

Trastuzumab-Deruxtecan beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

Rupert Bartsch und Christian Singer

Mit Kommentar von Dr. med. Johannes Ettl

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Technische Universität München

ABSTRACT

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) ist ein Antikörper-Wirkstoffkonjugat (Antibody Drug-Conjugate; ADC), das aus einem humanisierten monoklonalen HER2-IgG1-Antikörper mit der gleichen Aminosäuresequenz wie Trastuzumab, dem Topoisomerase-I-Inhibitor Deruxtecan (DXd) sowie einem enzymatisch spaltbaren Linker auf Tetrapeptid-Basis besteht. Die Wirksamkeit von T-DXd beim metastasierten HER2-positiven Mammakarzinom wurde in der offenen, einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie DESTINY-Breast01 nachgewiesen, in der stark vorbehandelte Patientinnen (median sechs Vortherapien, darunter bei allen Teilnehmerinnen Trastuzumab-Emtansin [T-DM1]) mit T-DXd behandelt wurden. Nach einem medianen Follow-up von 11,1 Monaten betrug die objektive Ansprechrates (ORR) 60,9%, davon 6% komplette und 54,9% partielle Remissionen. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 16,4 Monate und war bei Patientinnen mit Hirnmetastasen mit 18,1 Monaten vergleichbar. Patientinnen mit vorheriger Pertuzumab-Therapie, Hormonrezeptor-(HR)-positiven und HR-negativen Tumoren sowie bei Behandlung mit T-DXd nach initialer T-DM1-Therapie zeigten vergleichbare Ansprechraten (58–66%). Ein kürzliches Update mit einem medianen Follow-up von 20,5 Monaten bestätigt die Wirksamkeit von T-DXd (ORR: 61,4%), mit längerer Nachbeobachtung lag das mediane PFS bei 19,4 Monaten. Das 18-Monats-Überleben wurde mit 74% angegeben.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit, Fatigue, Alopezie und Erbrechen. Die Beschwerden traten vorwiegend in einem Schweregrad 1/2 auf. Grad-3/4-Nebenwirkungen betreffen Neutropenien und Anämien (20,7 bzw. 8,7%). Bei 13,6% der Patientinnen trat eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) auf, die bei 2,2% der Fälle zum Tod führte. Der Einsatz von T-DXd erfordert daher ein prätherapeutisches Assessment und ein sorgfältiges pulmonales Monitoring.

Eigenschaften von Trastuzumab-Deruxtecan

<i>Dosierung</i>	T-DXd wird als intravenöse Infusion mit einer Dosis von 5,4 mg/kg einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität verabreicht.												
<i>Aufnahme und Verteilung</i>	<table border="0"> <tr> <td>$t_{1/2}$</td> <td>7 Tage</td> </tr> <tr> <td>Clearance T-DXd</td> <td>0,42 l/Tag</td> </tr> <tr> <td>DXd</td> <td>19,2 l/h</td> </tr> <tr> <td>Plasmaproteinbindung DXd</td> <td>ca. 97%</td> </tr> <tr> <td>Verteilungsvolumen T-DXd</td> <td>2,77 l bzw.</td> </tr> <tr> <td>DXd</td> <td>2,74 l</td> </tr> </table>	$t_{1/2}$	7 Tage	Clearance T-DXd	0,42 l/Tag	DXd	19,2 l/h	Plasmaproteinbindung DXd	ca. 97%	Verteilungsvolumen T-DXd	2,77 l bzw.	DXd	2,74 l
$t_{1/2}$	7 Tage												
Clearance T-DXd	0,42 l/Tag												
DXd	19,2 l/h												
Plasmaproteinbindung DXd	ca. 97%												
Verteilungsvolumen T-DXd	2,77 l bzw.												
DXd	2,74 l												
<i>Metabolisierung und Elimination</i>	T-DXd wird durch lysosomale Enzyme intrazellulär gespalten, wodurch DXd freigesetzt wird. Es ist zu erwarten, dass der humanisierte monoklonale HER2-IgG1-Antikörper über katabole Vorgänge zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird. DXd wird vorwiegend durch CYP3A4 über oxidative Wege verstoffwechselt. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich biliär über die Fäzes.												

1. EINLEITUNG

In etwa 15 bis 20 % aller Brustkrebsfälle liegt eine Überexpression des HER2-(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-Proteins und/oder eine Amplifikation des HER2/neu-Gens vor, was mit einem aggressiven Krankheitsverlauf und einer schlechten Prognose assoziiert ist (Slamon et al. 1987). Mit Verfügbarkeit des humanisierten monoklonalen Antikörpers Trastuzumab, der gegen die extrazelluläre Domäne IV von HER2 gerichtet ist, konnte eine klinische relevante Verlängerung von progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) erzielt werden (Slamon et al. 2001), dennoch kommt es bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen mit metastasierter HER2-positiver Erkrankung im Laufe der Zeit zur Resistenzentwicklung, was in der Folge weitere Behandlungsansätze notwendig macht.

Bei metastasierter Erkrankung gilt auf Basis der Ergebnisse der CLEOPATRA-Studie (Baselga et al. 2012) in der Erstlinientherapie eine Kombination aus Trastuzumab, Pertuzumab (ein weiterer humanisierter monoklonaler HER2-Antikörper mit der extrazellulären Domäne II als Zielstruktur) und einer Taxan-basierten Chemotherapie als Standard (Baselga et al. 2012; Giordano et al. 2014). In der Zweitlinie wird eine Behandlung mit Trastuzumab-Emtansin (T-DM1) empfohlen. In der Phase-III-Studie EMILIA (NCT00829166) wurde mit T-DM1 bei Patientinnen, die zuvor Trastuzumab und ein Taxan erhalten hatten, eine objektive Ansprechrate (ORR) von 43,6 % und PFS von 9,6 Monaten erzielt (Verma et al. 2012). Für Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, deren Erkrankung nach Trastuzumab, Pertuzumab und T-DM1 fortschreitet, existieren bis dato noch keine klar definierten Therapiestandards. Darüber hinaus kommen die genannten Substanzen heute auch verbreitet im neoadjuvanten und adjuvanten Setting zum Einsatz (von Minckwitz et al. 2017 und 2019). Es besteht daher nach Progress unter den derzeit zugelassenen Therapeutika ein Bedarf an weiteren, effektiven Behandlungsoptionen.

Im ersten Quartal 2021 wurden zwei neue HER2-gerichtete Therapien zugelassen. Beide neuen Therapien sind nach Trastuzumab, Pertuzumab und T-DM1 wirksam. Auf der placebo-kontrollierten HER2CLIMB-Studie (Murthy et al. 2020) basiert die Zulassung des HER2-Tyrosinkinaseinhibitors Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin nach Versagen von mindestens zwei HER2-Therapien (in der Studie nach Trastuzumab, Pertuzumab und T-DM1). Fast zeitgleich wurde das gegen HER2 gerichtete Antikörper-Wirkstoffkonjugat Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) zugelassen, das im rezidivierten und refraktären Setting nach mehrfachen HER2-Vortherapien eine vielversprechende Therapiemöglichkeit darstellt.

2. WIRKMECHANISMUS

T-DXd (siehe Abb. 1) ist ein Antikörper-Wirkstoffkonjugat (Antibody Drug Conjugate, ADC), das durch Konjugation eines humanisierten monoklonalen HER2-IgG1-Antikörpers mit der

gleichen Aminosäuresequenz wie Trastuzumab und dem hoch effektiven Zytostatikum Deruxtecan (DXd), einem Topoisomerase-I-Inhibitor, unter Verwendung eines enzymatisch spaltbaren Linkers auf Tetrapeptidbasis hergestellt wurde (Ogitani et al. 2016a, Nakada et al. 2019). Das ADC ist im Plasma stabil. Es sind ca. acht DXd-Moleküle an jedes Antikörpermolekül gebunden. DXd ist ein Derivat des Topoisomerase-I-Inhibitors Exatecan, einem Strukturanalogon von Camptothecin mit starker antineoplastischer Aktivität. DXd ist ungefähr zehnmal wirksamer als SN-38, der aktive Metabolit des Camptothecin-Analogons Irinotecan (Ogitani et al. 2016a).

Nach spezifischer Bindung des ADCs an HER2 auf der Oberfläche der Tumorzellen wird T-DXd internalisiert. Intrazellulär erfolgt anschließend die Spaltung des Tetrapeptidlinkers durch lysosomale Enzyme wie Cathepsin B und L, die in Tumorzellen hochreguliert sind (Shiose et al. 2007, Aggarwal & Sloane 2014, Ruan et al. 2016), und das therapeutisch wirksame DXd wird freigesetzt (Abb. 2). Topoisomerasen I sind für die DNA-Replikation essenziell. Sie relaxieren die superhelikale DNA, indem sie einen DNA-Einzelstrangbruch einfügen. Nach erfolgreicher DNA-Replikation wird dieser wieder repariert. Topoisomerase-I-Inhibitoren lassen diesen ersten Schritt der DNA-Spaltung zu, stabilisieren aber anschließend den Topoisomerase-DNA-Komplex, sodass die DNA-Lücke nicht wieder geschlossen werden kann. Dies führt zum Stillstand der Replikationsgabel und zum DNA-Doppelstrangbruch. In der Folge lösen die entstandenen DNA-Schäden den apoptotischen Zelltod aus. Aufgrund der hohen Membranpermeabilität von DXd werden auch benachbarte Zellen abgetötet (Bystander-Effekt; Ogitani et al. 2016b).

Das Wirkprinzip von Trastuzumab bleibt nach der Konjugation mit DXd erhalten (Ogitani et al. 2016a). T-DXd bindet an Fcγ-Rezeptoren und an Komplement C1q und vermittelt eine Antikörper-abhängige zelluläre Toxizität (Antibody-dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC; Clynes et al. 2000). Zudem wird mittels Inhibierung der Phosphatidylinositol-3-Kinase-(PI3K)-Signalkaskade die Proliferation der Zellen gehemmt (Yates et al. 2002).

3. PHARMAKOKINETIK

Die Daten zur Pharmakokinetik wurden, sofern nicht anders angegeben, der Fachinformation der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) entnommen (<http://www.ema.europa.eu/>; Fachinformation Stand Januar 2021).

Verteilung. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments (V_c) von T-DXd und DXd auf 2,77 l bzw. 2,74 l geschätzt. *In vitro* betrug die mittlere Plasmaproteinbindung von DXd ungefähr 97 %. Das Verhältnis von Blut- zu Plasmakonzentration von DXd war *in vitro* ca. 0,6.

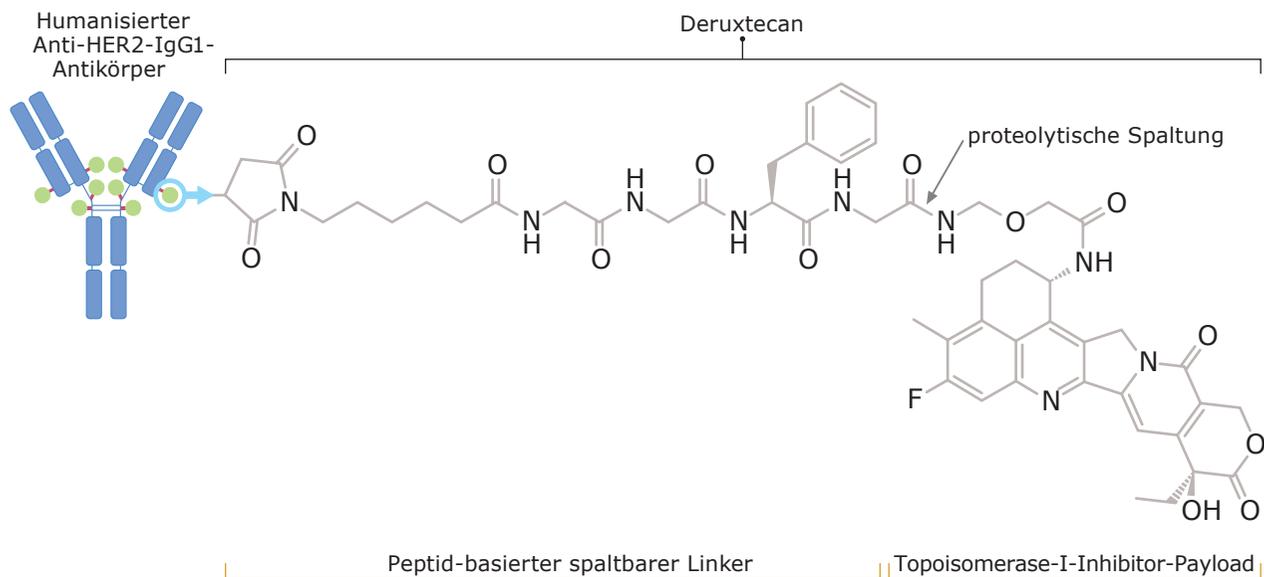


Abbildung 1. Chemische Struktur von Trastuzumab-Deruxtecan (Quelle: Nakada et al. 2019)

Biotransformation und Metabolisierung. T-DXd wird in der Tumorzelle durch lysosomale Enzyme gespalten, wodurch DXd freigesetzt wird. Es ist zu erwarten, dass der humanisierte monoklonale Anti-HER2-IgG1-Antikörper über katabole Vorgänge auf die gleiche Weise wie endogenes IgG zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird. *In-vitro*-Metabolismusstudien mit menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass DXd hauptsächlich durch CYP3A4 über oxidative Wege verstoffwechselt wird.

Elimination. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde die Clearance von T-DXd nach intravenöser Injektion bei Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs auf 0,42 l/Tag und die Clearance von DXd auf 19,2 l/h geschätzt. In Zyklus 3 betrug die scheinbare Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von T-DXd und DXd ca. sieben Tage. Es wurde eine mäßige Akkumulation von T-DXd (ca. 35 % in Zyklus 3 vs. Zyklus 1) beobachtet. Nach intravenöser Verabreichung von DXd an Ratten erfolgte die Ausscheidung hauptsächlich biliär über die Fäzes. DXd war die häufigste vorkommende Komponente in Urin, Fäzes und Galle. Bei Affen war nach einmaliger intravenöser Verabreichung von T-DXd (6,4 mg/kg) freigesetztes unverändertes DXd die in Urin und Fäzes am häufigsten vorkommende Komponente. Untersuchungen beim Menschen liegen nicht vor.

Arzneimittelinteraktionen

Die gleichzeitige Anwendung mit Ritonavir, einem Inhibitor von OATP1B, Enzymen der CYP3A-Familie und P-Glykoprotein

(P-gp) oder Itraconazol, einem starken Inhibitor der CYP3A-Enzyme und von P-gp, führte zu keinem klinisch bedeutsamen (ca. 10–20 %) Anstieg der T-DXd- und DXd-Exposition. *In-vitro*-Studien zeigen, dass DXd keinen inhibitorischen Effekt gegen wesentliche Enzyme des Cytochrom-P450-Systems wie CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A sowie die OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3-, MATE1-, MATE2K-, P-gp-, BCRP- oder BSEP-Transporter aufweist. *In vitro* war DXd ein Substrat von P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2 K, MRP1 und BCRP. Wechselwirkungen mit Inhibitoren von MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B1 oder BCRP-Transportern sind nicht zu erwarten.

Spezielle Patientengruppen

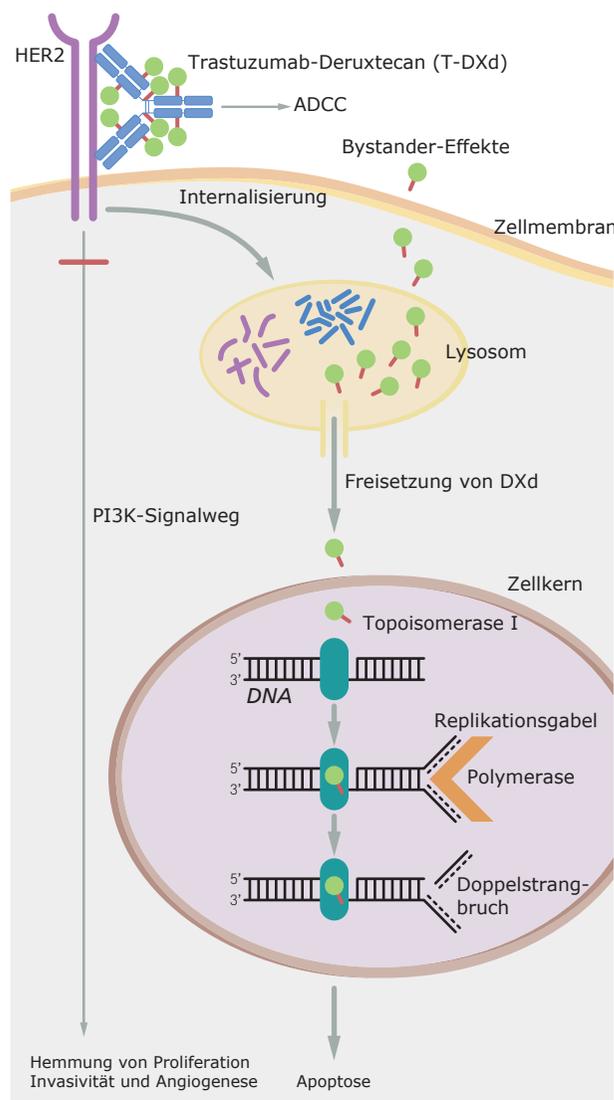
Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse haben Alter (23–96 Jahre), Abstammung, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht und Körpergewicht keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik. Zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine Daten vor.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit. Bei gebärfähigen Frauen muss vor Beginn der Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Während der Behandlung und mindestens sieben Monate danach sollte eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden. Auch männliche Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen sollten während der Behandlung mit T-DXd und mindestens vier Monate nach der letzten Dosis eine effiziente Kontrazeption durchführen. Tierversuchstudien zeigen, dass T-DXd die männliche Fort-

pflanzungsfunktion und Fruchtbarkeit beeinträchtigen kann. Es ist nicht bekannt, ob T-DXd oder seine Metabolite in der Samenflüssigkeit auftreten. Vor Beginn der Behandlung sollten sich männliche Patienten hinsichtlich Spermakonservierung beraten lassen. Männliche Patienten dürfen während des gesamten Behandlungszeitraums und für mindestens vier Monate nach Behandlungsende kein Sperma spenden oder konservieren lassen.

Es liegen keine Daten für die Anwendung bei Schwangeren vor. Als HER2-Rezeptor-Antagonist kann T-DXd bei schwangeren Frauen fetale Schäden verursachen. Die Anwendung von Trastuzumab während der Schwangerschaft führte zu Fällen

von Oligohydramnion, die sich manchmal als lebensbedrohliche Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und Tod des Neugeborenen manifestierten. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien und der Wirkungsmechanismus weisen auf eine embryo-/fetotoxische Wirkung von DXd hin. Die Behandlung von Schwangeren wird nicht empfohlen. Frauen, die schwanger werden, müssen sofort ihren Arzt kontaktieren. Bei Frauen, die während der Behandlung oder innerhalb von sieben Monaten nach Behandlungsende schwanger werden, wird eine strenge Überwachung empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob T-DXd in die Muttermilch übergeht. Frauen sollten während der Behandlung oder sieben Monate nach der letzten Dosis nicht stillen.



ADCC = Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität
HER2 = Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2
PI3K = Phosphatidylinositol-3-Kinase

Abbildung 2. Wirkmechanismus von Trastuzumab-Deruxtecan (Quelle: Ogitan et al. 2016a)

Leberfunktionsstörungen. Laut einer populationspharmakokinetischen Analyse sind die Auswirkungen von Veränderungen auf die Pharmakokinetik bei Patienten mit einem Gesamt-Bilirubin vom $\leq 1,5$ -fachen oberen Normalwert (ULN, Upper Limit of Normal), unabhängig vom Aspartataminotransferase (AST)-Wert, klinisch nicht von Bedeutung. Für Patienten mit einem Gesamt-Bilirubin vom $>1,5$ - bis 3-fachen ULN und >3 -fachen ULN, unabhängig vom AST-Wert, liegen nur begrenzte bzw. keine Daten vor. Da die Metabolisierung in der Leber und die Ausscheidung über die Galle die Haupteliminationswege von DXd sind, muss T-DXd bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Nierenfunktionsstörungen. Laut einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit leicht (Kreatininclearance $[CL_{CR}] \geq 60$ und < 90 ml/min) oder mäßig ($CL_{CR} \geq 30$ und < 60 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion wurde die Pharmakokinetik von freigesetztem DXd durch eine leichte oder mäßige Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zu einer normalen Nierenfunktion ($CL_{CR} \geq 90$ ml/min) nicht beeinflusst.

Monitoring. Bei der Behandlung mit T-DXd wurden Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und/oder Pneumonitis beobachtet. Es wurden tödliche Verläufe berichtet (siehe 6. Verträglichkeit). Patienten sollten Husten, Dyspnoe, Fieber und/oder neue oder progrediente respiratorische Symptome sofort melden. Zudem ist eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis angezeigt. Anzeichen von ILD/Pneumonitis müssen umgehend untersucht werden. Bei Patienten mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis sollte eine Röntgenuntersuchung, vorzugsweise eine Computertomographie (CT), durchgeführt und die Konsultation eines Pneumologen in Betracht gezogen werden.

In klinischen Studien wurden Fälle von Neutropenie einschließlich febriler Neutropenie berichtet. Vor Beginn der Behandlung und vor jeder Dosis sowie wenn klinisch angezeigt, muss ein großes Blutbild erstellt werden. Je nach Schweregrad ist eine Unterbrechung oder Anpassung der Dosis erforderlich (Richtlinien siehe 7. Dosierung und Verabreichung).

Tabelle 1. Ergebnisse der Phase-II-Studie DESTINY-Breast01 (Quelle: Modi et al. 2020a, b)

	Interimsanalyse nach 11,1 Monaten		Interimsanalyse nach 20,5 Monaten	
	T-DXd 5,4 mg/kg (n = 184)	95 % CI	T-DXd 5,4 mg/kg (n = 184)	95 % CI
ORR (%)	60,9	53,4 – 68,0	61,4	54,0 – 68,5
CR (%)	6,0		6,5	
PR (%)	54,9		54,9	
SD (%)	36,4		35,9	
PD (%)	1,6		1,6	
DOR (Monate)	14,8	13,8 – 16,9	20,8	15,0 – NE
TTR (Monate)	1,6	1,4 – 2,6	1,6	1,4 – 2,6
PFS (Monate)	16,4	12,7 – NE	19,4	14,1 – NE
OS (Monate)	NR		24,6*	23,1 – NE
12-Monats-OS (%)	86,2	79,8 – 90,7	85	79 – 90
18-Monats-OS (%)			74	67 – 80

CI = Konfidenzintervall, CR = Komplette Remission, DOR = Ansprechdauer, NE = Nicht abschätzbar, NR = Nicht erreicht, ORR = Objektive Ansprechrate (CR+PR), OS = Gesamtüberleben, PD = Krankheitsprogression, PFS = Progressionsfreies Überleben, PR = Partielle Remission, SD = Stabile Erkrankung, TTR = Zeit bis zum Ansprechen, *Vorläufiges Ergebnis

Unter Anti-HER2-Therapien wurde eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) beobachtet. Vor Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (EKG oder MUGA-Scan) zur Beurteilung der LVEF durchgeführt werden.

4. PHARMAKODYNAMIK

T-DXd zeigte eine inhibitorische Aktivität in präklinischen Studien mit verschiedenen HER2-positiven Brustkrebszelllinien und in Tumor-Xenograft-Modellen (Ogitani et al. 2016a, b, Iwata et al. 2018). Das Wachstum von HER2-positiven Zellen (KPL-4, NCI-N87 und SK-BR-3) wurde von T-DXd mit IC50-Werten von 26,8, 25,4 bzw. 6,7 ng/ml gehemmt. Bei MDA-MB-468-Zellen (keine HER2-Expression) konnte keine Wachstumshemmung (IC50-Wert > 10.000 ng/ml) beobachtet werden (Ogitani et al. 2016a).

In einem HER2-positiven NCI-N87-Xenograftmodell induzierte T-DXd eine dosisabhängige Hemmung des Tumorwachstums und eine Tumorregression bei einer Einzeldosis von > 1 mg/kg. Die Verabreichung eines Anti-HER2-Antikörpers (4 mg/kg) führte zu einer Tumorwachstumshemmung (TGI) von 31 % im Vergleich zur Kontrollgruppe. T-DXd zeigte bei gleicher Dosierung eine deutlich stärkere Wirksamkeit mit einer TGI von 99 % (Ogitani et al. 2016a). In verschiedenen Xenograftmodellen mit unterschiedlicher HER2-Expression (KPL-4: stark positiv, JIMT-1: mäßig positiv, Capan-1: schwach positiv, GC1Y: negativ) war T-DXd im Gegensatz zu T-DM1 auch in Modellen mit niedriger HER2-Expression wirksam. Dieser Effekt wird auf das hohe Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis (DAR, Drug-to-Anti-

body Ratio) von T-DXd von ca. 8 (Ogitani et al. 2016a) und die erhöhte Membranpermeabilität von DXd gegenüber DM1 zurückgeführt (Ogitani et al. 2016b).

In einem Brustkrebs-PDX-Modell (Patient-derived Xenograft) wurde an Tag 21 bei drei von fünf mit T-DXd behandelten Mäusen eine vollständige Tumorregression beobachtet. Dieser Effekt konnte mit T-DM1 nicht beobachtet werden. In diesem Modell zeigte T-DXd zudem eine deutlich stärkere Aktivität bei Tumoren mit niedriger HER2-Expression als T-DM1. *In vitro* wurde gezeigt, dass T-DXd kokultivierte HER2-positive KPL-4-Zellen und HER2-negative MDA-MB-468-Zellen abtötet. *In vivo* wurde der Bystander-Effekt in Mäusen, denen eine Mischung aus HER2-positiven NCI-N87-Zellen und HER2-negativen MDA-MB-468-Luc-Zellen inokuliert wurde, mittels In-vivo-Imaging untersucht. Bei mit T-DXd behandelten Mäusen war eine Reduktion des Luciferase-Signals zu beobachten, die auf eine Unterdrückung der MDA-MB-468-Luc-Zellpopulation hindeutet. Da T-DXd bei MDA-MB-468-Luc-Tumoren auf der gegenüberliegenden Seite des NCI-N87-Tumors nicht aktiv war, dürfte der Bystander-Effekt auf Zellen in unmittelbarer Umgebung zu HER2-positiven Zellen beschränkt sein. Dies weist auf eine geringe systemische Toxizität hin (Ogitani et al. 2016b; Nakada et al. 2019). In einem immunkompetenten Mausmodell aktivierte T-DXd das Immunsystem und hemmte das Tumorwachstum. Eine erhöhte Expression von MHC-Klasse I in Tumorzellen, eine erhöhte Expression von Aktivitätsmarkern dendritischer Zellen und die Abstoßung von Tumorzellen durch adaptive Immunzellen deuten darauf hin, dass T-DXd die Tumorerkennung durch T-Zellen verstärkt (Iwata et al. 2018).

5. WIRKSAMKEIT

5.1. Phase-I-Studien

In einer zweistufigen Phase-I-Studie mit Dosisescalation und Dosisexpansion wurde die Sicherheit, Verträglichkeit, maximale tolerierbare Dosis (MTD) sowie die vorläufige Wirksamkeit von T-DXd untersucht (NCT02564900; Doi et al. 2017, Tamura et al. 2019).

In die Dosisescalationsstudie (Doi et al. 2017) wurden 24 Patienten mit refraktären fortgeschrittenen Malignomen der Brust, des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen. Die Patienten erhielten T-DXd in Dosierungen zwischen 0,8 und 8 mg/kg Körpergewicht in dreiwöchentlichen Intervallen. Es wurde keine dosislimitierende Toxizität (DLT) beobachtet, relevante kardiovaskuläre Toxizitäten oder therapieassoziierte Todesfälle traten nicht auf. Die häufigsten Grad-3-Nebenwirkungen waren Lymphozytopenie (n=3) und Neutropenie (n=2). Ein Patient zeigte eine Grad-4-Anämie. Drei schwerwiegende Nebenwirkungen (febrile Neutropenie, Darmperforation und Cholangitis) wurden bei je einem Patienten berichtet.

Bei zehn von 23 auswertbaren Patienten (darunter sechs Patienten mit Tumoren mit niedriger HER2-Expression) konnte ein Ansprechen verzeichnet werden (objektive Ansprechrate ORR 43 %; 95 % CI 23,2–65,5), die Erkrankungskontrollrate betrug 91 % (95 % CI 72,0–98,9). Aus der Gruppe der Responder hatten 90 % eine T-DXd-Dosis von 5,4 mg/kg oder mehr erhalten, für die weitere Entwicklung der Substanz wurde aus diesen Daten eine empfohlene Dosis von 5,4 oder 6,4 mg/kg abgeleitet.

In den zweiten Teil der Phase-I-Studie (Dosisexpansion; Tamura et al. 2019) wurden u.a. 118 Patientinnen mit HER2-positivem metastasierten Mammakarzinom eingeschlossen, die zuvor bereits eine Therapie mit T-DM1 erhalten hatten. Insgesamt 115 Patientinnen erhielten zumindest einen Zyklus T-DXd intravenös in der empfohlenen Dosis von 5,4 mg/kg (n=49) oder 6,4 mg/kg (n=66). Das mediane Alter der Patientinnen betrug 55 Jahre und 70 % wiesen eine HR-positive Erkrankung auf. Die Studienteilnehmerinnen hatten im Median bereits sieben vorherige Therapielinien erhalten, was unterstreicht, dass es sich hierbei um eine stark vorbehandelte Population handelte. Primärer Studienendpunkt war die ORR nach lokaler Beurteilung durch die Prüfarzte; als weitere Endpunkte waren u. a. das Gesamtüberleben (OS), das PFS, die Krankheitskontrollrate (DCR; komplettes oder partielles Ansprechen [CR + PR] und stabile Erkrankung [SD]), die Dauer des Ansprechens (DOR), die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und die Dauer der Krankheitsstabilisierung definiert.

Bei allen Patientinnen wurde mindestens eine behandlungsbedingte Nebenwirkung beobachtet. Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen waren Anämie (17 %), Neutropenie (14 %), Leukopenie (9 %) und Thrombozytopenie (8 %), eine Patientin zeigte eine febrile Neutropenie vom Schweregrad 3. Insgesamt wurden 20 Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD; n=6), Pneumonitis (n=8) oder organisierender Pneumonie (n=6)

Tabelle 2. Häufige Nebenwirkungen ($\geq 15\%$ Inzidenz) in der DESTINY-Breast01-Studie (Quelle: Modi et al. 2020a, b)

Nebenwirkungen (%)	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
Übelkeit	78	8	0
Fatigue	50	6	0
Alopezie	48	1	0
Erbrechen	46	4	0
Verstopfung	36	1	0
Neutropenie	35	20	1
Verminderter Appetit	31	2	0
Anämie	30	8	1
Diarrhoe	29	3	0
Leukopenie	21	6	1
Thrombozytopenie	21	4	1
Kopfschmerzen	20	0	0
Husten	19	0	0
Bauchschmerzen	17	1	0
Lymphozytopenie	14	6	1

beobachtet. Ein unabhängiges Komitee bestätigte 13 Fälle von ILD, die auf die Behandlung mit T-DXd zurückzuführen waren. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse waren drei behandlungsbedingte Todesfälle (Krankheitsprogression, zwei Fälle von Pneumonitis) verzeichnet worden.

In der Expansionsstudie wurde eine ORR von 59,5 % (95 % CI 49,7–68,7) beobachtet und bei 93,7 % der Patientinnen (95 % CI 87,4–97,4) konnte eine Krankheitskontrolle erreicht werden. Die mediane TTR betrug 1,6 Monate (95 % CI 1,4–2,8) und die mediane DOR 20,7 Monate (95 % CI nicht abschätzbar [NE], 0–21,8). Nach einem medianen Follow-up von 9,9 Monaten betrug das mediane PFS 22,1 Monate (95 % CI NE; 0,8–27,9), das mediane OS wurde nicht erreicht.

Eine Post-hoc-Subgruppenanalyse zeigte bei Patientinnen mit vorangegangener Pertuzumab-Therapie eine ORR von 62,5 % (95 % CI 52,0–72,2), womit diese dem Ergebnis in der Gesamtpopulation nicht unterlegen war. Das mediane PFS betrug 16,4 Monate (95 % CI NE, 1,0–27,9). Bei den Dosis-Kohorten mit 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg T-DXd war die ORR mit 56,5 % (95 % CI 41,1–71,1) bzw. 61,5 % (48,6–73,3) vergleichbar, die jeweiligen Krankheitskontrollraten betragen 91,3 % (79,2–97,6) bzw. 95,4 % (87,1–99,0). Die Ansprechwahrscheinlichkeit war unabhängig von der HR-Expression (ORR HR-positiv 59,5 % [95 % CI 47,9–70,4] versus HR-negativ 61,3 % [95 % CI 42,2–78,2]); die jeweiligen Krankheitskontrollraten betragen 92,4 % und 96,8 %.

Tabelle 3. Dosisreduktionsschema (Quelle: Fachinformation 2021)

Dosisreduktionsschema (Initialdosis 5,4 mg/kg)	Anzuwendende Dosis
Erste Dosisreduktion	4,4 mg/kg
Zweite Dosisreduktion	3,2 mg/kg
Bedarf für eine weitere Dosisreduktion	Behandlungsabbruch

5.2. Phase-II-Studien

In der zweistufigen, offenen, einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie DESTINY-Breast01 (NCT03248492; *Modi et al. 2020a*) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd bei 253 Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom untersucht, die zuvor bereits mit T-DM1 behandelt worden waren. Das mediane Alter der Patientinnen betrug 55 Jahre, 24 Patientinnen wiesen bei Einschluss stabile Hirnmetastasen auf, und die Studienteilnehmerinnen hatten im Median bereits sechs Vortherapielinien erhalten (100 % T-DM1, 100 % Trastuzumab, 65,8 % Pertuzumab, 54,3 % andere HER2-Therapien). Bei etwa der Hälfte der Patientinnen (52,7 %) waren die Tumore HR-positiv.

Im ersten Teil der Studie wurden drei verschiedene Dosierungen von T-DXd (5,4, 6,4 und 7,4 mg/kg) verabreicht, um eine empfohlene Dosis zur Studienfortsetzung zu ermitteln. Der zweite Teil der Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der zum weiteren Einsatz empfohlenen Dosis von 5,4 mg/kg; insgesamt wurden 184 Patientinnen mit 5,4 mg/kg behandelt. Als primärer Studienendpunkt war die ORR (CR + PR) definiert, die durch eine zentrale unabhängige Überprüfung gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1 evaluiert wurde. Sekundäre Endpunkte waren u. a. die Clinical Benefit Rate (CBR), DCR, DOR, PFS, OS und die Sicherheit.

Nach einem medianen Follow-up von 11,1 Monaten betrug die ORR 60,9 % (95 % CI 53,4–68,0; CR: 6 %, PR: 54,9 %; siehe **Tabelle 1**), 36,4 % erreichten eine Krankheitsstabilisierung (SD), lediglich bei 1,6 % der Patientinnen war eine Progression der Erkrankung zu beobachten. Die DCR betrug 97,3 % (95 % CI, 93,8–99,1) und die CBR mit einer Krankheitsstabilisierung ≥ 6 Monate lag bei 76,1 % (95 % CI 69,3–82,1). Der Zeitraum bis zum Erreichen eines Ansprechens war mit 1,6 Monaten (95 % CI 1,4–2,6) vergleichsweise kurz, was gerade bei symptomatischen Patientinnen als relevant angesehen werden muss. Die mediane DOR betrug 14,8 Monate (95 % CI 13,8–16,9) und das mediane PFS 16,4 Monate (95 % CI 12,7–NR), wobei bei Patientinnen mit stabilen Hirnmetastasen kein schlechteres Ergebnis zu beobachten war (medianes PFS 18,1 Monate; 95 % CI 6,7–18,1).

Die Analyse der vordefinierten Subgruppen zeigte vergleichbare Ansprechraten bei Patientinnen mit und ohne vorherige Pertuzumab-Therapie (64 bzw. 54 %); die Aktivität war auch diesmal unabhängig von der HR-Expression.

In einem kürzlichen Update von Modi et al. (2020b; siehe **Tabelle 1**) nach einem Follow-up von nunmehr 20,5 Monaten betrug die ORR 61,4 % (95 % CI 54,0–68,5 %), die DOR 20,8 Monate (95 % CI 15,1–NE). Das mediane PFS war mit 19,4 Monaten (95 % CI 14,1–NE) um drei Monate länger als in der initialen Analyse, das 18-Monats-OS wurde mit 74 % angegeben. Das geschätzte mediane OS betrug 24,6 Monate, wobei diese Daten noch als unreif angesehen werden müssen.

6. VERTRÄGLICHKEIT

Die aufgelisteten Daten zur Verträglichkeit entstammen der Phase-II-Studie DESTINY-Breast01 (*Modi et al. 2020a*). **Tabelle 2** zeigt die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mindestens 15 % der Patienten unter T-DXd auftraten. Bei fast allen Patientinnen (99,5 %) war mindestens eine Nebenwirkung zu beobachten. Am häufigsten wurden gastrointestinale und hämatologische Nebenwirkungen vorwiegend vom Schweregrad 1/2 berichtet. Mehr als die Hälfte der Patientinnen (57,1 %) zeigte Nebenwirkungen mit einem Schweregrad ≥ 3 . Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen waren Neutropenie (20,7 %), Anämie (8,7 %), Übelkeit (7,6 %), Leukopenie (6,5 %), Lymphozytopenie (6,5 %) und Fatigue (6,0 %). Die Nebenwirkungen führten bei 35,3 % der Patientinnen zu einer Dosisunterbrechung, bei 23,4 % erfolgte eine Dosisreduktion. 15,2 % der Patientinnen brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Bei 13,6 % der Patientinnen wurde eine ILD beobachtet (Grad 1/2: 10,9 %; Grad 3/4: 0,5 %), die bei 2,2 % der Fälle zum Tod führte.

Ein Update von Modi et al. (2020b) nach einem medianen Follow-up von 20,5 Monaten zeigt ein ähnliches Sicherheitsprofil wie zuvor berichtet. Es wurden nur drei neue Fälle von T-DXd-bedingter ILD berichtet. Die meisten Fälle traten innerhalb der ersten zwölf Monate der Behandlung auf.

7. DOSIERUNG UND VERABREICHUNG

T-DXd wird als intravenöse Infusion mit einer Dosis von 5,4 mg/kg einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität verabreicht. Die Erstapplikation sollte über 90 Minuten erfolgen. Die nachfolgenden Infusionen können bei guter Verträglichkeit als 30-minütige Infusionen verabreicht werden. Wenn die Patientin infusionsbedingte Symptome zeigt, muss die Infusionsgeschwindigkeit gesenkt oder die Infusion unterbrochen werden. Bei schweren Reaktionen ist T-DXd dauerhaft abzusetzen. Nebenwirkungen können zu einer vorübergehenden Unterbrechung, Dosisreduktion oder dem Abbruch der Behandlung führen. Genaue Angaben dazu finden sich in der Fachinformation (2021). Die T-DXd-Dosis darf nach einer Dosisreduktion nicht wieder erhöht werden.

Dosisanpassungen bei ILD/Pneumonitis. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 1) wird die Behandlung bis zur Rückbildung auf Grad 0 unterbrochen. Bei einer Erholung innerhalb von ≤ 28 Tagen kann die Dosis beibehalten

Tabelle 4. Studien der Phasen III und IV mit T-DXd beim Mammakarzinom (primäre Endpunkte fett gedruckt)

(Quelle: Modi et al. 2020a, b und www.clinicaltrials.gov)

Studie	N	Linie	Therapie	Endpunkte
DESTINY-Breast02 (NCT03523585)	600	HER2+, inoperabel/metastasiert vorbehandelt inklusive TDM1	T-DXd versus Therapie nach Wahl des Arztes (T+Capecitabin oder Lapatinib+Capecitabin)	PFS (BICR) OS, ORR, DOR; PFS (Prüfärzte)
DESTINY-Breast03 (NCT03529110)	500	HER2+, inoperabel/metastasiert nach T plus Taxan	T-DXd versus T-DM1	PFS (BICR) OS, ORR, DOR; PFS (Prüfärzte)
DESTINY-Breast04 (NCT03734029)	557	HER2 low, inoperabel/metastasiert nach 1–2 Linien CTX	T-DXd versus Therapie nach Wahl des Arztes (Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel o. nab-Paclitaxel)	PFS (BICR) OS, ORR, DOR; PFS (Prüfärzte)
DESTINY-Breast05 (NCT04622319)	1.600	HER2+, Hochrisiko, mit Tumorrest nach neoadjuvanter Therapie	T-DXd versus T-DM1	IDFS (BICR) DFS, OS, DRFI, BMFI
DESTINY-Breast06 (NCT04494425)	850	HR+/HER2 low, metastasiert, nach ≥ 2 Linien endokriner Therapie	T-DXd versus CTX nach Wahl des Arztes (Paclitaxel, nab-Paclitaxel o. Capecitabin)	PFS (BICR) OS, ORR, DOR, PFS (Prüfärzte)
DESTINY-Breast12 (NCT04739761)	500	HER2+, mit/ohne BM, nach PD mit ≥ 1 Anti-HER2-basierter Therapie	T-DXd	ORR (ohne BM), PFS (mit BM zu Studienbeginn)

BICR = Blinded Independent Central Review, BM = Hirnmetastasen, BMFI = Hirnmetastasenfreies Überleben, CTX = Chemotherapie, DFS = Krankheitsfreies Überleben, DOR = Ansprechdauer, DRFI = Fernmetastasenfreies Überleben, HR+ = Hormonrezeptor-positiv, IDFS = Invasive Disease-free Survival, N = Patientenzahl, ORR = Gesamtansprechrate, OS = Gesamtüberleben, PD = Krankheitsprogression, PFS = Progressionsfreies Überleben, T = Trastuzumab

werden. Dauerte die Rückbildung > 28 Tage, wird die Dosis um eine Stufe (**siehe Tabelle 3**) reduziert. Bei Verdacht auf eine asymptomatische ILD/Pneumonitis sollte eine Behandlung mit Kortikosteroiden erwogen werden. Bei einer symptomatischen ILD/Pneumonitis (\geq Grad 2) sollte die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden. Beim Verdacht auf ILD/Pneumonitis \geq Grad 2 sollte unverzüglich eine Behandlung mit Kortikosteroiden eingeleitet werden.

Dosisanpassungen bei Neutropenie. Die Anwendung sollte bei Auftreten einer Neutropenie vom Schweregrad 3 ($< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$) und 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$) bis zu einer Erholung auf \leq Grad 2 unterbrochen werden und danach mit der gleichen (Grad 3) bzw. der nächstniedrigeren Dosierung (Grad 4) fortgeführt werden.

Dosisanpassungen bei febriler Neutropenie. Bei einer absoluten Neutrophilenzahl von $< 1,0 \times 10^9/l$ und einer Körpertemperatur von $> 38,3^\circ\text{C}$ oder einer anhaltenden Körpertemperatur von $\geq 38^\circ\text{C}$ für mehr als eine Stunde, wird T-DXd bis zur Rückbildung abgesetzt. Anschließend wird die Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosierung fortgesetzt.

Dosisanpassungen bei linksventrikulärer Dysfunktion. Bei LVEF $> 45\%$ und einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von 10 bis 20 % kann die Behandlung fortgesetzt werden. Bei LVEF von 40 bis 45 % und absoluter Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von $< 10\%$ wird die Be-

handlung fortgesetzt und die LVEF innerhalb von drei Wochen erneut beurteilt. Bei LVEF von 40 bis 45 % und absoluter Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von 10 bis 20 % wird die Behandlung unterbrochen und die LVEF innerhalb von drei Wochen erneut beurteilt. Wenn sich die Abnahme der LVEF nicht auf einen Wert erholt, der höchstens 10 % vom Ausgangswert abweicht, wird T-DXd dauerhaft abgesetzt. Wenn sich die Abnahme der LVEF auf einen Wert erholt, der höchstens 10 % vom Ausgangswert abweicht, kann die Behandlung mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden. Bei LVEF von $< 40\%$ oder absoluter Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von $> 20\%$ wird die Behandlung unterbrochen. Die LVEF-Bestimmung wird innerhalb von drei Wochen wiederholt. Bei Bestätigung einer LVEF von $< 40\%$ oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von $> 20\%$ sollte T-DXd dauerhaft abgesetzt werden. Bei symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz (CHF, Congestive Heart Failure) sollte T-DXd ebenfalls dauerhaft abgesetzt werden.

Dosisanpassungen bei Nieren- bzw. Leberfunktionsstörungen. Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CL_{CR} 60–89 bzw. 30–59 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann aufgrund unzureichender Daten nicht bestimmt werden. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine höhere Inzidenz von Grad-1/2-ILD festgestellt. Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind sorgfältig zu überwachen.

Bei Patienten mit einem Gesamtbilirubin vom $\leq 1,5$ -fachen der ULN, unabhängig vom AST-Wert, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit einem Gesamtbilirubin $> 1,5$ -fachen ULN, unabhängig vom AST-Wert, kann aufgrund unzureichender Daten nicht bestimmt werden. Diese Patienten sind daher sorgfältig zu überwachen.

8. ZULASSUNGSSTATUS

Basierend auf der DESTINY-Breast01-Studie erfolgte im Dezember 2019 in den USA die Zulassung mit einem entsprechenden Warnhinweis („boxed-warning“) bezüglich ILD/Pneumonitis und Embryotoxizität. Im März 2020 folgte die Zulassung in Japan. In der EU ist T-DXd seit dem 18.1.21 zugelassen. T-DXd ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Vorbehandlungen erhalten haben.

9. BEWERTUNG UND AUSSICHTEN

Die Prognose von Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs hat sich mit der Einführung von Antikörpern wie Trastuzumab und Pertuzumab, dem ADC T-DM1 und dem TKI Lapatinib im Verlauf der letzten zwei Jahrzehnte deutlich verbessert. Aufgrund der Resistenzentwicklung gegen diese Therapieoptionen im Verlauf der Erkrankung und des verbreiteten Einsatzes von Trastuzumab, Pertuzumab und T-DM1 in der (neo)adjuvanten Therapie ergibt sich jedoch ein dringender Bedarf für neue Behandlungsmöglichkeiten. Mit dem HER2-selektiven TKI Tucatinib (*Murthy et al. 2020*) und dem ADC T-DXd (*Modi et al. 2020a*) stehen nun zwei weitere effektive Substanzen zur Therapie der vorbehandelten HER2-positiven Erkrankung zur Verfügung.

In der DESTINY-Breast01-Studie konnte mit T-DXd bei stark vorbehandelten Patientinnen, die alle bereits T-DM1 erhalten hatten, eine Ansprechrates von 61,4 % und ein medianes PFS von 19,4 Monaten erreicht werden (*Modi et al. 2020b*). Im Vergleich dazu wiesen Phase-III-Studien mit T-DM1 bei vorbehandelten Patientinnen deutlich niedrigere Ansprechrates (31,3 % bzw. 43,6 % in TH3RESA und EMILIA) und ein kürzeres PFS auf (6,2 bzw. 9,6 Monate; *Verma et al. 2012, Krop et al. 2014*), wobei diese Differenzen aufgrund des unterschiedlichen Designs und

der unterschiedlichen Populationen nur mit Vorsicht interpretiert werden dürfen. Wesentlich erscheint vor diesem Hintergrund jedoch, dass T-DXd auch bei T-DM1-Vorbehandlung eine hohe klinische Aktivität aufweist, was auf die speziellen Eigenschaften von T-DXd zurückzuführen sein dürfte. Als Wirkstoff fungiert ein potenter Topoisomerase-I-Hemmer anstatt eines Mikrotubuli-Inhibitors (T-DM1), zudem weist T-DXd ein höheres Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis als T-DM1 auf (ca. 8:1 vs. 3,5:1). Aufgrund einer hohen Membranpermeabilität ist DXd in der Lage, auch benachbarte Zellen abzutöten (Bystander-Effekt).

Die behandlungsbedingten Nebenwirkungen waren zumeist mild, es traten jedoch Fälle von ILD auf, die bei fünf der in der DESTINY-Breast01-Studie behandelten Patientinnen zum Tod führten. Bei der Behandlung mit T-DXd ist daher diesbezüglich eine sorgfältige Aufklärung und Überwachung angezeigt.

T-DXd wird derzeit in verschiedenen Phase-III-Studien evaluiert. Die DESTINY-Breast02-Studie (NCT03523585) untersucht T-DXd im Vergleich mit einer Behandlung nach Wahl des Arztes (Trastuzumab-Capecitabin oder Lapatinib-Capecitabin) bei vorbehandelten Patientinnen, die bereits auch T-DM1 erhalten hatten. DESTINY-Breast03 (NCT03529110) evaluiert die Wirksamkeit und Sicherheit von T-DXd im Vergleich zu T-DM1 bei Patientinnen mit inoperablem und/oder metastatisiertem HER2-positivem Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und Taxanen behandelt worden waren. Zwei weitere Studien werden bei Patientinnen mit Brustkrebs mit niedriger HER2-Expression (DESTINY-Breast04, NCT03734029 und DESTINY-Breast06, NCT04494425) durchgeführt, im postneoadjuvanten Setting bei Patientinnen ohne pathologische Komplettremission wird T-DXd direkt mit T-DM1 verglichen (DESTINY-Breast05, NCT04622319). Die Wirksamkeit von T-DXd als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen wird in Phase-II-Studien auch bei anderen Tumorentitäten untersucht. In der DESTINY-Gastric01-Studie (NCT03329690) wird T-DXd beim fortgeschrittenen, rezidivierten/refraktären HER2-positiven Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs getestet, weitere Phase-II-Studien evaluieren die Aktivität der Substanz beim fortgeschrittenen HER2-exprimierenden Kolorektalkarzinom (NCT03384940) und beim HER2-überexprimierenden oder HER2-mutierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC; NCT03505710).

Expertenkommentar



von Dr. med. Johannes Ettl, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde, Technische Universität München

Etwa 15–20 % aller Mammakarzinome exprimieren den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor HER2. Gegen HER2 gerichtete Antikörper haben die ursprünglich ungünstige Prognose von Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom durch ihre Einführung in die neoadjuvante und adjuvante Therapie und im metastasierten Stadium dramatisch gebessert. In den letzten Jahren erhielt diese positive Entwicklung dann

noch mal einen Schub, denn mit neuen Anti-HER2-Wirkstoffen bzw. Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADC) stehen nun auch Optionen für weitere Therapielinien zur Verfügung. Insbesondere mit den ADC eröffnen sich neue Perspektiven. Bei dem im vorliegenden Review vorgestellten Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) sind 8 Moleküle des Topoisomerase-I-Hemmers Deruxtecan an den HER2-Antikörper gekoppelt. Nach Bindung an den HER2-Rezeptor wird das Zytostatikum in der Tumorzelle freigesetzt und führt zur Apoptose dieser – und auch umgebender – Tumorzellen (sog. Bystander-Effekt). In der Phase-II-Studie DESTINY-Breast01 wurde bei HER2-positiven Patientinnen, die zuvor im Median bereits 6 Therapielinien erhalten hatten, darunter auch das ADC T-DM1, eine klinisch bedeutsame Ansprechrates von 60,9 % erreicht.

Wir selbst haben im Brustzentrum am Klinikum rechts der Isar seit über einem Jahr Erfahrungen mit Trastuzumab-Deruxtecan sammeln können, u. a. auch aufgrund der Teilnahme an der DESTINY-Breast02-Studie. Eine unserer Patientinnen wird seit über 14 Monaten mit dieser Substanz behandelt. Insgesamt überblicken wir derzeit acht Patientinnen; alle zeigen ein Ansprechen und profitieren so von der Therapie. Als Haupt-Nebenwirkungen beobachten wir Übelkeit und Fatigue. In der Zulassungsstudie traten auch vereinzelt Fälle einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) auf. Um diese Komplikation frühzeitig erkennen und mittels Standardtherapie behandeln zu können, sollten Patientinnen vor Beginn und während einer Therapie mit T-DXd bzgl. einer pulmonalen Symptomatik (wie z. B. Husten oder Kurzatmigkeit) befragt werden. Besteht der Verdacht auf eine ILD, muss Trastuzumab-Deruxtecan umgehend abgesetzt und eine Kortikosteroidtherapie eingeleitet werden.

Geeignet für eine Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan sind Patientinnen, die mindestens zwei Anti-HER2-Therapien einschließlich des T-DM1 als Vortherapie erhalten haben. Auch die AGO-Leitlinie gibt nach T-DM1 eine Empfehlung für Trastuzumab-Deruxtecan ab. Insgesamt sollte die Drittlinien-Entscheidung in der HER2-positiven Situation immer individuell getroffen werden. Dabei sind Faktoren wie Remissionsdruck, progressionsfreies Intervall, Art und Anzahl der Vortherapien, HER2-Expressionsstatus, Nebenwirkungsprofil der Vortherapien und das Vorhandensein von ZNS-Metastasen zu berücksichtigen. Steht beispielsweise eine progrediente oder neu aufgetretene Hirnfilialisierung im Vordergrund, so sollte aufgrund der aktuell vorliegenden Datenlage die Kombinationstherapie aus Tucatinib/Trastuzumab/Capecitabin eingesetzt werden.

Sollten sich die Ergebnisse aus der einarmigen Phase-II-Studie DESTINY-Breast01 in den laufenden Phase-III-Studien bzgl. des Ausmaßes der therapeutischen Wirkung (Dauer des Ansprechens, Ansprechrates) bestätigen, dann wird Trastuzumab-Deruxtecan sicher einen festen Platz in der metastasierten Situation erhalten. Mit Spannung erwarten wir die Ergebnisse der noch laufenden Studien in der HER2-/HR-positiven Patientengruppe („HER2 low“). Meine Hoffnung wäre, dass die Substanz dort aufgrund ihres hohen zytotoxischen Payloads und des Bystander-Effekts zu einer Wirksamkeitssteigerung beitragen kann.

Fazit für die Praxis

- Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd, Enhertu®) ist ein neues, gegen HER2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Der zytotoxische Wirkstoff, ein Topoisomerase-I-Hemmer, wird nach Bindung an den HER2-Rezeptor in der Tumorzelle freigesetzt und führt zur Apoptose dieser und auch umgebender Tumorzellen (sog. Bystander-Effekt).
- In der Zulassungsstudie, der Phase-II-Studie DESTINY-BREAST01, zeigte T-DXd bei Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Mammakarzinom, die u. a. auch mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DM1 vorbehandelt waren, eine hohe Ansprechrates von über 60 %; das 18-Monats-Gesamtüberleben betrug 74 %.
- T-DXd ist damit eine neue, erfolgversprechende Option für die Behandlung von Patientinnen, die in einer vorausgegangenen Therapielinie mit T-DM1 behandelt und darauf nicht angesprochen hatten bzw. letztendlich progredient wurden.
- Nach den Ergebnissen von DESTINY-BREAST01 scheint T-DXd bei Patientinnen mit oder ohne Hirnmetastasen gleich wirksam zu sein. Dies wird zur Zeit in der Phase-IIIb/IV-Studie DESTINY-BREAST12 überprüft.
- Die Nebenwirkungen von T-DXd wie Übelkeit/Erbrechen, Fatigue und Alopezie sind zumeist leicht bis moderat. Aufmerksamkeit von Seiten des behandelnden Arztes und der Patientin erfordert eine in seltenen Fällen auftretende interstitielle Lungenerkrankung.
- Inzwischen sind Studien angelaufen, in denen T-DXd auch in früheren Therapielinien beim HER2-positiven sowie „HER-low“-Brustkrebs sowie bei anderen HER2-positiven fortgeschrittenen Tumorerkrankungen geprüft wird, etwa bei Adenokarzinomen des Magens und gastroösophagealen Übergangs, dem Kolorektalkarzinom und dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom.

Abkürzungen

ADC	Antikörper-Wirkstoffkonjugat
ADCC	Antikörperabhängige zelluläre Toxizität
AST	Aspartataminotransferase
CBR	Klinischer Nutzen
CI	Konfidenzintervall
CLCR	Kreatininclearance
CR	Komplette Remission
DAR	Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis (Drug-to-Antibody Ratio)
DCR	Krankheitskontrollrate
DLT	Dosislimitierende Toxizität
DOR	Ansprechdauer
DXd	Deruxtecan
ER	Östrogenrezeptor
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hormonrezeptor
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MTD	Maximal tolerierbare Dosis
NE	Nicht abschätzbar
NR	Nicht erreicht
ORR	Objektive Ansprechrare
OS	Gesamtüberleben
PD	Krankheitsprogression
PDX	Patient-derived Xenograft
PFS	Progressionsfreies Überleben
P-gp	P-Glykoprotein
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PR	Partielle Remission
SD	Krankheitsstabilisierung
T-DM1	Trastuzumab-Emtansin
T-DXd	Trastuzumab-Deruxtecan
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TGI	Tumorwachstumshemmung
TTR	Zeit bis zum Ansprechen
ULN	Upper Limit of Normal, oberer Normalwert
V _c	Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment

Die Autoren

Assoc.-Prof. PD Dr. Rupert Bartsch
 Programmdirektion Mammakarzinom, Clinical Research Unit
 Klinische Abteilung für Onkologie
 Universitätsklinik für Innere Medizin I
 Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien
 E-Mail: rupert.bartsch@meduniwien.ac.at

Univ.-Prof. Dr. Christian Singer, MPH
 Professor für klinisch-translationelle gynäkologische Onkologie
 Universitätsklinik für Frauenheilkunde
 Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien
 E-Mail: christian.singer@meduniwien.ac.at

- Modi S, Saura C, Yamashita T, et al.: Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer; *N Engl J Med* 2020a; 382: 610–621
- Modi S, Saura C, Yamashita T, et al.: Updated results from DESTINY-Breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2-positive metastatic breast cancer; *SABCs 2020b*, Session PD3, Abstract PD3-06
- Murthy RK, Loi S, Okines A, et al.: Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer; *N Engl J Med* 2020; 382(7): 597–609
- Nakada T, Sugihara K, Jikoh T, et al.: The latest research and development into the antibody-drug conjugate, [fam-] trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), for HER2 cancer therapy; *Chem Pharm Bull* 2019; 67: 173–185
- Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al.: DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1; *Clin Cancer Res* 2016a; 22: 5097–5108
- Ogitani Y, Hagihara K, Oitate M, et al.: Bystander killing effect of DS-8201a, a novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 antibody-drug conjugate, in tumors with human epidermal growth factor receptor 2 heterogeneity; *Cancer Sci* 2016b; 107:1039–1046
- Ruan J, Zheng H, Rong X, et al.: Over-expression of cathepsin B in hepatocellular carcinomas predicts poor prognosis of HCC patients; *Mol Cancer* 2016; 15: 17
- Shiose Y, Ochi Y, Kuga H, et al.: Relationship between drug release of DE-310, macromolecular prodrug of DX-8951f, and cathepsins activity in several tumors; *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 2365–2370 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18057727/>
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al.: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene; *Science* 1987; 235: 177–182
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al.: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2; *N Engl J Med* 2001; 344(11): 783–792
- Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, et al.: Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study; *Lancet Oncol* 2019; 20: 816–826
- Verma S, Miles D, Gianni L, et al.: Trastuzumab Emtansine for HER2-positive advanced breast cancer; *N Engl J Med* 2012; 367: 1783–1791
- von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al.: Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer; *N Engl J Med* 2017; 377(2): 122–131
- von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al.: KATHERINE Investigators: Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer; *N Engl J Med* 2019; 380: 617–628
- Yates FM, Chinratanalab W, Ritter CA, et al.: Herceptin-induced inhibition of phosphatidylinositol-3 kinase and Akt is required for antibody-mediated effects on p27, cyclin D1, and antitumor action; *Cancer Res* 2002; 62: 4132–4141

Literatur

- Aggarwal N & Sloane BF: Cathepsin B: multiple roles in cancer; *Proteomics Clin Appl* 2014; 8: 427–437
- Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al.: Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer *N Engl J Med* 2012; 366(2): 109–119
- Clynes RA, Towers TL, Presta LG, et al.: Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets; *Nat Med* 2000; 6: 443–446
- Doi T, Shitara K, Naito Y, et al.: Safety, pharmacokinetics, and anti-tumor activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibodydrug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study; *Lancet Oncol* 2017; 18: 1512–1522
- Fachinformation Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®); Stand Jan. 2021
- Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, et al.: Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline; *J Clin Oncol* 2014; 32: 2078–2099
- Iwata TN, Ishii C, Ishida S, et al.: A HER2-targeting antibody-drug conjugate, trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), enhances antitumor immunity in a mouse model; *Mol Cancer Ther* 2018; 17: 1494–1503
- Krop IE, Kim S-B, González-Martín A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, openlabel, phase 3 trial; *Lancet Oncol* 2014; 15: 689–699