

Sich in der neuen Behandlungslandschaft bei mTNBC zurechtfinden: Was sind die wichtigsten Überlegungen für die klinische Praxis von heute?

Rechtliche Hinweise und Haftungsausschluss

- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt*
- *Durch die Erwähnung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Anwendungen oder deren Verwendung bei Aktivitäten von touchIME und USF Health erfolgt keine Billigung dieser Produkte durch touchIME und USF Health und eine solche Billigung wird auch nicht impliziert*
- *USF Health und touchIME lehnen jegliche Verantwortung für Fehler oder Auslassungen ab*

Ein Gespräch zwischen:



Prof. Peter Schmid
Brustkrebszentrum
St. Bartholomew's Hospital
London, Vereinigtes Königreich



Dr. Marleen Kok
Niederländisches
Krebsinstitut
Amsterdam, Niederlande

Wie verändern Checkpoint-Inhibitoren das Behandlungsparadigma bei mTNBC?

Dr. Marleen Kok

Niederländisches Krebsinstitut
Amsterdam, Niederlande



Checkpoint-Inhibitoren blockieren die T-Zellaktivierung¹

CTLA-4-Inhibitoren

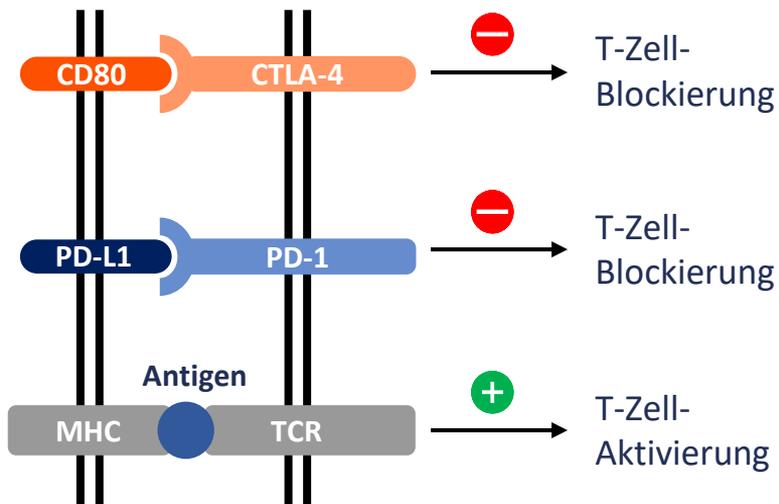
- Ipilimumab
- Tremelimumab

PD-1-Inhibitoren

- Pembrolizumab
- Nivolumab

PD-L1-Inhibitoren

- Atezolizumab
- Durvalumab



Angepasst von de Mello, et al. 2017.

Pembrolizumab und **Atezolizumab** haben sich in Phase-III-Studien als wirksam erwiesen und wurden für die Anwendung bei mTNBC zugelassen^{2,3}

CTLA-4, zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen 4; PD-1, Programmed Cell-Death-Protein-1; PD-L1, Programmed Death-Ligand1; MHC, Haupthistokompatibilitätskomplex; TCR, T-Zellrezeptor; mTNBC, metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom.

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. Cortés J, et al. *Lancet*. 2020;396:1817–28.

Wirksamkeitsdaten für ICI bei mTNBC

Studie	Patientenpopulation	Behandlung	Ergebnisse
IMpassion130¹	Unbehandeltes mTNBC	Atezolizumab + Nab-Paclitaxel oder Placebo + Nab-Paclitaxel	Deutlich verlängertes PFS in der ITT-Population (7,2 vs. 5,5 Monate [HR 0,80; 95 % KI 0,69–0,92; p=0,002]) und PD-L1-positive Untergruppe (7,5 vs. 5,0 Monate [HR 0,62; 95 % KI 0,49–0,78; p<0,001]) mit jeweils Atezolizumab + Nab-Paclitaxel vs. Placebo + Nab-Paclitaxel; keine signifikanten OS-Vorteile
IMpassion131²	Lokal fortgeschrittenes oder mTNBC Keine vorherige systemische Therapie und keine neo(adjuvante) ChT in den 12 Monaten vor der Randomisierung	Atezolizumab + Paclitaxel oder Placebo + Paclitaxel	Kein signifikanter Vorteil bei PFS oder OS mit Atezolizumab + Paclitaxel vs. Placebo + Paclitaxel
KEYNOTE-355^{3,4}	Unbehandeltes lokal rezidivierendes inoperables oder mTNBC	Pembrolizumab + ChT oder Placebo + ChT	Deutlich verlängertes PFS (9,7 Monate vs. 5,6 Monate [HR 0,65; 95 % KI 0,49–0,86; p=0,0012]), und OS (23,0 Monate vs. 16,1 Monate [HR 0,73; 95 % KI 0,55–0,95; p=0,0093]) mit Pembrolizumab + ChT vs. Placebo + ChT bei Patienten mit PD-L1 CPS ≥10 (NS für CPS ≥1 für beide Maßnahmen)

ChT, Chemotherapie; CPS, kombinierter Positivitäts-Score; HR, Hazard Ratio; ICI, Immuncheckpoint-Inhibitor; ITT, Intention-to-Treat; KI, Konfidenzintervall; mTNBC, metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom; NS, nicht signifikant; OS, Gesamtüberleben; PD-L1, Programmed Death-Ligand1; PFS, progressionsfreies Überleben.
 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.

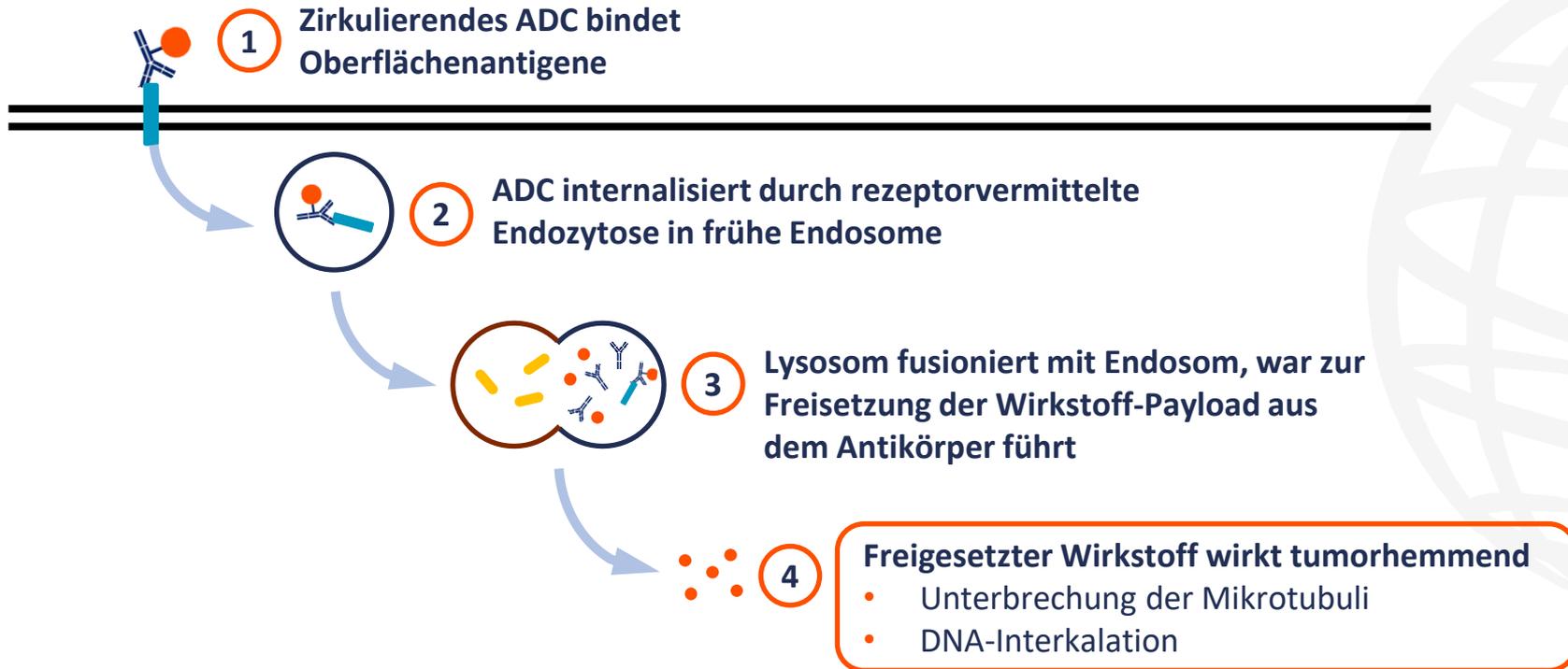
*Wann und wo sollten wir ADC auf dem
mTNBC-Behandlungsweg in Betracht ziehen?*

Dr. Marleen Kok

Niederländisches Krebsinstitut
Amsterdam, Niederlande



ADC ermöglichen eine zielgerichtete Freisetzung der Payload



Wirksamkeitsdaten für ADC bei mTNBC

Studie	Patientenpopulation	Behandlung	Ergebnisse
ASCENT ¹	mTNBC, rezidiert oder refraktär nach ≥2 vorherigen Standard-ChT-Regimes; vorherige Therapie musste ein Taxan enthalten (bei jeder Indikation)	Sacituzumab-Govitecan oder ChT	Sacituzumab-Govitecan verlängertes PFS (5,6 Monate vs. 1,7 Monate [HR 0,41; 95% CI 0,32–0,52; p<0,001]) und OS (12,1 Monate vs. 6,7 Monate [HR 0,48; 95 % KI 0,38–0,59; p<0,001]) im Vergleich zur ChT
Sacituzumab-Govitecan ² (Phase I/II-Studie)	Stark vorbehandeltes mTNBC, refraktär oder rezidivierend nach ≥1 Standardtherapie	Einarmig: Sacituzumab-Govitecan	ORR 30 %; mittlere DOR 8,9 Monate; CBR 46 %; mittleres PFS 6,0 Monate (95 % CI 5,0–7,3); mittlere OS 16,6 Monate (95 % KI 11,1–20,6)
SGNLVA-002 ³ (Phase Ib/II)	Zuvor unbehandeltes, inoperables lokal fortgeschrittenes oder mTNBC	Einarmig: Ladiratumumab-Vedotin + Pembrolizumab	<i>[Laufende Studie]</i>
BEGONIA ⁴ (Phase Ib/II)	Unbehandeltes, lokal fortgeschrittenes oder mTNBC	Durvalumab + Trastuzumab-Deruxtecan oder Durvalumab + Paclitaxel	Durvalumab + Trastuzumab-Deruxtecan: ORR 100 %; Durvalumab + Paclitaxel: ORR 57 %, mittleres PFS 7,3 Monate (95 % KI 5,4–13,8)
DESTINY-Breast04 ⁵	HER2-niedriges, inoperables metastasiertes BC, einschließlich 58 Patientinnen mit TNBC	Trastuzumab-Deruxtecan oder PCT	In der TNBC-Untergruppe, Trastuzumab-Deruxtecan verlängerte PFS (8,5 Monate vs. 2,9 Monate [HR 0,46; 95 % KI 0,24–0,89]) und OS (18,2 Monate vs. 8,3 Monate [HR 0,48; 95 % KI 0,24–0,95]) vs. PCT

ADC, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; BC, Mammakarzinom; CBR, klinische Nutzrate; ChT, Chemotherapie; DOR, Ansprechdauer; KI, Konfidenzintervall; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR, Hazard Ratio; mTNBC, metastasiertes TNBC; ORR, Gesamtansprechrate; OS, Gesamtüberleben; PCT, Therapieauswahl erfolgt durch den Arzt; PFS, progressionsfreies Überleben; TNBC, triple-negatives Mammakarzinom.

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.

Welche Rolle spielen PARP-Inhibitoren bei mTNBC?

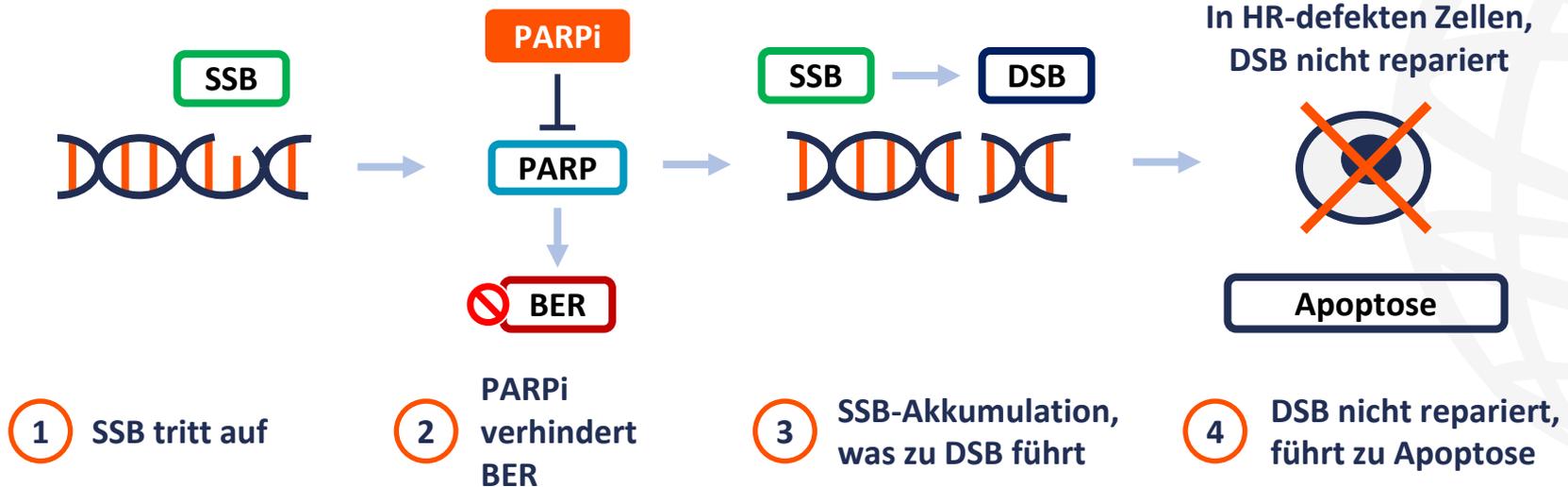
Dr. Marleen Kok

Niederländisches Krebsinstitut
Amsterdam, Niederlande



PARP-Inhibitoren verhindern DNA-Reparatur zur Auslösung von Apoptose

Nach PARP-Inhibition können DSB, die aufgrund der SSB-Akkumulation auftreten, in HR-defekten Zellen nicht repariert werden, was zu Zelltod führt



Angepasst von Barchiesi, et al. 2021.

PARPi-Therapiewirksamkeitsdaten bei Patientinnen mit TNBC

Studie	Patientenpopulation	Behandlung	Ergebnisse
OlympiAD^{1,2}	HER2-negatives BC mit gBRCAm; ≤2 vorheriges ChT-Regime; 49,8 % bzw. 49,5 % der Patientinnen in Olaparib vs. Vergleichsarm hatten TNBC	Olaparib oder PCT	<p>Verlängertes mittleres PFS mit Olaparib über PCT (7,0 vs. 4,2 Monate [HR 0,58; 95 % KI 0,43–0,80; p<0,001])</p> <p>Kein signifikanter Unterschied beim OS zwischen Olaparib- und PCT-Arm in der TNBC-Untergruppe (17,4 vs. 14,9 Monate [HR 0,93; 95 % KI 0,62–1,43; p=NS]); insgesamt unterschied sich das OS statistisch nicht zwischen den Behandlungsarmen</p> <p>Aufrechterhaltung der QoL mit Olaparib über PCT – längere Zeit bis zu einer klinisch signifikanten Abnahme von QLQ-C30 (mittlere Zeit nicht erreicht im Vergleich zu 15,3 Monaten [HR 0,44; 95 % KI 0,25–0,77; p=0,004]) mit Olaparib vs. PCT</p>
EMBRACA³	Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes BC mit gBRCAm; ≤3 zytotoxische Behandlungen; 45,3 % bzw. 41,7 % der Patientinnen bei Talazoparib vs. Vergleichsarmen hatten TNBC	Talazoparib oder PCT	<p>Verlängertes mittleres PFS mit Talazoparib über PCT in der Gesamtpopulation (8,6 vs. 5,6 Monate [HR 0,54; 95 % KI 0,41–0,71; p<0,001]) und in der TNBC-Population (HR 0,60; 95 % KI 0,41–0,87)</p>

BC, Mammakarzinom; ChT, Chemotherapie; gBRCAm, Keimbahn-*BRCA*-Mutation; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; NS, nicht signifikant; OS, Gesamtüberleben; PARPi, Poly(ADP-ribose)-Polymerase-Inhibitor; PCT, Therapieauswahl erfolgt durch den Arzt; PFS, progressionsfreies Überleben; QoL, quality of life; TNBC, triple-negatives Mammakarzinom.

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.