, die häufig bei Brustkrebs eingesetzt werden, wie Trastuzumab T-DM1 oder Lapatinib, entweder allein oder in Kombination, beträgt das mittlere progressionsfreie Überleben selten mehr als fünf Monate. Das ist das beste Ergebnis, das wir gegenwärtig beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit HER2-Mutation bei PatientInnen haben, die zuvor mit platinbasierter Chemotherapie und/oder Immuntherapie behandelt wurden. Auf dieser Konferenz wurde eine separate Auswertung zu PatientInnen mit ZNS-Metastasen durchgeführt, und die objektive Ansprechrate unterschied sich nicht zwischen den PatientInnen mit ZNS-Metastasen, mit oder ohne vorherige ZNS-Metastasen. Ebenso war die Ansprechrate bei PatientInnen, die mit weniger als zwei Therapielinien behandelt wurden, ähnlich hoch wie bei PatientInnen, die mehr als zwei Therapielinien erhalten hatten. Außerdem war die Dauer des Ansprechens fast gleich, mit Ausnahme der PatientInnen mit ZNS-Metastasen, die bekannterweise zu den schlechteren Patientengruppen gehören. Man kann also mit Recht sagen, dass T-DXd bei PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die bereits zuvor behandelt wurden, eine dauerhafte Tumoraktivität gezeigt hat, und die Reaktionen waren ähnlich, unabhängig von der asymptomatischen ZNS-Metastasierung zur Baseline und der Anzahl der vorherigen Therapielinien. Dieser Wirkstoff wird als Erstlinientherapie eingesetzt werden. Zurzeit läuft eine randomisierte Studie, in die PatientInnen mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer bekannten aktivierenden HER2-Mutation aufgenommen werden.

PatientInnen mit einer vorherigen Therapie, einschließlich einer Platintherapie, werden auf die etwas niedrigere Dosis von 5,4 mg – sagen wir mal, die Brustkrebsdosis – und die Dosis, die in DESTINY-Lung01 verwendet wurde, randomisiert. Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 2:1, und der primäre Endpunkt ist wiederum die Gesamtansprechrate, die durch eine unabhängige Überprüfung bestätigt wird. Ich denke, diese Studie ist aus zwei Gründen sehr wichtig. Erstens konnte in dieser Zwischenanalyse, die auf der Konferenz vorgestellt wurde, nicht gezeigt werden, dass die Dosis von 5,4 mg/kg im Vergleich zu 6,4 mg/kg die gleiche Wirksamkeit hat. Was aber noch wichtiger ist: Die Toxizität wird reduziert.

Bei DESTINY-Lung01 wurde besonders eine Toxizität festgestellt, nämlich interstitielle Lungenerkrankung (ILD), die erstaunlicherweise bei 25 % der PatientInnen als eine der Hauptnebenwirkungen der Behandlung mit diesem Medikament auftrat. Bei den 5,4 mg/kg in dieser Studie lag der Grad der

interstitiellen Lungenerkrankung bei 5,9 %, also deutlich niedriger als die 25 %, die in der DESTINY-Lung01-Studie beobachtet wurden. Die FDA hat auf dieser Grundlage kürzlich eine beschleunigte Zulassung für T-DXd 5,4 mg/kg zur Behandlung von PatientInnen mit inoperablem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit HER2-Mutation erteilt, wenn die PatientInnen zuvor eine systemische Therapie erhalten hatten. Und ich hoffe, dass die EMA genauso denkt, damit wir das Medikament in Europa und anderen Teilen der Welt einführen können.

Wie ich Ihnen bereits sagte, wird dieser Wirkstoff in der Erstlinie eingesetzt werden. Es gibt eine Studie namens DESTINY-Lung04, in die gegenwärtig PatientInnen aufgenommen werden. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte Studie der Phase III, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von T-DXd in etwas niedrigeren Dosen im Vergleich zur Standardtherapie für die Erstlinienbehandlung des inoperablen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei gleichzeitiger Aktivierung von HER2-Mutationen durch Gewebe-NGS oder ctDNA untersucht wird. Es müssen insgesamt etwa 264 PatientInnen aufgenommen werden, um die Frage zu beantworten, ob die Behandlung mit T-DXd zu einem besseren progressionsfreien Überleben führt. Gehen wir nun zurück zur DESTINY-Lung01-Studie und zur ersten Kohorte.

Die erste Kohorte besteht aus PatientInnen, deren metastasiertes oder kleinzelliges Lungenkarzinom bereits behandelt worden war, die aber eine Überexpression von HER2 in ihren Tumoren aufwiesen. Diese Überexpression wurde durch immunhistochemische Verfahren gemessen, definiert als immunhistochemisch 3+ oder 2+. Hierfür gab es ein zentral erstelltes Bewertungssystem. Insgesamt wurden 90 PatientInnen in zwei getrennten Kohorten in diese Studie aufgenommen. Man kann diese Kohorten statistisch nicht miteinander vergleichen, aber man kann einen Blick auf die verschiedenen Toxizitätstabellen und die verschiedenen Kaplan-Meier-Kurven werfen. Und genau das werden wir jetzt tun.

Kohorte 1a hatte ebenfalls den primären Endpunkt der objektiven Ansprechrates, bestätigt durch eine unabhängige Überprüfung, und sekundäre Endpunkte wie Dauer des Ansprechens, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Krankheitskontrolle und Sicherheit. Hier sind die Kurven und die Wasserfalldiagramme zu sehen. Sie werden feststellen, dass diese ganz anders aussehen als bei der mutierten Population. Die objektive Ansprechrates, der primäre Endpunkt nach unabhängiger Überprüfung, betrug 26 % bei PatientInnen, die mit einer höheren T-DXd-Dosis behandelt wurden, und 34,1 % bei PatientInnen, die mit einer niedrigeren Dosis behandelt wurden. Aber vergessen Sie nicht, dass die Zahlen niedrig sind und es überlappende 95%ige Konfidenzintervalle gibt. In der Kohorte 1A gab es einen Hinweis darauf, dass PatientInnen mit IHC 3+ ein etwas stärkeres Ansprechen hatten.

Vielleicht können Sie sich vorstellen, warum das so ist. Das Protein wird als trojanisches Pferd benutzt, um den zytotoxischen Wirkstoff einzuschleusen. Wenn man mehr Pferde hat, kann man mehr Wirkstoff einschleusen, aber das war hier nicht der Fall. In beiden Kohorten gab es keinen Unterschied zwischen immunhistochemischen 2+-PatientInnen und immunhistochemischen 3+-PatientInnen. Hier sehen Sie die Kaplan-Meier-Kurven. Ich werde sie nicht einzeln durchgehen, sondern möchte nur sagen, dass die Kurven sehr ähnlich aussehen. Und die 95%ige Konfidenzintervalle überschneiden sich nicht. Das mittlere progressionsfreie Überleben beträgt etwa fünf bis sechs Monate, das mittlere

Gesamtüberleben etwas mehr als ein Jahr. Ich darf Sie daran erinnern, dass es sich im Wesentlichen um eine Drittlinien-Kohorte handelt.

Für die Mehrheit der PatientInnen sind dies Drittlinien-Therapien. Kommen wir nun zum nächsten Mitglied der HER-Proteinfamilie, HER3. Prof. Thomas hat Ihnen bereits gesagt, dass es ein ADC gibt, das auf HER3 abzielt, Patritumab-Deruxtecan. Dies könnte besonders bei der Resistenz gegen EGFR-TKI bei PatientInnen, die eine EGFR-Mutation tragen, eine Rolle spielen. Resistenzmechanismen bei PatientInnen, die gegen Osimertinib, den EGFR-TKI der Standardtherapie für PatientInnen mit aktivierenden EGFR-Mutationen, resistent werden. Bei den meisten PatientInnen sind sie unbekannt. Es hilft sehr, wenn wir diesen PatientInnen eine nicht zielgerichtete Behandlung anbieten müssen. Ein solches Target könnte HER3 sein. Dies sind die Ergebnisse einer japanischen Studie, in der Biopsate untersucht wurden, die vor der Behandlung mit EGFR-TKIs bei EGFR-mutierter Krankheit und nach der Behandlung gewonnen wurden.

Die blauen Balken zeigen, dass der HER3-H-Score, d. h. die Anzahl der positiven Zellen in der Probe, in den Proben nach der Behandlung fast durchgängig höher war. Dies macht sie zu einem attraktiven Target für Patritumab-Deruxtecan. Dies wurde in einer Studie der Phase I untersucht, die viele Zahlen enthält und bei der es einen Teil zur Dosisescalation gab. PatientInnen mit einer EGFR-Mutation, die zuvor mit einem EGFR-TKI und einer platinbasierten Chemotherapie behandelt worden waren, konnten mit Dosissteigerung behandelt werden. Für diese Patientenkohorte wurde die 5,6-mg/kg-Dosis gewählt. Wie Sie hier sehen können, sind auch andere PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit EGFR-Mutation in Studien aufgenommen worden, zu denen noch keine Informationen vorliegen.

Dies ist das Wasserfalldiagramm von HER3-DXd. Ich gebe zu, dass es nicht ganz so beeindruckend ist wie bei den HER2-mutierten PatientInnen, aber immerhin hat die Mehrheit der PatientInnen angesprochen. Hier sehen Sie, dass diese gestrichelte Linie der 30%-Marker für eine partielle Remission ist, und ein großer Teil dieser PatientInnen, insgesamt 40 % der PatientInnen, hatte eine partielle Remission. Unten auf der Folie sehen Sie EGFR-aktivierende Mutationen, etwaige andere Mutationen, Amplifikationen oder Nicht-EGFR-Mutationen und Fusionen, die zur Resistenz führen. Sie brauchen es nicht zu lesen, aber Sie werden vielleicht erkennen, dass dieses Medikament unabhängig vom Resistenzmechanismus, der in einer Biopsieprobe vor der Behandlung nachgewiesen werden konnte, wirksam ist.

Das mittlere progressionsfreie Überleben von 8,2 Monaten und das mittlere Gesamtüberleben wurden zum Zeitpunkt dieser Analyse nicht erreicht. Ich möchte Sie daran erinnern, dass in dieser Situation mit Chemotherapie ein mittleres progressionsfreies Überleben von etwa der gleichen Anzahl von Monaten erreicht wird, während das mittlere Gesamtüberleben in der Regel in der Größenordnung von einem Jahr liegt. Und wie gesagt, die FDA hat diesem Medikament den Status einer Breakthrough Therapy verliehen. Selbstverständlich muss dies in der Klinik weiterverfolgt werden, und es gibt eine randomisierte Studie, die PatientInnen mit aktivierender EGFR-Mutation mit vorheriger Ein- oder Zweiliniensbehandlung aufnimmt, oder PatientInnen, die bereits EGFR-TKIs erhalten haben, zumindest eine Drittlinienbehandlung mit EGFR-TKI, und diese PatientInnen werden innerhalb der Behandlung zu Patritumab-Deruxtecan 5,6 mg alle drei Wochen oder Platin-basierte Chemotherapie randomisiert.

Der primäre Endpunkt in dieser Studie ist wiederum das progressionsfreie Überleben mit einer Reihe von sekundären Endpunkten. TROP-2, das Target, wurde Ihnen von Prof. Thomas erläutert, und auch das Medikament. Es gibt mehrere Studien, in denen dieser Wirkstoff bei ausgewählten und unausgewählten PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom untersucht wurde. In der Studie TROPION-PanTumor01 von Dato-DXd wurden drei Dosen untersucht. Sie sehen hier das Wasserfalldiagramm. Ein Ansprechen wurde bei allen Dato-DXd-Dosen beobachtet. Und es wurde berechnet, dass das Ansprechen in der 6-mg-Kohorte am stärksten war, zumindest mit einer medianen Dauer von 10,5 Monaten. Diese Dosis wurde für weitere Studien vorgeschlagen, unter anderem für die TROPION-Lung01-Studie.

In der Zweitlinienstudie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom wird die Standardtherapie, die Zweitlinientherapie mit Docetaxel in der Standarddosis, als Vergleich zu Dato-DXd herangezogen. Der sekundäre Endpunkt ist auch hier das progressionsfreie Überleben, aber auch das Gesamtüberleben. In diese Studie werden PatientInnen mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ohne auswertbare genomische Veränderungen zum Zeitpunkt der Randomisierung aufgenommen. Die PatientInnen müssen mindestens mit einer platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit einem Checkpoint-Inhibitor behandelt worden sein. Voraussetzung ist ein guter Leistungsstatus, eine Biopsie vor der Behandlung. Ca. 600 PatientInnen werden randomisiert.

Es geht darum, dieses Medikament als Ersatz für eine Chemotherapie und eine Platin-Dupletttherapie oder eine Triplettherapie in Kombination mit einer Immuntherapie einzusetzen, um den Platinpartner durch Dato-DXd zu ersetzen. Auf der World Lung wurde eine Studie und ihre ersten Daten vorgestellt. Die Studie umfasst mehrere Kohorten, ich will nicht alle Kohorten aufzählen, aber die Frage ist: Kann man Platin oder den Platinpartner durch diese Substanz ersetzen? Sie können hier die ersten Ergebnisse dieser Strategie sehen, die Spider Plots, auf denen die prozentuale Veränderung des Tumordurchmessers abgebildet ist. Ein wichtiger Punkt ist natürlich auch die Sicherheit. Die Mehrheit der PatientInnen, sowohl in der Dublett- als auch in der Triplettherapie, hatte einige Nebenwirkungen, wobei schwere Nebenwirkungen jedoch selten waren: 10 % bei Duplettbehandlung und 15 % bei Triplettherapie.

Insbesondere scheint ILD kein Problem darzustellen. Es gab ein beträchtliches Ansprechen sowohl in der Dublett- als auch in der Triplettherapie-Gruppe. Es gibt noch andere TROP-2, auf die ADCs gerichtet sind, unter anderem Sacituzumab-Govitecan. Dieser Wirkstoff wurde bei PatientInnen mit bereits behandeltem metastasierendem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom geprüft, über die bereits vor einigen Jahren berichtet wurde. Es wurde eine objektive Ansprechrates von 20 % mit einer Dauer des Ansprechens von sechs Monaten festgestellt. Auch hier war die TROP-2-Expression kein prädiktiver Marker, hauptsächlich weil die meisten Tumorzellen TROP-2 exprimieren, was es zu einem attraktiven Target für TROP-2-gerichtete ADCs macht. Ein weiteres gegen CEACAM5 gerichtetes ADC ist Tusamitamab-Ravtansine.

Die Struktur unterscheidet sich ein wenig von der anderer ADCs. Es besteht aus einem humanisierten monoklonalen IgG1-Antikörper, der auf CEACAM5 abzielt. Er ist kovalent mit einer potenten zytotoxischen Payload verbunden. Das Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis ist etwas geringer als bei den DXd-Verbindungen. Es wurden Studien der Phase I/II vorgestellt, aus denen hervorgeht, dass auch hier

großes oder intensives Ansprechen erzielt werden kann, das unter Umständen lange anhält. Darüber hinaus wurde dieser Wirkstoff in Phase III getestet, ebenfalls in der Zweitlinienbehandlung mit Docetaxel als Vergleichstherapie. Die PatientInnen werden im Verhältnis 1:1 auf dieses auf CEACAM5 abzielende Medikament randomisiert. Die Studie heißt CARMEN-LC03, und primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben.

Das auf das c-Met-Target gerichtete ADC, Telisotuzumab-Vedotin, Teliso-V, ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat und die Payload ist ein Mikrotubuli-Inhibitor, MMAE. Dies ist ebenfalls ein spaltbarer Linker, der in einer Studie namens LUMINOSITY geprüft wurde. Das zeigt Ihnen, was die Forscher von diesem Wirkstoff halten. Es handelt sich um eine laufende Phase-II-Studie, deren Ziel es ist, PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit c-Met-Überexpression zu ermitteln, die für diese Art von Therapie am besten geeignet sind, sowie für die Zweit- und Drittlinienbehandlung. Und dann ist es das Ziel, dies weiter auszubauen. Gesucht wird nach einer bestimmten Gruppe von PatientInnen, die für diese Behandlung am besten geeignet sind.

Es wurde eine Multikohortenstudie eingeleitet und mehrmals zu verschiedenen vordefinierten Zeitpunkten darüber berichtet, einschließlich einer Kohorte mit nicht-squamösem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom des EGFR-Wildtyps, das immunhistochemisch als c-Met hoch oder als c-Met intermediär definiert ist. Das Gleiche gilt für PatientInnen mit EGFR-Mutation, und es gibt auch eine Gruppe mit Plattenepithelkarzinomen. Das Prüfpräparat wird alle zwei Wochen gegeben. Entscheidungen auf der Grundlage früherer statistischer Grenzwerte, die über frühere statistische Grenzwerte hinausgehen, führen zu einer einarmigen Erweiterung in zweiten Abschnitt. Eine Patientengruppe, die hier auffällt, ist nicht-squamöses, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom vom EGFR-Wildtyp mit hohem c-Met. 12 der 23 aufgenommenen PatientInnen zählten zu dieser Gruppe.

Ein Ansprechen ergab sich bei 52 %, aber auch beim EGFR-Wildtyp in der gesamten Kohorte, einschließlich der intermediären PatientInnen, lag die Ansprechrate bei 36,5 %. Ein bisschen enttäuschend finde ich, dass diese Strategie bei PatientInnen, bei denen die Behandlung unter EGFR-Inhibitoren fortgeschritten ist, nicht funktioniert hat. Trotzdem hat die FDA erneut eine Breakthrough Therapy für PatientInnen mit EGFR-Wildtyp, nicht-squamösem, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs mit hoher c-Met-Überexpression zugelassen. Diese Therapie wird in der Klinik eingesetzt werden. Es laufen mehrere klinische Studien mit einer Reihe von Targets, die ich heute nicht vorgestellt habe. Wie Sie hier sehen können, handelt es sich bei den meisten um frühe klinische Studien, aber ich denke, es ist generell gut, auf diese – meiner Meinung nach – sehr aufregende neue Klasse von Medikamenten zu achten.

Mit diesen Worten schließe ich und bedanke mich für Ihr Interesse.

**Dr. Felip:** Herzlichen Dank, Egbert. Im letzten Vortrag werde ich kurz auf die Toxizität und auch auf die Zukunftsaussichten dieser Wirkstoffe eingehen. Sie haben gesehen, wie ADCs funktionieren. Bei den verschiedenen Wirkstoffen kann man unterschiedliche Nebenwirkungen beobachten, da sich Antikörper und zytotoxische Wirkstoffe unterscheiden können. Generell umfassen die klinischen Toxizitäten jedoch hämatologische, gastrointestinale, hepatische, neurologische, pulmonale und ophthalmologische Nebenwirkungen sowie mäßig starke Alopezie. Ich denke, es ist wichtig, sich auf die Diagnose, das

Management und die Überwachung in der Praxis zu konzentrieren. Die wohl bekannteste Toxizität von Trastuzumab-Deruxtecan ist ILD, interstitielle Lungenerkrankung oder Pneumonitis.

Dies wurde im Rahmen einer im New England Journal of Medicine veröffentlichten Studie bei zuvor behandelten PatientInnen mit HER2-Mutationen beschrieben. Demnach hatten 26 % der PatientInnen eine Pneumonitis/ILD. Allerdings hatte die überwiegende Mehrheit, nämlich 20 % der PatientInnen, eine ILD ersten und zweiten Grades. Zum Stichtag waren 54 % der von den Prüfarzten gemeldeten Fälle abgeklungen. Daneben gibt es weitere Toxizitäten im Zusammenhang mit Trastuzumab-Deruxtecan beim HER2-mutierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Ich möchte noch darauf hinweisen, dass in dieser Studie in 73 % der Fälle Übelkeit auftrat, in 64 % der Fälle mit Grad 1 oder 2. Bei 46 % der PatientInnen wurde Alopezie ersten und zweiten Grades, bei 16 % Neutropenie und bei 29 % Diarrhö beobachtet. Auch hier hatte die überwiegende Mehrheit Grad 1 und 2.

In der von Dr. Smit vorgestellten Studie an PatientInnen mit HER2-Überexpression, in der zwei verschiedene Dosen verglichen wurden, 5,4 mg/kg bzw. 6,4 mg/kg, fiel ILD in der mit 5,4 mg/kg behandelten PatientInnenkohorte geringer aus, und diese Dosis wurde bei PatientInnen mit HER2-Mutationen und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom etabliert. Die mit Patritumab-Deruxtecan assoziierte Toxizität bei PatientInnen mit EGFR-Mutationen und Resistenz gegen vorherige TKI schloss Thrombozytopenie bei 30 % der PatientInnen, Neutropenie bei 19 % und Ermüdung bei 14 % ein. ILD wurde bei 7 % der PatientInnen festgestellt. In dieser Studie traten bei ca. 11 % der PatientInnen behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse auf, die zum Abbruch der Behandlung führten.

Es wurden auch die Ergebnisse von Patritumab-Deruxtecan bei PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die zuvor behandelt wurden, besprochen. Es gibt drei verschiedene untersuchte Dosen. Der Standard ist 6 mg/kg. Bei den mit dieser Dosis behandelten PatientInnen wurde bei 6 % eine ILD festgestellt. Die Behandlung wurde in 14 % der Fälle wegen behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse abgebrochen, auch hier waren die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit, Stomatitis, Alopezie, Erbrechen oder Anämie. Dr. Smit berichtete auch über die Ergebnisse der Kombination von Deruxtecan in Verbindung mit Pembrolizumab oder sogar Pembrolizumab plus Carboplatin. Die Kombinationen scheinen insgesamt gut verträglich zu sein.

Betrachtet man die ILD, so stellt man fest, dass es bei der Triplettkombination Dato plus Pembro plus Platin einen Patienten mit ILD Grad 3 gab, d. h. bei 2 % der aufgenommenen PatientInnen. Bei der Duplettkombination waren es drei PatientInnen, das sind 8 %. Aber auch bei dieser Kombination sind die häufigsten Toxizitäten Übelkeit, Stomatitis, Anämie oder Erbrechen. Bei Sacituzumab-Govitecan, ebenfalls ein TROP-2-Inhibitor für PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die bereits vorbehandelt sind, trat bei 80 % der PatientInnen Übelkeit auf, in der Mehrzahl im Grad 1 und 2, bei 61 % der PatientInnen Diarrhö, bei 37 % eine Neutropenie, bei 35 % der PatientInnen Erbrechen und bei 19 % eine Leukopenie.

Telisotuzumab V, das ADC, das auf MET abzielt, wurde bei zuvor behandelten PatientInnen mit c-Met-Überexpression geprüft. Auch hier trat Pneumonitis auf. In diesem Fall wurde bei 2,2 % der PatientInnen eine Pneumonitis dritten oder höheren Grades beobachtet. Bei diesem Wirkstoff waren die häufigsten

Toxizitäten periphere Neuropathie bei 25 % der PatientInnen, Übelkeit bei 22 %, verschwommenes Sehen bei 18 % der PatientInnen und Keratitis bei 13 % der aufgenommenen PatientInnen. Diese Wirkstoffe werden auch mit Augenerkrankungen assoziiert. Tusamitamab-Ravtansine, auch dies ist eine Studie, die von Dr. Smit vorgestellt wurde. Es wurde nur eine geringe Anzahl von PatientInnen aufgenommen. Doch in diesem Fall waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die bei der Behandlung auftraten, Augenerkrankungen, und zwar bei 11 PatientInnen, aber Keratitis wurde bei 54 % der in die Studie aufgenommenen PatientInnen beobachtet.

Die Analyse der Toxizitäten von ADCs zeigt, dass es sich zwar um zielgerichtete Chemotherapien handelt, diese aber immer noch eine Chemotherapie darstellen. Insgesamt wurden ein moderates bis hohes Maß an Neutropenie, Alopezie und gastrointestinalen Nebenwirkungen festgestellt. Hier könnten pharmakogenomische Tests eine Rolle spielen. Es gibt eine Studie bei dreifach negativem Brustkrebs mit Sacituzumab-Govitecan, die bei Patientinnen mit dem UGT1A1\*28-Allel eine stärkere Neutropenie zeigt. Diese Studie, in der dieser potenzielle Vorhersagefaktor für die Toxizität ausgewertet wird, läuft noch. ILD ist eine relevante Toxizität, die als Toxizität bei verschiedenen ADCs auftritt. Man muss sich auf die multidisziplinäre Betreuung von ILD und Pneumonitis konzentrieren.

Bei PatientInnen mit radiologischen Veränderungen, die auf eine ILD-Pneumonitis hindeuten, oder bei akutem Auftreten neuer oder sich verschlimmernder pulmonaler oder anderer Symptome, Dyspnoe, Husten, Fieber, muss man wahrscheinlich ein CT mit höherer Auflösung, eine Konsultation eines Lungenfacharztes, vielleicht eine Konsultation bei Infektionskrankheiten, wenn dies angezeigt ist, eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage sowie einen Lungenfunktionstest und eine Sauerstoffsättigung durchführen. Selbstverständlich müssen andere mögliche Ursachen ausgeschlossen werden. Auf dieser Folie sehen Sie eine Zusammenfassung der Behandlung von ILD/Pneumonitis. Bei einer Pneumonitis ersten Grades, die symptomatisch sein sollte, muss Trastuzumab-Deruxtecan abgesetzt werden. Wir können die Behandlung wieder aufnehmen, wenn die ILD vollständig bis zum Grad Null abgeklungen ist.

Bei der Behandlung einer ILD ersten Grades muss der Patient alle zwei bis drei Tage überwacht und engmaschig kontrolliert werden, und es müssen bildgebende Verfahren und systemische Steroide in Betracht gezogen werden. Bei PatientInnen mit ILD Grad 2, 3 und 4 muss Trastuzumab-Deruxtecan dauerhaft abgesetzt werden. Bei ILD Grad 2 muss natürlich mit systemischen Steroiden begonnen werden, und die Symptome müssen genau überwacht werden. Und natürlich ist bei PatientInnen mit ILD Grad 3 und 4 ein Krankenhausaufenthalt eindeutig erforderlich, aber auch die Kommunikation mit den PatientInnen ist wichtig. Es ist wichtig, die PatientInnen über die mögliche Toxizität aufzuklären und sie daran zu erinnern, dass sie bei Auftreten von Symptomen frühzeitig einen Arzt aufsuchen müssen.

Bei der Behandlung von PatientInnen mit ADCs sollten die ersten Symptome genau beobachtet werden. Wir müssen uns nach Symptomen von ILD und Pneumonitis erkundigen. Alle vier bis sechs Wochen werden Termine empfohlen, und auch regelmäßige CT-Untersuchungen sind erforderlich. Eine weitere potenzielle Toxizität, über die man vielleicht weniger spricht, ist Übelkeit und Erbrechen. Es gibt Arbeiten mit den Empfehlungen eines italienischen Expertengremiums. Wie Sie auf der Folie sehen können, ist Trastuzumab-Deruxtecan nach den ASCO- und NCCN-Leitlinien mit einem moderaten

emetogenen Potenzial verbunden. Und bei Sacituzumab-Govitecan besteht nach den NCCN-Richtlinien ein hohes Risiko für Erbrechen. Auf der Folie sehen Sie, dass bei der Mehrheit der ADCs eine Form von Übelkeit und Erbrechen auftritt.

Es gibt Empfehlungen zur antiemetischen Prophylaxe, aber wahrscheinlich müssen diese Empfehlungen überarbeitet werden. Ich möchte noch die okulären unerwünschten Ereignisse erwähnen, da diese auch mit ADCs in Verbindung gebracht werden. Sie betreffen die Augenoberfläche und umfassen verschwommenes Sehen, trockene Augen und spezifische Toxizität für die Hornhaut. In der Mehrzahl der Fälle ist diese Toxizität geringer als Grad 2 und reversibel. Die toxikologischen Mechanismen und die Pathogenese dieser Toxizitäten sind nicht ausreichend bekannt. Es ist wichtig, mit dem Augenarzt zusammenzuarbeiten, und vielleicht sollte man die PatientInnen in der Sprechstunde nach neuen unerwünschten Ereignissen fragen, die im Zusammenhang mit der Hornhaut stehen. Haben Sie tagsüber Schwierigkeiten beim Lesen? Haben Sie Probleme mit den Augen? Haben Sie Probleme, wenn Sie einen Computer, ein Telefon oder einen Fernseher benutzen? Haben Sie Schmerzen oder Unwohlsein in den Augen oder um die Augen herum?

Auch bei dem Wirkstoff Belantamab-Mafodotin, der hauptsächlich von Hämatologen eingesetzt wird, gibt es in der Literatur einige Empfehlungen, wie diese potenziellen Hornhautereignisse vermieden werden können. Man kann natürlich eine Dosisanpassung in Erwägung ziehen, aber auch bei diesem speziellen ADC wird die regelmäßige Verwendung von konservierungsmittelfreien Augentropfen empfohlen. Wenn möglich, sollte auch die Verwendung von Kontaktlinsen vermieden werden. Ein weiterer Punkt, den ich vielleicht zukünftig ansprechen möchte, sind Biomarker. Bei PatientInnen mit HER2-Mutationen ist die HER2-Mutation ein eindeutiger Marker. Wir können über die HER2-Überexpression und die Mechanismen reden, warum Trastuzumab-Deruxtecan bei PatientInnen mit HER2-Mutationen aktiv ist.

Praktische Studien haben gezeigt, dass aktivierende HER2-Mutationen die Intrazellularisierung des Rezeptors und die intrazelluläre Aufnahme des HER2-Rezeptor-ADCs verbessern. Im Fall von Patritumab-Deruxtecan konnte in der in Cancer Discovery veröffentlichten Studie ein Ansprechen bei Tumoren mit einem breiten Spektrum von HER3-Membran-H-Werten beobachtet werden, aber es scheint eine leichte Anreicherung des Ansprechens bei PatientInnen mit höheren HER3-Membran-H-Werten zur Baseline zu geben. Bei einigen dieser Wirkstoffe wird diskutiert, ob man einen Biomarker braucht. Welchen Biomarker? Für Trastuzumab-Deruxtecan bei PatientInnen mit HER2 ist dies klar, aber vielleicht wäre dies auch eine zukünftige Diskussion.

Es gibt eine prospektive Analyse für Sacituzumab-Govitecan bei dreifach negativem Brustkrebs, aber es scheint, dass PatientInnen mit hoher oder mittlerer TROP-2-Überexpression im Tumor ein besseres medianes Gesamtüberleben unter diesem Wirkstoff haben. Ein weiterer Punkt für die Zukunft sind die Resistenzmechanismen von ADCs. Ich gestehe gerne ein, dass die Resistenzmechanismen im Zusammenhang mit dem Einsatz von ADCs derzeit kaum verstanden werden. Einige Studien, vor allem bei Brustkrebs, haben ergeben, dass eine langfristige Exposition gegenüber HER2-spezifischen ADCs die HER2-Expression verringern kann. Ebenfalls bei Brustkrebs, bei dreifach negativem Brustkrebs, liegt ein

Fallbericht vor, der zeigt, dass die Mutationen in TOP1 mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Sacituzumab-Govitecan bei der Behandlung korrelieren können.

Und schließlich die Kombinationen: Zurzeit werden eine Reihe von Kombinationen untersucht. Da gibt es die Prüfung von Trastuzumab-Deruxtecan plus Durvalumab in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin oder Pemetrexed in der Erstlinienbehandlung von PatientInnen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit HER2-Überexpression. Zudem wurde Trastuzumab-Deruxtecan in Kombination mit Pembrolizumab und Patritumab-Deruxtecan plus Osimertinib bei PatientInnen mit HER2-Mutationen untersucht. Die Kombination Osimertinib plus Dato-DXd wurde bei PatientInnen mit EGFR-Mutationen geprüft, bei denen die Krankheit auf Osimertinib anspricht, die Kombination von Teliso-V mit Erlotinib, Nivolumab oder Osimertinib und Sacituzumab-Govitecan mit verschiedenen Immuntherapien. Wahrscheinlich werden in den nächsten Monaten Ergebnisse zu diesen Kombinationen vorliegen.

Meiner Meinung nach sind ADCs eine innovative Klasse von Krebsmedikamenten. Ich denke, die Ergebnisse, die wir heute gesehen haben, sind wirklich vielversprechend. Entscheidend ist das Wissen über unerwünschte Ereignisse, um ein frühzeitiges und wirksames Eingreifen zu ermöglichen. Man muss die prädiktiven Marker vermutlich noch verfeinern, zumindest in einigen Situationen.

Es werden jetzt einige Kombinationen geprüft, aber ich denke, es ist wichtig, dass die Ergebnisse aus randomisierten Studien in der Zweitlinienbehandlung nach Chemo- und Immuntherapie vorliegen.

### **Besondere Hinweise zu Geltungsbereich und Verwendung**

Dieses Dokument ist ausschließlich zu Schulungszwecken bestimmt. Für die reine Lektüre dieses Dokuments werden keine Continuing Medical Education (CME) Credits vergeben. Wenn Sie an dieser Schulung teilnehmen möchten, gehen Sie bitte zu <https://www.medscape.org/viewarticle/981240>

Bei Fragen zum Inhalt dieses Schulungsangebots kontaktieren Sie bitte den Schulungsträger für diese CME-Schulung unter [CME@webmd.net](mailto:CME@webmd.net). Für technische Unterstützung kontaktieren Sie bitte [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

Die angebotene Schulung kann nachgestellte fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in den Szenarien beschriebenen PatientInnen sind erfunden und Ähnlichkeiten mit lebenden Personen sind nicht beabsichtigt und sollten nicht abgeleitet werden.

Die hier angebotenen Inhalte reflektieren nicht zwangsläufig die Ansichten von WebMD Global, LLC, oder von Unternehmen, die dieses Fortbildungsprogramm auf [medscape.org](https://www.medscape.org) fördern. Es werden womöglich therapeutische Produkte, die nicht von der Europäischen Arzneimittel-Agentur für den Gebrauch in Europa zugelassen sind, oder der nicht-zugelassene Gebrauch von zugelassenen Produkten besprochen. Vor dem Gebrauch eines jeglichen hier diskutierten therapeutischen Produkts sollte ein Arzt konsultiert werden. Die Leserin und der Leser werden aufgefordert, alle Informationen und Daten vor der Behandlung von Patienten oder vor der Anwendung einer der in diesem Fortbildungsangebot beschriebenen Therapien zu überprüfen.

Medscape Education © 2022 WebMD Global, LLC