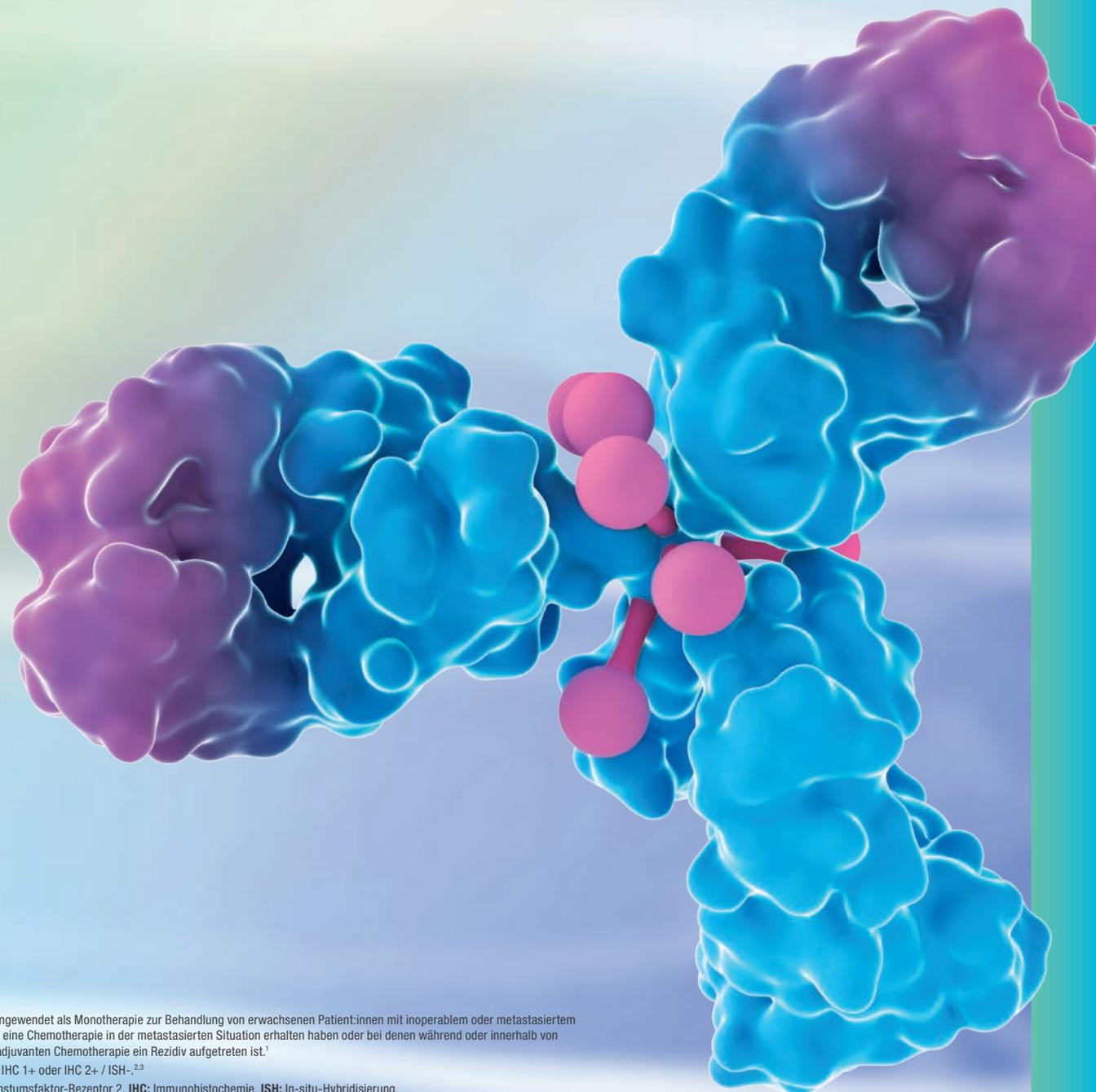


# Trastuzumab-Deruxtecan

Erste HER2-gerichtete Therapieoption beim metastasierten HER2-low Mammakarzinom<sup>\*,1</sup>



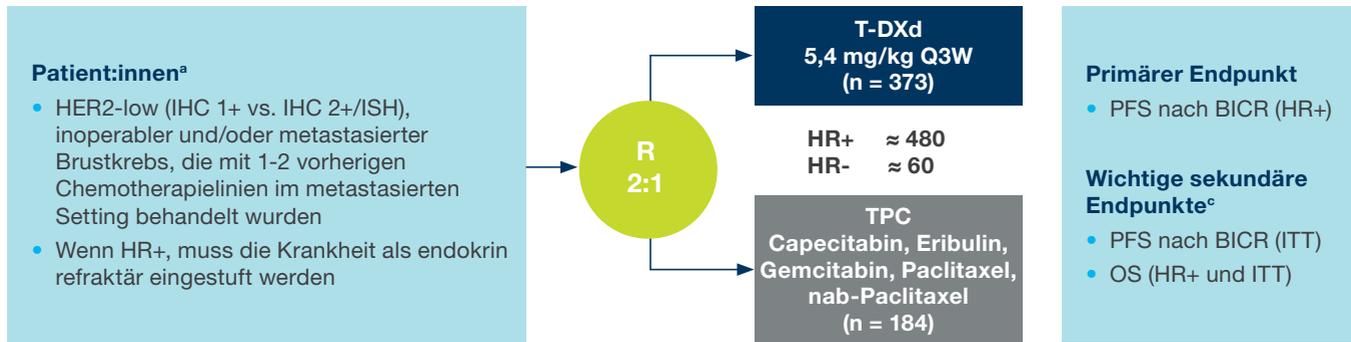
<sup>\*</sup> Trastuzumab-Deruxtecan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist.<sup>1</sup>

HER2-low wird definiert als HER2 IHC 1+ oder IHC 2+ / ISH.<sup>2,3</sup>

HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2, IHC: Immunohistochemie, ISH: In-situ-Hybridisierung.

# Studiendesign der DESTINY-Breast04

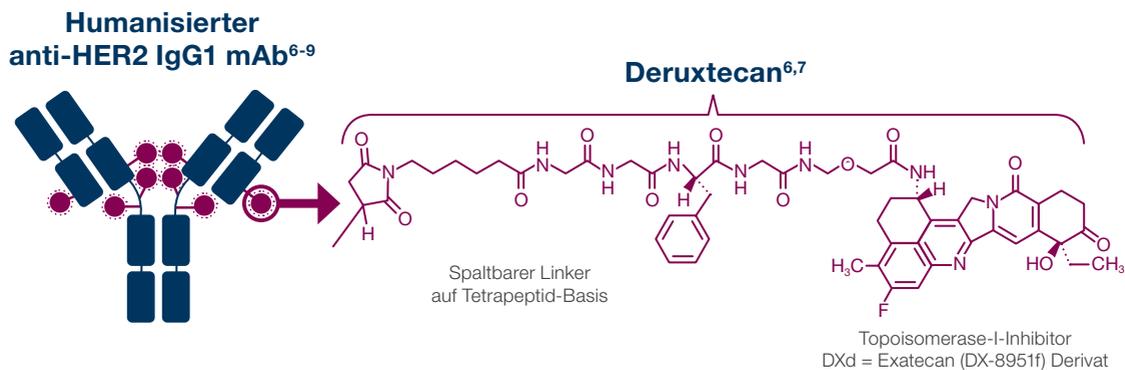
## Offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie<sup>4</sup>



### Stratifizierungsfaktoren

- Zentral evaluierter HER2-low-Status<sup>b</sup> (IHC 1+ vs. IHC 2+/ISH-)
- 1 vs. 2 vorherige Chemotherapielinien
- HR+ (mit vs. ohne vorherige Behandlung mit CDK4/6-Inhibitor) vs. HR-

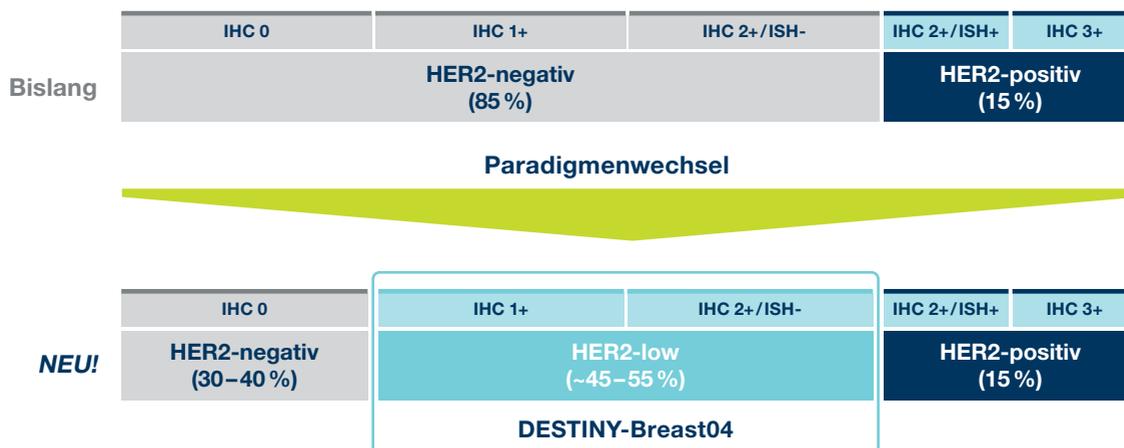
## Aufbau des Trastuzumab-Deruxtecan-Moleküls (T-DXd)



- Hohes Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis von ~ 8:1
- Wirkmechanismus des Payloads: Topoisomerase-I-Inhibitor
- Tumorselektiver spaltbarer Linker
- Evidenz eines Bystander-Antitumoreffekts

## Paradigmenwechsel im HER2-Spektrum

### Klassifikation des HER2-Status beim Mammakarzinom<sup>2,10</sup>

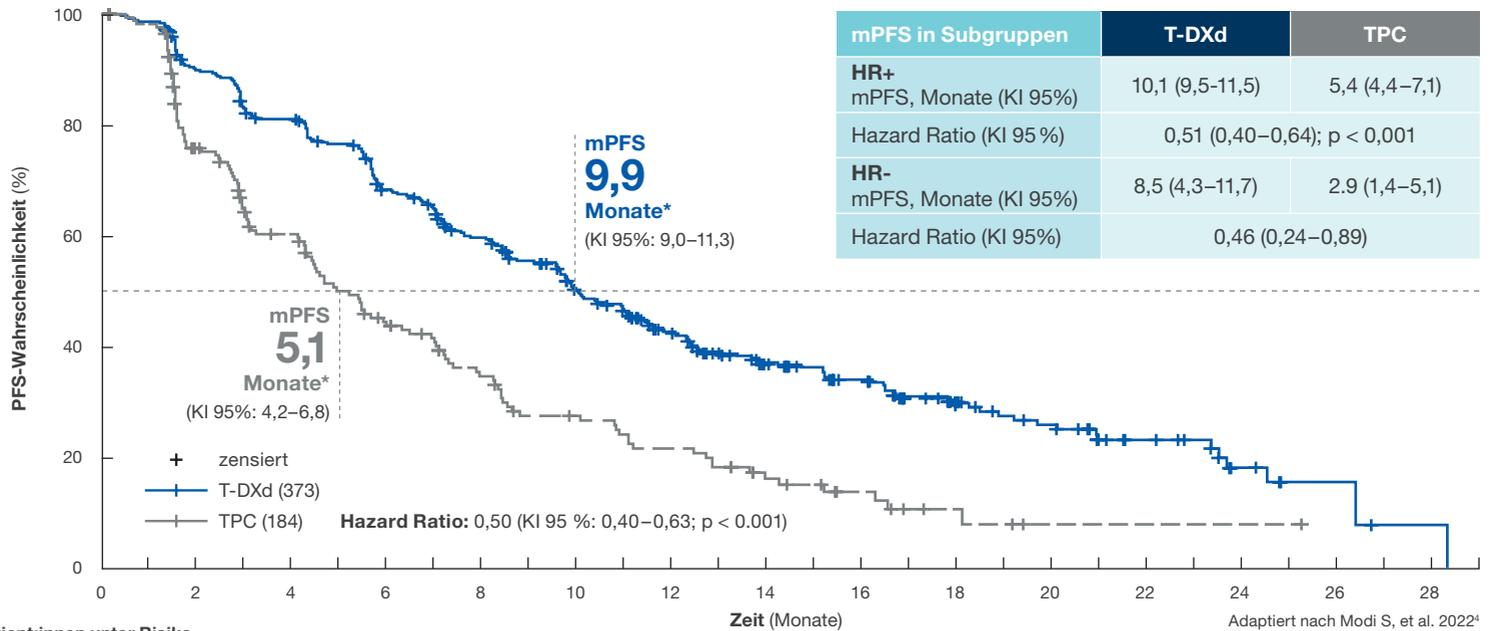


HER2-low wird definiert als HER2 IHC 1+ oder IHC 2+ / ISH-.<sup>2,3</sup>

<sup>a</sup> Bei Patient:innen mit HR+ mBC war eine vorherige endokrine Therapie erforderlich. <sup>b</sup> Der Test wurde an einer adäquaten archivierten oder kürzlich entnommenen Tumorbioptie gemäß den ASCO/CAP-Richtlinien unter Verwendung des VENTANA HER2/neu (4B5) Assay-Systems durchgeführt, das nur für Forschungszwecke verwendet wird. <sup>c</sup> Weitere sekundäre Endpunkte waren ORR (BICR und Prüfarzt), DOR (BICR) und PFS (Prüfarzt) in der HR+-Kohorte und bei allen Patient:innen (HR+ und HR-) sowie die Sicherheit bei allen behandelten Patient:innen; die Wirksamkeit in der HR--Kohorte war ein explorativer Endpunkt.

**BICR:** blinded independent central review (verblindete unabhängige zentrale Bewertung), **DOR:** Ansprechdauer, **HR+:** Hormonrezeptor-positiv, **HR-:** Hormonrezeptor-negativ, **HER2:** humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2, **IHC:** Immunhistochemie, **ISH:** In-situ-Hybridisierung, **ITT:** intention-to-treat (Gesamtpopulation), **mAb:** monoklonaler Antikörper, **mBC:** metastasiertes Mammakarzinom, **ORR:** objektive Ansprechrate, **OS:** Gesamtüberleben, **PFS:** progressionsfreies Überleben, **Q3W:** alle 3 Wochen, **R:** Randomisierung, **TPC:** Chemotherapie nach Wahl der Ärztin / des Arztes, **T-DXd:** Trastuzumab-Deruxtecan.

# 50%ige Risikoreduktion des PFS in der ITT (HR+ und HR-) mit T-DXd<sup>4</sup>



Patient:innen unter Risiko	T-DXd (373)	325	290	238	201	156	118	88	71	42	32	18	8	4	1
TPC (184)	184	119	90	60	45	32	26	15	9	4	1	1	1	0	

## Medianes PFS nach Charakteristika der Tumorproben zugunsten von T-DXd<sup>5</sup>

Subgruppe	Anzahl der Ereignisse		Medianes PFS, Monate (95% KI)		Hazard Ratio (KI 95%)
	T-DXd	TPC	T-DXd	TPC	
<b>Tumorlokalisation</b>					
Primär (N=196)	96/136	43/60	9,6 (7,1; 11,3)	4,2 (1,6; 6,4)	<b>0,47</b> (0,32; 0,70)
Metastasen (N=359)	145/235	84/124	10,9 (9,5; 12,3)	5,4 (4,3; 7,1)	<b>0,50</b> (0,38; 0,66)
<b>Art der Probe</b>					
Biopsie (N=448)	189/299	103/149	10,9 (9,6; 12,0)	5,3 (4,2; 6,9)	<b>0,46</b> (0,35; 0,59)
Exzision/Resektion (N=108)	53/73	24/35	7,5 (5,7; 9,9)	3,0 (1,4; 11,0)	<b>0,57</b> (0,33; 1,0)
Archivgewebe (N=482)	203/324	109/158	10,3 (8,6; 12,0)	5,3 (4,2; 7,0)	<b>0,48</b> (0,37; 0,61)
Neu erhaltenes Gewebe (N=75)	40/49	18/26	9,7 (5,6; 10,9)	4,8 (2,8; 6,9)	<b>0,57</b> (0,30; 1,1)
<b>Entnahmedatum der Tumorprobe</b>					
2013 oder früher (N=29)	11/19	9/10	7,0 (2,8; NE)	6,8 (1,4; 11,1)	<b>0,78</b> (0,24; 2,54)
2014-2018 (N=175)	76/126	33/49	11,4 (9,5; 15,1)	4,3 (1,6; 7,0)	<b>0,44</b> (0,28; 0,70)
2019 oder später (N=310)	137/203	75/107	9,8 (8,4; 11,3)	5,1 (4,1; 7,1)	<b>0,49</b> (0,37; 0,66)
Fehlend (N=43)	19/25	10/18	6,6 (2,8; 10,8)	2,8 (1,2; 8,3)	<b>0,54</b> (0,20; 1,4)

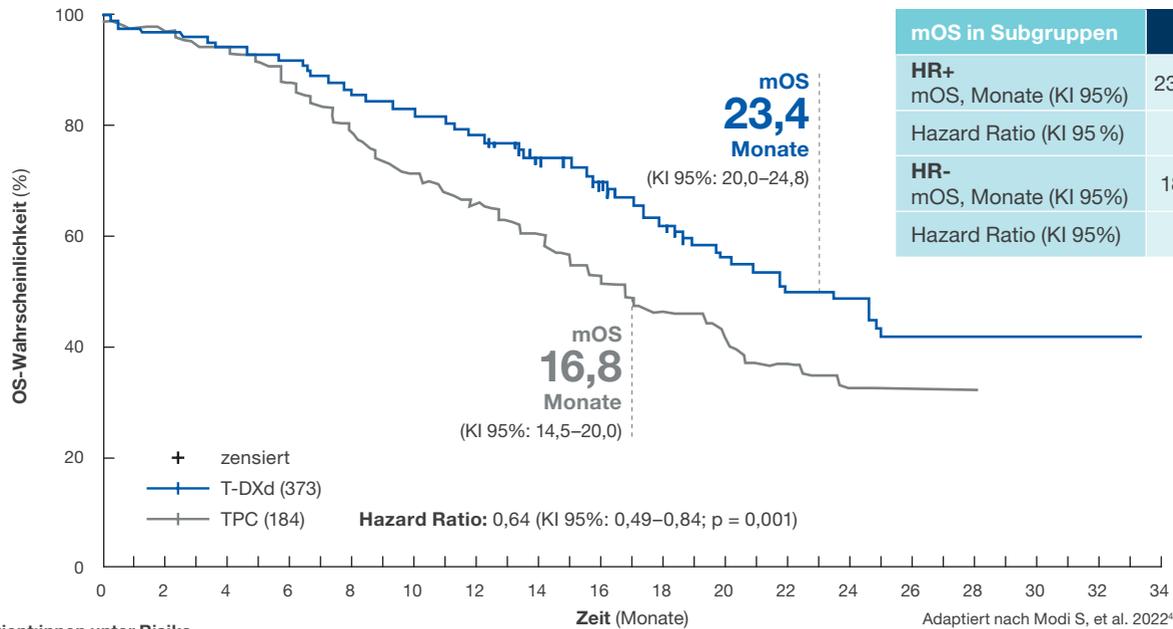
0 1 2 3 4  
Hazard Ratio (T-DXd vs. TPC)

Zugunsten von T-DXd    Zugunsten von TPC

\* Gemäß BICR.

BICR: blinded independent central review (verblindete unabhängige zentrale Bewertung), HR+: Hormonrezeptor-positiv, HR-: Hormonrezeptor-negativ, ITT: intention-to-treat (Gesamtpopulation), KI: Konfidenzintervall, mPFS: medianes progressionsfreies Überleben, NE: nicht erreicht, TPC: Chemotherapie nach Wahl der Ärztin/des Arztes, T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan.

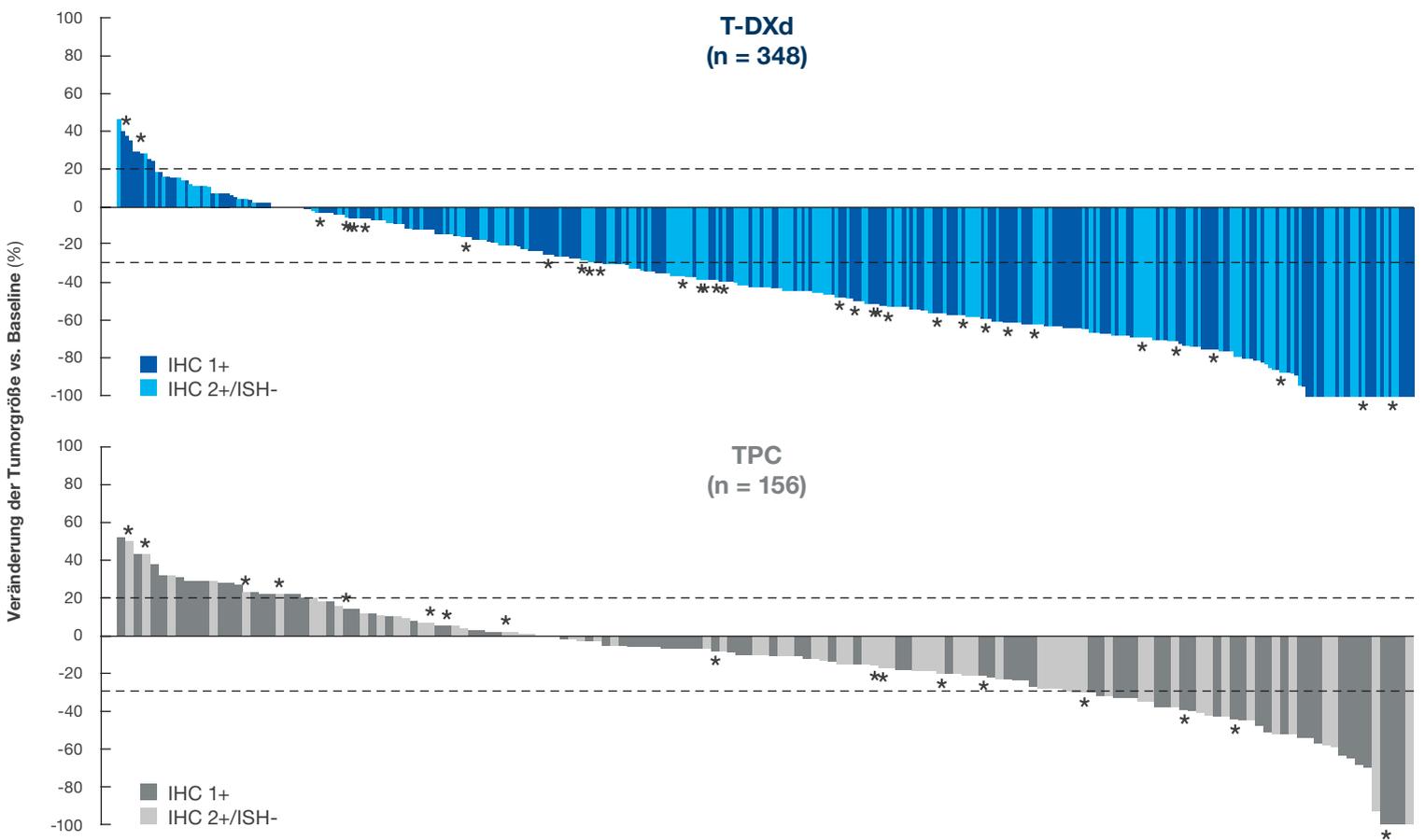
# T-DXd verlängerte das mediane Gesamtüberleben in der ITT (HR+ und HR-) signifikant im Vergleich zu TPC<sup>4</sup>



## Patient:innen unter Risiko

Zeit (Monate)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
<b>T-DXd (373)</b>	373	363	351	338	315	296	276	223	188	129	90	59	32	14	10	3	1	0
<b>TPC (184)</b>	184	165	157	146	128	114	105	88	61	42	28	18	7	3	0			

# Patient:innen mit IHC 1+ oder IHC 2+/ISH- sprachen gleichermaßen gut auf T-DXd im Vergleich zu TPC an<sup>#,4</sup>



\* Patient:innen mit HR- Status. \* Gemäß BICR.

Abgebildet sind die besten prozentualen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in der Summe der größten Durchmesser der messbaren Tumoren bei Patient:innen, für die Daten sowohl von der Ausgangslinie als auch von der Bewertung der Zielläsionen nach der Ausgangslinie durch eine unabhängige zentrale Überprüfung verfügbar waren. Die obere gestrichelte horizontale Linie zeigt eine Vergrößerung des Tumors um 20% bei den Patient:innen an, bei denen die Krankheit fortgeschritten war, und die untere gestrichelte Linie zeigt eine Verkleinerung des Tumors um 30% (partielles Ansprechen).

**BICR:** blinded independent central review (verbundene unabhängige zentrale Bewertung), **HR+:** Hormonrezeptor-positiv, **HR-:** Hormonrezeptor-negativ, **IHC:** Immunhistochemie, **ISH:** In-situ-Hybridisierung, **ITT:** intention-to-treat (Gesamtpopulation), **KI:** Konfidenzintervall, **mOS:** medianes Gesamtüberleben, **NE:** nicht erreicht, **TPC:** Chemotherapie nach Wahl der Ärztin/des Arztes, **T-DXd:** Trastuzumab-Deruxtecan.

# Schlussfolgerungen für die Praxis<sup>11</sup>

Aus den Studienergebnissen der **DESTINY-Breast04-Studie** ergeben sich für die Befunderstellung in der Pathologie wichtige Schlussfolgerungen:

- **Im histologischen Bericht sollte eine klare Unterscheidung der einzelnen IHC-Scores getroffen werden, auch zwischen HER2 IHC 0 und IHC 1+.**
- **Die HER2-low-Kategorie sollte im Befundbericht eindeutig gekennzeichnet sein.**

HER2-low wird definiert als HER2 IHC 1+ oder IHC 2+ / ISH<sup>-2,3</sup>

HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2, IHC: Immunohistochemie, ISH: In-situ-Hybridisierung.

Weitere Informationen finden Sie unter:  
[www.AZ-Diagnostik.de](http://www.AZ-Diagnostik.de)



Trastuzumab-Deruxtecán  
Fachinformation



**Referenzen:** 1. Trastuzumab-Deruxtecán Fachinformation (aktueller Stand). 2. Tarantino P, et al. J Clin Oncol. 2020;38(17):1951-1962. 3. Tarantino P, et al. Cancer Discov. 2022; 12(9):2026-2030. 4. Modi S, et al. N Engl J Med. 2022 Jul 7;387(1):9-20. (inklusive Supplement). 5. Prat A, et al. Präsentiert am San Antonio Breast Cancer Symposium, 6-10. Dezember 2022. San Antonio, USA. HER2-18. 6. Nakada T, et al. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2019;67(3):173-185. 7. Ogita Y, et al. Clin Cancer Res. 2016;22(20):5097-5108. 8. Trail PA, et al. Pharmacol Ther. 2018;181:126-142. 9. Ogita Y, et al. Cancer Sci. 2016;107(7):1039-1046. 10. Wolff AC, et al. Arch Pathol Lab Med 2018;142(11):1364-1382. 11. Denkert C, et al. Pathologie (Heidelb). 2022 Nov;43(6):457-466.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Bitte melden Sie jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51 - 59, 63225 Langen, Website: [www.pei.de](http://www.pei.de). **Enheru 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Zusammensetzung:** Wirkstoff: 100 mg Trastuzumab-Deruxtecán. Sonst. Bestandteile: L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbat 80. Anwendungsgebiete: Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2 positivem Brustkrebs, die mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben. Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low- Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist. Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Trastuzumab-Deruxtecán oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen: Brustkrebs (5,4 mg/kg) Sehr häufig:** Infektion der oberen Atemwege, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, verminderter Appetit, Hypokaliämie, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Interstitielle Lungenerkrankung, Husten, Dyspnoe, Epistaxis, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Abdominalschmerz, Stomatitis, Dyspepsie, Transaminasen erhöht, Alopezie, Ausschlag, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Erschöpfung/Fatigue, Fieber, reduziertes Gewicht, verminderte Ejektionsfraktion. **Häufig:** Pneumonie, Lymphopenie, Febrile Neutropenie, Dehydratation, Dysgeusie, verschwommenes Sehen, abdominale Distension, Flatulenz, Gastritis, Pruritus, Hauthyperpigmentierung, peripheres Ödem, im Blut erhöht: alkalische Phosphatase, Bilirubin und Kreatinin, infusionsbedingte Reaktionen. **Magenkrebs (6,4 mg/kg) Sehr häufig:** Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie, verminderter Appetit, Hypokaliämie, Kopfschmerz, Dysgeusie, Interstitielle Lungenerkrankung, Husten, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Abdominalschmerz, Stomatitis, Transaminasen erhöht, Alopezie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Erschöpfung/Fatigue, Fieber, peripheres Ödem, reduziertes Gewicht, verminderte Ejektionsfraktion. **Häufig:** Febrile Neutropenie, Dehydratation, Schwindelgefühl, verschwommenes Sehen, Dyspnoe, Epistaxis, Dyspepsie, Ausschlag, Pruritus, Hauthyperpigmentierung, im Blut erhöht: alkalische Phosphatase, Bilirubin und Kreatinin, infusionsbedingte Reaktionen. **Weitere Hinweise:** Zytotoxisch. Enheru darf nicht durch Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin ersetzt werden. Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Mitvertrieb in Deutschland:** Daiichi Sankyo Deutschland GmbH; Tel.: +49 (0)89 78080. **Stand der Information:** Januar 2023.