

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Trastuzumab-Deruxtecan. Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche mit 5 ml Lösung 20 mg/ml Trastuzumab-Deruxtecan (siehe Abschnitt 6.6).

Trastuzumab-Deruxtecan ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (AWK), das einen humanisierten monoklonalen Anti-HER2-IgG1-Antikörper (mAb) mit der gleichen Aminosäuresequenz wie Trastuzumab enthält, welcher in Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) gebildet wird und über einen Tetrapeptid-basierten abspaltbaren Linker kovalent an DXd, ein Exatecan-Derivat und Topoisomerase-I-Inhibitor, gebunden ist. An jedes Antikörpermolekül sind ungefähr 8 Deruxtecan-Moleküle gebunden.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis gelblich weißes lyophilisiertes Pulver.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Enhertu muss von einem Arzt verordnet und unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Krebsmedikamenten hat. Zur Vermeidung von Arzneimittelfehlern ist es wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen und sicherzustellen, dass das zubereitete und angewendete Arzneimittel tatsächlich Enhertu (Trastuzumab-Deruxtecan) ist und nicht Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin.

Enhertu darf nicht durch Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin ersetzt werden.

Patienten, die mit Trastuzumab-Deruxtecan behandelt wurden, müssen einen dokumentierten HER2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert entweder immunhistoche-

misch (IHC) durch einen Wert von 3+ oder durch ein Verhältnis von  $\geq 2,0$  durch *In-situ*-Hybridisierung (ISH) oder durch Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH), ermittelt mit einem *In-vitro*-Diagnostik(IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis Enhertu beträgt 5,4 mg/kg und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet.

Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen von Enhertu als 30-minütige Infusionen gegeben werden. Entsprechend den örtlichen Behandlungsgepflogenheiten können je nach Verträglichkeit für den Patienten zur Prophylaxe oder Behandlung Antiemetika gegeben werden.

Wenn der Patient infusionsbedingte Symptome zeigt, muss die Infusionsgeschwindigkeit von Enhertu gesenkt oder die Infusion unterbrochen werden. Bei schweren Reaktionen auf die Infusion ist Enhertu dauerhaft abzusetzen.

#### Dosisanpassungen

Gemäß den in Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 2 aufgeführten Leitlinien kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung, eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung mit Enhertu erfordern.

Die Dosis von Enhertu darf nach einer Dosisreduktion nicht wieder erhöht werden.

Toxizitätsgrade gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen) des National Cancer Institute Version 5.0, NCI-CTCAE V.5.0).

#### Verspätet angewendete oder versäumte Dosen

Wenn eine vorgesehene Dosis verspätet angewendet oder versäumt wird, sollte sie sobald wie möglich gegeben werden, ohne den nächsten geplanten Behandlungszyklus abzuwarten. Der Behandlungsplan muss entsprechend angepasst werden, um einen 3-Wochen-Abstand zwischen den Dosen aufrecht zu erhalten. Die Infusion muss mit der Dosis und der Infusionsgeschwindigkeit durchgeführt werden, die der Patient bei der letzten Infusion vertragen hat.

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung von Enhertu erforderlich. Für Patienten  $\geq 75$  Jahre liegen nur begrenzte Daten vor.

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht (Kreatinin-Clearance [ClCr]  $\geq 60$  und  $< 90$  ml/min) oder mäßig (ClCr  $\geq 30$  und  $< 60$  ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). 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 ILD/Pneumonitis von Grad 1 und 2 festgestellt, was zu einem Anstieg von Therapieabbrüchen führte. Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind sorgfältig auf Nebenwirkungen, einschließlich ILD/Pneumonitis, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit einem Gesamtbilirubin  $\leq 1,5 \times$  oberer Normwert [ULN, *upper limit of normal*], unabhängig vom Aspartat-Transaminase[AST]-Wert ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit einem Gesamtbilirubin  $> 1,5 \times$  ULN, unabhängig vom AST-Wert kann aufgrund unzureichender Daten nicht bestimmt werden. Diese Patienten sind daher sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enhertu bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Enhertu ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt und als intravenöse Infusion gegeben werden. Enhertu darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Vermeidung von Arzneimittelfehlern ist es wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen und sicherzustellen,

**Tabelle 1: Dosisreduktionsschema**

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

**Tabelle 2: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen**

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD, <i>interstitial lung disease</i> )/Pneumonitis	Asymptomatische ILD/Pneumonitis (Grad 1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unterbrechung der Enhertu-Behandlung bis zur Rückbildung zu Grad 0, dann:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>bei Rückbildung innerhalb von 28 Tagen oder weniger nach dem Datum des erstmaligen Auftretens, Dosis beibehalten.</li> <li>bei Rückbildung innerhalb von mehr als 28 Tagen nach dem Datum des erstmaligen Auftretens, Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 1).</li> <li>sobald Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis besteht, Kortikosteroid-Behandlung in Erwägung ziehen (siehe Abschnitt 4.4).</li> </ul> </li> </ul>
	Symptomatische ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enhertu dauerhaft absetzen.</li> <li>Bei Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis, umgehend eine Kortikosteroid-Behandlung einleiten (siehe Abschnitt 4.4).</li> </ul>
Neutropenie	Grad 3 (weniger als $1,0-0,5 \times 10^9/l$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enhertu bis zur Rückbildung zu Grad 2 oder niedriger absetzen, dann Dosis beibehalten.</li> </ul>
	Grad 4 (weniger als $0,5 \times 10^9/l$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enhertu bis zur Rückbildung zu Grad 2 oder niedriger absetzen.</li> <li>Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 1).</li> </ul>
Febrile Neutropenie	Absolute Neutrophilenzahl von weniger als $1,0 \times 10^9/l$ und Körpertemperatur über $38,3^\circ C$ oder mehr als eine Stunde andauernder Anstieg der Körpertemperatur auf $38^\circ C$ oder höher.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enhertu bis zur Rückbildung absetzen.</li> <li>Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 1).</li> </ul>
Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)	LVEF über 45 % und absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von 10 % bis 20 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fortsetzung der Enhertu-Behandlung.</li> </ul>
	LVEF 40 % bis 45 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>Und die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert beträgt weniger als 10 %</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fortsetzung der Enhertu-Behandlung.</li> <li>Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen.</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Und die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert beträgt 10 % bis 20 %</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enhertu-Behandlung unterbrechen.</li> <li>Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen.</li> <li>Wenn sich die Abnahme der LVEF nicht auf einen Wert erholt, der höchstens 10 % vom Ausgangswert abweicht, Enhertu dauerhaft absetzen.</li> <li>Wenn sich die Abnahme der LVEF auf einen Wert erholt, der höchstens 10 % vom Ausgangswert abweicht, Enhertu-Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen.</li> </ul>
	LVEF weniger als 40 % oder die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert ist grösser als 20 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enhertu-Behandlung unterbrechen.</li> <li>Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen.</li> <li>Bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 %, Enhertu dauerhaft absetzen.</li> </ul>
	Symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (CHF, <i>congestive heart failure</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Enhertu dauerhaft absetzen.</li> </ul>

dass das zubereitete und angewendete Arzneimittel tatsächlich Enhertu (Trastuzumab-Deruxtecan) ist und nicht Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Es liegen Berichte über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und/oder Pneumonitis unter Enhertu vor (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden tödliche Verläufe beobachtet. Den Patienten ist zu raten, Husten, Dyspnoe, Fieber und/oder neue oder sich

verschlechternde Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis zu überwachen. Anzeichen von ILD/Pneumonitis müssen umgehend untersucht werden. Bei Patienten mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis ist eine Röntgenuntersuchung, vorzugsweise eine Computertomographie (CT), durchzuführen. Die Konsultation eines Pneumologen sollte in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 1) sollte eine Kortikosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden (z. B.  $\geq 0,5$  mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Enhertu muss bis zur Erholung auf Grad 0 abgesetzt werden und kann anschließend gemäß den Anweisungen in Tabelle 2 wieder aufgenommen

werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher) ist umgehend eine Kortikosteroidbehandlung zu beginnen (z. B.  $\geq 1$  mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen. Anschließend ist die Kortikosteroidbehandlung über mindestens 4 Wochen allmählich auszuschleichen. Enhertu muss bei Patienten, bei denen eine symptomatische (Grad 2 oder höher) ILD/Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis oder Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben und sollten

sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Neutropenie

Fälle von Neutropenie, einschließlich fieberhafter Neutropenie, wurden in klinischen Studien mit Enhertu berichtet. Vor Beginn der Behandlung mit Enhertu und vor jeder Dosis sowie wenn klinisch angezeigt muss ein großes Blutbild erstellt werden. Je nach Schweregrad der Neutropenie kann Enhertu eine Dosisunterbrechung oder -reduktion erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Unter Anti-HER2-Therapien wurde eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) beobachtet.

Vor Beginn der Enhertu-Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (Echokardiogramm oder ein MUGA-Scan) zur Beurteilung der LVEF durchgeführt werden. Eine Abnahme der LVEF soll durch eine Behandlungsunterbrechung unter Kontrolle gebracht werden. Bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 % ist Enhertu dauerhaft abzusetzen. Enhertu muss bei Patienten mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Embryofetale Toxizität

Enhertu kann Schäden bei Feten verursachen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Aus Berichten nach der Markteinführung geht hervor, dass die Anwendung von Trastuzumab, einem HER2-Rezeptor Antagonisten, während der Schwangerschaft zu Fällen von Oligohydramnions führte, die sich als lebensbedrohliche Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und Tod des Neugeborenen manifestierten. Ausgehend von Erkenntnissen bei Tieren und aufgrund des Wirkungsmechanismus kann DXd, die Topoisomerase-I-Inhibitor-Komponente von Enhertu, auch zu einer Schädigung des Embryos/Fetus führen, wenn es einer schwangeren Frau gegeben wird (siehe Abschnitt 4.6).

Bei gebärfähigen Frauen muss vor Beginn der Enhertu-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Die Patientin muss über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden. Gebärfähigen Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. Männlichen Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen sind anzuweisen, während der Behandlung mit Enhertu und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

#### Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion

Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion vor und keine Daten zu Patienten

mit stark eingeschränkter Leberfunktion. Da die Metabolisierung in der Leber und die Ausscheidung über die Galle die Haupteliminationswege des Topoisomerase-I-Hemmers DXd sind, muss Enhertu bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die gemeinsame Anwendung mit Ritonavir, einem Inhibitor von OATP1B, CYP3A und P-gp, oder mit Itraconazol, einem starken CYP3A- und P-gp-Inhibitor, führte zu keinem klinisch bedeutsamen (ungefähr 10–20 %) Anstieg der Expositionen gegenüber Trastuzumab-Deruxtecan oder des freigesetzten Topoisomerase-I-Inhibitors DXd. Bei gleichzeitiger Anwendung von Trastuzumab-Deruxtecan mit Arzneimitteln, die CYP3A- oder OATP1B-Inhibitoren oder P-gp-Transporter sind, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Gebärfähige Frauen /Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Bei gebärfähigen Frauen muss vor Beginn der Enhertu-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden.

Gebärfähige Frauen müssen während der Enhertu-Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

Männer mit gebärfähigen Partnerinnen müssen während der Enhertu-Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Enhertu bei Schwangeren vor. Als HER2-Rezeptor-Antagonist kann Enhertu jedoch Schäden bei Feten verursachen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Aus Berichten nach der Markteinführung geht hervor, dass die Anwendung von Trastuzumab während der Schwangerschaft zu Fällen von Oligohydramnions führte, die sich manchmal als lebensbedrohliche Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und Tod des Neugeborenen manifestierten. Ausgehend von Erkenntnissen bei Tieren und aufgrund des Wirkungsmechanismus ist zu erwarten, dass DXd, die Topoisomerase-I-Inhibitor-Komponente von Enhertu, auch zu einer Schädigung des Embryos/Fetus führen kann, wenn es einer schwangeren Frau gegeben wird (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Enhertu bei Schwangeren wird nicht empfohlen, und Patientinnen müssen über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden, bevor sie schwanger werden. Frauen, die schwanger werden, müssen sofort ihren Arzt kontaktieren. Wenn eine Frau während der Behandlung mit Enhertu oder innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Dosis von Enhertu

schwanger wird, wird eine strenge Überwachung empfohlen.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab-Deruxtecan in die Muttermilch ausgeschieden wird. Humanes IgG geht in die Muttermilch über und das Potenzial für eine Resorption und schwerwiegende Nebenwirkungen beim Kind ist nicht bekannt. Daher dürfen Frauen während der Enhertu-Behandlung und für 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Behandlung mit Enhertu für die Frau berücksichtigt werden.

##### Fertilität

Es wurden keine speziellen Studien zur Fertilität mit Trastuzumab-Deruxtecan durchgeführt. Aus Ergebnissen von Toxizitätsstudien an Tieren geht hervor, dass Enhertu die männliche Fortpflanzungsfunktion und Fertilität beeinträchtigen kann. Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab-Deruxtecan oder seine Metabolite in der Samenflüssigkeit auftreten. Vor Beginn der Behandlung sind männliche Patienten darauf hinzuweisen, sich bezüglich der Spermakonservierung beraten zu lassen. Männliche Patienten dürfen während des gesamten Behandlungszeitraums und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu kein Sperma spenden oder konservieren lassen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Enhertu kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten müssen angewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen, wenn sie während der Behandlung mit Enhertu an Erschöpfung/Fatigue, Kopfschmerz oder Schwindelgefühl leiden (siehe Abschnitt 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die gepoolte Sicherheitspopulation wurde im Hinblick auf Patienten ausgewertet, die in klinischen Studien mindestens eine Dosis Enhertu von 5,4 mg/kg (n = 573) bei verschiedenen Tumorarten erhielten. Die mediane Behandlungsdauer in dieser gepoolten Gruppe betrug 11,3 Monate (Bereich: 0,7 bis 37,9 Monate).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (77,0 %), Erschöpfung/Fatigue (57,2 %), Erbrechen (46,8 %), Alopezie (38,0 %), Neutropenie (34,6 %), Obstipation (33,9 %), verminderter Appetit (33,7 %), Anämie (32,3 %), Diarrhoe (30,7 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (27,4 %), Transaminasen erhöht (24,4 %), Leukopenie (24,1 %), Thrombozytopenie (23,0 %) und Infektion der oberen Atemwege (22,7 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 oder 4 gemäß den Common Ter-

minology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen) des National Cancer Institute (NCI-CTCAE, V 5.0) waren Neutropenie (17,5 %), Anämie (8,4 %), Erschöpfung/Fatigue (6,3 %), Übelkeit (6,3 %), Leukopenie (5,9 %), Thrombozytopenie (5,8 %), Lymphopenie (4,4 %), Hypokaliämie (4,0 %), Transaminasen erhöht (2,8 %), Erbrechen (2,6 %), Diarrhoe (2,1 %), Pneumonie (1,4 %), febrile Neutropenie (1,4 %) und verminderter Appetit (1,2 %). Nebenwirkungen von Grad 5 traten bei 1,6 % der Patienten auf, darunter auch ILD (1,4 %).

Behandlungsunterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen traten bei 33,9 % der mit Enhertu behandelten Patienten auf. Die häufigsten mit einer Behandlungsunterbrechung verbundenen Nebenwirkungen waren Neutropenie (14,0 %), Erschöpfung/Fatigue (3,8 %), Leukopenie (3,7 %), Thrombozytopenie (3,3 %), Anämie (3,3 %), Infektionen der oberen Atemwege (3,0 %), Übelkeit (2,6 %), ILD (2,4 %) und Pneumonie (2,3 %). Zu Dosisreduktionen kam es bei 18,8 % der mit Enhertu behandelten Patienten. Die häufigsten mit einer Dosisreduktion verbundenen Nebenwirkungen waren Übelkeit (4,9 %), Erschöpfung/Fatigue (3,7 %) und Neutropenie (3,0 %). Zu einem Behandlungsabbruch aufgrund von Nebenwirkungen kam es bei 11,9 % der mit Enhertu behandelten Patienten. Die häufigste mit einem dauerhaften Absetzen der Behandlung verbundene Nebenwirkung war eine ILD (8,6 %).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 zeigt die Nebenwirkungen bei Patienten, die in klinischen Studien mindestens eine Dosis von Enhertu erhielten. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC, *system organ class*) und -Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ;  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$ ;  $< 1/1\ 000$ ); sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### **Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonie**

Unter den Patienten, die in klinischen Studien mit 5,4 mg/kg Enhertu behandelt wurden und verschiedene Tumorarten aufwiesen ( $n = 573$ ), trat bei 12,0 % der Patienten eine ILD auf. Die meisten Fälle von ILD waren Grad 1 (2,6 %) und Grad 2 (7,3 %). Fälle von Grad 3 traten bei 0,7 % auf, während keine Fälle von Grad 4 vorkamen. Ereignisse des Grades 5 traten bei 1,4 % der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 5,5 Monate (Bereich: 1,1 bis 20,8) (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

##### **Neutropenie**

Unter den Patienten, die in klinischen Studien mit 5,4 mg/kg Enhertu behandelt wurden und verschiedene Tumorarten aufwiesen

( $n = 573$ ), wurde bei 34,6 % der Patienten über eine Neutropenie berichtet und 17,5 % hatten Ereignisse von Grad 3 oder 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 54 Tage (Bereich: 1 Tag bis 18,0 Monate)

und die mediane Dauer des ersten Ereignisses betrug 22 Tage (Bereich: 2 Tage bis 9,0 Monate). Über febrile Neutropenie wurde bei 1,4 % der Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

**Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit 5,4 mg/kg Trastuzumab-Deruxtecan wegen unterschiedlicher Tumorarten behandelt wurden**

Systemorganklasse/bevorzugter Begriff oder Gruppenbezeichnung	Häufigkeit
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Infektion der oberen Atemwege <sup>a</sup>	Sehr häufig
Pneumonie	Häufig
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Neutropenie <sup>b</sup>	Sehr häufig
Anämie <sup>c</sup>	Sehr häufig
Leukopenie <sup>d</sup>	Sehr häufig
Thrombozytopenie <sup>e</sup>	Sehr häufig
Lymphopenie <sup>f</sup>	Sehr häufig
Febrile Neutropenie	Häufig
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Hypokaliämie <sup>g</sup>	Sehr häufig
Verminderter Appetit	Sehr häufig
Dehydratation	Häufig
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Kopfschmerz <sup>h</sup>	Sehr häufig
Schwindelgefühl	Sehr häufig
Dysgeusie	Häufig
<b>Augenerkrankungen</b>	
Verschwommenes Sehen	Häufig
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Interstitielle Lungenerkrankung <sup>i</sup>	Sehr häufig
Dyspnoe	Sehr häufig
Husten	Sehr häufig
Epistaxis	Sehr häufig
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Übelkeit	Sehr häufig
Erbrechen	Sehr häufig
Diarrhoe	Sehr häufig
Abdominalschmerz <sup>l</sup>	Sehr häufig
Obstipation	Sehr häufig
Stomatitis <sup>k</sup>	Sehr häufig
Dyspepsie	Sehr häufig
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Transaminasen erhöht <sup>l</sup>	Sehr häufig
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	
Alopezie	Sehr häufig
Ausschlag <sup>m</sup>	Häufig
Hauthyperpigmentierung <sup>n</sup>	Häufig
Pruritus	Häufig
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems <sup>o</sup>	Sehr häufig
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Erschöpfung/Fatigue <sup>p</sup>	Sehr häufig
Fieber	Sehr häufig
Peripheres Ödem	Häufig

Fortsetzung auf Seite 5



## Fortsetzung Tabelle 3

Systemorganklasse/bevorzugter Begriff oder Gruppenbezeichnung	Häufigkeit
<b>Untersuchungen</b>	
Verminderte Ejektionsfraktion <sup>a</sup>	Sehr häufig
Reduziertes Gewicht	Sehr häufig
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig
Bilirubin im Blut erhöht <sup>f</sup>	Häufig
Kreatinin im Blut erhöht	Häufig
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Infusionsbedingte Reaktionen <sup>s</sup>	Häufig

<sup>a</sup> Umfasst Influenza, influenza-ähnliche Erkrankung, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Sinusitis, Rhinitis und Infektion der oberen Atemwege.

<sup>b</sup> Umfasst Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl.

<sup>c</sup> Umfasst Anämie, erniedrigtes Hämoglobin, erniedrigte Erythrozytenzahl und erniedrigter Hämatokrit.

<sup>d</sup> Umfasst Leukopenie und erniedrigte Leukozytenzahl.

<sup>e</sup> Umfasst Thrombozytopenie und erniedrigte Thrombozytenzahl.

<sup>f</sup> Umfasst Lymphopenie und erniedrigte Lymphozytenzahl.

<sup>g</sup> Umfasst Hypokaliämie und vermindertes Kalium im Blut.

<sup>h</sup> Umfasst Kopfschmerz, Sinus-Kopfschmerz und Migräne.

<sup>i</sup> Interstitielle Lungenerkrankung umfasst Ereignisse, die der ILD zugeordnet wurden: Pneumonitis (n = 34), interstitielle Lungenerkrankung (n = 24), organisierende Pneumonie (n = 4), Pneumonie (n = 1), pulmonale Masse (n = 1), akutes Atemversagen (n = 1), Lungeninfiltration (n = 1), Lymphangitis (n = 1), Lungenfibrose (n = 1), Ateminsuffizienz (n = 4) und Alveolitis (n = 2).

<sup>j</sup> Umfasst abdominale Beschwerden, Schmerzen im Gastrointestinaltrakt, Abdominalschmerz, Unterbauchschmerzen und Oberbauchschmerzen.

<sup>k</sup> Umfasst Stomatitis, Aphthen, Mundulzera, Erosion der Mundschleimhaut, Blasenbildung auf der Mundschleimhaut und Ausschlag der Mundschleimhaut.

<sup>l</sup> Umfasst Transaminasen erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, anomaler Leberfunktionstest und anomale Leberfunktion.

<sup>m</sup> Umfasst Ausschlag, pustulöser Ausschlag und makulo-papulöser Ausschlag.

<sup>n</sup> Umfasst Hauthyperpigmentierung, Hautverfärbung und Pigmentierungsstörung.

<sup>o</sup> Umfasst Rückenschmerzen, Myalgie, Extremitätenschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Muskelspasmen, Knochenschmerzen, Nackenschmerzen, die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen und Gliederbeschwerden.

<sup>p</sup> Umfasst Asthenie, Erschöpfung/Fatigue, Unwohlsein und Lethargie.

<sup>q</sup> Umfasst Laborparameter zur Abnahme der LVEF (n = 86) und/oder die bevorzugten Begriffe verminderte Ejektionsfraktion (n = 12), Herzinsuffizienz (n = 1), kongestive Herzinsuffizienz (n = 1) und linksventrikuläre Dysfunktion (n = 1).

<sup>r</sup> Umfasst Bilirubin im Blut erhöht, Hyperbilirubinämie, konjugiertes Bilirubin erhöht und unkonjugiertes Bilirubin im Blut erhöht.

<sup>s</sup> Fälle von infusionsbedingten Reaktionen umfassen infusionsbedingte Reaktion (n = 11), Überempfindlichkeit (n = 2) und Hitzegefühl (Flush) (n = 1).

### Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Unter den Patienten, die in klinischen Studien mit 5,4 mg/kg Enhertu behandelt wurden und verschiedene Tumorarten aufwiesen (n = 573), wurde bei 15 Patienten (2,6 %) über eine Abnahme der LVEF berichtet, darunter 2 (0,3 %) mit Grad 1, 11 (1,9 %) mit Grad 2 und 2 (0,3 %) mit Grad 3. Die beobachtete Häufigkeit der LVEF-Abnahme auf der Grundlage von Laborparametern (Echokardiogramm oder MUGA-Scan) betrug 85/539 (15,8 %) bei Grad 2 und 1 (0,2 %) bei Grad 3. Die Behandlung mit Enhertu wurde bei Patienten mit einer LVEF von weniger als 50 % vor Beginn der Behandlung nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

### Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunogenität. Über alle in klinischen Studien untersuchten Dosen hinweg entwickelten 2,1 % (27/1311) der auswertbaren Patienten nach der Be-

handlung mit Enhertu Antikörper gegen Trastuzumab-Deruxtecán. Die Inzidenz von neutralisierenden Antikörpern gegen Trastuzumab-Deruxtecán betrug 0,1 % (1/1311). Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Antikörpern und Reaktionen allergischer Art.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit bei dieser Patientengruppe wurde nicht untersucht.

### Ältere Patienten

Unter den Patienten, die in klinischen Studien mit 5,4 mg/kg Enhertu behandelt wurden und verschiedene Tumorarten aufwiesen (n = 573), waren 25,0 % 65 Jahre oder älter und 4,2 % 75 Jahre oder älter. Bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter wurde eine höhere Inzidenz (51,7 %) von Nebenwirkungen des Grades 3-4 im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren (41,4 %) beobachtet, was zu mehr Behandlungsabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen führte.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Straße 51–59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0,

Fax: +49 6103 77 12 34

Website: [www.pei.de](http://www.pei.de)

anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Die maximal verträgliche Dosis von Trastuzumab-Deruxtecán ist noch nicht ermittelt worden. In klinischen Studien wurden keine Einzeldosen über 8,0 mg/kg getestet. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Humaner-epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-Inhibitoren, ATC-Code: L01FD04

#### Wirkmechanismus

Enhertu, Trastuzumab-Deruxtecán, ist ein gegen HER2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Der Antikörper ist ein humanisierter Anti-HER2-IgG1-Antikörper, der über einen abspaltbaren Linker auf Tetrapeptidbasis an Deruxtecán, einen Topoisomerase-II-Inhibitor (DXd), gebunden ist. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat ist im Plasma stabil. Die Funktion des Antikörperanteils besteht darin, an HER2 zu binden, das auf der Oberfläche bestimmter Tumorzellen exprimiert wird. Nach der Bindung kommt es zu einer Internalisierung des Trastuzumab-Deruxtecán-Komplexes und zur Abspaltung des Linkers in der Zelle durch lysosomale Enzyme, die in Krebszellen hochreguliert werden. Nach der Freisetzung verursacht das membrangängige DXd DNA-Schäden und führt durch Apoptose zum Tod der Tumorzelle. DXd, ein Exatecan-Derivat, ist etwa 10 Mal wirksamer als der aktive Metabolit von Irinotecan SN-38.

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass der Antikörperanteil von Trastuzumab-Deruxtecán, der die gleiche Aminosäuresequenz wie Trastuzumab aufweist, auch an FcγRIIIa und das Komplement C1q bindet. Der Antikörper vermittelt antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) in menschlichen Brustkrebszellen, die HER2 überexprimieren. Darüber hinaus hemmt der Antikörper die Signalübertragung über den Phosphatidylinositol-3-Kinase-Weg (PI3-K) in mensch-

lichen Brustkrebszellen, die HER2 überexprimieren.

Klinische Wirksamkeit

**DESTINY-Breast03**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Enhertu wurde in der Studie DESTINY-Breast03 untersucht, einer multizentrischen, offenen, aktiv kontrollierten, randomisierten, zweiar-migen Phase-3-Studie, an der Patient(inn)en mit HER2-positivem, inoperablem oder metastasierendem Brustkrebs teilnahmen, die zuvor eine Trastuzumab- und Taxan-Therapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten hatten oder bei denen die Krankheit während oder innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der adjuvanten Therapie wieder aufgetreten war.

Die archivierten Brustkrebsproben mussten eine HER2-Positivität aufweisen, die definiert war als HER2-IHC 3+ oder -ISH-Positivität. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer Vorgeschichte mit ILD/ Pneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder mit einer ILD/Pneumonitis beim Screening, Patienten mit unbehandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen, Patienten mit einer klinisch signifikanten Herzerkrankung in der Vorgeschichte sowie Patienten mit einer früheren Behandlung mit einem Anti-HER2-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat wegen Metastasierung. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert einer Behandlung mit entweder 5,4 mg/kg Enhertu (N = 261) oder 3,6 mg/kg Trastuzumab-Emtansin (N = 263) zugewiesen, das einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion verabreicht wurde. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus, vorheriger Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte mit viszeralen Erkrankungen. Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Krankheit, zum Tod, zum Widerruf der Einwilligung oder zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität durchgeführt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS, *progression-free survival*), welches durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (BICR, *blinded independent central review*) gemäß den RECIST-Kriterien V1.1 bewertet wurde. Das Gesamtüberleben (OS, *overall survival*) war ein wichtiger sekundärer Wirksamkeitsendpunkt. Weitere sekundäre Endpunkte waren das PFS nach Einschätzung des Prüfarztes, die bestätigte objektive Ansprechrate (ORR, *objective response rate*) und die Dauer des Ansprechens (DOR, *duration of response*).

Die demografischen Daten und die Ausgangsmerkmale der Erkrankung der Patienten waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Die demografischen und krankheitsbezogenen Ausgangsdaten der 524 randomisierten Patienten waren: medianes Alter 54 Jahre (Spanne: 20 bis 83); 65 Jahre oder älter (20,2 %); weiblich (99,6 %); asiatisch (59,9 %), weißhätig (27,3 %), dunkelhätig oder afroamerikanisch (3,6 %); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus 0 (62,8 %) oder 1 (36,8 %); Hormonrezeptorstatus (positiv: 51,9 %); Vorliegen einer vis-

zeralen Erkrankung (73,3 %); zuvor behandelte und stabile Hirnmetastasen (21,8 %); und 48,3 % der Patienten hatten eine vorherige systemische Behandlung wegen Metastasierung erhalten. Der Prozentsatz von Patienten, die keine vorherige Behandlung wegen Metastasierung erhalten hatten, betrug 9,5 %. Der Anteil von Patientinnen, die zuvor mit Pertuzumab behandelt worden waren, betrug 61,1 %.

Bei der vorab festgelegten Zwischenanalyse für das PFS auf der Grundlage von 245 Ereignissen (73 % der für die endgültige Analyse geplanten Gesamtereignisse) zeigte die Studie eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS gemäß BICR bei Patienten, die auf eine Behandlung mit Enhertu im Vergleich zu Trastuzumab-Emtansin randomisiert wurden. Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) waren zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht aussagekräftig.

Siehe Tabelle 4 und Abbildung 1 und 2

Innerhalb der vorab festgelegten Subgruppen wurden ähnliche Ergebnisse für das PFS beobachtet, unter anderem in den nach Vorbehandlung mit Pertuzumab, Hormonrezeptorstatus und Vorliegen einer viszeralen Erkrankung definierten Subgruppen.

**DESTINY-Breast01**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Enhertu wurde in der Studie DESTINY-Breast01 untersucht, einer multizentrischen, offenen, einarmigen klinischen Studie der Phase II. In die Studie wurden Patienten mit HER2-positivem, inoperablem und/oder metastasiertem Brustkrebs aufgenommen, die zuvor mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten hatten, darunter Trastuzumab-Emtansin (100 %), Trastuzumab (100 %) und Pertuzumab (65,8 %). Es mussten archivierte Proben des Brusttumors zum Nachweis einer HER2-Positivität, definiert als HER2 IHC 3+ oder ISH-positiv, vorliegen. Die Studie schloss Patienten mit einer Vorgeschichte

**Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse der Studie DESTINY-Breast03 (Intent-to-Treat-Analyseset)**

Wirksamkeitsparameter	Enhertu N = 261	Trastuzumab-Emtansin N = 263
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß BICR</b>		
Anzahl der Ereignisse (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Median, Monate (95-%-KI)	NR (18,5; NE)	6,8 (5,6; 8,2)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,28 (0,22; 0,37)	
p-Wert	p < 0,000001 †	
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>		
Anzahl der Ereignisse (%)	33 (12,6)	53 (20,2)
Median, Monate (95-%-KI)	NR (NE; NE)	NR (NE; NE)
Überleben nach 9 Monaten (95-%-KI)	96,1 % (92,8; 97,9)	91,3 % (87,1; 94,2)
Hazard Ratio (95-%-KI)	0,55 (0,36; 0,86)	
<b>Bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) gemäß BICR</b>		
n (%)	208 (79,7)	90 (34,2)
95-%-KI	(74,3; 84,4)	(28,5; 40,3)
Vollständiges Ansprechen n (%)	42 (16,1)	23 (8,7)
Teilweises Ansprechen n (%)	166 (63,6)	67 (25,5)
<b>Dauer des Ansprechens gemäß BICR</b>		
Median, Monate (95-%-KI)	NR (20,3; NE)	NR (12,6; NE)

KI = Konfidenzintervall; NE = nicht einschätzbar; NR = nicht erreicht (not reached)

† angegeben mit 6 Dezimalstellen

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß BICR (Intent-to-Treat-Analyseset)**

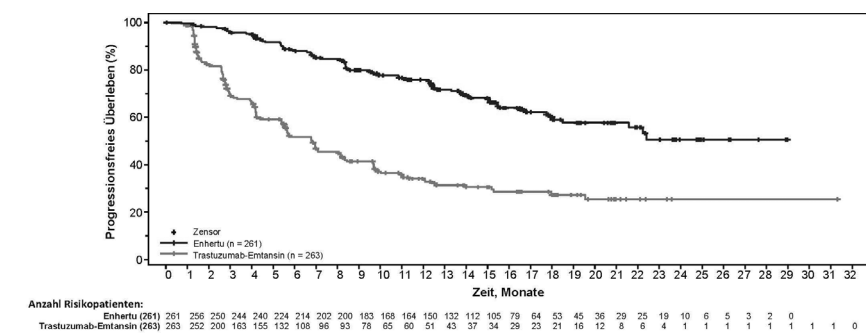
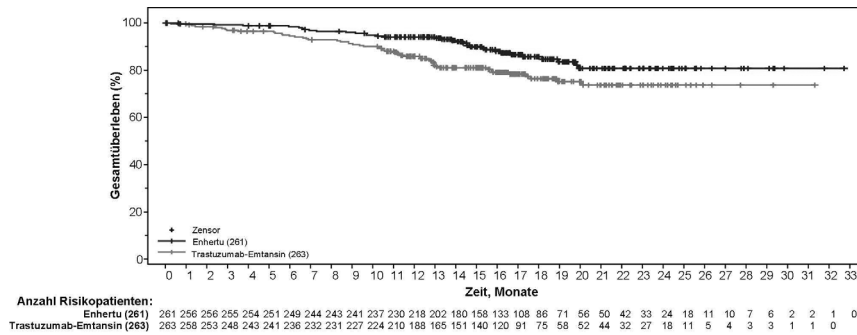




Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (Intent-to-Treat-Analyseset)



von behandelter ILD oder ILD beim Screening, Patienten mit unbehandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen sowie Patienten mit einer Vorgeschichte von klinisch signifikanten Herzerkrankungen aus. Die aufgenommenen Patienten wiesen mindestens eine messbare Läsion gemäß den RECIST-Kriterien V 1.1 (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) auf. Enhertu wurde als intravenöse Infusion mit 5,4 mg/kg einmal alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krankheit, zum Tod, zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet. Der primäre Endpunkt zur Messung der Wirksamkeit war die bestätigte objektive Ansprechrate (ORR, *objective response rate*) gemäß den RECIST-Kriterien V 1.1 in der Intent-to-treat(ITT)-Population, die durch eine unabhängige zentrale Überprüfung bewertet wurde. Der sekundäre Endpunkt zur Messung der Wirksamkeit war die Ansprechdauer (DOR, *duration of response*).

Bei den 184 Patienten, die in die Studie DESTINY-Breast01 aufgenommen wurden, lagen zu Studienbeginn folgende demographische und Krankheitsmerkmale vor: medianes Alter 55 Jahre (Bereich: 28 bis 96 Jahre); 65 Jahre oder älter (23,9 %); weiblich (100 %); weißhätig (54,9 %), asiatisch (38,0 %), dunkelhätig oder afroamerikanisch (2,2 %); ECOG-Leistungsstatus (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 (55,4 %) oder 1 (44,0 %); Hormonrezeptorstatus (positiv: 52,7 %); bestehende viszerale Erkrankung (91,8 %); vorbehandelte und stabile Hirnmetastasen (13,0 %); mediane Anzahl von Vorbehandlungen bei Metastasierung: 5 (Bereich: 2 bis 17); Summe der einzelnen Durchmesser der Zielläsionen (<5 cm: 42,4 %, ≥5 cm: 50,0 %).

Eine frühere Analyse (mediane Dauer der Nachbeobachtung 11,1 Monate [Bereich: 0,7 bis 19,9 Monate]) zeigte eine bestätigte objektive Ansprechrate von 60,9 % (95-%-KI: 53,4; 68,0), wobei 6,0 % ein vollständiges und 54,9 % ein partielles Ansprechen zeigten; 36,4 % hatten eine stabile Erkrankung, 1,6 % eine fortschreitende Erkrankung und 1,1 % waren nicht auswertbar. Die mediane Ansprechdauer zu diesem Zeitpunkt betrug 14,8 Monate (95-%-KI: 13,8; 16,9), wobei 81,3 % der Responder eine Ansprechdauer von ≥6 Monaten hatten (95-%-KI: 71,9; 87,8). Die Wirksamkeitsergebnisse zum Zeitpunkt eines aktualisierten Datenstichtags (Cutoff) mit einer medianen Nachbeobach-

tungsdauer von 20,5 Monaten (Bereich: 0,7 bis 31,4 Monate) sind in Tabelle 5 dargestellt.

Siehe Tabelle 5

Eine einheitliche Anti-Tumor-Aktivität wurde in den vorab festgelegten Subgruppen beobachtet, die auf der Grundlage einer Vorbehandlung mit Pertuzumab und des Hormonrezeptorstatus vorab festgelegt wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet Brustkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Trastuzumab-Deruxtecan wird intravenös angewendet. Es wurden keine Studien mit anderen Anwendungsarten durchgeführt.

Verteilung

Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments (Vc) von Trastuzumab-Deruxtecan und dem Topoisomerase I-Inhibitor DXd auf 2,71 l bzw. 27,0 l geschätzt.

*In vitro* lag die mittlere Proteinbindung von DXd in Humanplasma bei etwa 97 %.

*In vitro* betrug das Verhältnis von Blut- zu Plasmakonzentration von DXd etwa 0,6.

Biotransformation

Trastuzumab-Deruxtecan wird in der Tumorzelle durch lysosomale Enzyme gespalten, wodurch DXd freigesetzt wird.

Es ist zu erwarten, dass der humanisierte monoklonale HER2-IgG1-Antikörper über katabole Vorgänge auf die gleiche Weise wie endogenes IgG zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird.

*In-vitro*-Studien zur Metabolisierung an menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass DXd hauptsächlich durch CYP3A4 über oxidative Vorgänge verstoffwechselt wird.

Elimination

Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde die Clearance von Trastuzumab-Deruxtecan nach intravenöser Anwendung bei Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs auf 0,42 l/Tag und die Clearance von DXd auf 19,4 l/Std. geschätzt. In Zyklus 3 betrug die scheinbare Eliminationshalbwertszeit (t<sub>1/2</sub>) von Trastuzumab-Deruxtecan und freigesetztem DXd etwa 7 Tage. Es wurde eine mäßige Akkumulation (etwa 35 % in Zyklus 3 im Vergleich zu Zyklus 1) von Trastuzumab-Deruxtecan beobachtet.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse der Studie DESTINY-Breast01 (Intent-to-treat-Analyseset)

	DESTINY-Breast01 N = 184
<b>Bestätigte objektive Ansprechrate</b> (95-%-KI) *†	61,4 % (54,0; 68,5)
Vollremission (CR, <i>complete response</i> )	6,5 %
Teilremission (PR, <i>partial response</i> )	54,9 %
<b>Ansprechdauer</b> ‡	
Median, Monate (95-%-KI)	20,8 (15,0; NE)
% mit Ansprechdauer ≥6 Monate (95-%-KI)§	81,5 % (72,2; 88,0)

ORR 95-%-KI berechnet nach der Clopper-Pearson-Methode

KI = Konfidenzintervall

95-%-KI berechnet nach der Brookmeyer-Crowley-Methode

\* Ein bestätigtes Ansprechen (nach verblindeter, unabhängiger, zentraler Überprüfung) war definiert als ein aufgezeichnetes Ansprechen von CR/PR, bestätigt durch wiederholte Bildgebung mindestens 4 Wochen nach dem Besuchstermin, bei dem das Ansprechen erstmals festgestellt wurde.

† Von den 184 Patienten hatten 35,9 % eine stabile Erkrankung, 1,6 % eine fortschreitende Erkrankung und 1,1 % waren nicht auswertbar.

‡ Umfasst 73 Patienten mit zensierten Daten

§ Basiert auf einer Kaplan-Meier-Schätzung

NE = nicht erreicht

# Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Nach intravenöser Anwendung von DXd bei Ratten stellten die Fäzes über die Gallenwege den Hauptausscheidungsweg dar. DXd war die am häufigsten vorkommende Komponente in Urin, Fäzes und Galle. Nach einmaliger intravenöser Anwendung von Trastuzumab-Deruxtecan (6,4 mg/kg) bei Affen war freigesetztes unverändertes DXd die in Urin und Fäzes am häufigsten vorkommende Komponente. Die Ausscheidung von DXd wurde beim Menschen nicht untersucht.

## Wechselwirkungen *in vitro*

### Einfluss von Enhertu auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

*In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass DXd wesentliche CYP450-Enzyme wie CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A nicht hemmt. *In-vitro*-Studien weisen ferner darauf hin, dass DXd keine Hemmwirkung auf OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3-, MATE1-, MATE2-K-, P-gp-, BCRP- oder BSEP-Transporter ausübt.

### Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Enhertu

*In vitro* war DXd ein Substrat von P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1, und BCRP.

Bei Arzneimitteln, die eine Hemmwirkung auf MATE2-K-, MRP1-, P-gp, OATP1B1- oder BCRP-Transporter ausüben, werden keine bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen erwartet (siehe Abschnitt 4.5).

## Linearität/Nicht-Linearität

Bei intravenöser Anwendung stieg die Exposition von Trastuzumab-Deruxtecan und freigesetztem DXd im Dosisbereich von 3,2 mg/kg bis 8,0 mg/kg (etwa das 0,6- bis 1,5-Fache der empfohlenen Dosis) mit geringer bis mäßiger interindividueller Variabilität dosisproportional an. Ausgehend von einer populationspharmakokinetischen Analyse lag die interindividuelle Variabilität der Elimination und Clearance von Trastuzumab-Deruxtecan bzw. DXd bei etwa 25 % und beim zentralen Verteilungsvolumen bei etwa 16 % bzw. 42 %. Die interindividuelle Variabilität der AUC-Werte (Fläche unter der Serum-Konzentrations-Zeitkurve) von Trastuzumab-Deruxtecan bzw. DXd betrug etwa 8 % bzw. 14 %.

## Besondere Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass Alter (20–96 Jahre), Abstammung, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht und Körpergewicht keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Exposition gegenüber Trastuzumab-Deruxtecan oder freigesetztem DXd hatten.

## Ältere Patienten

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass das Alter (Bereich: 20–96 Jahre) keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab-Deruxtecan hatte.

## Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurde keine spezielle Studie zur eingeschränkten Nierenfunktion durchgeführt. Laut einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit leicht (Kreatinin-

Clearance [Cl<sub>Cr</sub>] ≥60 und <90 ml/min) oder mäßig (Cl<sub>Cr</sub> ≥30 und <60 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion (Schätzung nach Cockcroft-Gault) wurde die Pharmakokinetik von freigesetztem DXd durch eine leichte oder mäßige Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zu einer normalen Nierenfunktion (Cl<sub>Cr</sub> ≥90 ml/min) nicht beeinflusst.

## Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurde keine spezielle Studie zur eingeschränkten Leberfunktion durchgeführt. Laut einer populationspharmakokinetischen Analyse sind die Auswirkungen von Veränderungen auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab-Deruxtecan bei Patienten mit Gesamtbilirubin ≤1,5 × ULN, unabhängig vom AST-Wert, klinisch nicht von Bedeutung. Es liegen keine ausreichenden Daten für Patienten mit Gesamtbilirubin >1,5 bis 3 × ULN, unabhängig vom AST-Wert, vor, um Schlussfolgerungen ziehen zu können, und es sind keine Daten zu Patienten mit Gesamtbilirubin >3 × ULN, unabhängig vom AST-Wert, verfügbar (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

## Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Trastuzumab-Deruxtecan bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei Expositionen gegenüber dem Topoisomerase-I-Inhibitor (DXd) unter der klinischen Plasmaexposition wurden bei Tieren nach Verabreichung von Trastuzumab-Deruxtecan Toxizitäten in lymphatischen und hämatopoetischen Organen, Darm, Niere, Lunge, Hoden und Haut beobachtet. Bei diesen Tieren waren die Expositionen gegenüber dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (AWK) ähnlich oder lagen über der klinischen Plasmaexposition.

DXd erwies sich sowohl in einem *In-vivo*-Knochenmark-Mikronukleus-Test bei Ratten als auch in einem *In-vitro*-Aberrationstest mit Lungenchromosomen des chinesischen Hamsters als klastogen und war in einem *In-vitro*-Rückmutationstest an Bakterien nicht mutagen.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Trastuzumab-Deruxtecan durchgeführt.

Es wurden keine speziellen Fertilitätsstudien mit Trastuzumab-Deruxtecan durchgeführt. Ausgehend von den Ergebnissen allgemeiner Toxizitätsstudien an Tieren kann Trastuzumab-Deruxtecan die männliche Fortpflanzungsfunktion und Fertilität beeinträchtigen.

Es wurden keine Studien zur Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität mit Trastuzumab-Deruxtecan an Tieren durchgeführt. Ausgehend von den Ergebnissen allgemeiner Toxizitätsstudien an Tieren waren Trastuzumab-Deruxtecan und DXd toxisch für Zellen mit schneller Zellteilung (lymphatische/hämatopoetische Organe, Darm oder Hoden), und DXd war genotoxisch, was auf ein Potenzial für Embryotoxizität und Teratogenität schließen lässt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

L-Histidin  
L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat  
Saccharose  
Polysorbat 80

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Zur Rekonstitution oder Verdünnung darf keine Natriumchloridlösung für Infusionen verwendet werden, da sie zur Partikelbildung führen kann.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche:

4 Jahre

### Rekonstituierte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus betrachtet, sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wird die rekonstituierte Lösung nicht sofort verwendet, unterliegen Aufbewahrungsdauer und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung vor der Anwendung der Verantwortung des Anwenders und betragen normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, es sei denn, die Rekonstitution erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

### Verdünnte Lösung

Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung sofort zu verwenden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, kann die rekonstituierte, in Infusionsbeuteln mit 5%iger Glukoselösung verdünnte Lösung lichtgeschützt für bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (≤30 °C) oder für bis zu 24 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Diese Aufbewahrungsfristen gelten ab dem Zeitpunkt der Rekonstitution.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Enhertu wird in 10-ml-Durchstechflaschen aus braunem Borosilikatglas Typ 1 geliefert, die mit einem mit Fluorharz laminierten Butylkautschuk-Stopfen und einer gelben Flip-off-Bördelkappe aus Polypropylen/Aluminium verschlossen sind.

Jede Schachtel enthält 1 Durchstechflasche.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Zur Vermeidung von Arzneimittelfehlern ist es wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen und sicherzustellen,



dass das zubereitete und angewendete Arzneimittel tatsächlich Enhertu (Trastuzumab-Deruxtecán) ist und nicht Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin.

Es sollten geeignete Verfahren für die Zubereitung von chemotherapeutischen Arzneimitteln angewendet werden. Bei den folgenden Rekonstitutions- und Verdünnungsverfahren muss eine geeignete aseptische Technik angewendet werden.

#### Rekonstitution

- Unmittelbar vor der Verdünnung rekonstituieren.
- Für eine volle Dosis kann mehr als eine Durchstechflasche erforderlich sein. Berechnen Sie die Dosis (mg), das erforderliche Gesamtvolumen der rekonstituierten Enhertu-Lösung und die benötigte Anzahl Durchstechflaschen mit Enhertu (siehe Abschnitt 4.2).
- Rekonstituieren Sie jede 100-mg-Durchstechflasche mithilfe einer sterilen Spritze, indem Sie langsam 5 ml Wasser für Injektionszwecke in jede Durchstechflasche injizieren, um eine Endkonzentration von 20 mg/ml zu erhalten.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche behutsam, bis sich der Inhalt vollständig aufgelöst hat. Nicht schütteln.
- Die rekonstituierte Lösung auf Partikel und Verfärbung kontrollieren. Die Lösung muss klar und farblos bis hellgelb sein. Nicht verwenden, wenn sichtbare Partikel vorhanden sind oder wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist.
- Wird die Lösung nicht sofort verwendet, können die rekonstituierten Enhertu-Durchstechflaschen ab dem Zeitpunkt der Rekonstitution lichtgeschützt für bis zu 24 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.
- Das rekonstituierte Arzneimittel enthält kein Konservierungsmittel und ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

#### Verdünnung

- Das berechnete Volumen rekonstituiertes Enhertu in einem Infusionsbeutel verdünnen, der 100 ml 50/oige Glukoselösung enthält. Keine Natriumchloridlösung verwenden (siehe Abschnitt 6.2). Ein Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid oder Polyolefin (Copolymer aus Ethylen und Polypropylen) wird empfohlen.
- Den Infusionsbeutel vorsichtig umdrehen, damit sich die Lösung gut mischen kann. Nicht schütteln.
- Den Infusionsbeutel zum Schutz vor Licht abdecken.
- Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, kann der Beutel lichtgeschützt bei Raumtemperatur für bis zu 4 Stunden, einschließlich Zubereitung und Infusion, oder für bis zu 24 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.
- Alle in der Durchstechflasche verbliebenen, nicht verwendeten Reste der Lösung sind zu entsorgen.

#### Anwendung

- Wenn die zubereitete Infusionslösung gekühlt (2 °C bis 8 °C) gelagert wurde, wird empfohlen, die Lösung vor der Anwen-

dung lichtgeschützt stehen zu lassen, bis sie Raumtemperatur angenommen hat.

- Enhertu ist als intravenöse Infusion nur über ein Infusionsbesteck mit einem 0,20-µm- oder 0,22-µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder Polysulfon (PSU) zu geben.
- Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen von Enhertu als 30-minütige Infusionen gegeben werden. Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion anwenden (siehe Abschnitt 4.2).
- Den Infusionsbeutel zum Schutz vor Licht abdecken.
- Enhertu nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder andere Arzneimittel nicht über denselben intravenösen Zugang geben.

#### Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstraße 48  
81379 München  
Deutschland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/20/1508/001

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
18. Januar 2021

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
12. November 2021

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH  
Zielstattstraße 48  
81379 München  
Tel.: +49 (0) 89 7808 0

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin