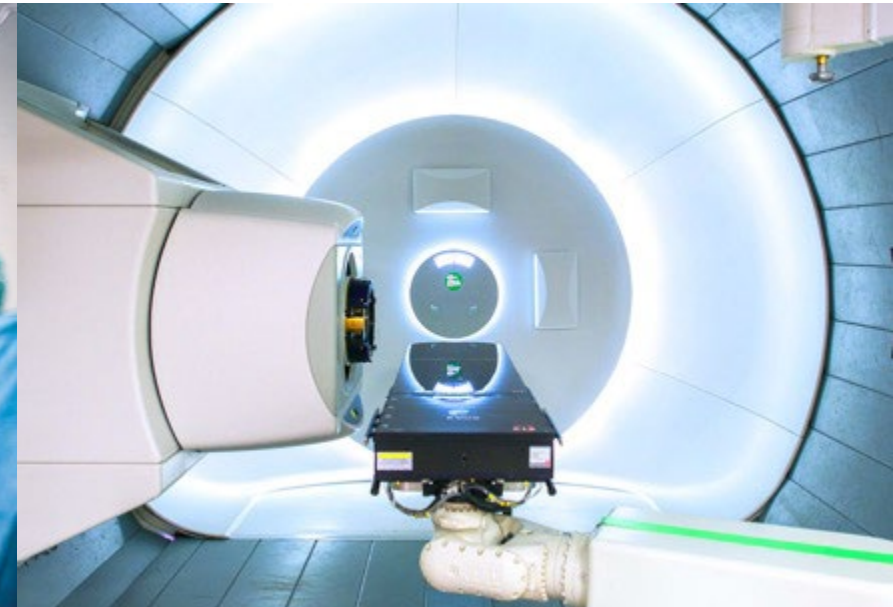




ADC`s beim Mammakarzinom

Dr. Theresa Link



Trastuzumab



Check E, Nature 2007;446:964–66.

Trastuzumab

T-DM1

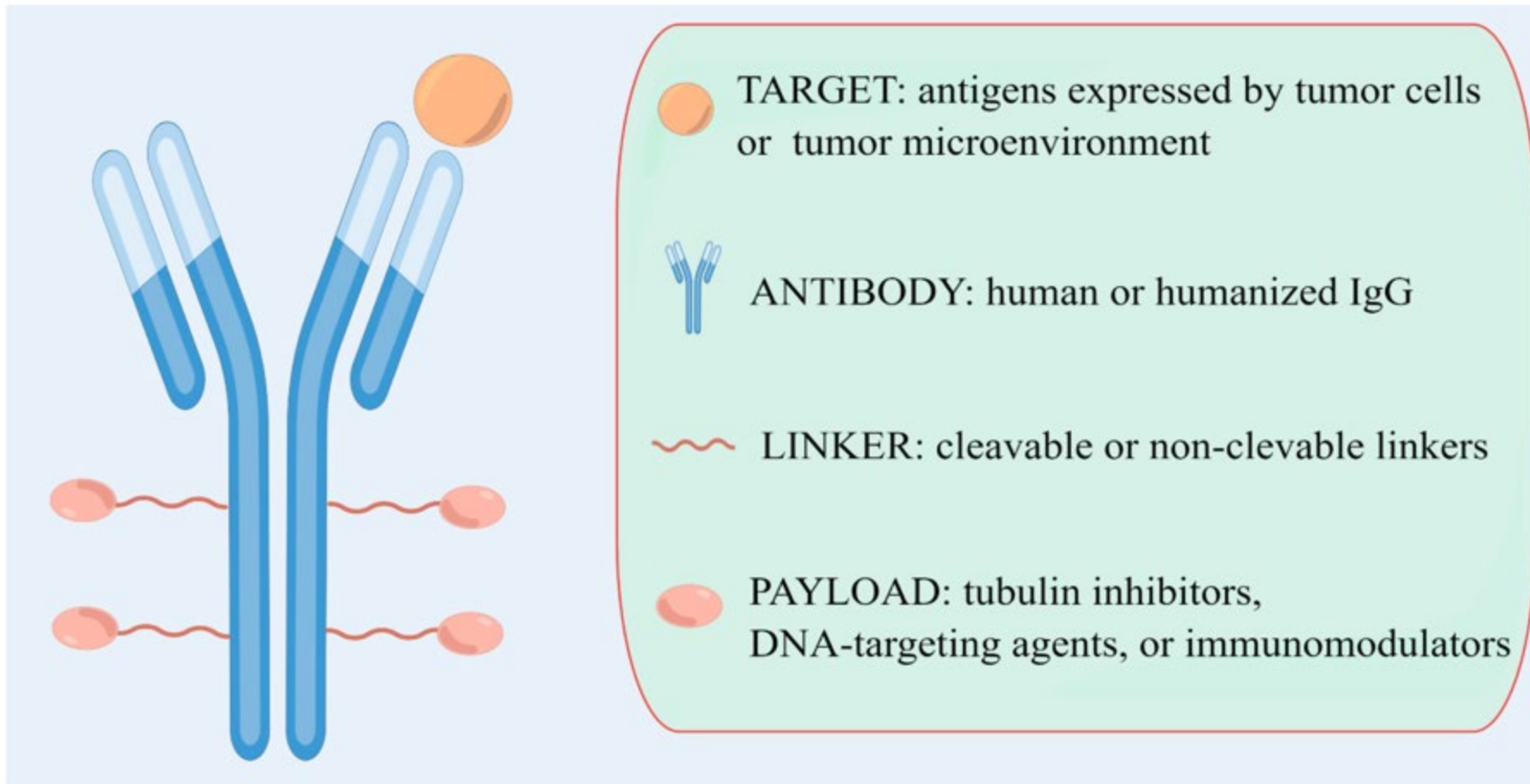
SG

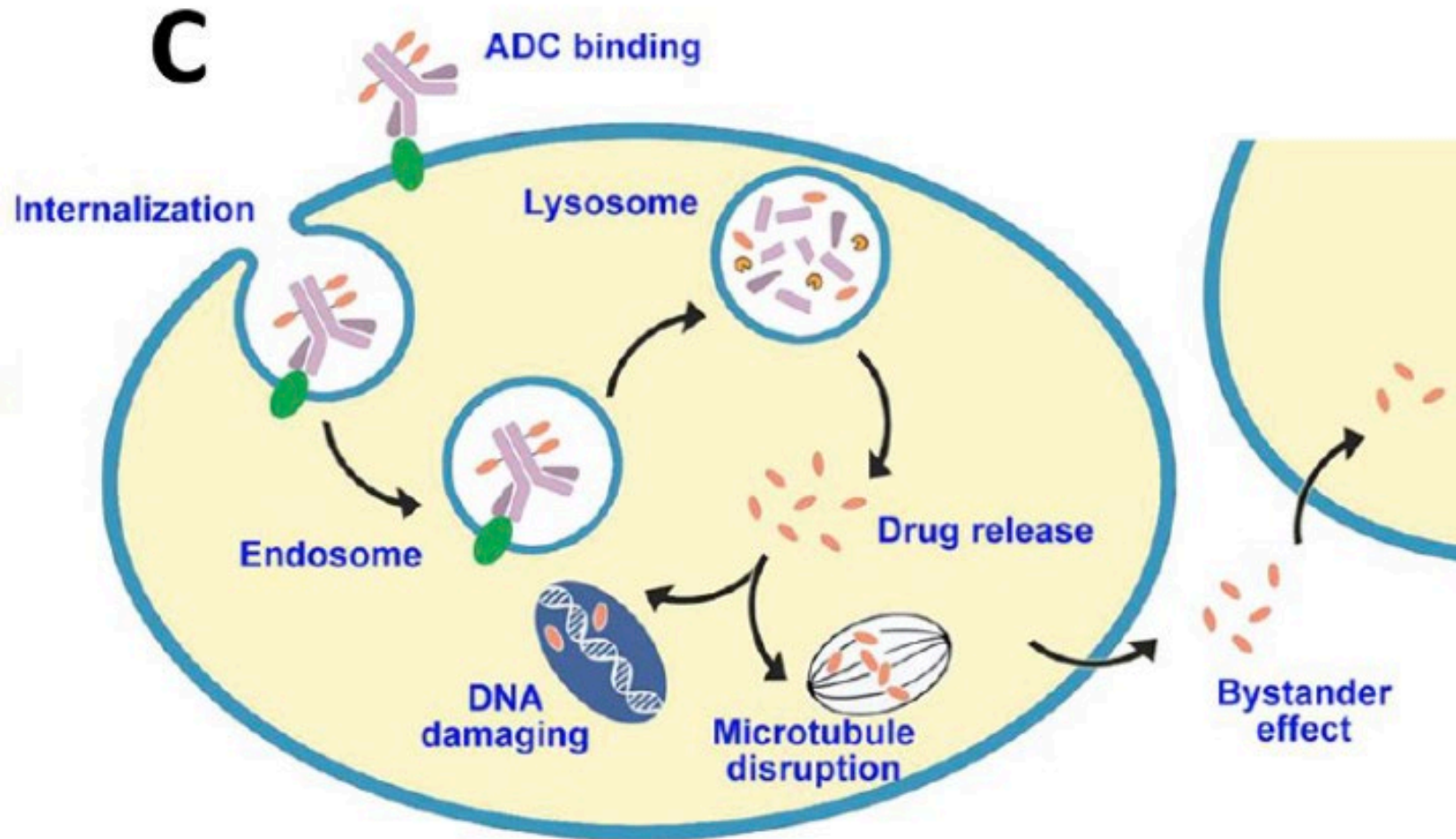
T-DXd



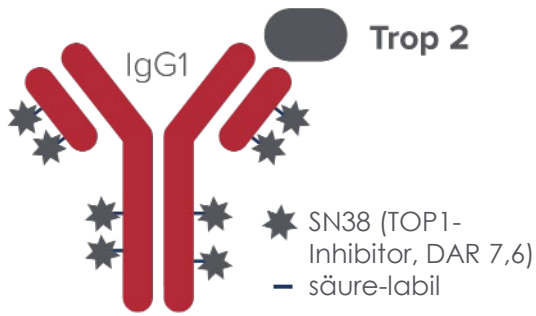
DATO-DXd

Aufbau ADC

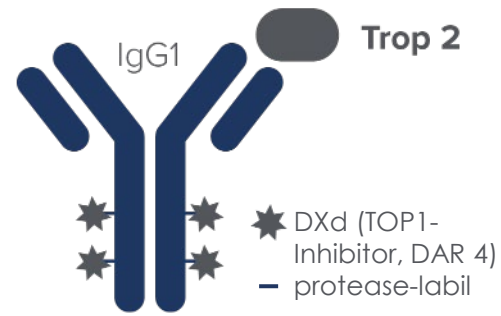




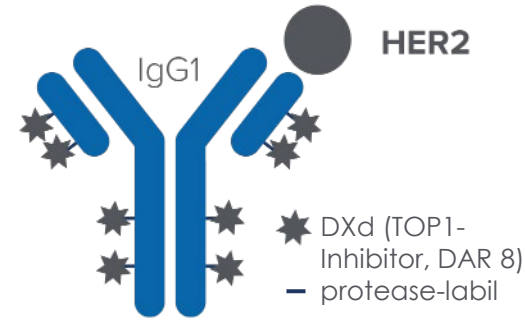
Zusammensetzung ausgewählter ADCs bei soliden Tumoren



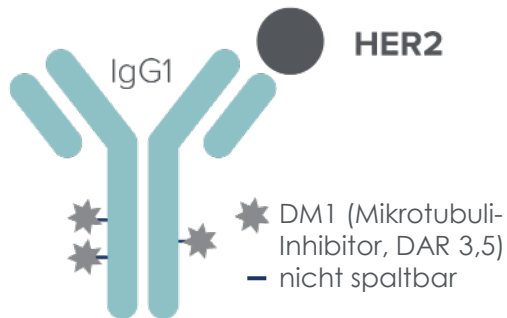
Sacituzumab govitecan



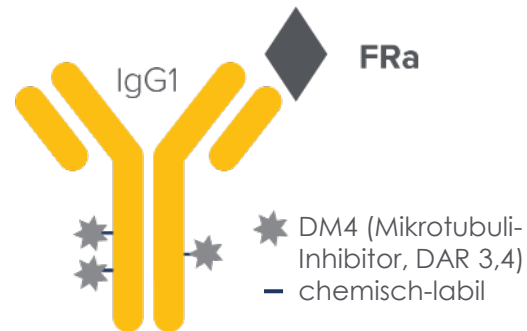
Datopotamab deruxtecan



Trastuzumab deruxtecan



Trastuzumab emtansin



Mirvetuximab soravtansin



Enfortumab vedotin



Tisotumab vedotin

ADC, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; DAR, Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis; DM, Maytansinoid; Dxd, Deruxtecan; FR α , Folatrezeptor α ; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; IgG1, Immunglobulin G1; MMAE, Monomethyl auristatin E; TF, Gewebefaktor; TOP1, Topoisomerase 1; Trop-2, Trophoblasten-Oberflächen-Antigen 2
1. Tarantino P. et al. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2023; 558-576; 2. Okajima D et al. *Mol Cancer Ther*, 2021; 2329–2340.

Trastuzumab- Emtansin (T-DM1)

Target Antigen: HER2 (trastuzumab vehicle)

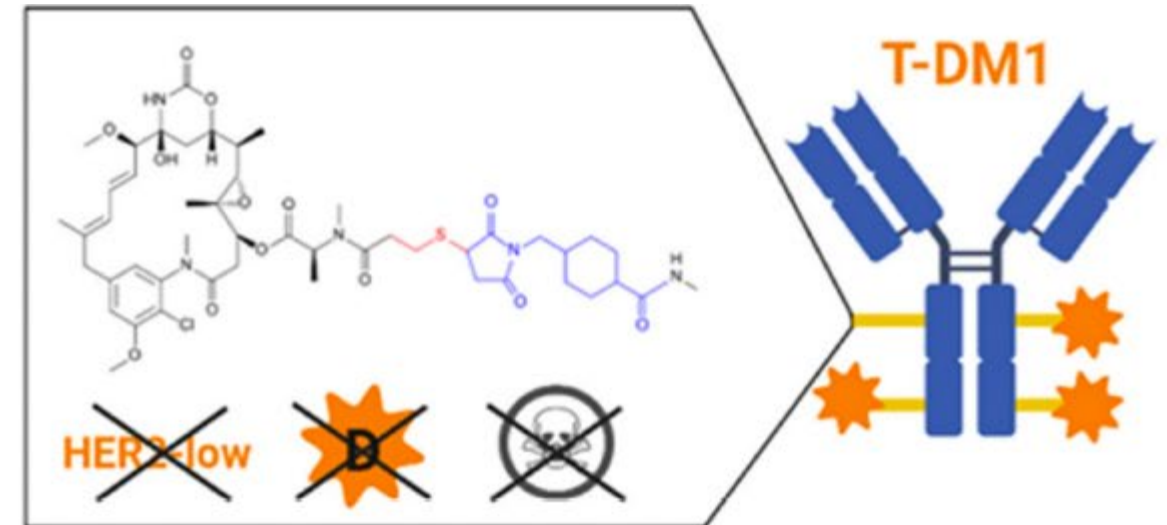
mAb isotype: IgG1

Linker type: non-cleavable

Payload (class): DM1 (Maytansinoid)

Payload action: Microtubule inhibitor

DAR: 3.5 (mean)



Aktueller Standard

Postneoadjuvanz HER2+

KATHERINE Study Design

- cT1-4/N0-3/M0 at presentation (cT1a-b/N0 excluded)
- Centrally confirmed HER2-positive breast cancer
- Neoadjuvant therapy must have consisted of
 - Minimum of 6 cycles of chemotherapy
 - Minimum of 9 weeks of taxane
 - Anthracyclines and alkylating agents allowed
 - Minimum of 9 weeks of trastuzumab
 - Second HER2-targeted agent allowed
- Residual invasive tumor in breast or axillary nodes
- Randomization within 12 weeks of surgery

R
1:1

N=1486

T-DM1
3.6 mg/kg IV Q3W
14 cycles

Trastuzumab
6 mg/kg IV Q3W
14 cycles

Radiation and endocrine therapy per protocol and local guidelines

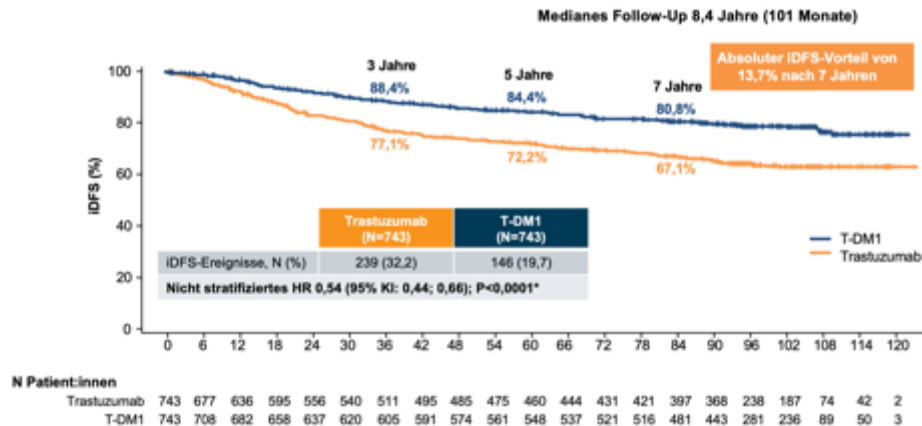
Stratification factors:

- Clinical presentation: Inoperable (stage cT4 or cN2-3) vs operable (stages cT1-3N0-1)
- Hormone receptor: ER or PR positive vs ER negative and PR negative/unknown
- Preoperative therapy: Trastuzumab vs trastuzumab plus other HER2-targeted therapy
- Pathological nodal status after neoadjuvant therapy: Positive vs negative/not done

Geyer et al. SABCS 2018

KATHERINE

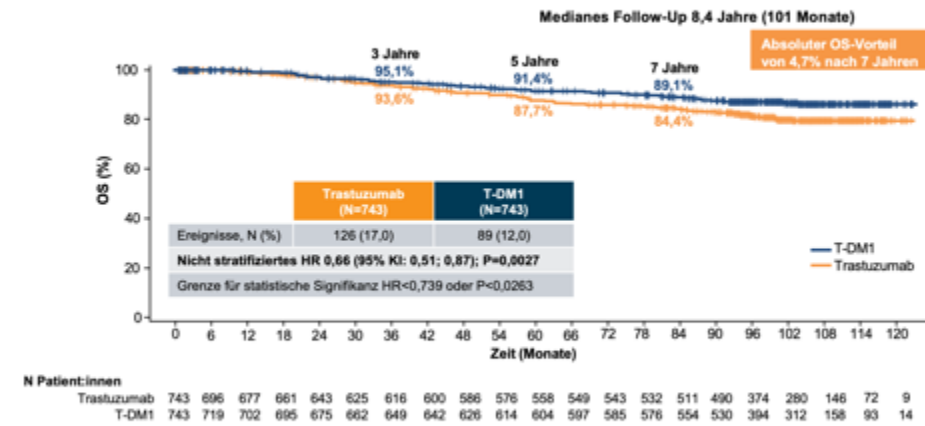
Finale iDFS-Analyse



*Der P-Wert für iDFS ist jetzt explorativ, da die statistische Signifikanz bei der Primäranalyse festgestellt wurde.
T-DM1: Trastuzumab Emtansin.

KATHERINE

2. OS-Interimsanalyse*



T1-DM1 verringerte das Sterberisiko signifikant um 34%

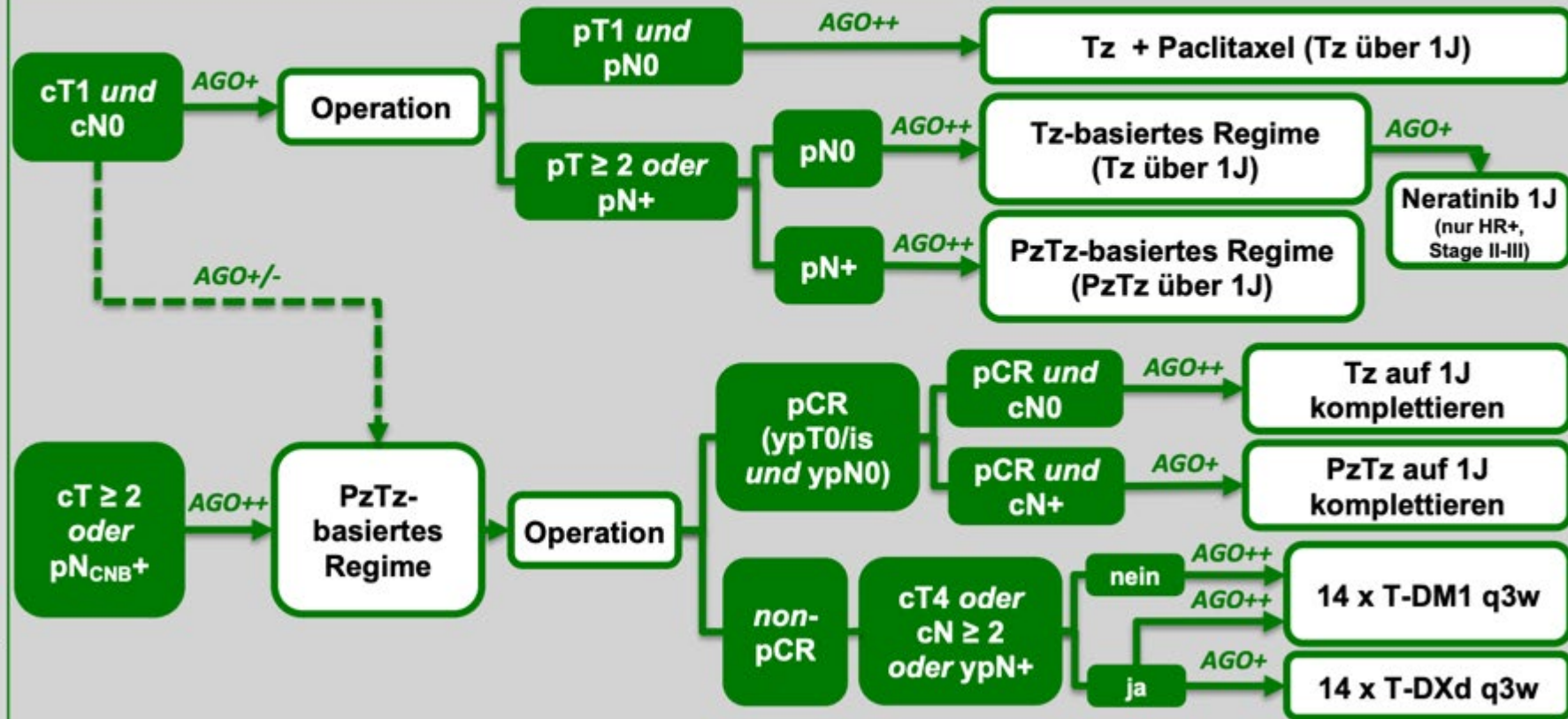
*Medianer Follow-Up: 8,4 Jahre (101 Monate).
T-DM1: Trastuzumab Emtansin.



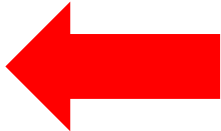
Therapie beim frühen HER2-positiven Mammakarzinom

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2026.1D



CNB, core needle biopsy; HR, Hormonrezeptor; J, Jahr; pCR, pathologische Komplettremission; Pz, Pertuzumab; q3w, alle 3 Wochen; T-DM1, Trastuzumab Emtansin; T-DXd, Trastuzumab Deruxtecan; Tz, Trastuzumab; bei Hormonrezeptor-positiv adjuvante endokrine Therapie.



T-DM1 Zulassung

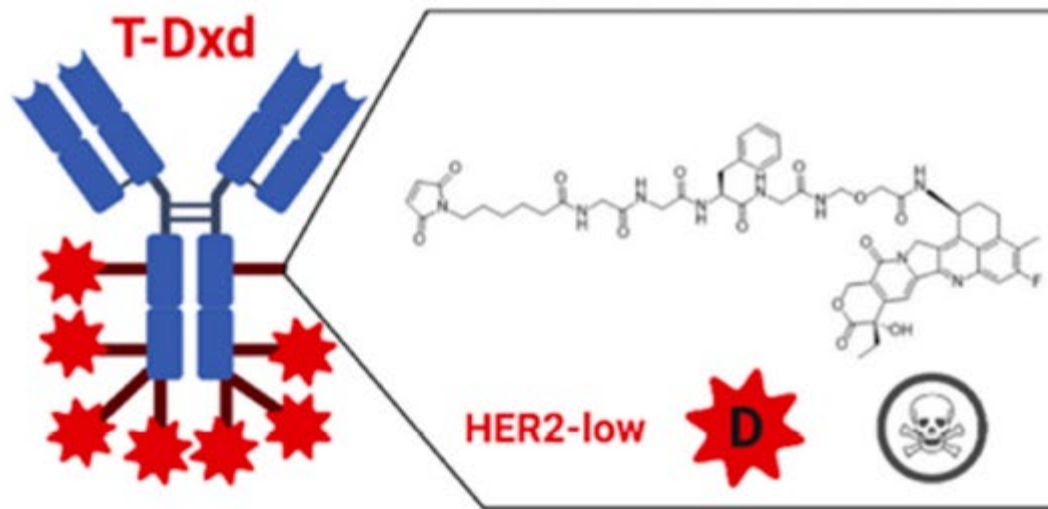
■ Brustkrebs im Frühstadium (*early breast cancer, EBC*)

Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur **adjuvanten** Behandlung bei erwachsenen Patienten mit **HER2-positivem** Brustkrebs im Frühstadium angewendet, die nach einer neoadjuvanten Taxan-basierten und HER2-gerichteten Therapie eine **invasive Resterkrankung** in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen.

■ Metastasierter Brustkrebs (*metastatic breast cancer, MBC*)

Kadcyla wird als Einzelsubstanz zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit **HER2-positivem**, inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs angewendet, die **zuvor**, einzeln oder in Kombination, **Trastuzumab und ein Taxan** erhalten haben. Die Patienten sollten entweder **eine vorherige Behandlung** gegen die lokal fortgeschrittene oder **metastasierte** Erkrankung erhalten haben oder ein **Rezidiv während oder innerhalb von sechs Monaten nach Beendigung der adjuvanten Behandlung** entwickelt haben.

Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd)



Target Antigen: HER2 (trastuzumab vehicle)

mAb isotype: IgG1

Linker type: cleavable

Payload (class): Dxd (Camptothecin)

Payload action: Topoisomerase-1 inhibitor

DAR: 8

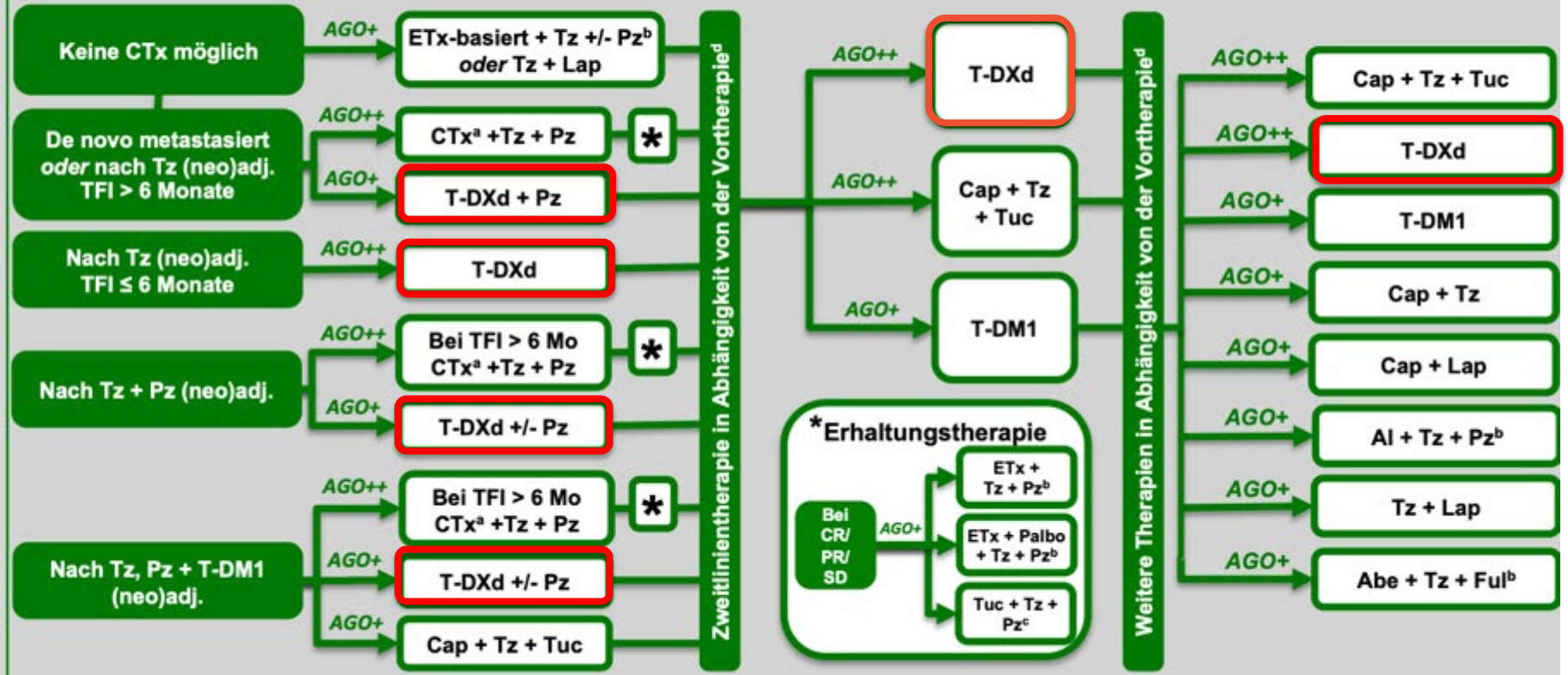
HER2+



HER2-positives, metastasiertes Mammakarzinom

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2026.1D

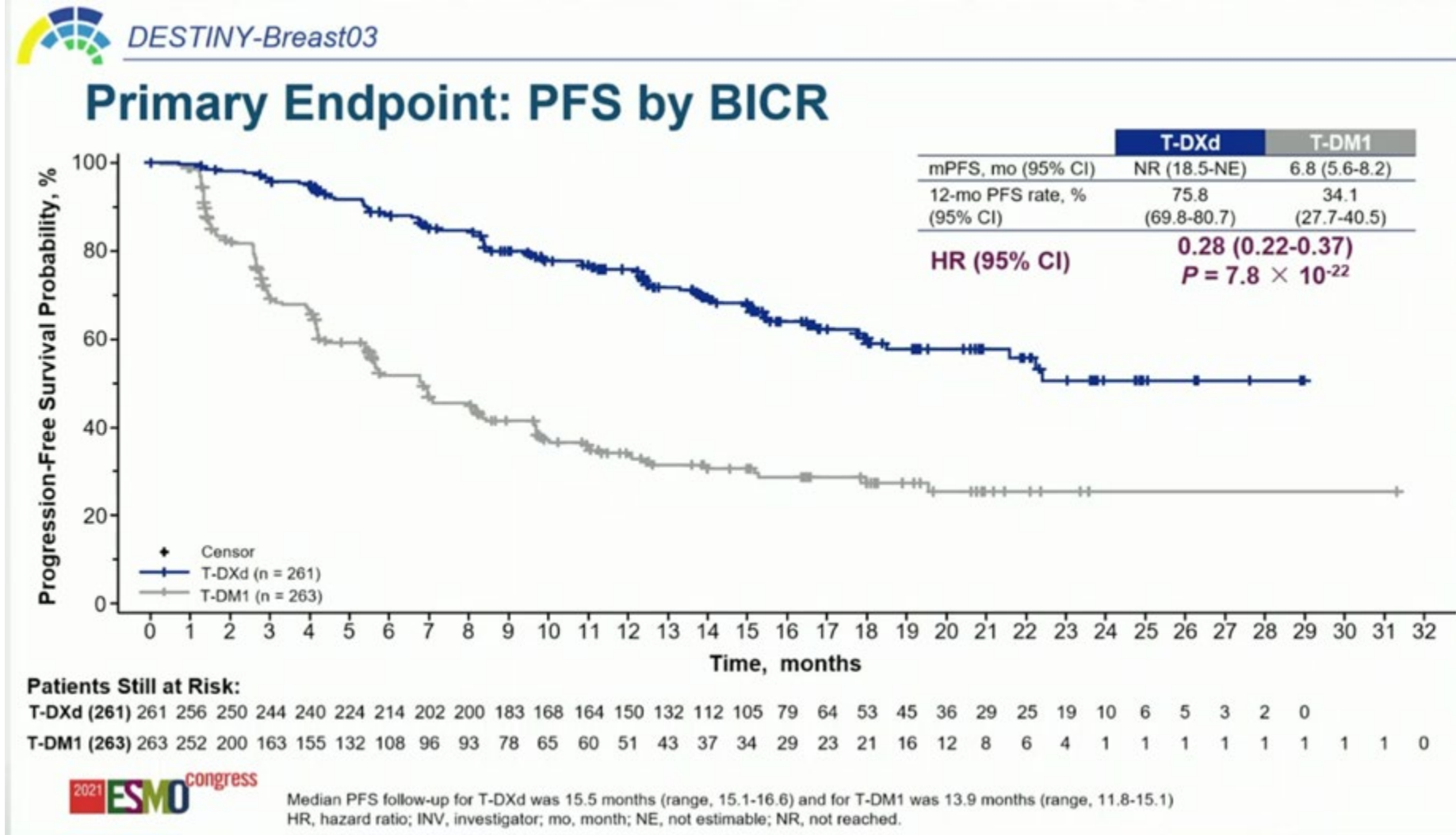


www.ago-online.de
FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Abe, Abemaciclib; adj., adjuvant; AI, Aromatasehemmer; Cap, Capecitabin; CR, complete response; CTx, Chemotherapie; ETx, endokrine Therapie; Ful, Fulvestrant; HER2, humaner epithelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; Lap, Lapatinib; Palbo, Palbociclib; PR, partial response; Pz, Pertuzumab; SD, stable disease; T-DM1, Trastuzumab Emtansin; T-DXd, Trastuzumab Deruxtecan; TFI, Therapie-freies Intervall; Tuc, Tucatinib; Tz, Trastuzumab; ^aDocetaxel oder Paclitaxel (AGO++), nab-Paclitaxel (AGO+), Vinorelbine (nur vorbehandelt, AGO+/-); ^bnur Hormonrezeptor positiv; ^cHormonrezeptor negativ (AGO+/-); ^dEinsatz bisher nicht genutzter Substanzen oder Regime.

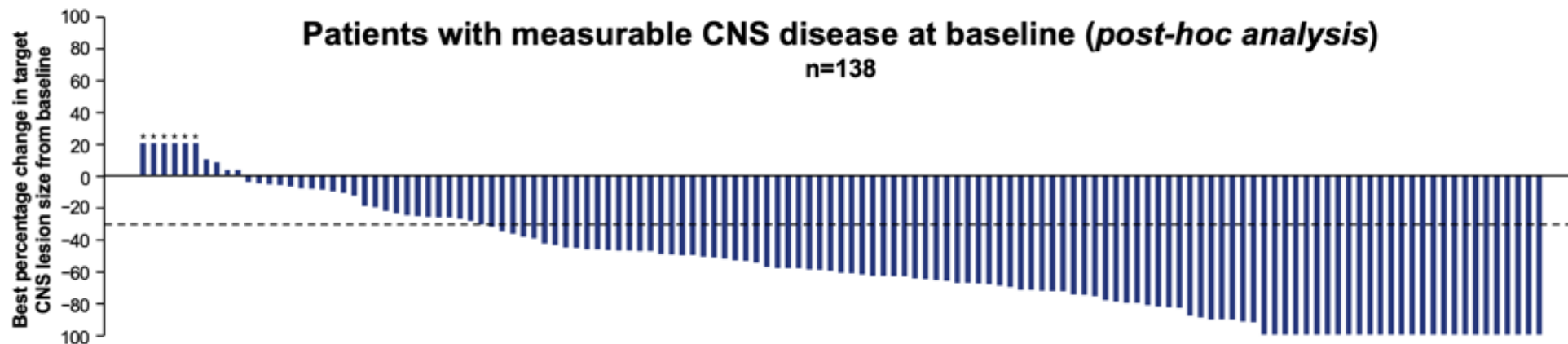


HER2+ T-DM1 v. T-DXd



Hirnmetastasen HER2+

Baseline BMs: CNS ORR



| Measurable CNS disease at baseline | All patients (n=138) | Stable BMs (n=77) | Active BMs (n=61) | Active BM subgroups | |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|---|
| | | | | Untreated (n=23) <i>Post-hoc analysis</i> | Previously treated / progressing (n=38) <i>Post-hoc analysis</i> |
| Confirmed CNS ORR, % (95% CI) | 71.7 (64.2, 79.3) | 79.2 (70.2, 88.3) | 62.3 (50.1, 74.5) | 82.6 (67.1, 98.1) | 50.0 (34.1, 65.9) |

T-DXd showed substantial CNS responses in the overall BMs population, including patients with stable and active BMs

Dashed line indicates a 30% decrease in target tumor size (PR)

*Imputed values: a value of +20% was imputed if best percentage change could not be calculated because of missing data if: a patient had a new lesion or progression of non-target lesions or target lesions, or had withdrawn because of PD and had no evaluable target lesion data before or at PD

BM, brain metastasis; CI, confidence interval; CNS, central nervous system; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; T-DXd, trastuzumab deruxtecan

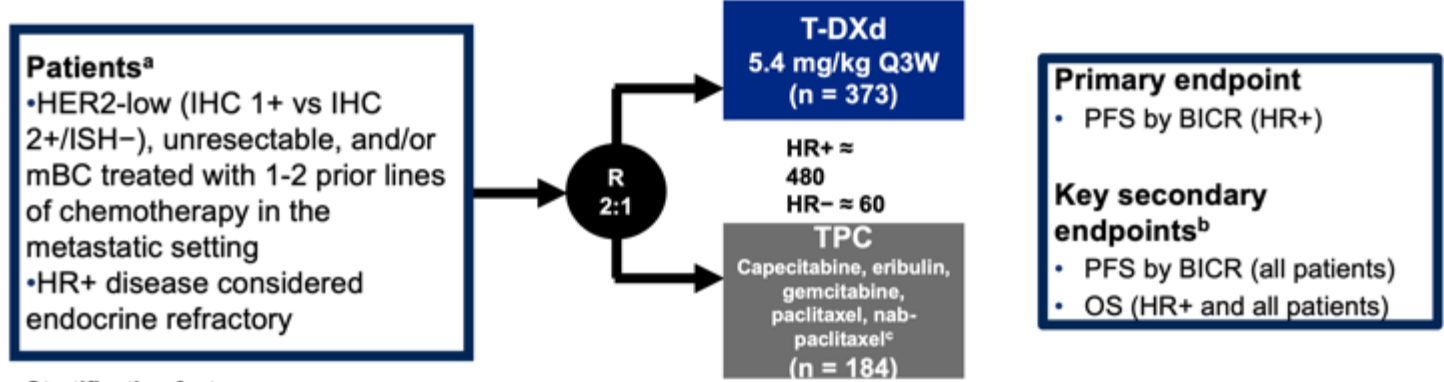
HR+/HER2 low

DESTINY-Breast04

20

DESTINY-Breast04: First Randomized Phase 3 Study of T-DXd for HER2-low mBC

An open-label, multicenter study (NCT03734029)



Stratification factors

- Centrally assessed HER2 status^d (IHC 1+ vs IHC 2+/ISH-)
- 1 versus 2 prior lines of chemotherapy
- HR+ (with vs without prior treatment with CDK4/6 inhibitor) versus HR-

ASCO/CAP, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists; BICR, blinded independent central review; CDK, cyclin-dependent kinase; DOR, duration of response; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; mBC, metastatic breast cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; Q3W, every 3 weeks; R, randomization; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TPC, treatment of physician's choice.
^aIf patients had HR+ mBC, prior endocrine therapy was required. ^bOther secondary endpoints included ORR (BICR and investigator), DOR (BICR), PFS (investigator), and safety; efficacy in the HR- cohort was an exploratory endpoint. ^cTPC was administered accordingly to the label. ^dPerformed on adequate archived or recent tumor biopsy per ASCO/CAP guidelines using the VENTANA HER2/neu (4B5) investigational use only (IUO) Assay system.

ASCO 2022



ORIGINAL ARTICLE

Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer

S. Modi, W. Jacot, T. Yamashita, J. Sabre, M. Vidal, E. Tokunaga, J. Tsurutani, N.T. Lavin, A. Prat, Y.S. Choi, K.S. Lee, N. Nikora, Y.H. Park, B. Xu, X. Wang, M. GAGLI, W. Li, J.-P. Pignatelli, S.-A. Im, H.-C.F. Moore, H.S. Rago, R. Teuchtmann, F. Zappavigna, A. Gombos, S.-B. Kim, Q. Liu, T. Luo, C. Saura, P. Schmid, T. Sun, D. Gambhir, L. Fung, Y. Wang, J. Singh, P. Vitsack, G. Meinhardt, N. Harbeck, and D.A. Cameron

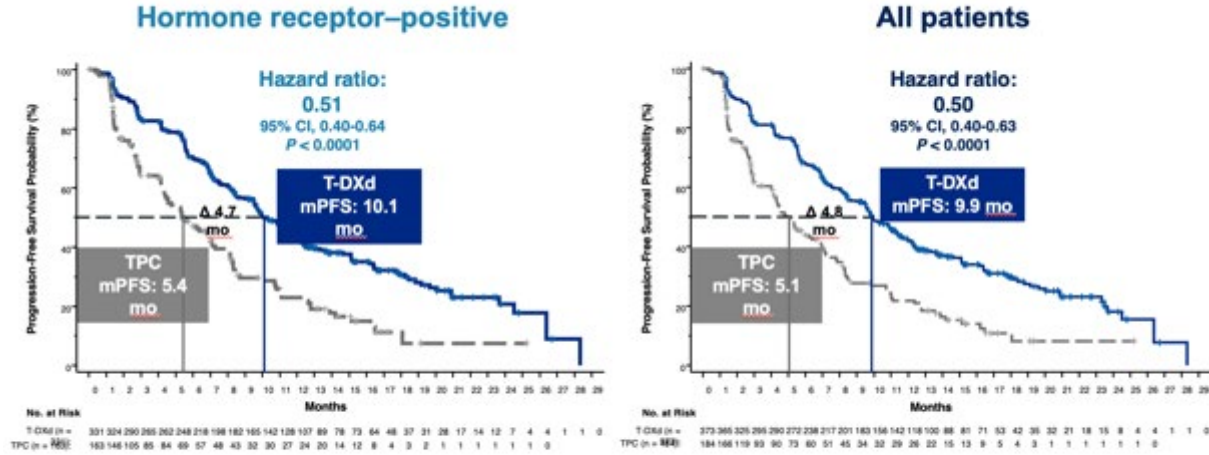
Modi S et al. NEJM 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2203690

2022 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO22 PRESENTED BY: Shantu Modi, MD

Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permission required for reuse. ASCO AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY KNOWLEDGE CONQUERS CANCER



PFS in HR+ and All Patients

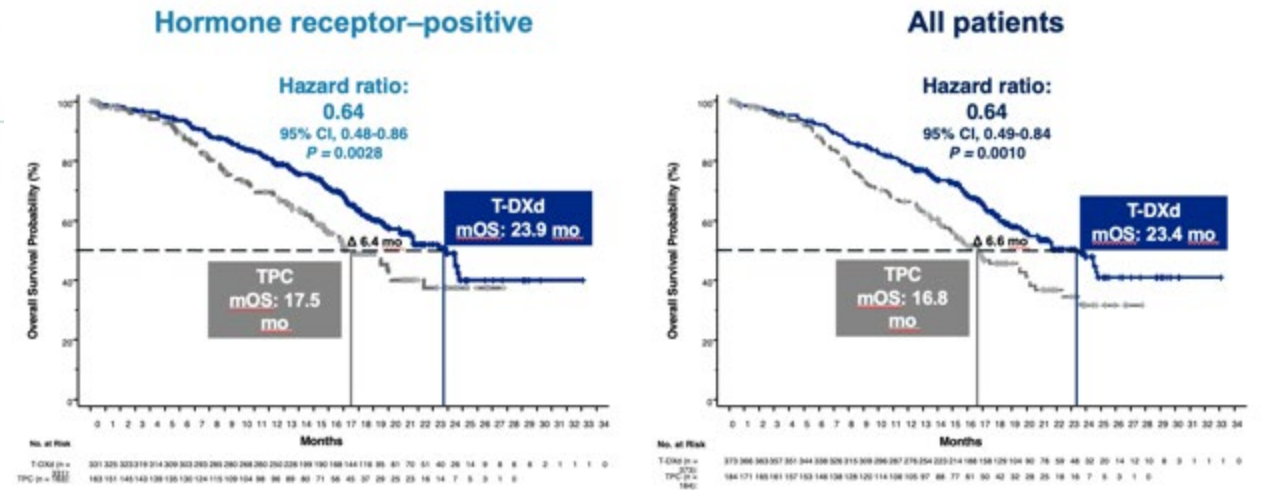


PFS by blinded independent central review.
 HR, hormone receptor; mPFS, median progression-free survival; PFS, progression-free survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TPC, treatment of physician's choice.

2022 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO22 PRESENTED BY: Shanu Modi, MD

Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permission required for reuse. ASCO AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

OS in HR+ and All Patients



HR, hormone receptor; mOS, median overall survival; OS, overall survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TPC, treatment of physician's choice.

2022 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO22 PRESENTED BY: Shanu Modi, MD

Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO. Permission required for reuse. ASCO AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY KNOWLEDGE CONQUERS CANCER





DESTINY-Breast06

Targeting von „low“ und „ultralow“ HER2-exprimierenden Tumoren beim mBC

HER2-IHC-Kategorien beim HR+, HER2-negativen (HER2-) mBC (gemäß ASCO/CAP¹)

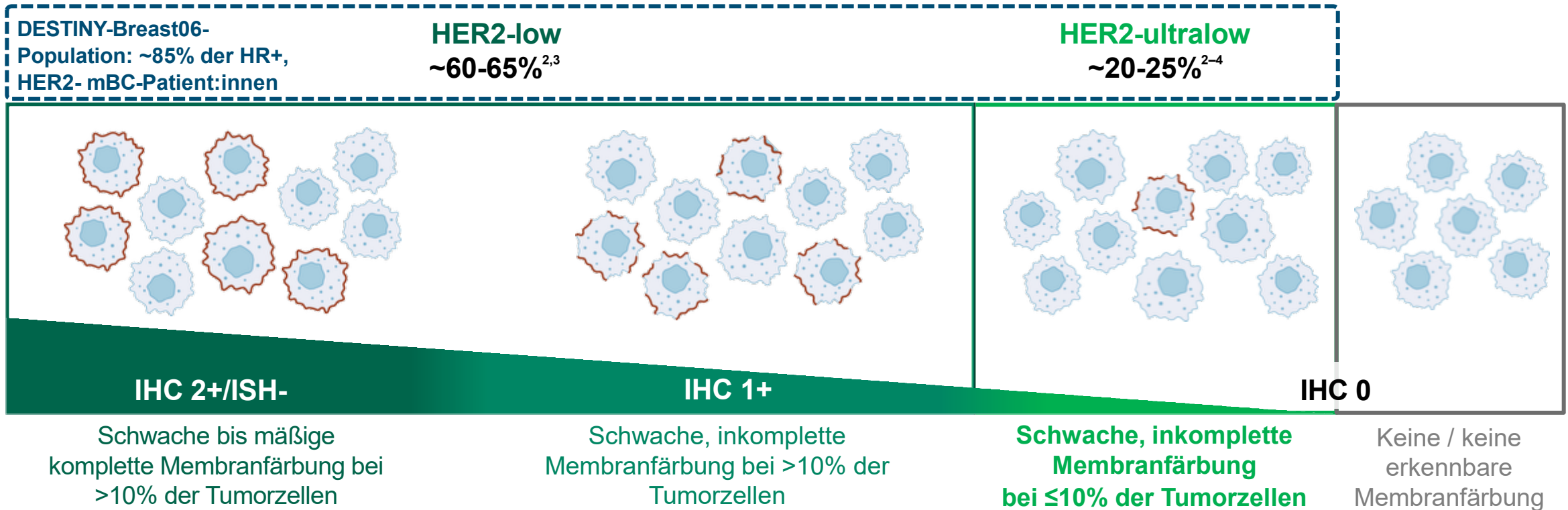


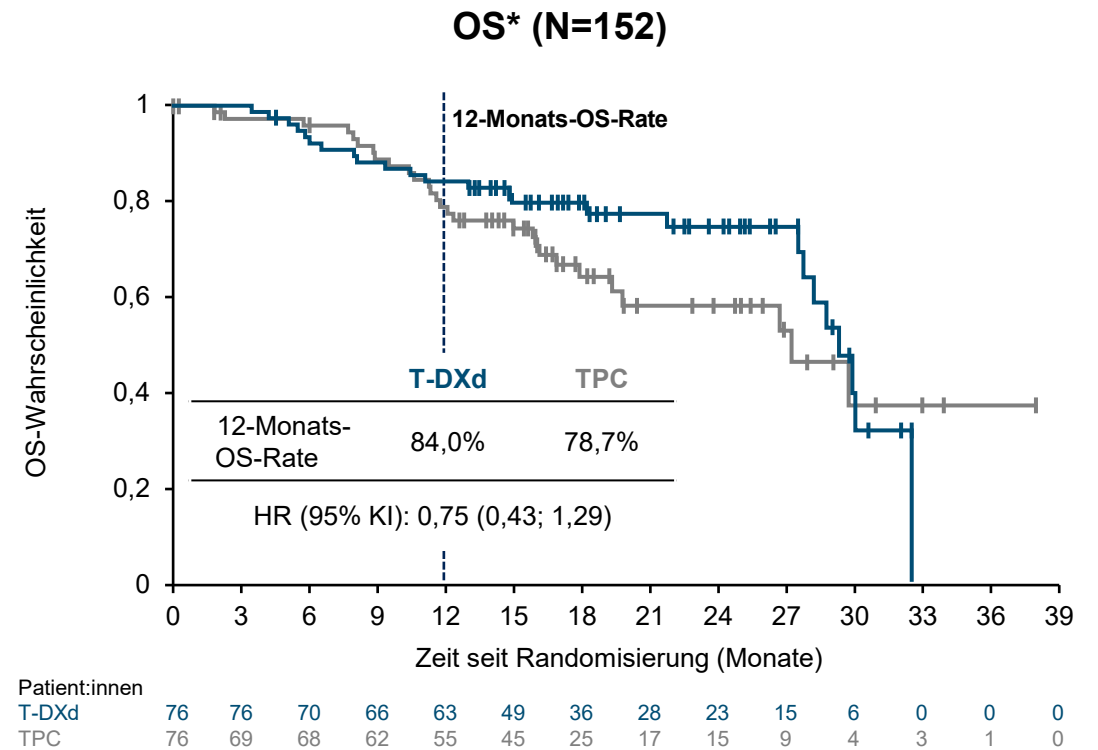
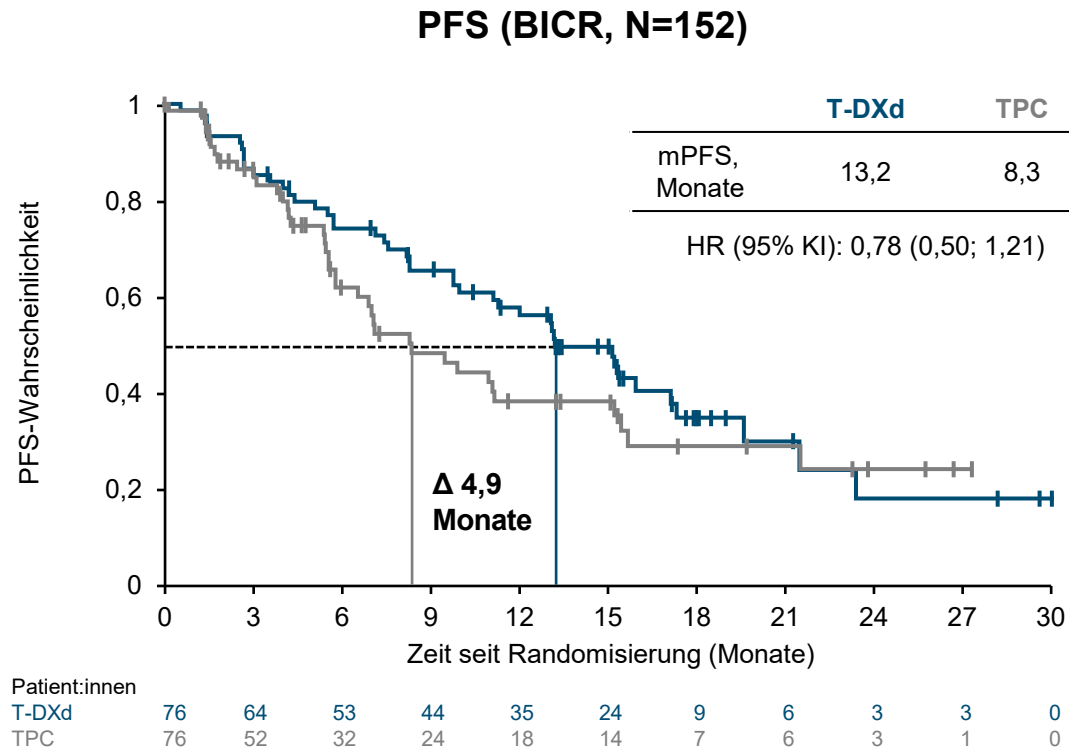
Abbildung adaptiert nach Venetis et al. Front Mol Biosci. 2022;9:834651. CC BY 4.0 Lizenz, verfügbar unter <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

ASCO/CAP: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists; ISH: *In-situ*-Hybridisierung

1. Wolff et al. J Clin Oncol. 2023;41:3867-72; 2. Denkert et al. Lancet Oncol. 2021;22:1151-61; 3. Chen et al. Breast Cancer Res Treat. 2023;202:313-23; 4. Mehta et al. J Clin Oncol. 2024;42(Suppl. 16):Abstract e13156

DESTINY-Breast06

PFS und OS bei HER2-ultralow: Präspezifizierte exploratorische Analyse



Die Verbesserung des PFS mit T-DXd vs TPC bei HER2-ultralow stimmte mit den Ergebnissen bei HER2-low überein.

*34,9% Datenreife (der Gesamtanzahl für die Population) bei dieser ersten Interimsanalyse. Die mediane Dauer des Follow-Ups betrug 16,8 Monate.

T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; TPC: Chemotherapie nach Wahl des/der Prüfarztes/-ärztin

T-DXd Zulassungen

■ HER2-positiver Brustkrebs

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die **bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vor-Behandlung** erhalten haben.

■ HER2-low und HER2-ultralow Brustkrebs

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, **HER2-low oder HER2-ultralow Brustkrebs**, die **mindestens eine endokrine Therapie in der metastasierten Situation** erhalten haben und die für eine **endokrine Therapie als nächste Therapielinie nicht in Frage kommen**. **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

Sacituzumab-Govitecan (SG)

Target Antigen: TROP2

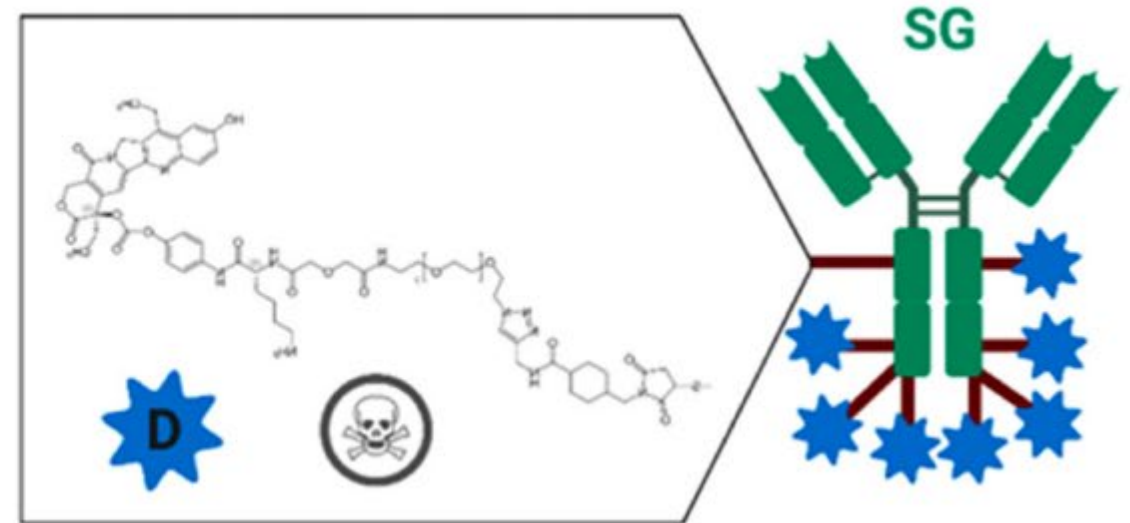
mAb isotype: IgG1

Linker type: cleavable

Payload (class): SN-38, active metabolite of irinotecan
(Camptothecin)

Payload action: Topoisomerase-1 inhibitor

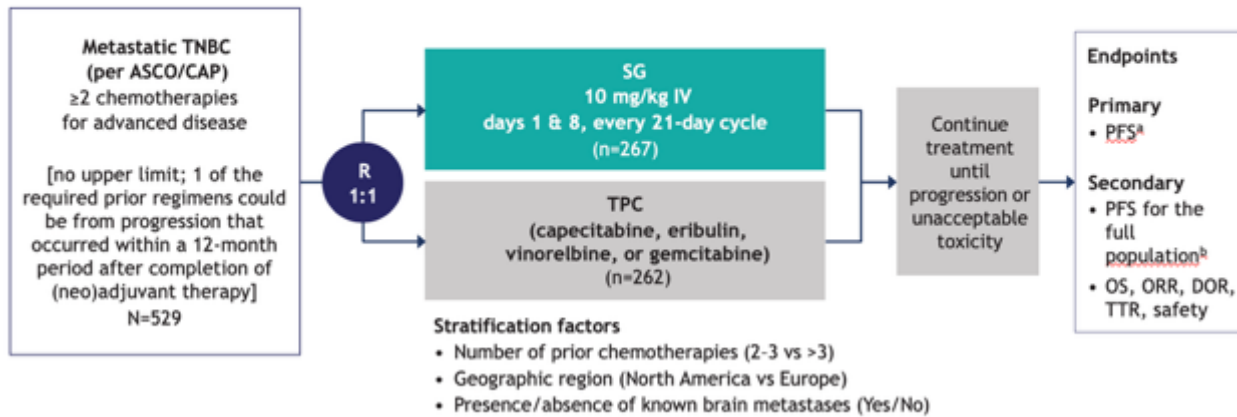
DAR: 8



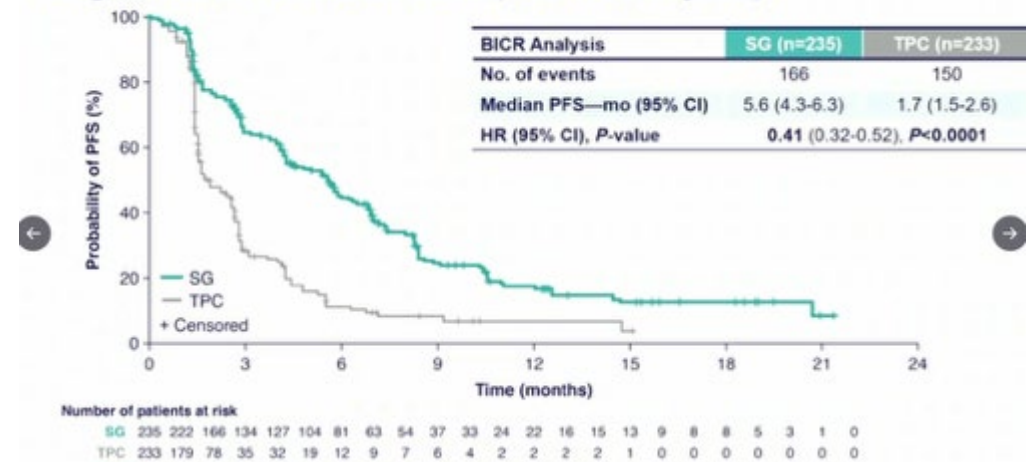
TNBC ASCENT

Methods (cont.)

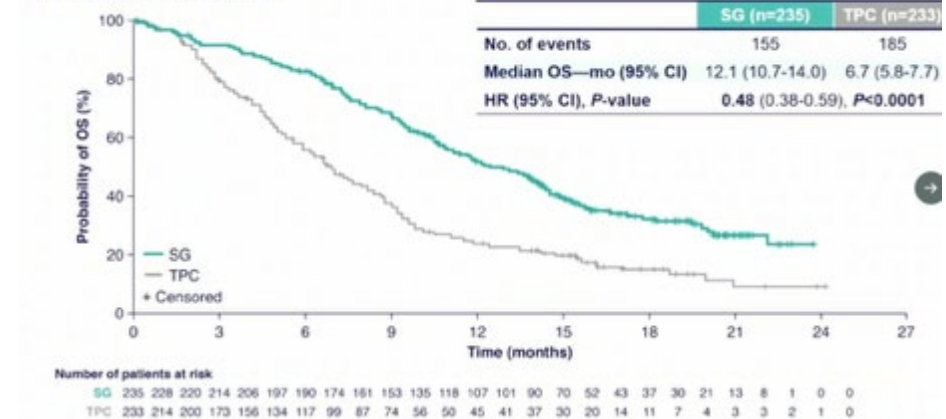
Figure 2. ASCENT: A Phase 3 Confirmatory Study of SG in Refractory/Relapsed mTNBC (NCT02574455)



Progression-Free Survival (BICR Analysis)

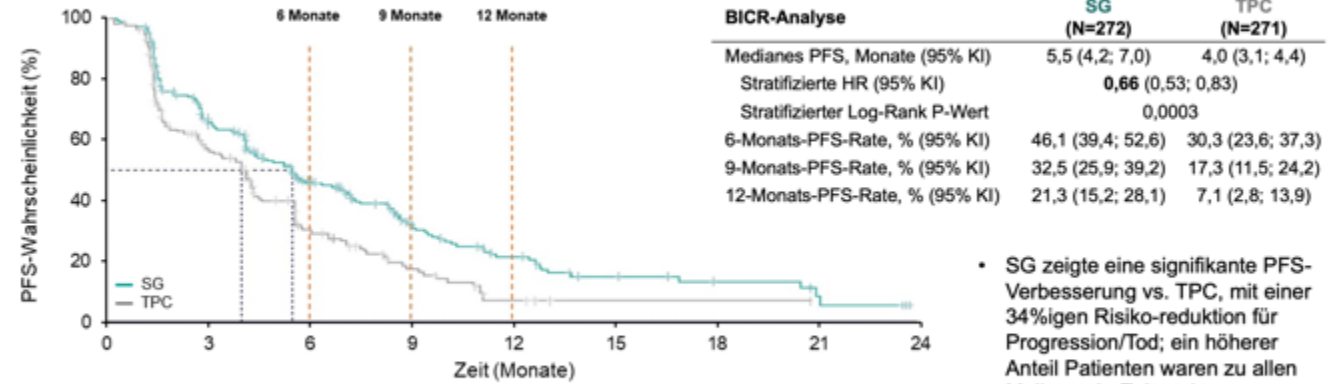


Overall Survival



HR+/HER2-

Primärer Endpunkt: PFS (BiCR-bewertet, RECIST v1.1; ITT-Population)¹

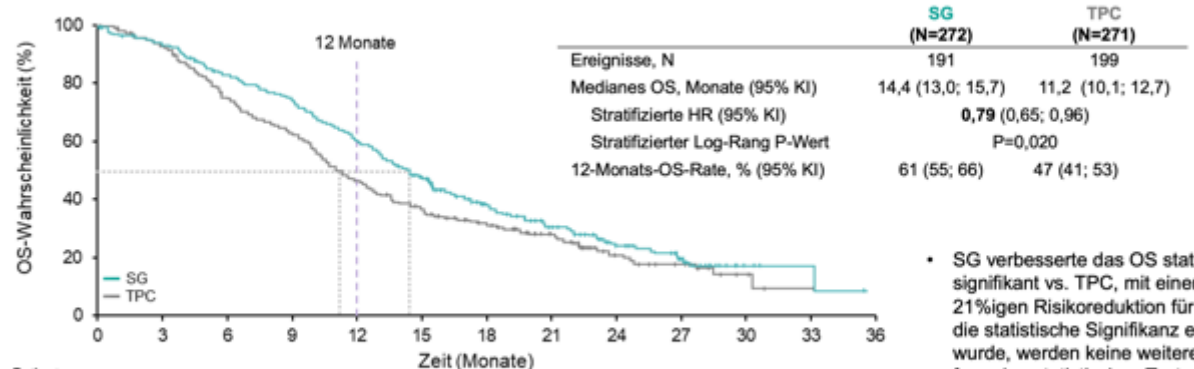


| Patienten (Ereignisse) | SG | TPC |
|------------------------|----------|----------|
| 0 | 272 (0) | 271 (0) |
| 3 | 148 (83) | 105 (91) |
| 6 | 82 (124) | 41 (136) |
| 9 | 44 (146) | 17 (151) |
| 12 | 22 (160) | 4 (159) |
| 15 | 12 (166) | 1 (159) |
| 18 | 6 (167) | 1 (159) |
| 21 | 3 (169) | 0 (159) |
| 24 | 0 (170) | 0 (159) |

Das mediane Follow-up war 10,2 Monate; SG: Sacituzumab Govitecan; TPC: Behandlung nach Wahl des Arztes; BICR: blinded independent central review; 1. Rugo HS, et al. J Clin Oncol. 2022. doi: 10.1200/JCO.22.01002. Online ahead of print

- SG zeigte eine signifikante PFS-Verbesserung vs. TPC, mit einer 34%igen Risiko-reduktion für Progression/Tod; ein höherer Anteil Patienten waren zu allen Meilenstein-Zeitpunkten am leben und progressionsfrei.

Wichtiger sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben (zweite Interimsanalyse)



| Patienten | SG | TPC |
|-----------|-----------|-----------|
| 0 | 272 (0) | 271 (0) |
| 3 | 252 (16) | 246 (16) |
| 6 | 221 (44) | 196 (64) |
| 9 | 197 (67) | 164 (95) |
| 12 | 160 (104) | 122 (137) |
| 15 | 120 (137) | 92 (163) |
| 18 | 80 (158) | 70 (174) |
| 21 | 53 (173) | 49 (183) |
| 24 | 31 (183) | 23 (193) |
| 27 | 20 (188) | 13 (196) |
| 30 | 4 (199) | 5 (198) |
| 33 | 2 (199) | 1 (199) |
| 36 | 0 (191) | 0 (199) |

Das mediane Follow-up war 12,5 Monate; SG: Sacituzumab Govitecan; TPC: Behandlung nach Wahl des Arztes

- SG verbesserte das OS statistisch signifikant vs. TPC, mit einer 21%igen Risikoreduktion für Tod. Da die statistische Signifikanz erreicht wurde, werden keine weiteren formalen statistischen Tests zum OS durchgeführt.
- Patienten unter SG lebten im Median 3,2 Monate länger vs. TPC.

TROPiCS-02

HR+/HER2-

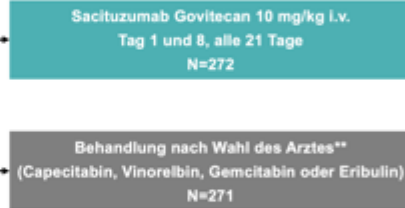
Phase-3-Studie zu SG bei HR+/HER2-, lokal rezidiviertem, inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom (NCT03901339)

Metastasiertes oder lokal rezidiviertes, inoperables HR+/HER2-Mammakarzinom mit Progression nach*:

- ≥1 endokrine Therapie, Taxan und CDK4/6i in jeglichem Setting
- ≥2, aber ≤4, Chemotherapielinien zur Behandlung von Metastasen
 - (Neo)adjuvante Therapie bei einer Erkrankung im Frühstadium zählte als vorherige Chemotherapielinie, falls innerhalb von 12 Monaten ein Rezidiv auftrat
- Messbare Erkrankung nach RECIST 1.1

N=543

R
1:1



- Primärer Endpunkt**
- PFS nach BICR
- Sekundäre Endpunkte**
- OS
 - ORR, DOR, CBR (LIR und BICR)
 - PRO
 - Sicherheit

Stratifizierung:

- Viszerale Metastasen (Ja/Nein)
- Endokrine Therapie im metastasierten Setting ≥6 Monate (Ja/Nein)
- Vorherige Chemotherapielinien (2 vs. 3/4)

*Erkrankungshistologie nach ASCO/CAP-Kriterien; **Mono-Standardtherapie nach Wahl des Arztes wurde vor der Randomisierung durch den Prüfarzt festgelegt; ASCO/CAP: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists; CBR: Klinische Benefitrate; CDK4/6i: Cyclin-abhängiger Kinase 4/6-Inhibitor; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2-negativ; HR+: Hormonrezeptor-positiv; LIR: Lokales Prüfarzt-Review; PRO: Patient-reported outcomes; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Rugo, Marmé, Bardia et al. | ESMO 2022 Congress | Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S808-S869, S88-S121, S713-S742 (abstr LBA76, 214MO, 1553O)



SG- Zulassungen

- Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder **metastasiertem triple-negativem** Mammakarzinom (metastatic Triple-Negative Breast Cancer, mTNBC) indiziert, die zuvor **zwei oder mehr systemische** Therapien erhalten haben, darunter **mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung** (siehe Abschnitt 5.1).
- Trodelvy ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder **metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem** Mammakarzinom indiziert, die **eine Endokrin-basierte Therapie** und **mindestens zwei zusätzliche systemische Therapien** bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

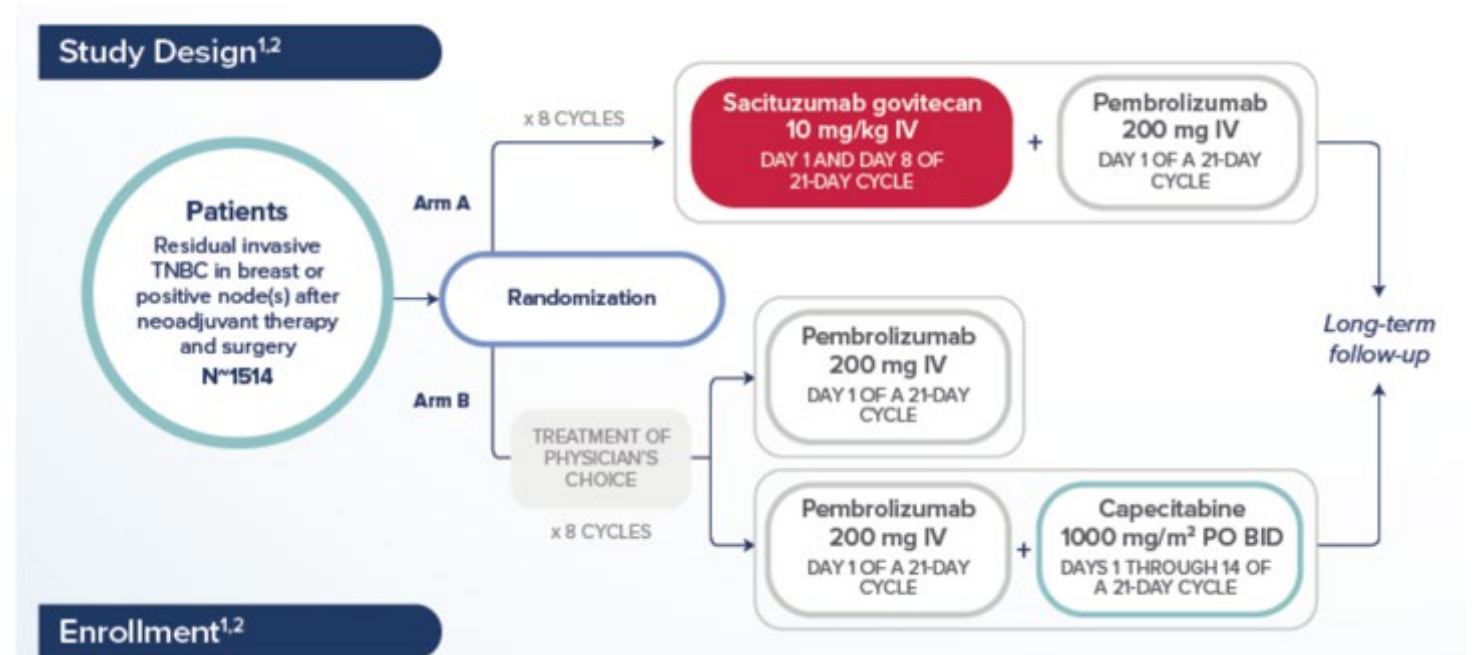
Zukunft

■ 1st line TNBC metastasiert

→ In Kombination mit Immuntherapie (SG+Pembro) ASCENT04

→ Monotherapie ASCENT03

→ Postneoadjuvanz ASCENT05



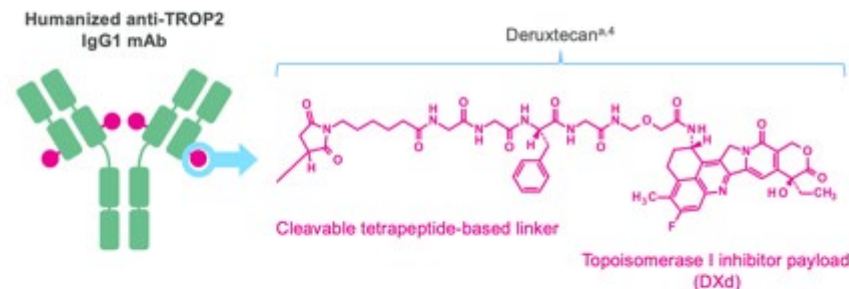
www.gbg.de

Datopotamab-Deruxtecan (DATO-DXd)

- Datroway wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

Dato-DXd is an ADC composed of 3 components^{1,2}:

- A humanized anti-TROP2 IgG1³ monoclonal antibody attached to:
- A topoisomerase I inhibitor payload, an exatecan derivative, via
- A tetrapeptide-based cleavable linker



^a Image is for illustrative purposes only; actual drug positions may vary.
^b The clinical relevance of these features is under investigation.
^c Based on animal data.



| |
|---|
| Payload mechanism of action: topoisomerase I inhibitor ^{b,1} |
| High potency of payload ^{b,2} |
| Optimized drug to antibody ratio ≈ 4 ^{b,c,1} |
| Payload with short systemic half-life ^{b,c,2} |
| Stable linker-payload ^{b,2} |
| Tumor-selective cleavable linker ^{b,2} |
| Bystander antitumor effect ^{b,2,5} |

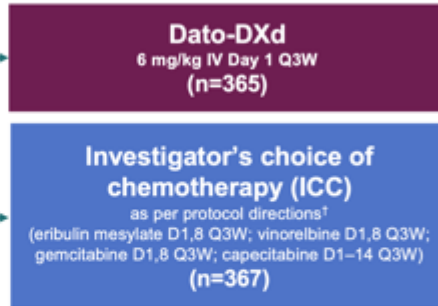
TROPION-Breast01: Study Design¹

Randomised, phase 3, open-label, global study (NCT05104866)

Key inclusion criteria

Patients with HR+/HER2- breast cancer* (HER2- defined as IHC 0/1+/2+; ISH negative)
 Previously treated with 1-2 lines of chemotherapy (inoperable/metastatic setting)
 Experienced progression on ET and for whom ET was unsuitable
 ECOG PS 0 or 1

1:1



Endpoints:

- **Dual primary:** PFS by BICR per RECIST v1.1, and OS
- **Key secondary:** ORR, PFS (investigator assessed) and safety

- Treatment continued until PD, unacceptable tolerability, or other discontinuation criteria

Randomisation stratified by:

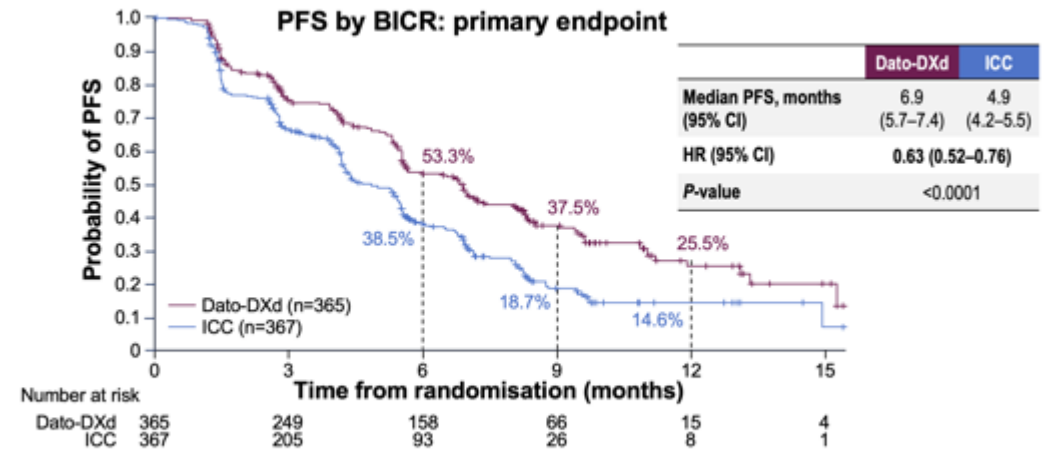
- **Lines of chemotherapy** in unresectable/metastatic setting (1 vs 2)
- **Geographic location** (US/Canada/Europe vs ROW)
- **Previous CDK4/6 inhibitor** (yes vs no)

Detailed description of the statistical methods published previously.¹ *Per American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) guidelines. ¹ICC was administered as follows: eribulin mesylate, 1.4 mg/m² IV on Days 1 and 8, Q3W; capecitabine, 1000 or 1250 mg/m² orally twice daily on Days 1 to 14, Q3W (dose per standard institutional practice); vinorelbine, 25 mg/m² IV on Days 1 and 8, Q3W; or gemcitabine, 1000 mg/m² IV on Days 1 and 8, Q3W. ASCO/CAP, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists; BC, breast cancer; BICR, blinded independent central review; CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4/6; D, day; Dato-DXd, datopotamab deruxtecan; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ET, endocrine therapy; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hazard ratio; ICC, investigator's choice of chemotherapy; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; IV, intravenous; kg, kilogram; m², square meters; mg, milligram; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; Q3W, every 3 weeks; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ROW, rest of world; US, United States.

1. Bardia A, et al. *Future Oncol* 2023;doi: 10.2217/fo-2023-0188.

Bardia A, et al. ESMO 2023. Presidential Oral LBA11.

TROPION-Breast01: Progression-Free Survival



PFS by investigator assessment: Median 6.9 vs 4.5 months; HR 0.64 (95% CI 0.53-0.76)

BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; Dato-DXd, datopotamab deruxtecan; HR, hazard ratio; ICC, investigator's choice of chemotherapy; PFS, progression-free survival.
 Bardia A, et al. ESMO 2023. Presidential Oral LBA11.

Data cut-off: 17 July 2023.



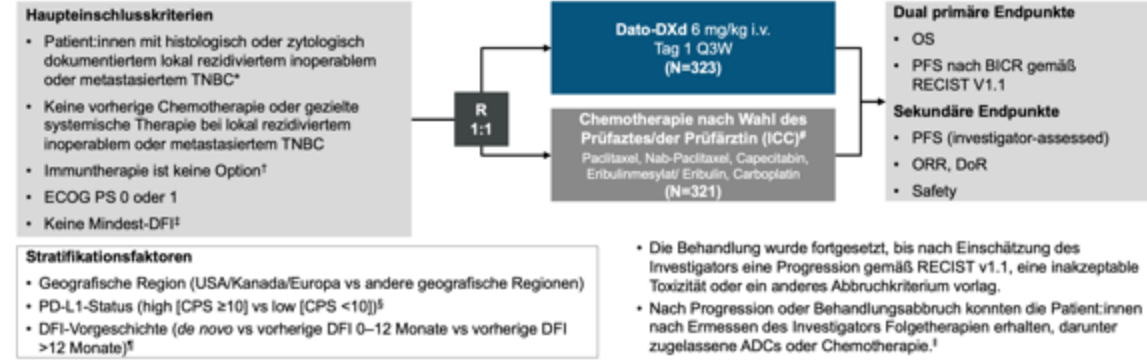
Zukunft

1st line TNBC metastasiert
→ TropionBreast02

TROPION-Breast02

Studiendesign

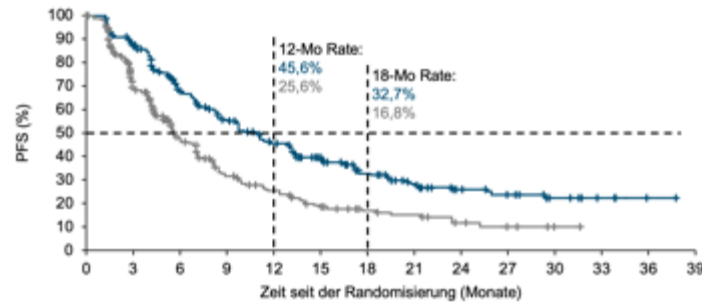
Randomisierte, offene, globale Phase-III-Studie (NCT05374512)



*Gemäß den ASCO/CAP-Kriterien. †Einschließlich Patient:innen mit PD-L1-low Tumoren oder Patient:innen mit PD-L1-high Tumoren mit (a) Rezidiv nach vorheriger PD-(L)1-inhibitor-Therapie bei eIC, (b) Komorbiditäten, die eine PD-(L)1-inhibitor-Therapie ausschließen, oder (c) ohne regulatorischen Zugang zu einer PD-(L)1-inhibitor-Therapie. ‡DFI ist definiert als Zeit zwischen dem Datum des Behandlungsabbruchs mit kurativer Absicht und dem Datum des ersten dokumentierten lokalen oder entfernten Rezidivs. †Die Rekrutierung von Patient:innen mit PD-L1-high-Tumoren, die ansonsten für Pembrolizumab in Frage kamen, wenn der regulatorische Zugang verfügbar war, wurde auf ~10% der randomisierten Patient:innen begrenzt. †Die Rekrutierung von Patient:innen mit DFI 0–12 Monaten wurde auf ~20% der randomisierten Patient:innen begrenzt. ¶Wenn kein vorheriges Taxan oder vorheriges Taxan im (neo)adjuvanten Setting und DFI >12 Monate: Paclitaxel 80 mg/m² i.v., D1, 8, 15, Q3W, oder Nab-Paclitaxel 100 mg/m² i.v., D1, 8, 15, Q4W; bei vorheriger Taxan-Behandlung und DFI 0–12 Monate: Capecitabin 1000 oder 1250 mg/m² oral zweimal täglich, D1–14, Q3W (Dosis gemäß Standardroutine der Einrichtung) oder Eribulinmesylat 1,4 mg/m² / Eribulin 1,23 mg/m² i.v., Tag 1, 8, Q3W oder Carboplatin AUC6 i.v., Tag 1, Q3W. ¶im Dato-DXd- vs ICC-Arm erhielten 65% vs. 72% der Patient:innen eine Folgetherapie in einer beliebigen Behandlungslinie; 14% vs 30% erhielten ein nachfolgendes ADC (Sacituzumab Govitecan, Sacituzumab Trumolec, Sacituzumab Deruxtecan). ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; CPS: Kombierter positiver Score; D: Tag; DFI: Krankheitsfreies Intervall; PD-(L)1: Programmierter Zelltod (Ligand) 1.

Dent et al. | ESMO Congress 2025 | Annals of Oncology (2025) 36 (suppl_2): LBA21

PFS nach BICR



| | Dato-DXd | ICC |
|--------------------------------|------------------|----------------|
| PFS-Ereignisse, N (%) | 199 (62) | 209 (65) |
| Medianes PFS, Mo (95% KI) | 10,8 (8,6; 13,0) | 5,6 (5,0; 7,0) |
| Δ5,3 Monate* | | |
| P<0,0001 | | |
| HR (95% KI): 0,57 (0,47; 0,69) | | |

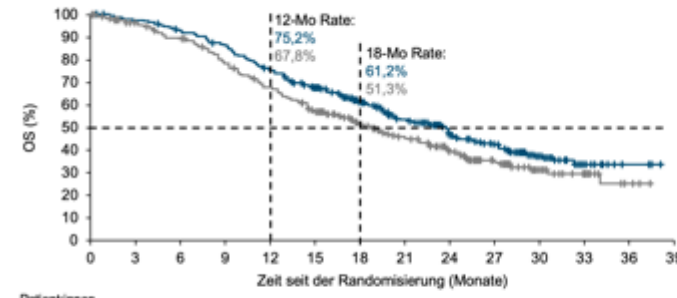
| Patient:innen | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| | 323 | 265 | 191 | 150 | 116 | 84 | 56 | 41 | 24 | 20 | 10 | 5 | 1 | 0 |
| Dato-DXd | 323 | 265 | 191 | 150 | 116 | 84 | 56 | 41 | 24 | 20 | 10 | 5 | 1 | 0 |
| ICC | 321 | 191 | 107 | 64 | 46 | 29 | 19 | 16 | 8 | 6 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Dato-DXd zeigte im Vergleich zu ICC eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS, wodurch das Risiko einer Progression oder des Todes um 43% reduziert wurde.

*Die Zahlen sind auf zwei Dezimalstellen gerundet. Medianes-PFS 10,84 (95% KI 8,57; 12,98) mit Dato-DXd, 5,55 (95% KI 4,96; 6,97) mit ICC; Δ 5,29 Monate. Dato-DXd: Datopotamab-Deruxtecan; ICC: Chemotherapie nach Wahl des Investigators; Mo: Monate.

Dent et al. | ESMO Congress 2025 | Annals of Oncology (2025) 36 (suppl_2): LBA21

OS



| | Dato-DXd | ICC |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| OS-Ereignisse, N (%) | 168 (52) | 181 (56) |
| Medianes OS, Mo (95% KI) | 23,7 (19,8; 25,6) | 18,7 (16,0; 21,8) |
| Δ5,0 Monate | | |
| P=0,0291 | | |
| HR (95% KI): 0,79 (0,64; 0,98) | | |

| Patient:innen | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|--|
| | 323 | 311 | 291 | 272 | 235 | 201 | 157 | 122 | 86 | 64 | 37 | 14 | 3 | 0 | |
| Dato-DXd | 323 | 311 | 291 | 272 | 235 | 201 | 157 | 122 | 86 | 64 | 37 | 14 | 3 | 0 | |
| ICC | 321 | 290 | 268 | 251 | 199 | 158 | 122 | 93 | 70 | 48 | 27 | 12 | 4 | 0 | |

Dato-DXd zeigte im Vergleich zu ICC eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit und reduzierte das Sterberisiko um 21%.

Dato-DXd: Datopotamab-Deruxtecan; ICC: Chemotherapie nach Wahl des Investigators; Mo: Monate.

Dent et al. | ESMO Congress 2025 | Annals of Oncology (2025) 36 (suppl_2): LBA21



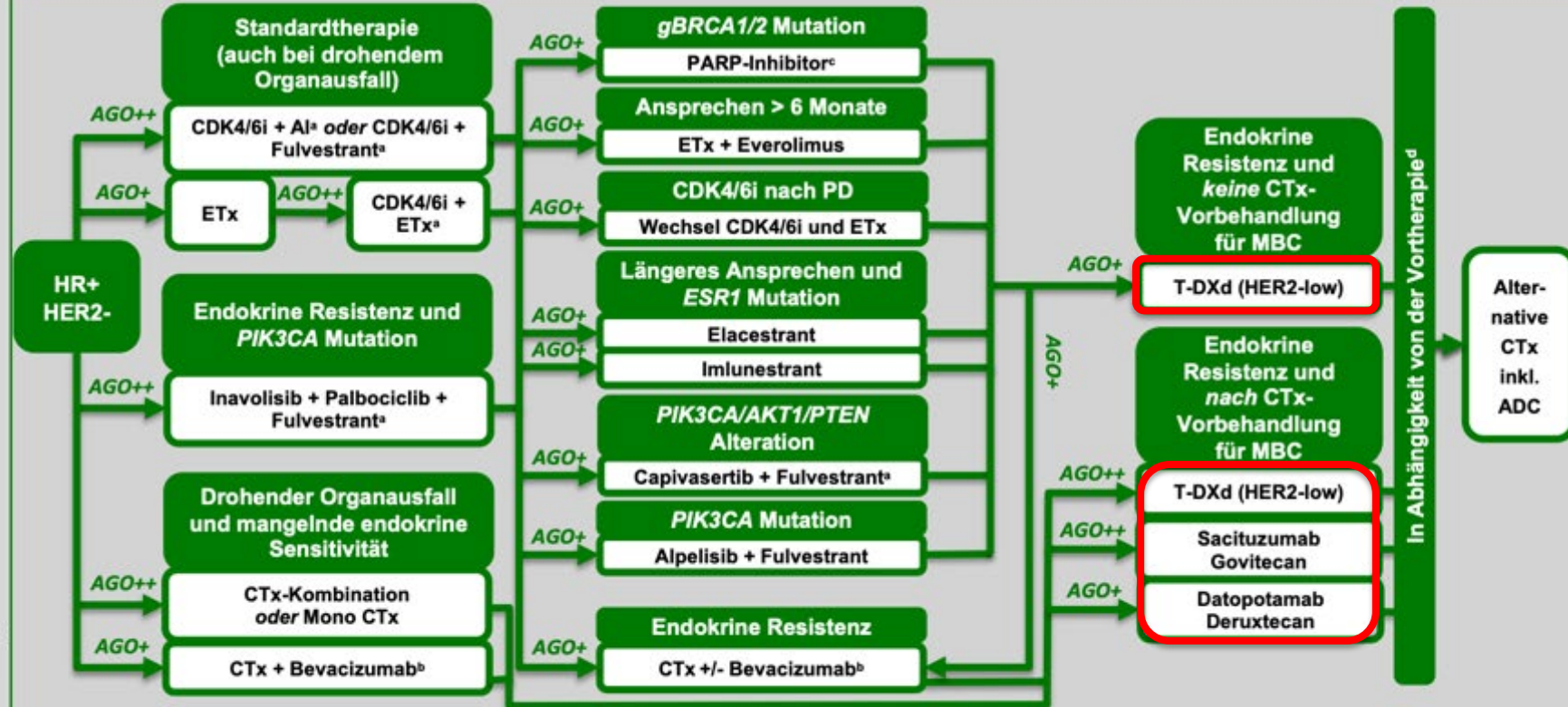


© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2026.1D

www.ago-online.de
**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

HR-positives, HER2-negatives, metastasiertes Mammakarzinom



ADC, antibody drug conjugate; AI, Aromataseinhibitor; CDK4/6i, CDK4/6 Inhibitor; CTx, Chemotherapie; ETx, endokrine Therapie; gBRCA1/2 Mutation, BRCA1/2 Keimbahnmutation; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR, Hormonrezeptor; inkl., inclusive; MBC, metastasiertes Mammakarzinom; PD, progressive disease; T-DXd, Trastuzumab Deruxtecan; ^ain Prämenopause zusätzlich ovarielle Suppression; ^bBevacizumab in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin; ^cOlaparib auch bei Keimbahn PALB2 Mutation (AGO+) oder somatischer BRCA1/2 Mutation (AGO+/-); ^dEinsatz bisher nicht genutzter Substanzen oder Regime.





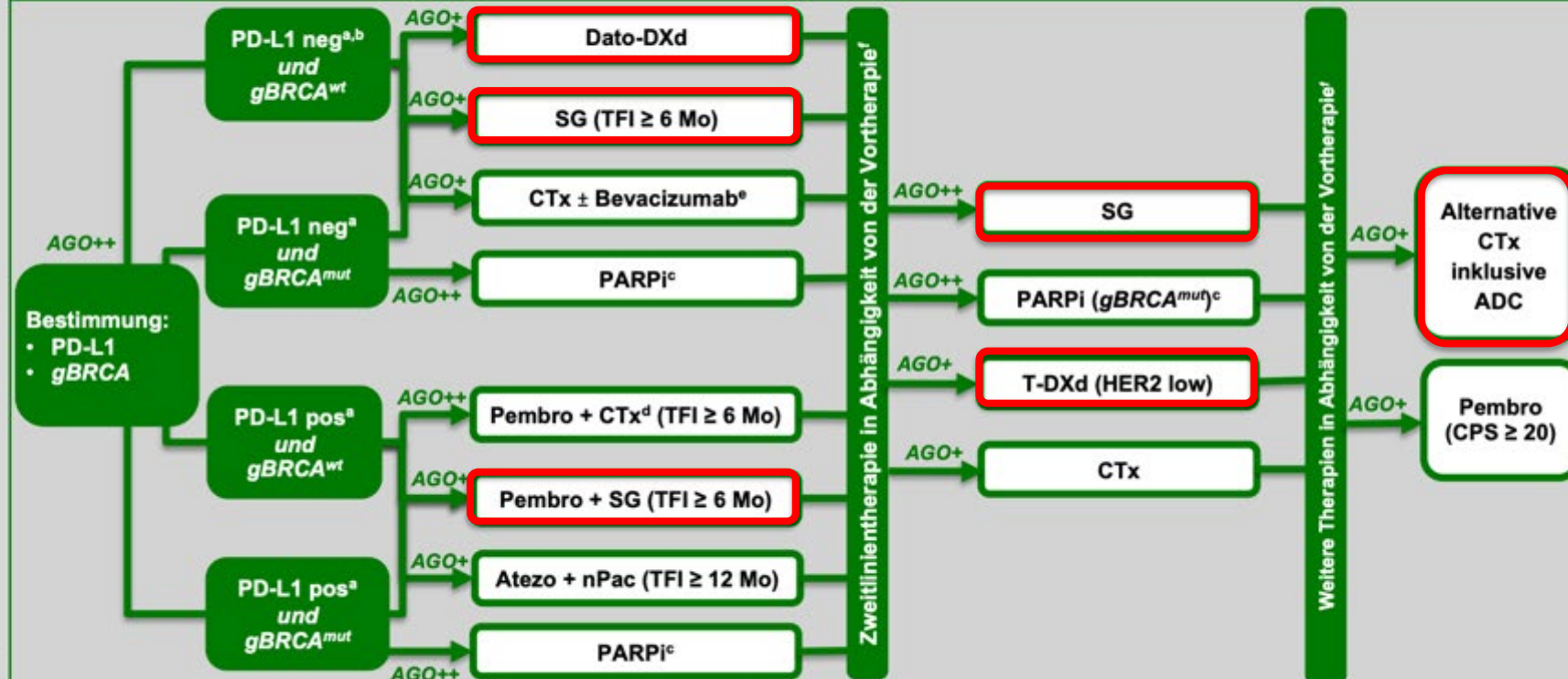
© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2026.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

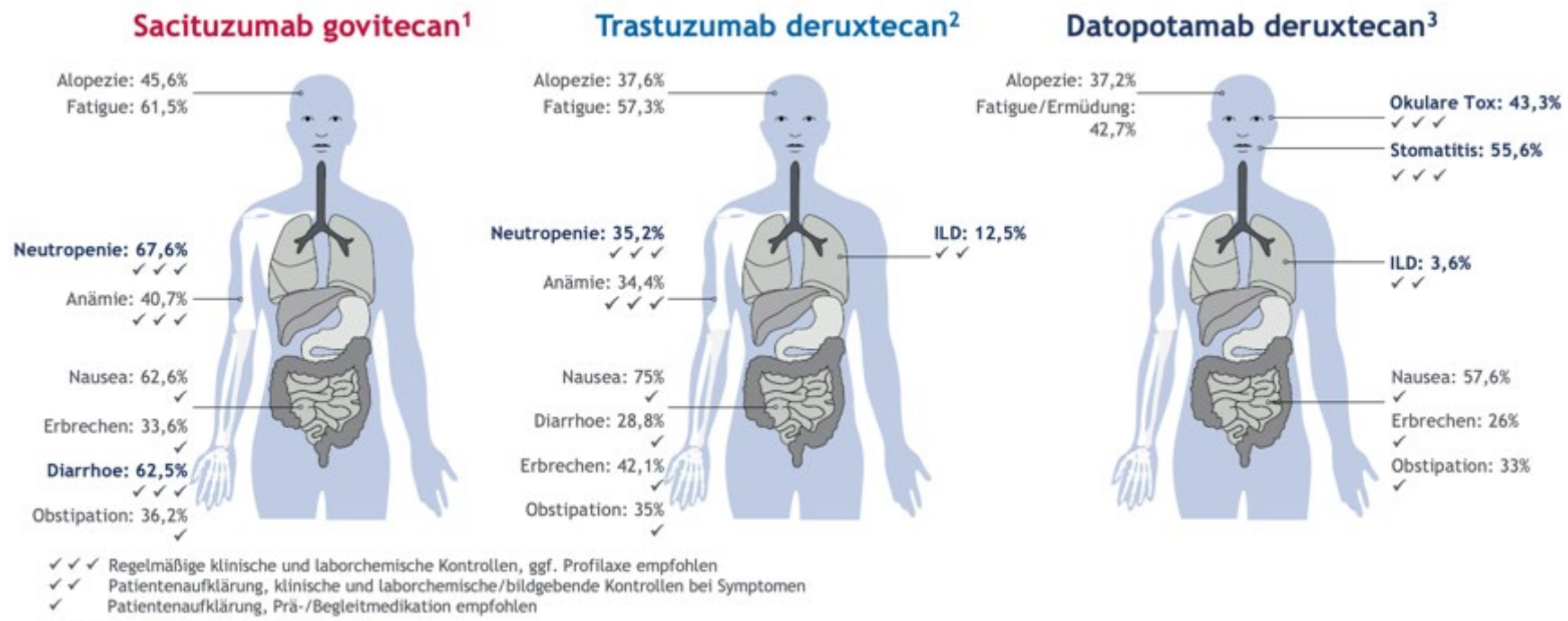
Triple-negatives, metastasiertes Mammakarzinom



Atezo, Atezolizumab; ADC, antibody drug conjugate; CPS, combined positive score; CTx, Chemotherapie; Dato-DXd, Datopotamab Deruxtecian; gBRCA^{mut}, Keimbahn BRCA Mutation; gBRCA^{wt}, Keimbahn BRCA Wildtyp; Mo, Monate; neg, negativ; nPac, nab-Paclitaxel; PARPi, PARP Inhibitor; Pembro, Pembrolizumab; PD-L1, programmed cell death ligand 1; pos, positiv; SG, Sacituzumab Govitecan; TFI, Therapie-freies Intervall (keine Vorbehandlung mit Checkpoint-Inhibitor); ^afür Pembro: CPS < 10 (neg) oder CPS ≥ 10 (pos), für Atezo: IC < 1% (neg), IC ≥ 1% (pos); ^bauch PD-L1 pos, aber Checkpointinhibition ist keine Option; ^cOlaparib auch bei Keimbahn PALB2^{mut} (AGO+) oder somatischer BRCA^{mut} (AGO+/-); ^dnPac, Pac oder Carboplatin + Gemcitabin; ^eBev in Kombination mit Paclitaxel oder Capecitabin; ^fEinsatz bisher nicht genutzter Substanzen oder Regime.



Nebenwirkungen



Nebenwirkungen von speziellem Interesse

ILD, Interstielle Lungenerkrankung

1. Fachinformation Tradelvy® ▼, Stand Juni 2025; 2. Fachinformation Enhertu® ▼, Stand Oktober 2024; 3. Fachinformation Datroway® ▼, Stand April 2025.

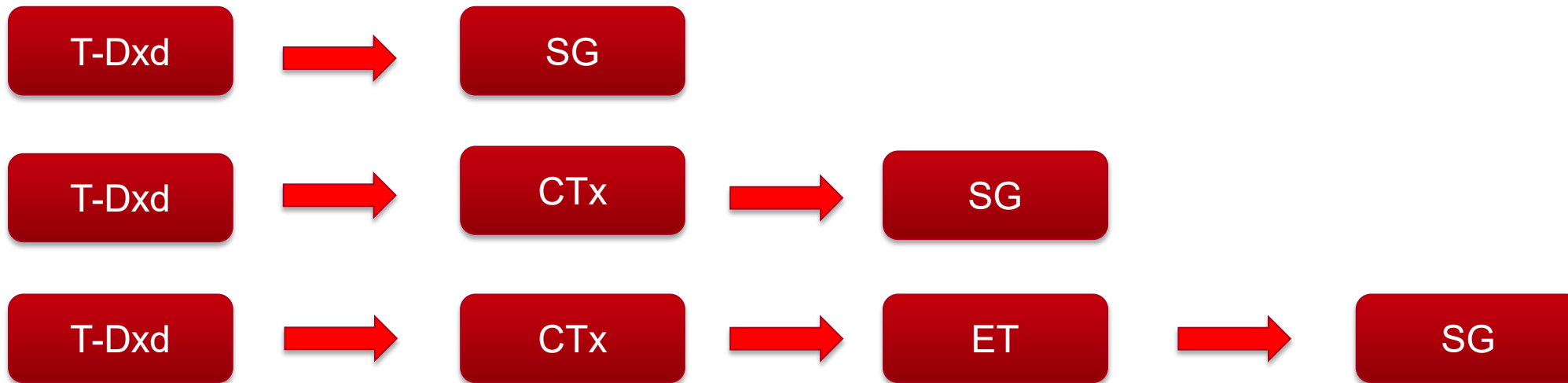


| T-DM1 | T-DXd | SG | DATO-DXd |
|-----------------------|--------------------|-----------------|------------|
| Thrombopenie | Übelkeit/Erbrechen | Diarrhoe | Stomatitis |
| Erhöhte Transaminasen | ILD | Hämatotoxizität | Augentox |



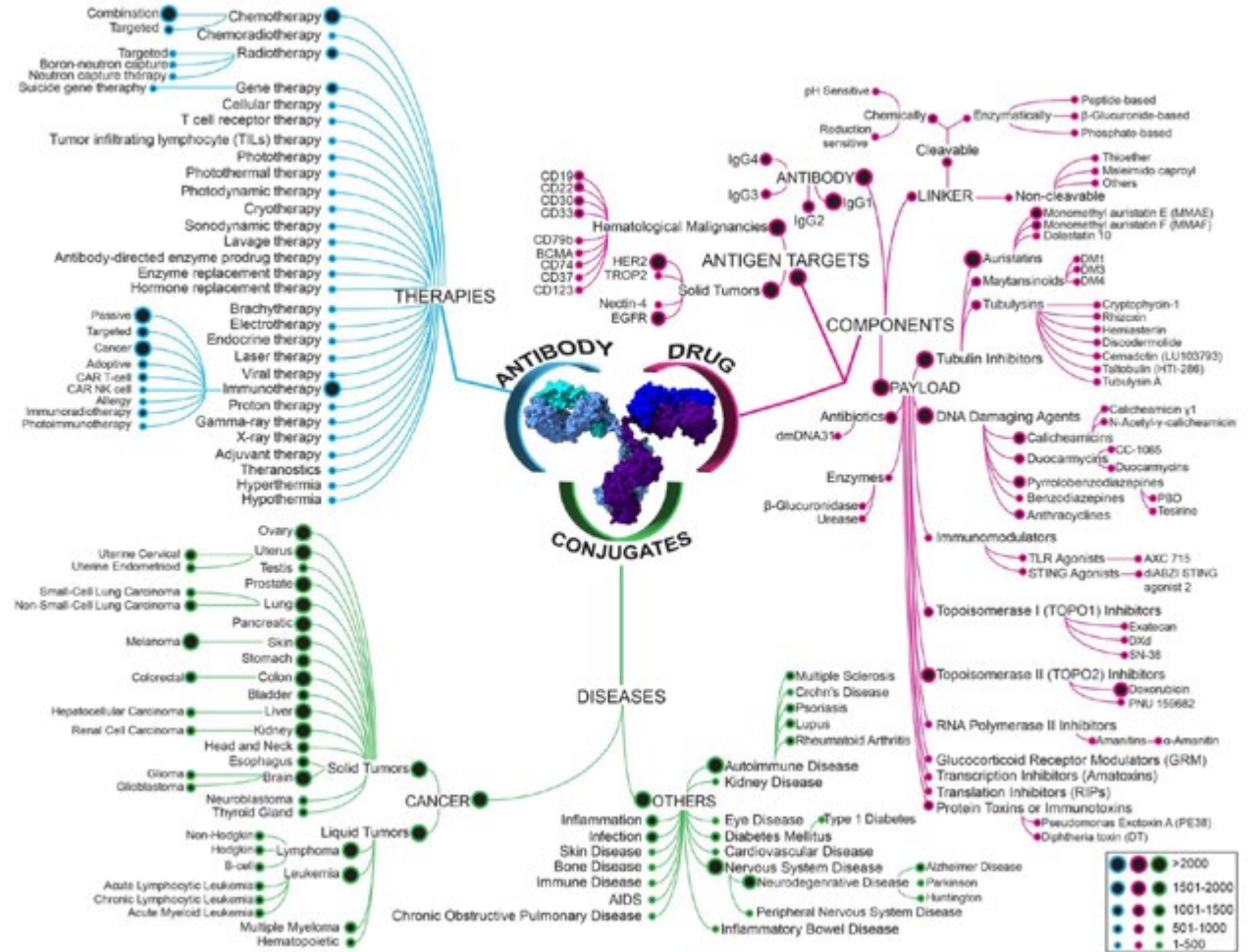
Sequenz?

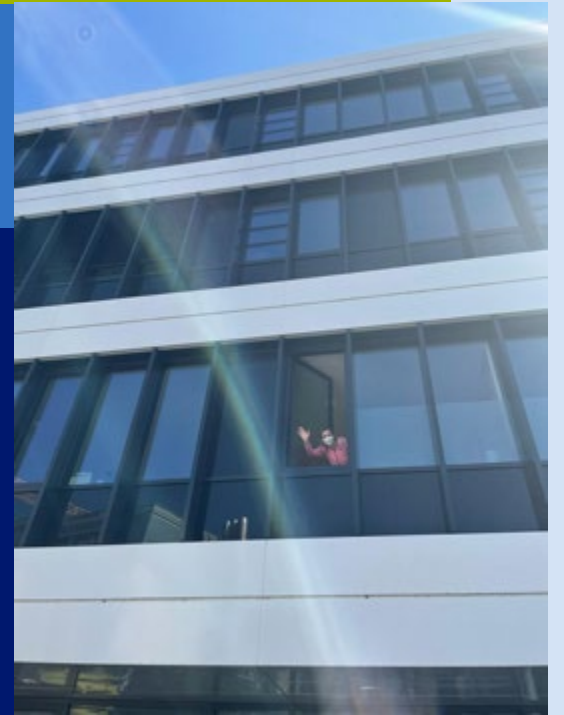
- | T-Dxd
- | SG
- | DATO-Dxd



Zukunft

- Optimierung Zellinternalisierung, Tumorpermeabilität
- Beeinflussung des Mikroenvironment
- Bispezifische Antikörper: 2 verschiedene Antigene
- Biparatopische Antikörper: 2 verschiedene Epitope am gleichen Antigen
- Verbesserung AK, payload, linker
- Kombinationen mit z.Bsp Immuntherapien
- Entdeckung neuer Antigene





**Wir bilden aus in medikamentöser
Tumorthherapie!
Bitte melden Sie sich bei Interesse bei uns!**



NATIONALES CENTRUM
FÜR TUMORERKRANKUNGEN
PARTNERSTANDORT DRESDEN
UNIVERSITÄTS KREBSCENTRUM UCC

getragen von:
Deutsches Krebsforschungszentrum
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden
Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf



Subboardmember der GBG

Dr. med. Theresa Link
Uniklinik Dresden, Gyn

