

**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 T¹

Inibitori CTLA-4

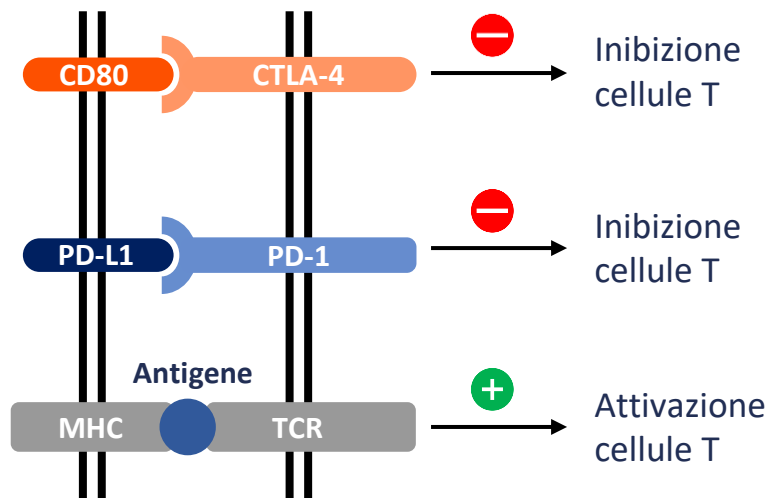
- Ipilimumab
- Tremelimumab

Inibitori PD-1

- Pembrolizumab
- Nivolumab

Inibitori PD-L1

- Atezolizumab
- Durvalumab



Pembrolizumab e **atezolizumab** si sono dimostrati efficaci in studi di Fase III e sono approvati per il trattamento del mTNBC^{2,3}

Adattato da de Mello, et al. 2017.

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
IMpassion130¹	mTNBC non trattato	Atezolizumab + nab-paclitaxel o placebo + nab-paclitaxel	PFS significativamente prolungato 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
IMpassion131²	TNBC localmente avanzato o metastatico Nessuna precedente terapia sistemica e nessuna ChT neo(adiuvante) nei 12 mesi precedenti la randomizzazione	Atezolizumab + paclitaxel o placebo + paclitaxel	Nessun vantaggio significativo in termini di PFS o OS con atezolizumab + paclitaxel vs placebo + paclitaxel
KEYNOTE-355^{3,4}	TNBC metastatico o localmente ricorrente e inoperabile non trattato in precedenza	Pembrolizumab + ChT o placebo + ChT	PFS significativamente prolungata (9,7 mesi vs 5,6 mesi [HR 0,65; 95% CI 0,49–0,86; p=0,0012]), e OS (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.

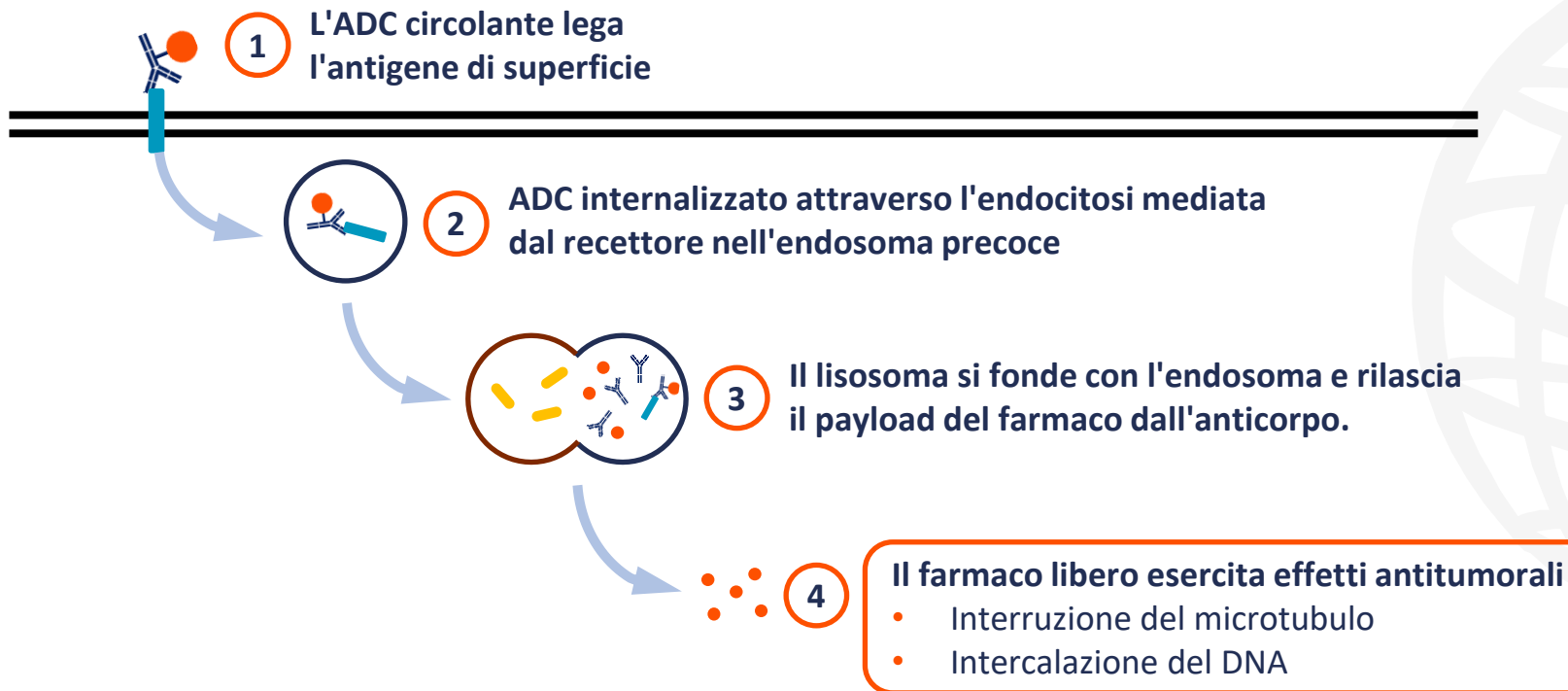
Quando e dove dovremmo prendere in considerazione gli ADC nel percorso di trattamento del mTNBC?

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
ASCENT¹	mTNBC, recidivante o refrattario a ≥ 2 precedenti regimi di ChT standard; la precedente terapia doveva includere un taxano (per qualsiasi indicazione)	Sacituzumab govitecan o ChT	PFS prolungato da sacituzumab govitecan (5,6 mesi vs 1,7 mesi [HR 0,41; 95% CI 0,32–0,52; $p < 0,001$]) e OS (12,1 mesi vs 6,7 mesi [HR 0,48; 95% CI 0,38–0,59; $p < 0,001$]) rispetto alla ChT
Sacituzumab govitecan² (Studio di Fase I/II)	mTNBC pesantemente pre-trattato refrattario a o recidivante dopo ≥ 1 terapia standard	Braccio singolo: sacituzumab govitecan	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)
SGNLVA-002³ (Fase Ib/II)	TNBC metastatico o localmente avanzato, non resecabile, non trattato in precedenza	Braccio singolo: ladiratuzumab vedotin + pembrolizumab	<i>[Studio in corso]</i>
BEGONIA⁴ (Fase Ib/II)	TNBC localmente avanzato o metastatico, non trattato in precedenza	Durvalumab + trastuzumab deruxtecan o durvalumab + paclitaxel	Durvalumab + trastuzumab deruxtecan: ORR 100%; durvalumab + paclitaxel: ORR 57%, PFS mediana 7,3 mesi (95% CI 5.4–13,8)
DESTINY-Breast04⁵	Tumore mammario metastatico HER2 low non resecabile, inclusi 58 pazienti con TNBC	Trastuzumab deruxtecan o PCT	Nel sottogruppo TNBC, trastuzumab deruxtecan ha prolungato la PFS (8,5 mesi vs 2,9 mesi [HR 0,46; 95% CI 0,24–0,89]) e OS (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?

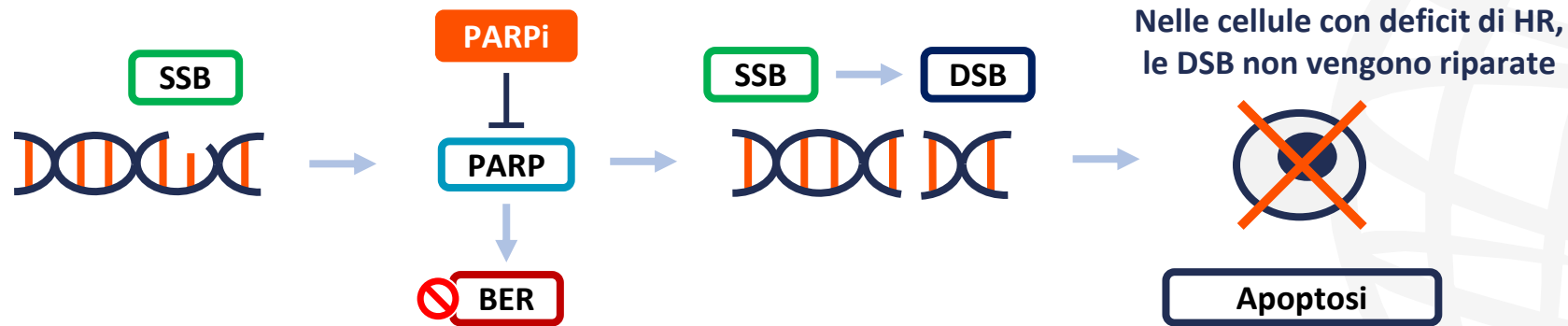
Dott.ssa Marleen Kok

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
OlympiAD^{1,2}	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	Olaparib o PCT	PFS mediana prolungata con olaparib su PCT (7,0 vs 4,2 mesi [HR 0,58; 95% CI 0,43–0,80; $p < 0,001$]) Nessuna differenza significativa nell'OS 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 QoL mantenuto 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
EMBRACA³	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	Talazoparib o PCT	PFS mediana prolungata 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.