

Biparatopische HER2 Blockade bei HER2pos frühem Brustkrebs

Dr. Theresa Link

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe, Medizinische Fakultät und
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische
Universität Dresden



- **1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition**

- Keine

- **2. Beratungstätigkeit**

- Roche, MSD

- **3. Aktienbesitz**

- Keine

- **4. Honorare**

- Vorträge: Amgen, Roche, MSD, Novartis, Pfizer, Lilly, GSK, Gilead, Astra Zeneca, Daiichi Sankyo, Stemline, Seagen
- Advisory Board: MSD, Roche, Pfizer, Lilly, Myriad, Esai, GSK, Gilead, Daiichi Sankyo, Roche, Astra Zeneca

- **5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen**

- Keine

- **6. Gutachtertätigkeit**

- Keine

- **7. Andere finanzielle Beziehungen**

- Kongress-/Vst-Teilnahme: Pfizer, Astra Zeneca, Gilead, Daiichi Sankyo, Stemline

HER2



Power einer HER2-gerichteten Therapie

11/2022



12/2022



01/2023

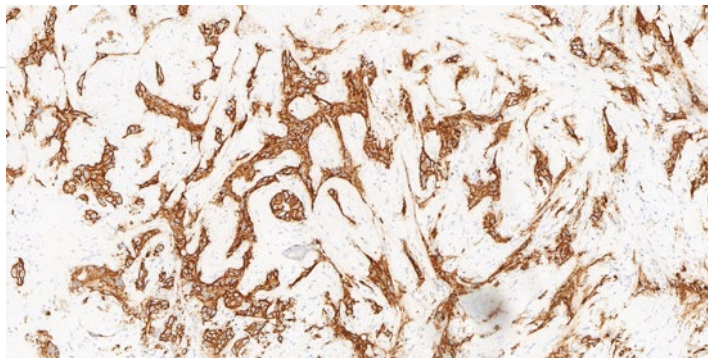


04/2023



HER2

HER2 3+



Trastuzumab
Pertuzumab
T-DM1
T-DXd
Tucatinib
Lapatinib
Neratinib

HER2 2+

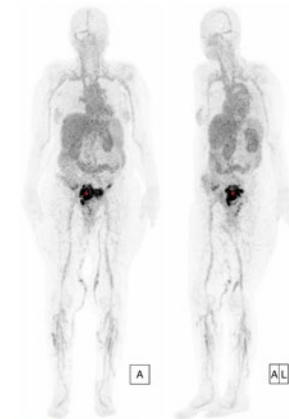
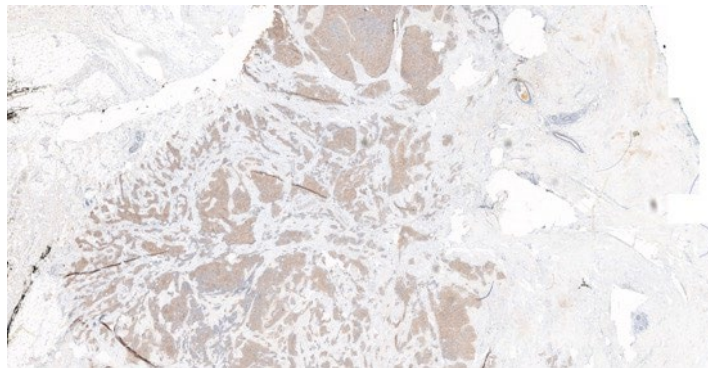


Figure 1 $[^{18}\text{F}]\text{Zr-DFO-trastuzumab}$ immuno-PET maximum-intensity projections, anterior (A) and left anterior oblique (LAO, 45°), 72 h after i.v. administration of 31.7 MBq of $[^{18}\text{F}]\text{Zr-DFO-trastuzumab}$. The red asterisk marks the intensity tracer-avid pelvic/ovarian mass. No discrete hepatic uptake is visible on MIP. Subtle peritoneal implants are below MIP conspicuity.

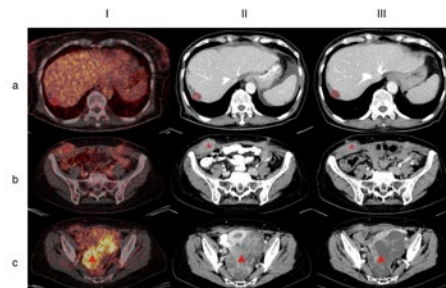
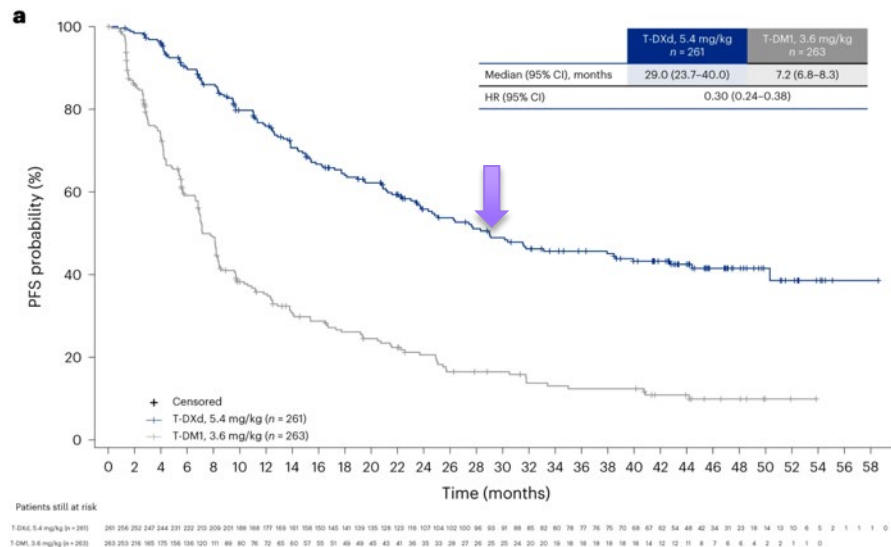


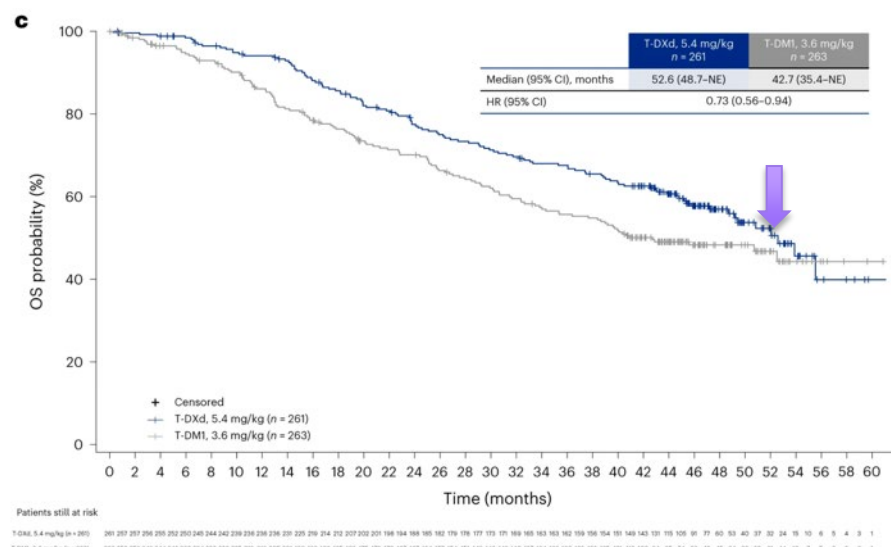
Figure 2 74-year-old woman with high-grade serous ovarian carcinoma. **Top axial images at three levels.** Columns I: $[^{18}\text{F}]\text{Zr-DFO-trastuzumab}$ PET/CT fusion (72 h p.i.). II: baseline CE-CT before T-DXd. III: follow-up CE-CT after 3 cycles of T-DXd. Rows: a: liver, b: right abdominal wall/peritoneum, c: pelvis. Symbols: ○ subcapsular hepatic metastasis in segment VII; * peritoneal metastasis along a prior trocar tract; ▲ pelvic/ovarian mass. Follow-up CE-CT shows a qualitative decrease in size of the port-site and pelvic lesions, with the hepatic lesion stable.

DESTINY-Breast03

PFS

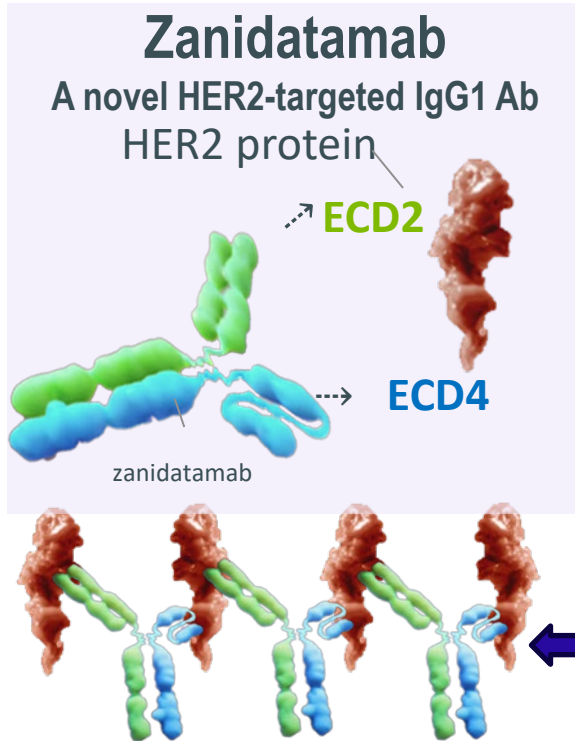


OS



Cortés, J., Hurvitz, S.A., Im, S.A. *et al.* Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. *Nat Med* **30**, 2208–2215 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03021-7>

Zanidatamab (ZT): Ein neuartiger bispezifischer biparatopischer Antikörper gegen HER2



Zanidatamab wurde unter Verwendung der IgG1-ähnlichen heterodimeren asymmetrischen Fc-Plattform konstruiert, wobei ein Anti-HER2-ECD4-Einzelketten-Variables Fragment (scFv) an die schwere Kette 1 und eine Anti-HER2-ECD2-Fragment-Antigenbindungsdomäne (Fab) an die schwere Kette 2 gebunden sind, dieselben Domänen, auf die auch Trastuzumab bzw. Pertuzumab abzielen.

Die einzigartige Struktur von Zanidatamab fördert:

- Bindung benachbarter HER2-Moleküle in trans
- Löst eine deutliche HER2-Reorganisation aus
 - ❖ Polarisierte HER2-Kappen an der Zelloberfläche und große HER2-Cluster
- Führt zur Rezeptor-Internalisierung und -Downregulation, Hemmung der zellulären
 - ❖ Signalübertragung und starkem Tumorzelltod
 - ❖ Komplementabhängige Zytotoxizität (CDC)
 - ❖ Antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) & Phagozytose

Die doppelte HER2-Bindung von Zanidatamab ist ausschlaggebend für seinen einzigartigen Wirkmechanismus.

Zanidatamab wurde von der FDA als bahnbrechendes Therapeutikum für Patienten mit zuvor behandeltem HER2-Gen-amplifiziertem BTC sowie zwei Fast-Track-Designationen zugelassen, eine für zuvor behandelten oder rezidivierenden HER2-positiven BTC und eine weitere für die Erstlinienbehandlung von GEA in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie. Zanidatamab erhielt außerdem die Orphan-Drug-Designation für die Behandlung von BTC und GEA in den Vereinigten Staaten sowie für Magenkrebs und BTC in der Europäischen Union.

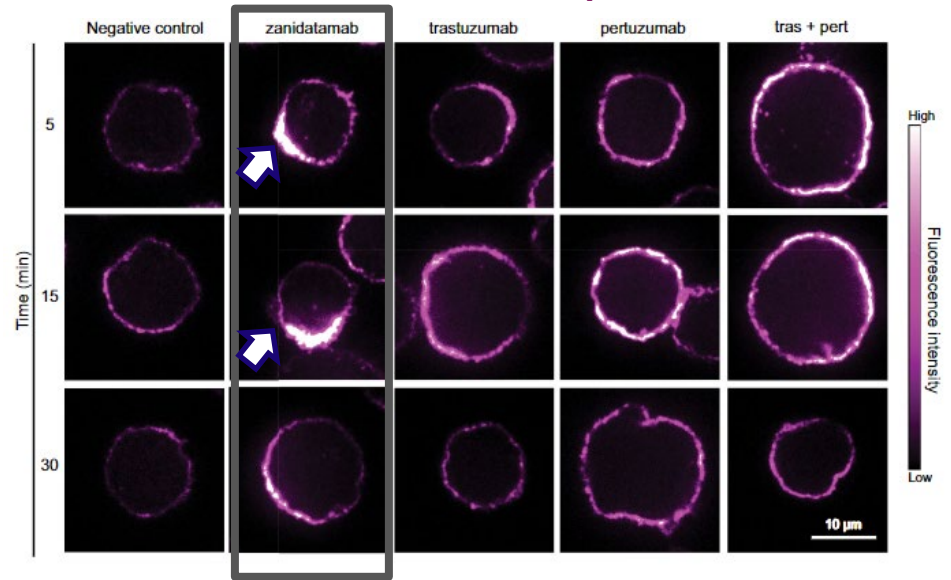
ADCC: Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität; ADCP: Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose; CDC: Komplement-abhängige Zytotoxizität; ECD: extrazelluläre Domäne; Fc: Fragment kristallisierbarer Bereich des Antikörpers; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2

ZT: Wirkmechanismus

- HER2-Cluster erleichtern die C1q-Bindung und lösen eine starke zellvermittelte Komplementaktivierung (CDC) sowie antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) und Phagozytose aus.
- Die Rezeptorclusterbildung verhindert die Homodimerisierung und Heterodimerisierung von HER2, was zu einer Signalhemmung führt.
- Große Rezeptorcluster werden von Endosomen nicht effizient recycelt, was zu einer erhöhten Rezeptorinternalisierung und -degradation führt.
- Zusammen tragen diese Mechanismen zu einem starken Tumorzelltod und einer Wachstumshemmung bei.

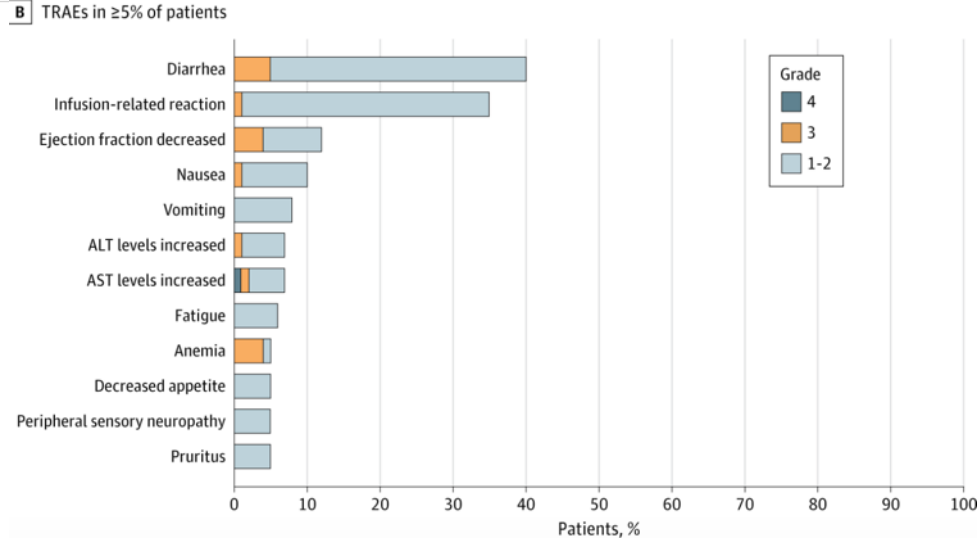
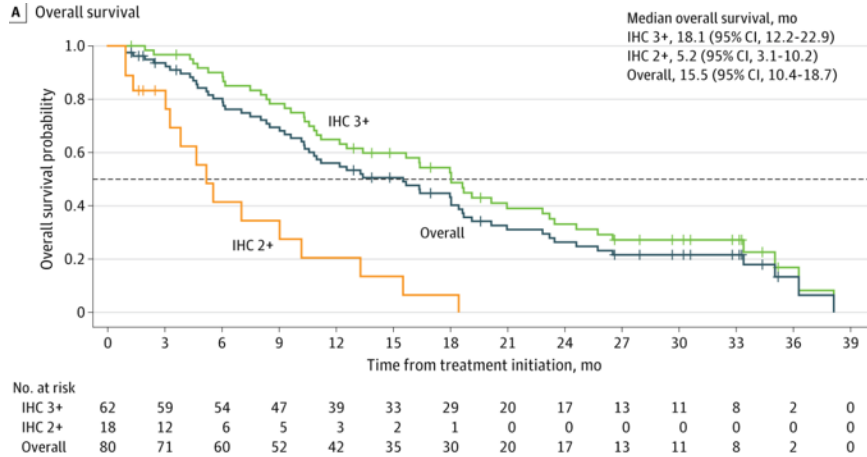
CDC = complement-dependent cytotoxicity; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; MOA = mechanism of action.¹Weisser et al. Nat Commun. 2023;14(1):1394.

Zanidatamab Clusters HER2 Receptors on Cell Surface¹



- Die biparatopische Bindung von Zanidatamab führt zu deutlichen und großen HER2-Kappen/Clustern auf der Zelloberfläche.
- Trastuzumab, Pertuzumab oder die Kombination bildeten keine solchen HER2-Kappen oder -Cluster.

Gallengangskarzinom



Pant S, Fan J, Oh D, et al. Zanidatamab in HER2-Positive Metastatic Biliary Tract Cancer: Final Results From HERIZON-BTC-01. *JAMA Oncol.* 2026;12(1):106–109. doi:10.1001/jamaoncol.2025.4736

- Ziihera als Monotherapie ist zur Behandlung von Erwachsenen mit inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem (IHC 3+) biliärem Karzinom (Biliary Tract Cancer, BTC) indiziert, die zuvor mit mindestens einer systemischen Therapie behandelt wurden. <https://www.ema.europa.eu/de>

EmpowHER 208

Eine randomisierte, multizentrische, offene, neoadjuvante Studie der Phase II zur Beurteilung von Zanidatamab in Kombination mit Chemotherapie bei Teilnehmern mit HER2-positivem Brustkrebs

Studienarme

Zanidatamab
+
Paclitaxel

Zanidatamab
+
Docetaxel und
Carboplatin

Trastuzumab
und
Pertuzumab
+
Docetaxel und
Carboplatin

Primäres Studienziel

- pCR-Rate

Sekundäre Studienziele (Auswahl)

- RCB-Klassifizierung
- Sicherheit und Verträglichkeit von Zanidatamab
- Umwandlungsrate in BCS
- EFS
- Gesamtüberleben
- Pharmakokinetik und Immunogenität von Zanidatamab
- Verträglichkeit von Zanidatamab in Kombination mit einer Chemotherapie

Einschluss-/ Ausschlusskriterien (Auswahl)

Einschlusskriterien

- Invasiver HER2-positiver Brustkrebs Stadium II oder III mit bekanntem Hormonrezeptorstatus (HR-Status) des Primärtumors
- Multifokaler oder multizentrische Erkrankung, wenn größter Tumor (mindestens 2 cm Durchmesser) HER2-positiv ist mit Indikation für HER2-Therapie (Her2 IHC 3+ -> lokales Assessment; Her2 IHC 2+-> FISH -> zentrales Assessment)
- Teilnehmer/Innen geplant für Mastektomie oder BET nach neoadjuvanter Therapie

Ausschlusskriterien

- Stadium IV (metastasiert) oder bilateraler Brustkrebs
- Signifikante Symptome peripherer Neuropathie und/oder unkontrollierter Hypertonie
- Z.n. Behandlung mit CHT, Anti-HER2-Therapie, Strahlentherapie, ET oder experimenteller Therapie bei invasivem Brustkrebs

EmpowHER-208 Study Status

Globales Studienziel: 125 Patienten, randomisiert bis zum 30. April 2027

Die Rekrutierung sollte innerhalb von 19 Monaten abgeschlossen sein.

Die Studie rekrutiert aktiv in:

- **USA, Italien und Spanien**
- **Deutschland:** 12 Studienzentren und 25 Patientinnen geplant
- DEU CTIS-Einreichung erfolgte am 27-FEB-2026.

EmpowHER-208 Zentren in DEU

Site Nummer	PI Name	Site Name	City	Rekrutierungsziel
DEU002	Rudolf Weide	Institut Fuer Versorgungsforschung In Der Onkologie GbR	Koblenz	2
DEU003	Anne-Sophie Adam	Mammazentrum Hamburg MVZ GbR	Hamburg	2
DEU004	Vesna Bjelic-Radisic	Helios Universitaetsklinikum Wuppertal	Wuppertal	3
DEU006	Antje Mueller	DBZ Onkologie GmbH Berlin	Berlin	2
DEU007	Christine Solbach	Johann Wolfgang Goethe University Clinic Frankfurt	Frankfurt Am Main	2
DEU008	Matthias Kögel	Klinikum Worms gGmbH	Worms	2
DEU009	Monika Gräser	ST. ELISABETH GRUPPE GmbH, Marienhospital Witten, Brustzentrum	Witten	2
DEU010	Bernhard Heinrich	Haematologie-Onkologie im Zentrum MVZ GmbH	Augsburg	2
DEU011	Alexander Hein	Klinikum Esslingen GmbH	Esslingen Am Neckar	2
DEU012	Andreas Diel	Überörtliche Berufsausübungsgemeinschaft Dr.Forstbauer/Dr.Reihs/Dr.Rodermann/Diel/Dr.Herfort	Troisdorf	2
DEU013	Hermann Voss	Staedtisches Klinikum Dessau	Dessau	2
DEU014	Thomas Illmer	Gemeinschaftspraxis Haematologie Onkologie	Dresden	2

Kontakt

- **Projektmanagement:**

Dr. Daria Vokhminova

GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg

empowher@gbg.de



Heilung durch Innovation, Kompetenz
und Partnerschaft – führend in der
Brustkrebs-Forschung

23. ANNUAL SCIENTIFIC MEETING

Der Inhalt ist urheberrechtlich geschützt und liegt in der Verantwortung des Autors. Eine Weiterverwendung ist nur mit Genehmigung zulässig.
Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use. / 2026

