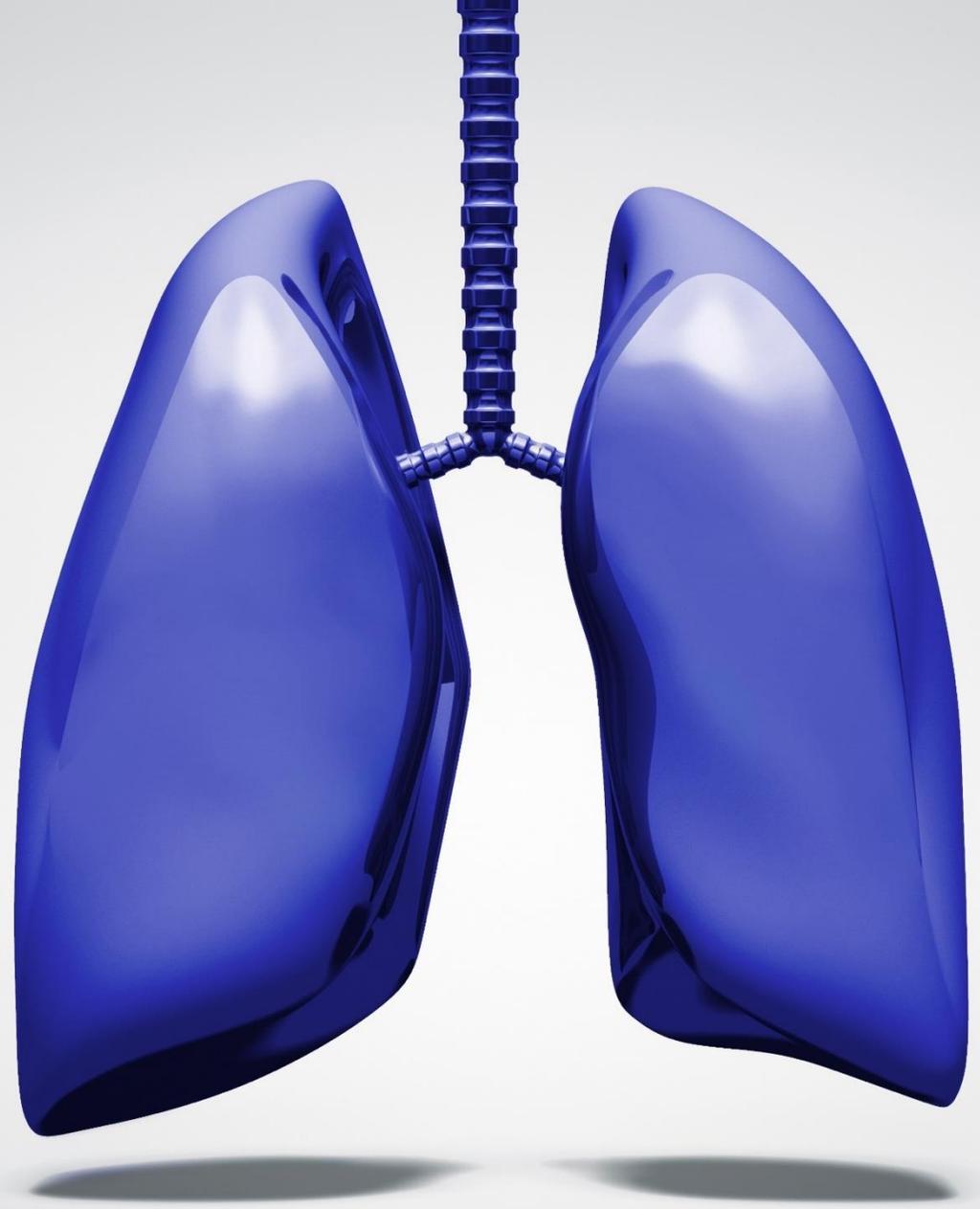


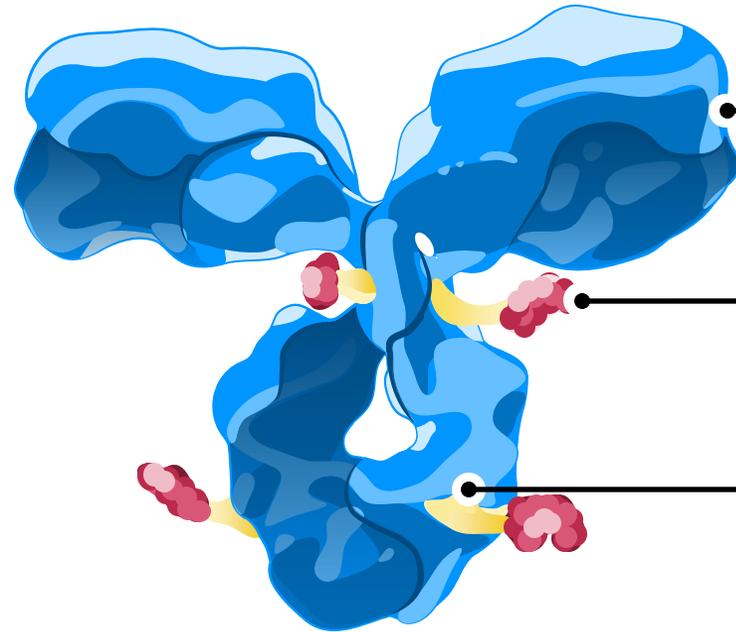
# Kurzeinführung Antikörper- Wirkstoff-Konjugate (ADCs)

Mai 2025



# Aufbau der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs)

ADCs vereinen die Spezifität monoklonaler Antikörper, innovative Linkersysteme und die Kraft potenter zelltötender Wirkstoffe<sup>1</sup>



**Der Antikörper** zielt auf Krebszellen ab und bietet direkte und indirekte Zytotoxizität<sup>1</sup>

**Der Payload** (zytotoxische Wirkstoff) hat eine zellabtötende Aktivität, die inaktiv ist, wenn sie an den Antikörper gebunden ist<sup>2</sup>

**Der Linker** bindet den zytotoxischen Wirkstoff an den Antikörper, während das Medikament im Plasma zirkuliert, und ermöglicht die Freisetzung des zytotoxischen Wirkstoffs, wenn sie im Tumor gespalten wird<sup>2</sup>

# Wirkmechanismus der ADCs

Die ADC-Zytotoxizität umfasst die folgenden Schritte (dargestellt in der nebenstehenden Grafik)<sup>1</sup>:

1. **Bindung:** Der Antikörper bindet direkt an die auf der Tumorzelloberfläche exprimierte Antigen-Zielstruktur<sup>2</sup>
2. **Internalisierung:** Die Bindung des Antikörpers führt zur Internalisierung des ADC-Antigen-Komplex und zur Endozytose des ADC in ein frühes Endosom<sup>2</sup>
3. **Freisetzung:** Im Endosom findet der lysosomale Abbau des Antikörpers und/oder Linkers statt mit anschließender Freisetzung des Payloads in das Zytoplasma<sup>2</sup>
4. **Apoptose:** Der Payload entfaltet seine zytotoxischen Mechanismen, welche dann zur Zellapoptose oder zum Zelltod durch Schädigung der DNA oder Mikrotubuli führt<sup>2</sup>
5. **Weitere Effekte:** Ein Membran-permeabler Payload kann in die extrazelluläre Umgebung freigesetzt werden und eine benachbarte Tumorzelle kann durch die Aufnahme des Payloads indirekt eliminiert werden – der sogenannte *Bystander Effect*, welcher die ADC-Effektivität steigern kann<sup>2,3</sup>

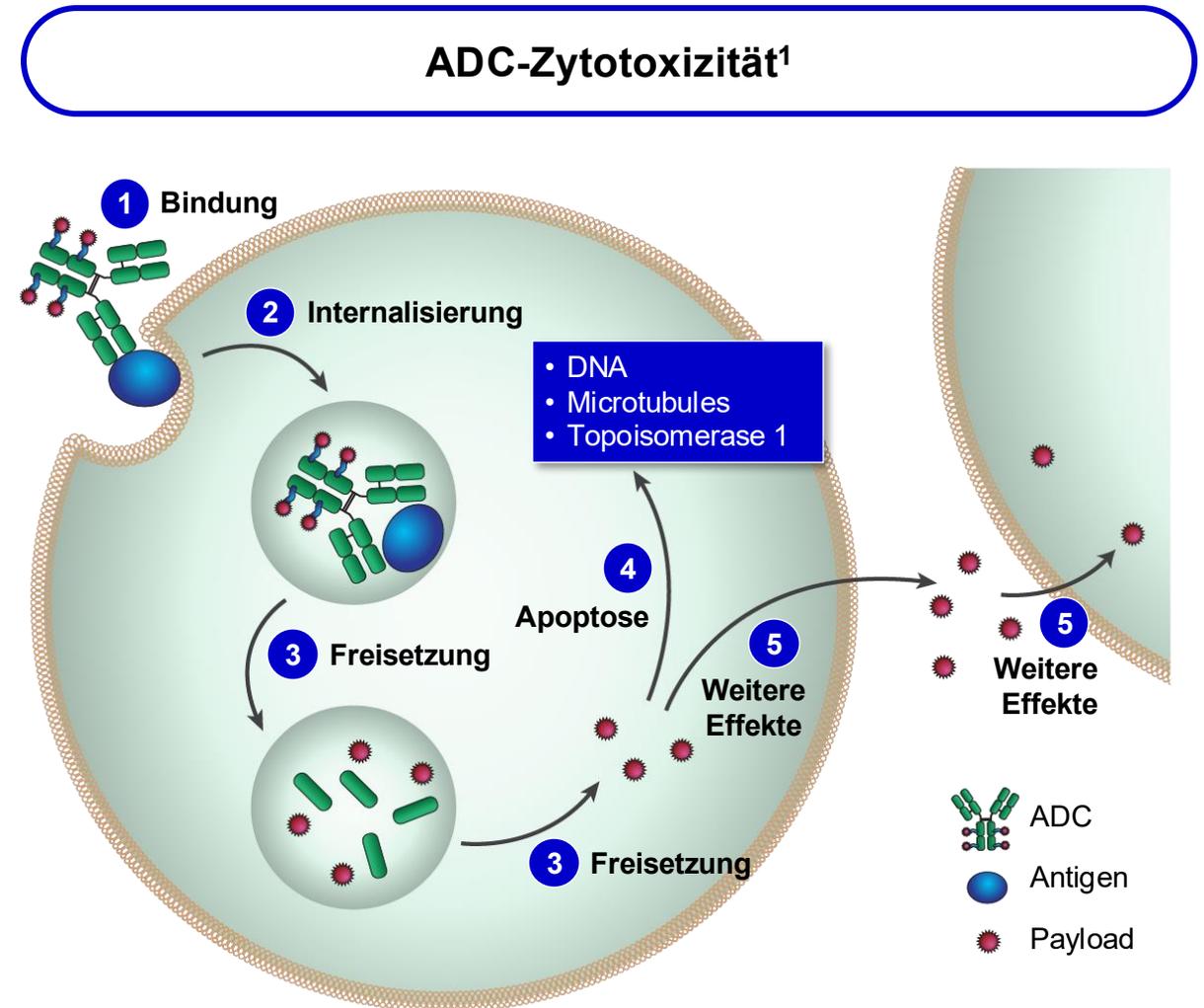
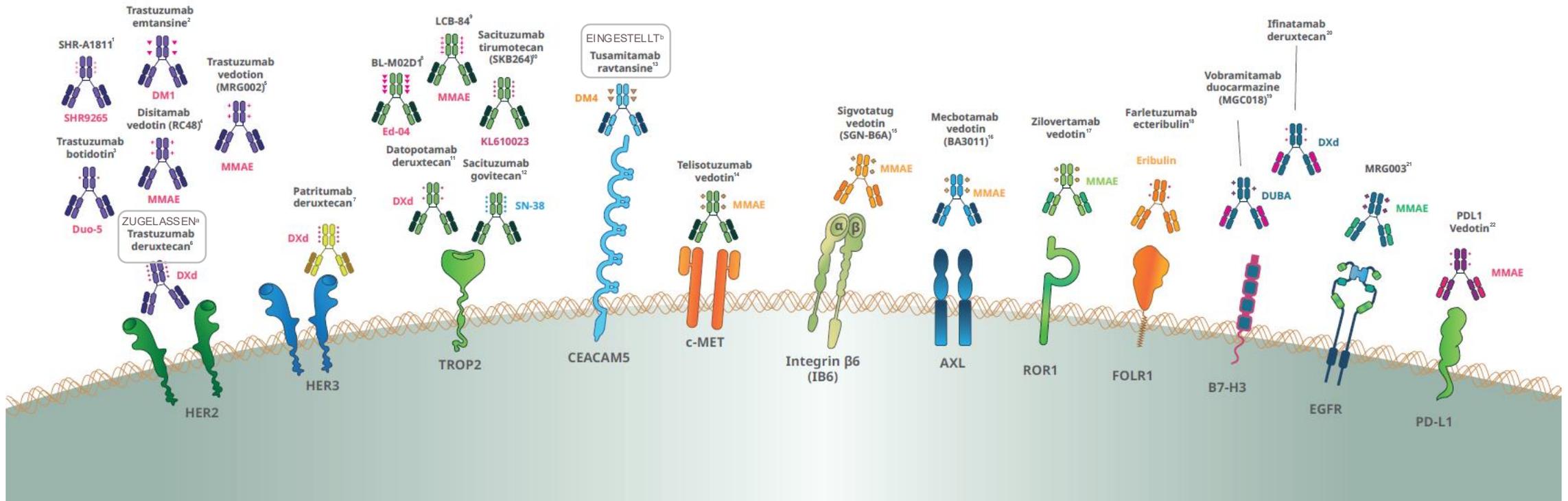


Figure reproduced from Dumontet C, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2023;22:641-661.

# Übersicht der aktuell in klinischer Prüfung befindlichen ADCs für das fortgeschrittene/metastasierte NSCLC\*



1. Li Z, et al. *Lancet Oncol.* 2025 Apr;26(4):437-446. 2. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05650879>. Abgerufen im April 2025. 3. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03602079>. Abgerufen im April 2025. 4. Riess J, et al. *J Thorac Oncol.* 2024; Vol. 19, Issue 10, Suppl. S243. Abstract P2.10A.01. 5. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05141786>. Abgerufen im April 2025. 6. Smit EF, et al. *Lancet Oncol.* 2024 Apr;25(4):439-454. 7. Yu HA, et al. *Ann Oncol.* 2024 May;35(5):437-447. 8. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05949619>. Abgerufen im April 2025. 9. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05941507>. Abgerufen im April 2025. 10. Zhao S, et al. *Nat Med.* 2025 Apr. Online ahead of print. 11. Sands JM, et al. *J Clin Oncol.* 2025 Apr;43(10):1254-1265. 12. Patel JD, et al. *J Clin Oncol.* 2024; Vol. 42, Number 16, Suppl. Abstract 8592. 13. Besse B, et al. *J Thorac Oncol.* 2024; Vol. 19, Issue 10, Suppl. S25-S26. Abstract OA08.05. 14. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2024 Sep 1;42(25):3000-3011. 15. Peters S, et al. *J Clin Oncol.* 2024; Vol. 42, Number 16, Suppl. Abstract 8521. 16. Rotow J, et al. *J Thorac Oncol.* 2024; Vol. 19, Issue 7, Suppl. E7. Abstract PPD01.07. 17. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04504916>. Abgerufen im April 2025. 18. Planchard D, et al. *J Thorac Oncol.* 2023; Vol. 18, Issue 4, Suppl. S83-S84. Abstract 75TiP. 19. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05551117>. Abgerufen im April 2025. 20. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06780085>. Abgerufen im April 2025. 21. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04838548>. Abgerufen im April 2025. 22. Patnaik A, et al. *J Clin Oncol* 2022; Vol. 40, Number 26, Suppl. Abstract TPS3154. a. Enhertu approved in the EU as the first HER2-directed therapy for patients with HER2-mutant advanced non-small cell lung cancer. Abgerufen im Mai 2025. b. Press Release: Sanofi announces end of program evaluating tusamitamab ravtansine after a 2L NSCLC Phase 3 trial did not meet a primary endpoint. Abgerufen im Mai 2025.

# Laufende Phase III Studien zu ADCs beim NSCLC\*

| Substanz               | Target | NCT                       | Sponsor                 |
|------------------------|--------|---------------------------|-------------------------|
| Sacituzumab Govitecan  | TROP2  | NCT05609968 <sup>1</sup>  | Merck Sharp & Dohme LLC |
|                        |        | NCT05089734 <sup>2</sup>  | Gilead Sciences         |
|                        |        | NCT06431633 <sup>3</sup>  | Fundación GECP          |
| Sigvotatug Vedotin     | IB6    | NCT06012435 <sup>4</sup>  | Pfizer                  |
|                        |        | NCT06758401 <sup>5</sup>  | Pfizer                  |
| Trastuzumab Deruxtecan | HER2   | NCT06899126 <sup>6</sup>  | Daiichi Sankyo          |
|                        |        | NCT05048797 <sup>7</sup>  | AstraZeneca             |
| Datopotamab Deruxtecan | TROP2  | NCT06564844 <sup>8</sup>  | AstraZeneca             |
|                        |        | NCT06417814 <sup>9</sup>  | AstraZeneca             |
|                        |        | NCT06357533 <sup>10</sup> | AstraZeneca             |
|                        |        | NCT06350097 <sup>11</sup> | AstraZeneca             |
|                        |        | NCT05555732 <sup>12</sup> | Daiichi Sankyo          |
|                        |        | NCT05215340 <sup>13</sup> | Daiichi Sankyo          |
| Telisotuzumab Vedotin  | cMET   | NCT04928846 <sup>14</sup> | AbbVie                  |

Zusätzlich gibt es derzeit >30 klinische Studien in der frühen klinischen Entwicklung (Phase I und II), welche ADCs bei Patienten mit NSCLC untersuchen.

1. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05609968>. Abgerufen im Mai 2025. 2. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05089734>. Abgerufen im Mai 2025. 3. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06431633>. Abgerufen im Mai 2025. 4. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06012435>. Abgerufen im Mai 2025. 5. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06758401>. Abgerufen im Mai 2025. 6. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06899126>. Abgerufen im Mai 2025. 7. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05048797>. Abgerufen im Mai 2025. 8. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06564844>. Abgerufen im Mai 2025. 9. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06417814>. Abgerufen im Mai 2025. 10. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06357533>. Abgerufen im Mai 2025. 11. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06350097>. Abgerufen im Mai 2025. 12. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05555732>. Abgerufen im Mai 2025. 13. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05215340>. Abgerufen im Mai 2025. 14. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04928846>. Abgerufen im Mai 2025.



\*Stand von Mai 2025. Kein Anspruch auf Vollständigkeit.

ADCs=Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; NSCLC=nicht-kleinzelliger Lungenkrebs.