

**Ampliare le opzioni di trattamento
per il tumore al seno HER2 in stadio
avanzato: portare i dati degli studi
nella pratica clinica**

Esclusione di responsabilità

- *I prodotti non approvati o gli utilizzi non approvati dei prodotti approvati possono essere discussi dalla facoltà; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *La facoltà che si occupa della presentazione è stata assistita da USF Health e touchIME® al fine di garantire che vengano divulgati eventuali riferimenti fatti a usi non indicati in etichetta o non approvati*
- *Nessuna approvazione da parte di USF Health e touchIME® di prodotti non approvati o utilizzi non approvati è espressa o implicita qualora tali prodotti o utilizzi siano citati nelle attività di touchIME o USF Health*
- *USF Health e touchIME® declina qualsiasi responsabilità per errori od omissioni*

Gruppo di esperti



Dott.ssa Laura Biganzoli (Presidente)

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



Dott. Peter Fasching

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



Dott.ssa Sonia Pernas

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



Programma

Progressi nelle terapie mirate anti-HER2 nel tumore al seno in stadio avanzato

Mantenimento delle terapie mirate anti-HER2: come gestire gli eventi avversi

Nuovi approcci mirati anti-HER2: implicazioni per la pratica futura

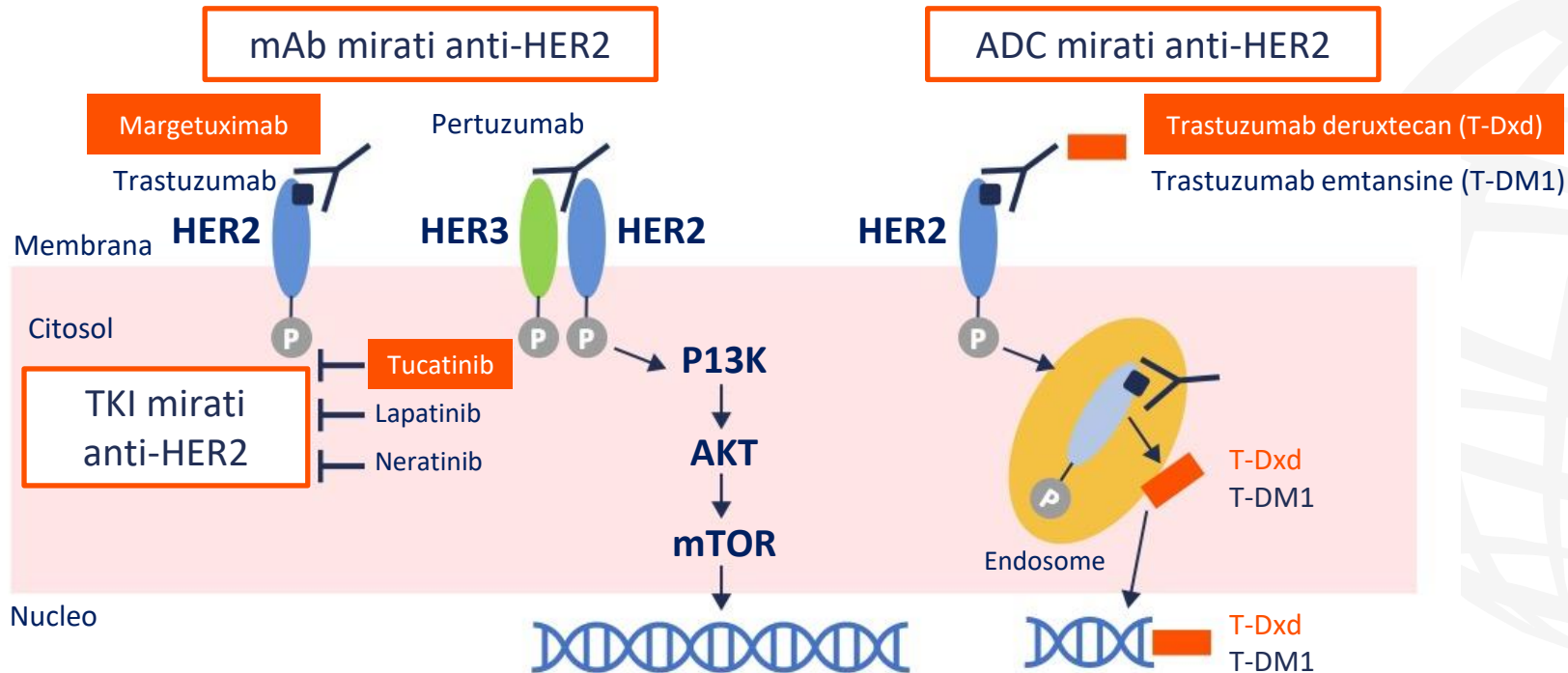
Progressi nelle terapie mirate anti-HER2 nel tumore al seno in stadio avanzato

Laura Biganzoli

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



Terapie mirate anti-HER2+ ABC



Adattato da Gajjiria D and Chandarlapaty S. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011.

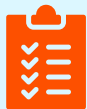
ABC, tumore al seno in stadio avanzato; ADC, coniugato anticorpo-farmaco; AKT, protein-chinasi B; HER, recettore del fattore di crescita dell'epidermide umana; mAb, anticorpo monoclonale; mTOR, bersaglio meccanicistico della rapamicina; P13K, fosfoinositide 3-chinasi; T-DM1, trastuzumab emtansine; TKI, inibitore delle tirosin chinasi; T-DXd, trastuzumab deruxtecan.

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

Dati recenti di efficacia dei nuovi agenti



DESTINY-Breast03¹ Trastuzumab deruxtecan



Studio di fase III randomizzato in aperto
Trastuzumab deruxtecan vs T-DM1



I pazienti con HER2+ MBC,
precedentemente trattati con
trastuzumab e un taxano (N=524)



L'mPFS non è stata raggiunta per il
trastuzumab deruxtecan;
mPFS=6,8 mesi con TDM-1 (HR=0,28)



HER2CLIMB^{2,3} Tucatinib

Studio di fase II, randomizzato
Tucatinib vs placebo, entrambi +
trastuzumab e capecitabina

Pazienti con HER2+ ABC, compresi
quelli con metastasi cerebrali
(N=612); precedenti capecitabina e TKI
HER2 non consentiti

L'mOS al follow-up di ~30 mesi era
aumentata di 5,5 mesi con tucatinib vs
placebo (HR=0,73); nei pazienti con
metastasi cerebrali HR=0,60



SOPHIA⁴ Margetuximab

Studio di fase III randomizzato in aperto
Margetuximab + chemioterapia vs
trastuzumab + chemioterapia

Pazienti con HER2+ ABC (N=536)
Progressione della malattia dopo ≥2
linee di terapia anti-HER2; 1–3
precedenti linee di trattamento per MBC

Miglioramento significativo della PFS con
margetuximab + chemioterapia
(5,8 vs 4,9 mesi; HR=0,76)

ABC, tumore al seno in stadio avanzato; HER, recettore del fattore di crescita dell'epidermide umana; HR, rapporto di rischio; MBC, tumore al seno metastatico; mOS, sopravvivenza mediana globale; mPFS, sopravvivenza mediana libera da progressione; T-DM1, trastuzumab emtansine; TKI, inibitore delle tirosin chinasi.

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

Disponibile all'indirizzo: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614794 (consultazione 7 ottobre 2021); 4. Rugo H, et al. *JAMA Oncol.* 2021;7:573–84.

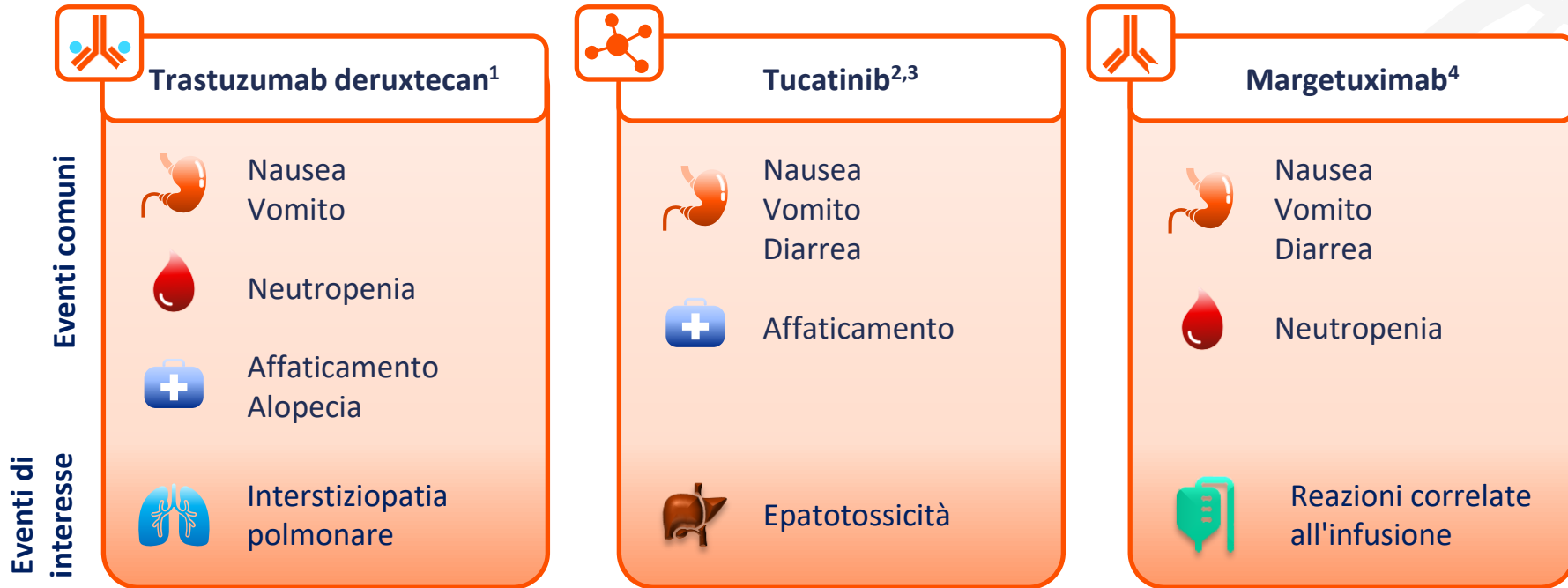
Mantenimento delle terapie mirate anti-HER2: come gestire gli eventi avversi

Laura Biganzoli

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



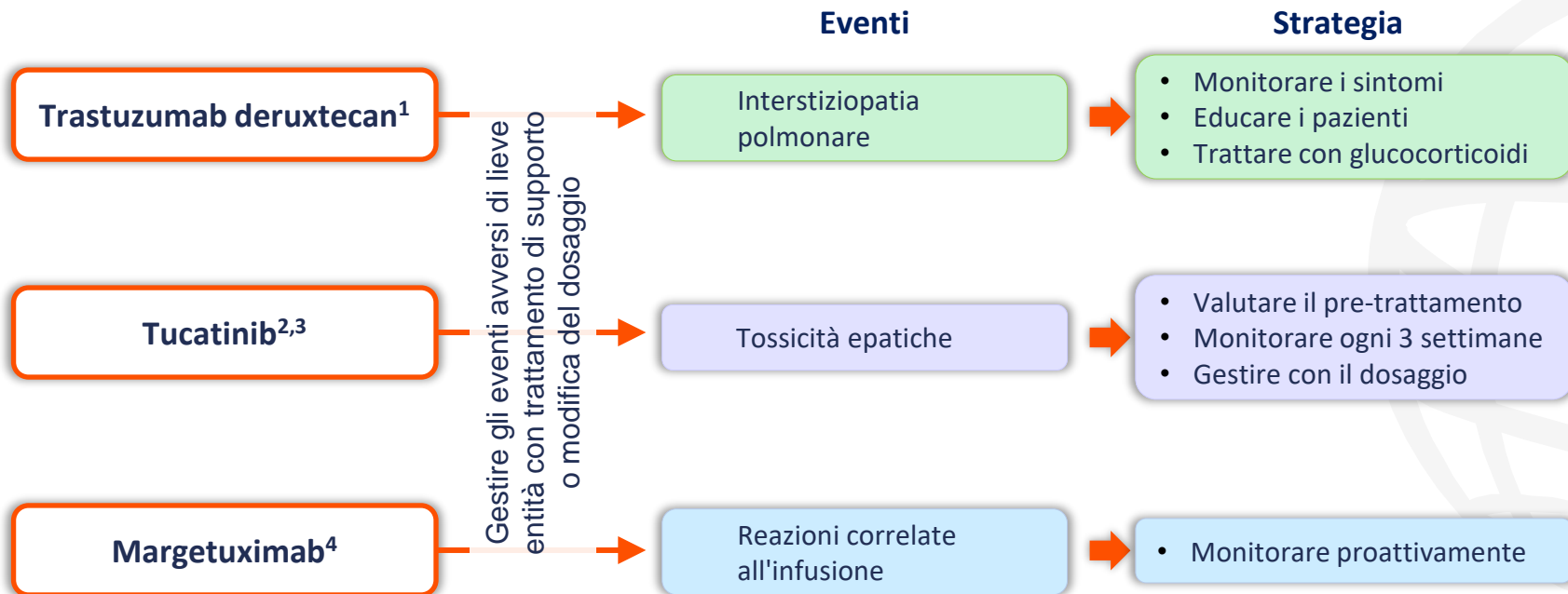
Eventi avversi con le terapie mirate anti-HER2 emergenti



HER, recettore del fattore di crescita dell'epidermide umana.

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

Gestione e monitoraggio degli eventi avversi



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

Nuovi approcci mirati anti-HER2: implicazioni per la pratica futura

Laura Biganzoli

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



Nuovi approcci alle terapie mirate anti-HER2

Restano sfide aperte nella gestione del tumore al seno in stadio avanzato HER2-positivo

Trattamenti mirati
più specifici

Resistenza
al trattamento

Sono in corso di sviluppo diverse strategie



**Nuovi
ADC¹**



**Cellule T
attivate²**



**CDK4/6i in
HR+/HER2+³**



**Identificazione
HER2 basso^{4,5}**

ADC, coniugato anticorpo-farmaco; CDK4/6i, inibitore della chinasi ciclina-dipendente 4/6; HER, recettore del fattore di crescita dell'epidermide umana; HR+, recettore ormonale positivo.

1. Banerji U, et al. *Lancet Oncol.* 2019;20:1124–35; 2. NCT03272334. Disponibile all'indirizzo: www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03272334 (consultazione 12 ottobre 2021);

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

Ultimi sviluppi dei nuovi approcci



Trastuzumab duocarmazine

Studio TULIP:¹ Trastuzumab duocarmazine vs farmaco a scelta del medico

- Studio randomizzato di fase III in HER2+ ABC ≥ 2 precedenti regimi MBC (N=437)
- mPFS, 7,0 mesi con trastuzumab duocarmazine; 4,9 mesi con farmaco a scelta del medico (HR=0,64)
- Gli eventi avversi più comuni sono stati congiuntivite (38,2%), cheratite (38,2%) e affaticamento (33,3%), ILD/polmonite si sono verificate nel 7,6% dei pazienti (due eventi di grado 5)



CDK4/6i in HER2+

Studio monaCHER:² Abemaciclib + trastuzumab e fulvestrant

- Studio di fase III in aperto in HR+/HER2+ ABC ≥ 2 precedenti terapie anti-HER2 (N=237)
- PFS migliorata (HR=0,67) con abemaciclib + trastuzumab e fulvestrant (8,3 mesi) vs chemioterapia standard + trastuzumab (5,7 mesi)
- La neutropenia è stato l'evento avverso di grado 3 o 4 più comune in entrambi i gruppi (~25%)



Sviluppo clinico in corso per i casi di HER2 basso

Studi clinici in corso

DESTINY-Breast04 (NCT03734029; Studio di fase III)³

- Efficacia e sicurezza di trastuzumab deruxtecan vs farmaco a scelta del medico nei pazienti con MBC e HER2 basso

DEBBRAH (NCT04420598; Studio di fase II)⁴

- Efficacia e sicurezza di trastuzumab deruxtecan nei pazienti con MBC, HER2+ e HER2 basso che presentano metastasi cerebrali e/o LMC

ABC, tumore al seno in stadio avanzato; CDK4/6i, inibitore della chinasi ciclina-dipendente 4/6; HER, recettore del fattore di crescita dell'epidermide umana; HR+, recettore ormonale positivo; HR, rapporto di rischio; ILD, interstiziopatia polmonare; LMC, carcinomatosi leptomenigea; MBC, tumore cerebrale metastatico; m, mediano/a; PFS, sopravvivenza libera da progressione.

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

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