

Neue Optionen finden für HER2 fortgeschrittenen Brustkrebs: Von Studiendaten zur klinischen Praxis

Haftungsausschluss

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME® beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt*
- *Eine Billigung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Verwendungen durch USF Health und touchIME® wird durch die Erwähnung dieser Produkte oder Verwendungen in USF Health und touchIME®-Aktivitäten weder ausgesprochen noch impliziert*
- *USF Health und touchIME® übernimmt keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen*

Expertenpodium



Dr. Laura Biganzoli (Vorsitzende)

Acting Director of the Division of Medical Oncology and Director of the Breast Centre, Department of Oncology, Hospital of Prato, Prato, Italien



Dr. Peter Fasching

Associate Professor of Gynaecology and Obstetrics Translational Medicine, University Hospital Erlangen and Comprehensive Cancer Center, Erlangen-EMN, Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Deutschland



Dr. Sonia Pernas

Head of Breast Cancer Unit, Catalan Institute of Oncology, Barcelona; Associate Professor Faculty of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spanien



Tagesordnung

Fortschritt von HER2-gezielten Therapien bei fortgeschrittenem Brustkrebs

Aufrechterhaltung von HER2-gezielten Therapien: Umgang mit unerwünschten Ereignissen

Neuartige HER2-orientierte Ansätze: Implikationen für die zukünftige Praxis

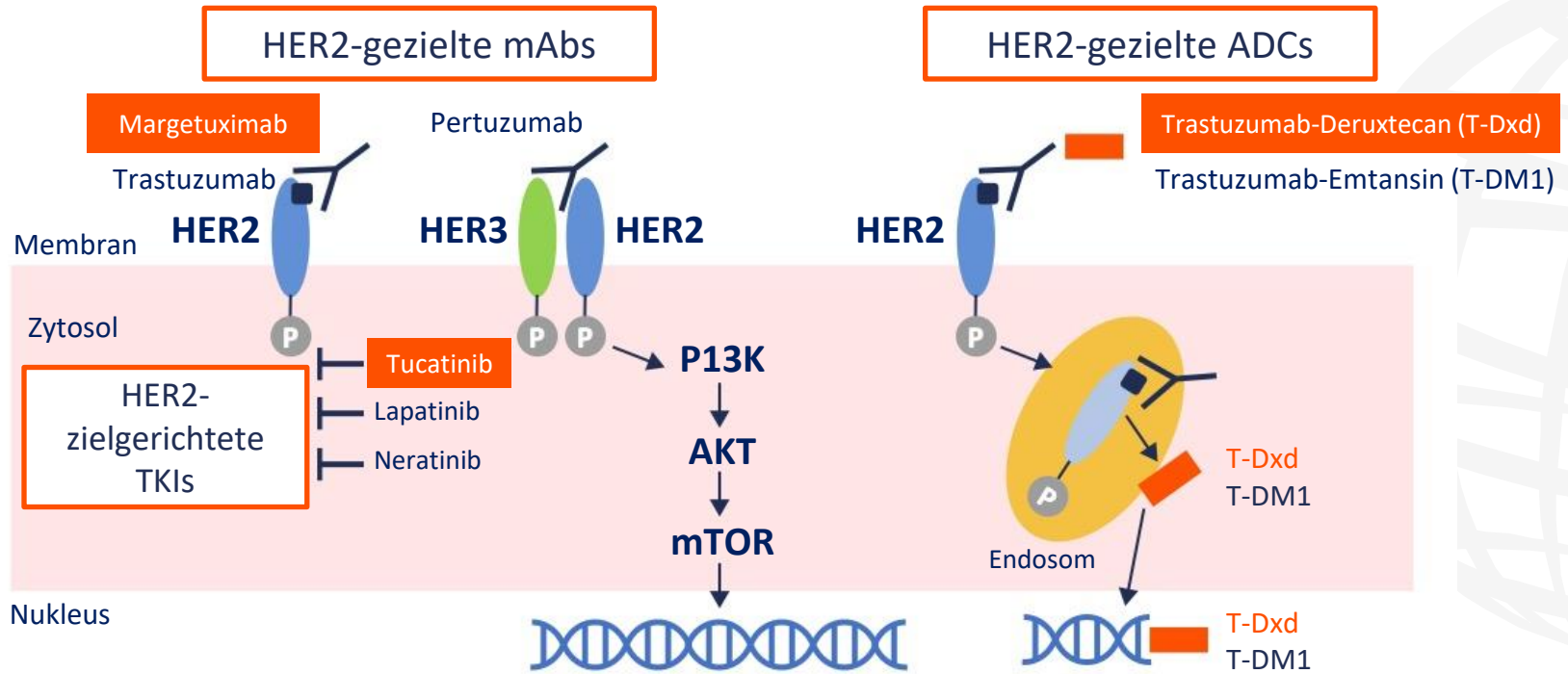
Fortschritt von HER2-gezielten Therapien bei fortgeschrittenem Brustkrebs

Laura Biganzoli

Acting Director of the Division of Medical Oncology and Director of the Breast Centre, Department of Oncology, Hospital of Prato, Prato, Italien



Gezielte Therapien für HER2+ ABC



Übernommen von Gajiria D und Chandarlapaty S. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011.

ABC, fortgeschrittener Brustkrebs; ADC, Antikörperarzneimittelkonjugat; AKT, Proteinkinase B; HER, menschlicher epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; mAb, monoklonaler Antikörper; mTOR, mechanisches Ziel von Rapamycin; PI3K, Phosphoinositid-3-Kinase; T-DM1, Trastuzumab-Emtansin; TKI, Tyrosinkinaseinhibitor; T-DXd, Trastuzumab-Deruxtecan.

1. Gajiria D, Chandarlapaty S. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11:263–75; 2. Martínez-Sáez O, Prat A. *JCO Oncol Pract.* 2021; DOI:10.1200/OP.21.00172.

Aktuelle Wirksamkeitsdaten für neue Wirkstoffe



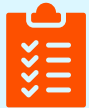
DESTINY-Breast03¹ Trastuzumab-Deruxtecan



HER2CLIMB^{2,3} Tucatinib



SOPHIA⁴ Margetuximab



Phase III, randomisiert, offen
Trastuzumab-Deruxtecan vs. T-DM1

Phase II, randomisiert
Tucatinib vs. Placebo, beides +
Trastuzumab und Capecitabin

Phase III, randomisiert, offen
Margetuximab + Chemotherapie vs.
Trastuzumab + Chemotherapie



Patienten mit HER2+ MBC, die zuvor
mit Trastuzumab und einem Taxan
behandelt wurden (n=524)

Patienten mit HER2+ ABC, einschließlich
Patienten mit Hirnmetastasen
(n=612); vorheriges Capecitabin und HER2
TKIs waren nicht erlaubt

Patienten mit HER2+ ABC (n=536)
Krankheitsprogression bei ≥ 2
vorherigen HER2-Therapien;
1–3 vorherige Therapielinien für MBC



mPFS wurde für Trastuzumab-
Deruxtecan nicht erreicht;
mPFS=6,8 Monate mit TDM-1
(HR=0,28)

mOS bei ~30 Monaten Nachverfolgung
war 5,5 Monate länger bei Tucatinib
vs. Placebo (HR=0,73); bei Personen
mit Hirnmetastasen, HR=0,60

Deutliche Verbesserung bei PFS bei
Margetuximab + Chemotherapie
(5,8 vs. 4,9 Monate; HR=0,76)

ABC, fortgeschrittener Brustkrebs; HER, menschlicher epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR, Risikoverhältnis; MBC, metastasierter Brustkrebs; mOS, medianes Gesamtüberleben; mPFS, medianes progressionfreies Überleben; T-DM1, Trastuzumab-Emtansin; TKI, Tyrosinkinaseinhibitor.

1. Cortés J, et al. *Ann Oncol.* 2021;32 (Ergänzung 5): S1283–346; 2. Curigliano G, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39 (Ergänzung 15): 1403; 3. ClinicalTrials.gov. NCT02614794.

Verfügbar unter: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614794 (abgerufen am 7. Oktober 2021); 4. Rugo H, et al. *JAMA Oncol.* 2021;7:573–84.














Aufrechterhaltung von HER2-gezielten Therapien: Umgang mit unerwünschten Ereignissen

Laura Biganzoli

Acting Director of the Division of Medical
Oncology and Director of the Breast Centre,
Department of Oncology, Hospital of Prato,
Prato, Italien



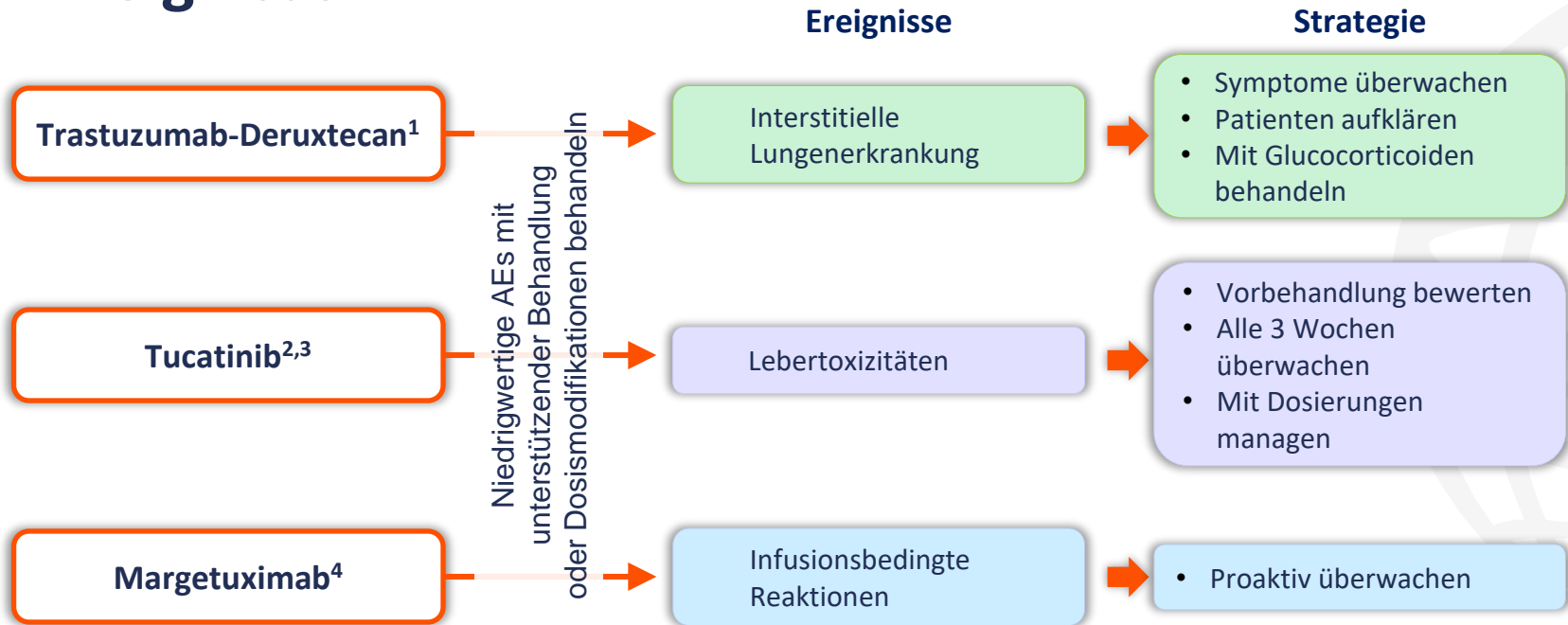
Unerwünschte Ereignisse bei neuen auf HER2-gezielten Therapien

	 Trastuzumab-Deruxtecan¹	 Tucatinib^{2,3}	 Margetuximab⁴
Häufige Ereignisse	 Übelkeit Erbrechen	 Übelkeit Erbrechen Durchfall	 Übelkeit Erbrechen Durchfall
Relevante Ereignisse	 Neutropenie	 Müdigkeit	 Neutropenie
	 Müdigkeit Alopezie	 Hepatotoxizität	 Infusionsbedingte Reaktionen
	 Interstitielle Lungenerkrankung		

HER, menschlicher epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor.

1. Modi S, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:610–21; 2. Murthy R, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:597–609; 3. Curigliano G, et al. *J Clin Oncol.* 2021; 39(Suppl. 15): 1403; 4. Margetuximab. Risk assessment and risk mitigation review. 2020. Verfügbar unter: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761150Orig1s000RiskR.pdf (abgerufen am 24. September 2021).

Management und Überwachung unerwünschter Ereignisse



AE, unerwünschtes Ereignis.

1. Modi S, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:610–21; 2. Tucatinib. Highlights of prescribing information. 2020. Verfügbar unter: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213411s000lbl.pdf (abgerufen am 27. September 2021); 3. Tucatinib. Summary of product characteristics. 2021. Verfügbar unter: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tukysa-epar-product-information_en.pdf (abgerufen am 27. September 2021); 4. Margetuximab. Highlights of prescribing information. 2020. Verfügbar unter: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761150s000lbl.pdf (abgerufen am 27. September 2021).

Neuartige HER2-orientierte Ansätze: Implikationen für die zukünftige Praxis

Laura Biganzoli

Acting Director of the Division of Medical Oncology and Director of the Breast Centre, Department of Oncology, Hospital of Prato, Prato, Italien



Neuartige Ansätze zur HER2-Zielung

Es bestehen weiterhin Herausforderungen beim Management von HER2-positivem fortgeschrittenem Brustkrebs

Spezifischere gezielte
Behandlungen

Behandlungsresistenz

Mehrere Strategien befinden sich in der Entwicklung



Neuartige ADCs¹



Aktiviert
T-Zellen²



CDK4/6i in
HR+/HER2+³



Identifizierung von
HER2-niedrig^{4,5}

ADC, Antikörper-Drug-Konjugat; CDK4/6i, zyklinabhängiger Kinase-4-/6-Inhibitor; HER, menschlicher epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR+, Hormonrezeptor-positiv.

1. Banerji U, et al. *Lancet Oncol.* 2019;20:1124–35; 2. NCT03272334. Verfügbar unter: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03272334 (abgerufen am 12. Oktober 2021);

3. Tolaney SM, et al. *Lancet Oncol.* 2020;21:763–75; 4. Marchiò C, et al. *Semin Cancer Biol.* 2021;72:123–35; 5. Dieci MV, et al. *Cancer Treat Rev.* 2020;88:102064.

Neueste Entwicklungen bei neuartigen Ansätzen



Trastuzumab-Duocarmazin

TULIP-Studie:¹ Trastuzumab-Duocarmazin vs. Therapieauswahl durch den behandelnden Arzt

- Phase III, randomisiert bei HER2+ ABC ≥ 2 vor MBC-Regimen (n=437)
- mPFS, 7,0 Monate mit Trastuzumab-Duocarmazin; 4,9 Monate bei Therapieauswahl durch den Arzt (HR=0,64)
- Die häufigsten AEs waren Konjunktivitis (38,2 %), Keratitis (38,2 %) und Müdigkeit (33,3 %). ILD/Pneumonitis traten bei 7,6 % der Patienten auf (zwei Ereignisse der Stufe 5).



CDK4/6i bei HER2+

monaHER-Studie:² Abemaciclib + Trastuzumab und Fulvestrant

- Phase II, offen bei HR+/HER2+ ABC ≥ 2 vor HER2-Therapien (n=237)
- PFS verbessert (HR=0,67) mit Abemaciclib + Trastuzumab und Fulvestrant (8,3 Monate) im Vergleich zur standardmäßigen Chemotherapie + Trastuzumab (5,7 Monate)
- Neutropenie war in beiden Armen die am häufigsten vorkommende AE der Stufe 3 oder 4 (~25 %).



Laufende klinische Entwicklung bei HER2-niedrig

Laufende klinische Studien

DESTINY-Breast04 (NCT03734029; Phase III)³

- Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur Therapieauswahl durch den Arzt bei MBC-Patienten mit HER2-niedrig

DEBBRAH (NCT04420598; Phase II)⁴

- Wirksamkeit und Sicherheit von Trastuzumab-Deruxtecan bei MBC-Patienten mit HER2+ und HER2-niedrig und mit Hirnmetastasen und/oder LMC

ABC, fortgeschrittener Brustkrebs; AE, unerwünschtes Ereignis; CDK4/6i, zyklinabhängiger Kinase-4-/6-Inhibitor; HER, menschlicher epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR+, Hormonrezeptor positiv; HR, Risikoverhältnis; ILD, interstitielle Lungenerkrankung; LMC, leptomeningeale Karzinomatose; MBC, metastasierter Gehirnkrebs; m, Median; PFS, progressionsfreies Überleben.

1. Manich SM et al. *Ann Oncol.* 2021; 32(Suppl. 5): S1283–346; 2. Tolaney SM, et al. *Lancet Oncol.* 2020;21:763–75; 3. Modi S, et al. *Cancer Res.* 2020; 2020;80(Suppl. 4): Abstract Nr. OT1-07-02;

4. Batista MV, et al. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl. 5):S457–515.