

**Navigare nel panorama terapeutico in  
continua evoluzione del mTNBC: quali  
sono le considerazioni chiave per  
la pratica clinica di oggi?**

# 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 e USF Health*
- *USF Health e touchIME declinano qualsiasi responsabilità per errori e omissioni*

# Conversazione tra:



**Prof. Peter Schmid**  
Centro di senologia  
dell'Ospedale St. Bartholomew  
Londra, Regno Unito



**Dott.ssa Marleen Kok**  
Istituto olandese dei tumori  
Amsterdam, Paesi Bassi

*In che modo gli inibitori del checkpoint modificano il paradigma terapeutico del mTNBC?*

Dott.ssa Marleen Kok

Istituto olandese dei tumori  
Amsterdam, Paesi Bassi



# Gli inibitori del checkpoint bloccano l'inattivazione delle cellule T<sup>1</sup>

## Inibitori CTLA-4

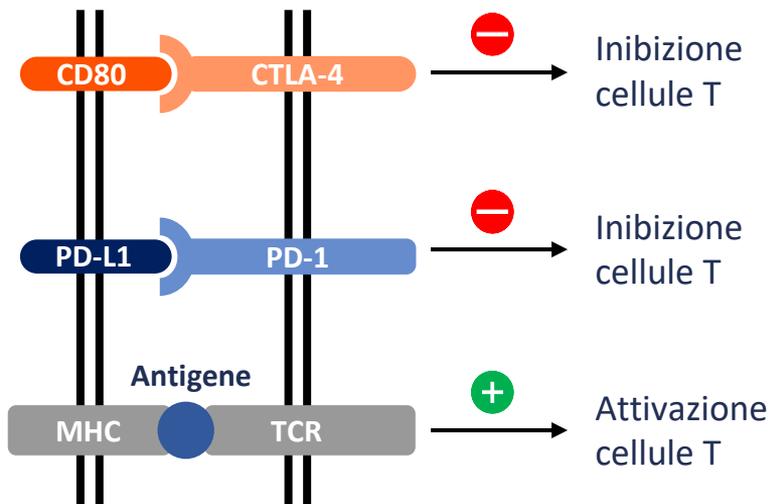
- Ipilimumab
- Tremelimumab

## Inibitori PD-1

- Pembrolizumab
- Nivolumab

## Inibitori PD-L1

- Atezolizumab
- Durvalumab



Adattato da de Mello, et al. 2017.

**Pembrolizumab** e **atezolizumab** si sono dimostrati efficaci in studi di Fase III e sono approvati per il trattamento del mTNBC<sup>2,3</sup>

CTLA-4, antigene T-linfociti citotossico 4; MHC, complesso maggiore di istocompatibilità; mTNBC, tumore mammario triplo negativo metastatico; PD-1, recettore inibitorio della morte cellulare programmata; PD-L1, ligando 1 del recettore inibitorio della morte cellulare programmata; TCR, recettore dei linfociti T.

1. De Mello R, et al. *OncoTargets and Therapy*. 2017;10:21–30; 2. Schmid P, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:2108–21; 3. Cortes J, et al. *Lancet*. 2020;396:1817–28.

# Dati sull'efficacia degli ICI nel mTNBC

Studio	Popolazione di pazienti	Intervento	Risultati
<b>IMpassion130<sup>1</sup></b>	mTNBC non trattato	<b>Atezolizumab</b> + nab-paclitaxel o placebo + nab-paclitaxel	<b>PFS significativamente prolungato</b> nella popolazione ITT (7,2 vs 5,5 mesi [HR 0,80; 95% CI 0,69–0,92; p=0,002]) e sottogruppo PD-L1-positivo (7,5 vs 5,0 mesi [HR 0,62; 95% CI 0,49–0,78; p<0,001]) con atezolizumab + nab-paclitaxel vs placebo + nab-paclitaxel, rispettivamente; nessun beneficio significativo in termini di OS
<b>IMpassion131<sup>2</sup></b>	TNBC localmente avanzato o metastatico Nessuna precedente terapia sistemica e nessuna ChT neo(adiuvante) nei 12 mesi precedenti la randomizzazione	<b>Atezolizumab</b> + paclitaxel o placebo + paclitaxel	<b>Nessun vantaggio significativo in termini di PFS o OS</b> con atezolizumab + paclitaxel vs placebo + paclitaxel
<b>KEYNOTE-355<sup>3,4</sup></b>	TNBC metastatico o localmente ricorrente e inoperabile non trattato in precedenza	<b>Pembrolizumab</b> + ChT o placebo + ChT	<b>PFS significativamente prolungata</b> (9,7 mesi vs 5,6 mesi [HR 0,65; 95% CI 0,49–0,86; p=0,0012]), e <b>OS</b> (23,0 mesi vs 16,1 mesi [HR 0,73; CI 95% 0,55–0,95; p=0,0093]) con pembrolizumab + ChT vs placebo + ChT, rispettivamente, in pazienti con PD-L1 CP ≥10 (NS per CP ≥1 per entrambe le misure)

ChT, chemioterapia; CI, intervallo di confidenza; CP, punteggio combinato di positività; HR, rapporto di rischio; ICI, inibitore del checkpoint immunitario; ITT, intenzione al trattamento; mTNBC, tumore mammario triplo negativo metastatico; OS, sopravvivenza complessiva; PD-L1, ligando 1 del recettore inibitorio della morte cellulare programmata; PFS, sopravvivenza libera da progressione.

1. Schmid P, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:2108–21; 2. Miles D, et al. *Ann Oncol.* 2021;32:994–1004; 3. Cortés J, et al. *Lancet.* 2020;396:1817–28;

4. Cortés J, et al. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl. 5):S1289–S90.

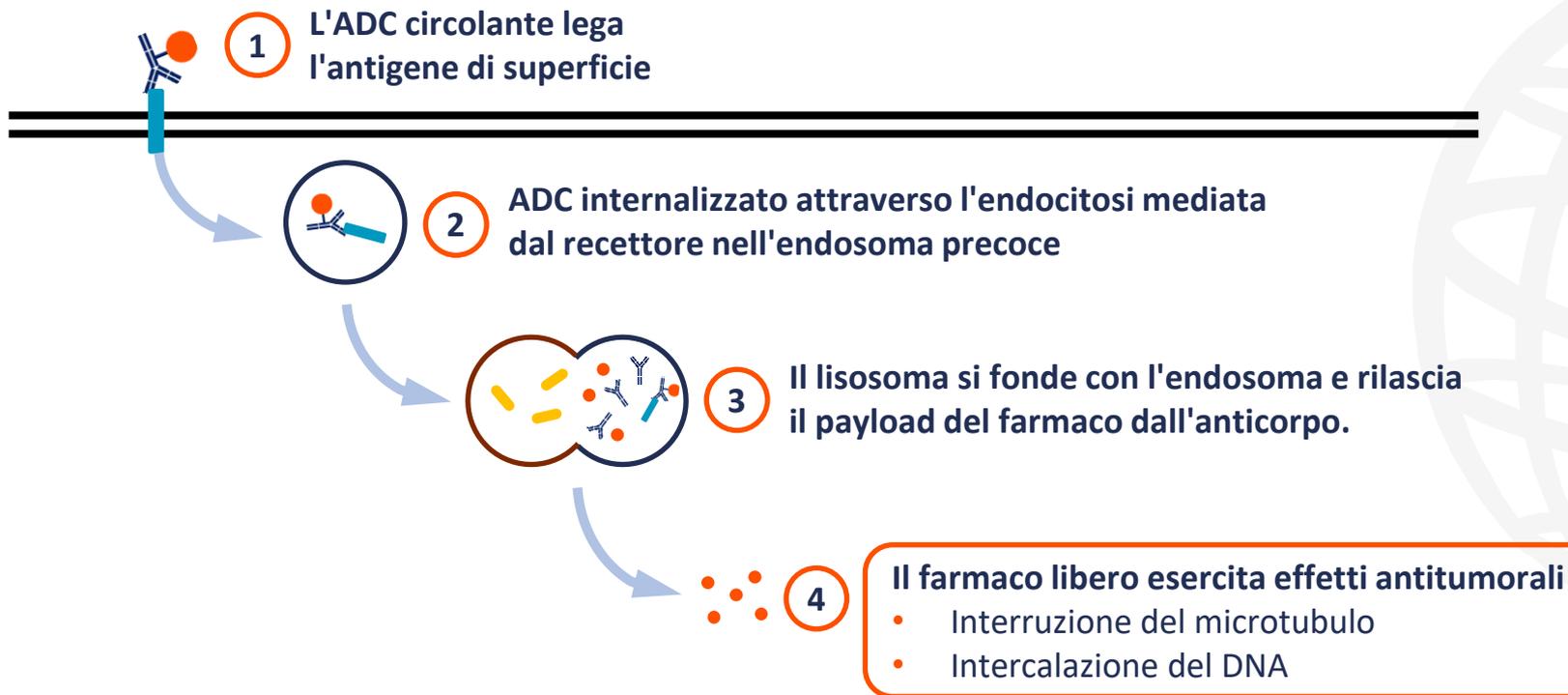
*Quando e dove dovremmo prendere in considerazione gli ADC  
nel percorso di trattamento del mTNBC?*

Dott.ssa Marleen Kok

Istituto olandese dei tumori  
Amsterdam, Paesi Bassi



# Gli ADC rendono possibile il rilascio mirato del payload



# Dati sull'efficacia degli ADC nel mTNBC

Studio	Popolazione di pazienti	Intervento	Risultati
<b>ASCENT<sup>1</sup></b>	mTNBC, recidivante o refrattario a $\geq 2$ precedenti regimi di ChT standard; la precedente terapia doveva includere un taxano (per qualsiasi indicazione)	<b>Sacituzumab govitecan</b> o ChT	<b>PFS prolungato da</b> sacituzumab govitecan (5,6 mesi vs 1,7 mesi [HR 0,41; 95% CI 0,32–0,52; $p < 0,001$ ]) e <b>OS</b> (12,1 mesi vs 6,7 mesi [HR 0,48; 95% CI 0,38–0,59; $p < 0,001$ ]) rispetto alla ChT
<b>Sacituzumab govitecan<sup>2</sup></b> (Studio di Fase I/II)	mTNBC pesantemente pre-trattato refrattario a o recidivante dopo $\geq 1$ terapia standard	Braccio singolo: <b>sacituzumab govitecan</b>	ORR 30%; DOR mediana 8,9 mesi; CBR 46%; PFS mediana 6,0 mesi (95% CI 5.0–7.3); OS mediana 16,6 mesi (95% CI 11.1–20.6)
<b>SGNLVA-002<sup>3</sup></b> (Fase Ib/II)	TNBC metastatico o localmente avanzato, non resecabile, non trattato in precedenza	Braccio singolo: <b>ladiratuzumab vedotin + pembrolizumab</b>	<i>[Studio in corso]</i>
<b>BEGONIA<sup>4</sup></b> (Fase Ib/II)	TNBC localmente avanzato o metastatico, non trattato in precedenza	Durvalumab + <b>trastuzumab deruxtecan</b> o durvalumab + paclitaxel	Durvalumab + trastuzumab deruxtecan: ORR 100%; durvalumab + paclitaxel: ORR 57%, PFS mediana 7,3 mesi (95% CI 5.4–13,8)
<b>DESTINY-Breast04<sup>5</sup></b>	Tumore mammario metastatico HER2 low non resecabile, inclusi 58 pazienti con TNBC	<b>Trastuzumab deruxtecan</b> o PCT	Nel sottogruppo TNBC, trastuzumab deruxtecan <b>ha prolungato la PFS</b> (8,5 mesi vs 2,9 mesi [HR 0,46; 95% CI 0,24–0,89]) e <b>OS</b> (18,2 mesi vs 8,3 mesi [HR 0,48; 95% CI 0,24–0,95]) vs PCT

ADC, coniugato farmaco-anticorpo; BC, tumore mammario; CBR, tasso di beneficio clinico; ChT, chemioterapia; CI, intervallo di confidenza; DOR, durata della risposta; HER2, recettore 2 per il fattore di crescita epiteliale; HR, rapporto di rischio; mTNBC, TNBC metastatico; ORR, tasso di risposta globale; OS, sopravvivenza globale; PCT, scelta della terapia dal parte del medico; PFS, sopravvivenza libera da progressione; TNBC, tumore mammario triplo negativo metastatico.

1. Bardia A, et al. *N Engl J Med.* 2021;384:1529–41; 2. Bardia A, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2141–48; 3. Meisel J, et al. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):TPS1127;

4. Schmid P, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl. 15):1023; 5. Modi S, et al. *N Engl J Med.* 2022;387:9–20.

## *Qual è il ruolo dei PARP-inibitori nel mTNBC?*

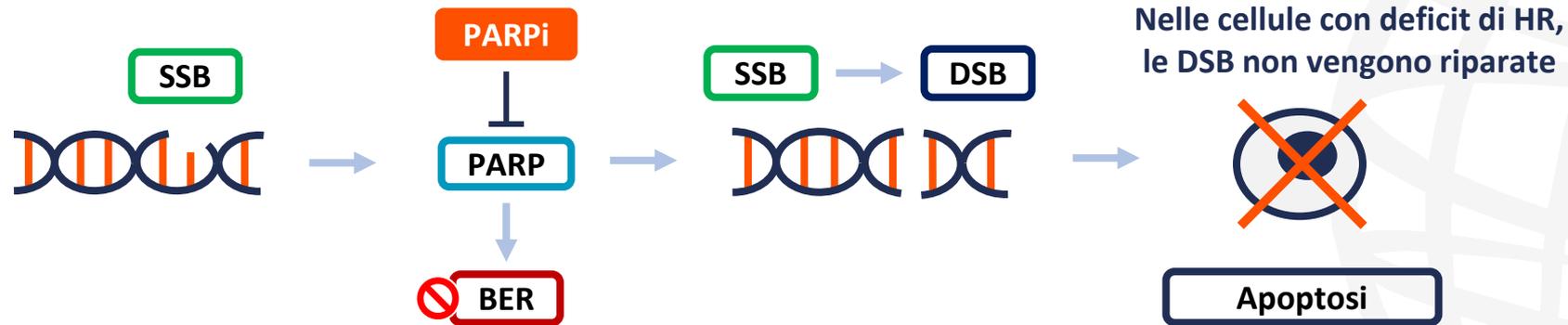
Dott.ssa Marleen Kok

Istituto olandese dei tumori  
Amsterdam, Paesi Bassi



# I PARP-inibitori impediscono la riparazione del DNA per attivare l'apoptosi

Dopo la PARP-inibizione, le DSB che si verificano a causa dell'accumulo di SSB non possono essere riparate in cellule con deficit di HR, con conseguente morte cellulare



- 1 Si verifica l'SSB
- 2 il PARPi previene le BER
- 3 Gli SSB si accumulano, con conseguente DSB
- 4 DSB non riparati, danno origine all'apoptosi

Adattato da Barchiesi, et al. 2021.

# Dati sull'efficacia della terapia PARP in pazienti con TNBC

Studio	Popolazione di pazienti	Intervento	Risultati
<b>OlympiAD<sup>1,2</sup></b>	BC HER2 negativo con <i>gBRCAm</i> ; ≤2 precedenti regimi ChT; il 49,8% e il 49,5% delle pazienti in olaparib vs bracci di confronto, rispettivamente, avevano TNBC	<b>Olaparib</b> o PCT	<b>PFS mediana prolungata</b> con olaparib su PCT (7,0 vs 4,2 mesi [HR 0,58; 95% CI 0,43–0,80; $p < 0,001$ ]) <b>Nessuna differenza significativa nell'OS</b> tra i bracci olaparib e PCT nel sottogruppo TNBC (17,4 vs 14,9 mesi, rispettivamente [HR 0,93; 95% CI 0,62–1,43; $p = \text{NS}$ ]); nel complesso la OS non differiva statisticamente tra i bracci di trattamento <b>QoL mantenuto</b> con olaparib su PCT – tempo prolungato per una riduzione clinicamente significativa in QLQ-C30 (tempo mediano non raggiunto vs 15,3 mesi [HR 0,44; 95% CI 0,25–0,77; $p = 0,004$ ]) con olaparib vs PCT, rispettivamente
<b>EMBRACA<sup>3</sup></b>	BC localmente avanzato o metastatico con <i>gBRCAm</i> ; ≤3 regimi citotossici; il 45,3% e il 41,7% delle pazienti nei bracci di confronto talazoparib vs, rispettivamente, avevano TNBC	<b>Talazoparib</b> o PCT	<b>PFS mediana prolungata</b> con talazoparib su PCT in tutta la popolazione (8,6 vs 5,6 mesi [HR 0,54; 95% CI 0,41–0,71; $p < 0,001$ ]) e nella popolazione TNBC (HR 0,60; 95% CI 0,41–0,87)

BC, tumore alla mammella; ChT, chemioterapia; CI, intervallo di confidenza; *gBRCAm*, mutazione della linea germinale *BRCA*; HER2, recettore 2 per il fattore di crescita epiteliale; HR, rapporto di rischio; NS, non significativo; OS, sopravvivenza complessiva; PARPi, inibitore della poli(ADP-ribosio)polimerasi; PCT, scelta della terapia dal parte del medico; PFS, sopravvivenza libera da progressione; QoL, qualità della vita; TNBC, tumore mammario triplo negativo.

1. Robson M, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:523–33; 2. Robson M, et al. *Ann Oncol.* 2019;30:558–66; 3. Litton J, et al. *N Engl J Med.* 2018;379:753–63.