

Aktuelle Therapien des Mammakarzinoms



Landesqualitätskonferenz Mammakarzinom 2022, virtuell, 14.12.2022

Prof. Dr. M. Thill

Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie

Zertifiziertes Brustzentrum (DKG/DGS); Zertifiziertes Gynäkologisches Krebszentrum (DKG)

Zertifizierte Gynäkologische Dysplasieeinheit (DKG); Kooperatives Sarkomzentrum (DKG)

Zertifiziertes Endometriosezentrum (SEF/EEL)

AGAPLESION MARKUS KRANKENHAUS

Frankfurt am Main

 DKG
KREBSGESELLSCHAFT

**Zertifizierte
Gynäkologische
Dysplasie-Einheit**

 DKG
KREBSGESELLSCHAFT

**Zertifiziertes
Gynäkologisches
Krebszentrum**

 DKG
KREBSGESELLSCHAFT

**Zertifiziertes
Brustkrebzentrum**

Interessenskonflikte

	Firma
(1) Advisory Board (persönlich)	Amgen, AstraZeneca, Biom'Up, Clearcut, Clovis, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Gilead Sciences, Grünenthal, GSK, Lilly, MSD, Norgine, Neodynamics, Novartis, Onkowissen, Organon, Pfizer, pfm medical, Pierre-Fabre, Roche, RTI Surgical, Seagen, Sirius Pintuition, Sysmex
(2) Vortragshonorare (persönlich)	Amgen, art tempi, AstraZeneca, Clovis, Celgene, Connect Medica, Daiichi Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Gedeon Richter, Gilead Sciences, GSK, Hexal, I-Med-Institute, Laborarztpraxis Walther, Lilly, MCI, Medscape, Medtronic, MSD, Novartis, Onkowissen, Organon, Pfizer, pfm medical, Roche, RTI Surgical, Seagen, StreamedUp!, Sysmex, Viatrix, Vifor
(3) Manuskriptunterstützung (persönlich)	Amgen, Clearcut, Clovis, pfm medical, Organon, Roche, Servier
(4) Trial funding (institutionell)	Endomag, Exact Sciences
(5) Industrie-Studienhonorare (institutionell)	AstraZeneca, Biom'Up, Celgene, Clearcut, Neodynamics, Novartis, pfm medical, RTI Surgical

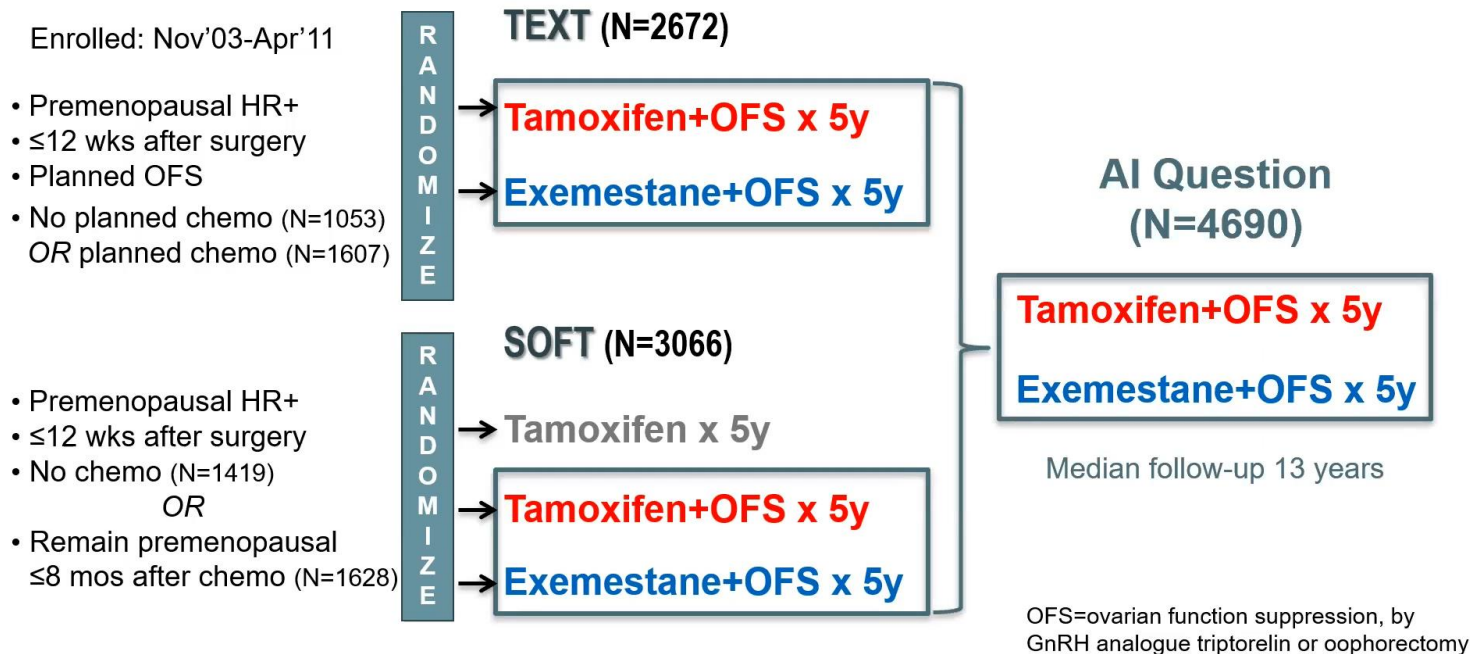
Frühes Mammakarzinom

ET, prämenopausal

TEXT und SOFT – 13-Jahre Follow-Up

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 7-10, 2021

TEXT and SOFT Designs



This presentation is the intellectual property of the IBCSG. Contact mregan@jimmy.harvard.edu for permission to reprint and/or distribute.

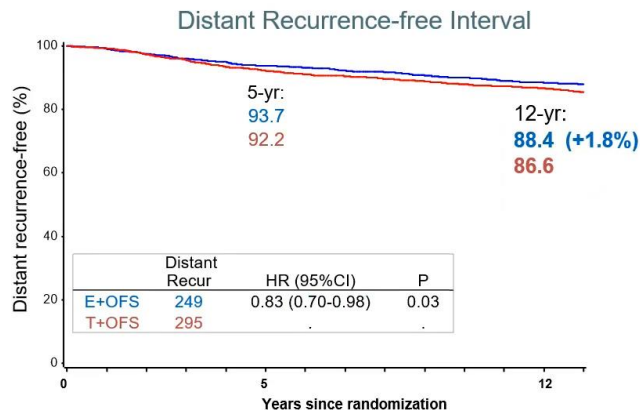


TEXT und SOFT – 13-Jahre Follow-Up

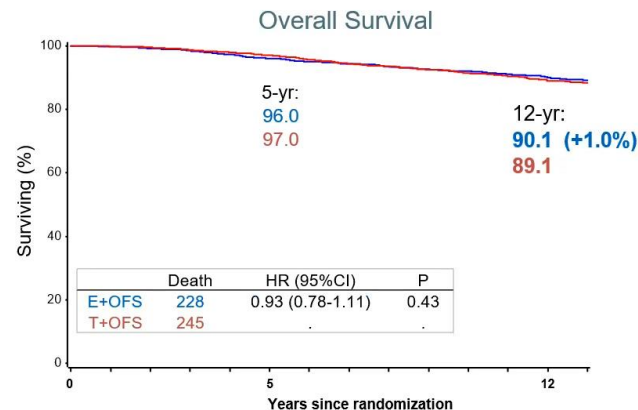
San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 7-10, 2021

AI Question: SOFT+TEXT Overall Populations

42% LN+; 13 years median follow-up



	0-5 years		>5 years	
	Recur	HR (95% CI)	Recur	HR (95% CI)
E+OFS:	139	0.78 (0.63-0.98)	110	0.90 (0.70-1.17)
T+OFS:	175		120	
At risk:	4690 pts	21535 pyfu	3947 pts	26891 pyfu



	0-5 years		>5 years	
	Deaths	HR (95% CI)	Deaths	HR (95% CI)
E+OFS:	91	1.34 (0.98-1.84)	137	0.77 (0.62-0.97)
T+OFS:	68		177	
At risk:	4690 pts	22467 pyfu	4283 pts	30294 pyfu

E+OFS vs T+OFS: absolute reduction in distant recurrence, 1.8% at 12 years

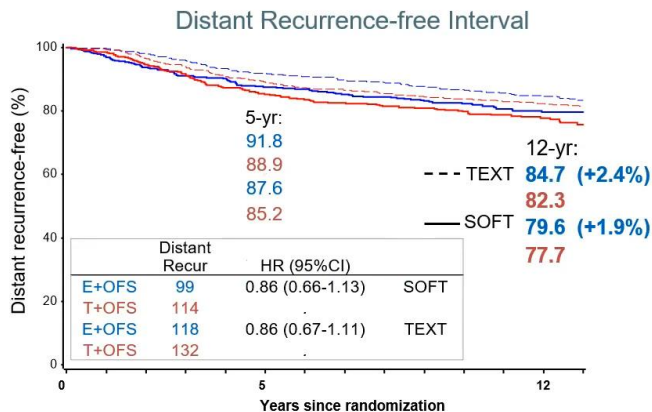
absolute reduction in death, 1.0% at 12 years

TEXT und SOFT – 13-Jahre Follow-Up

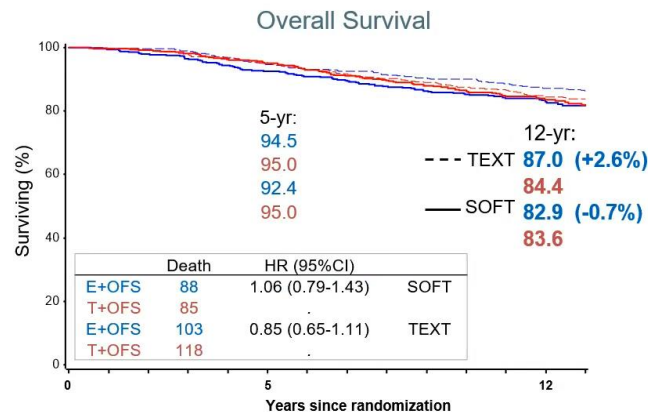
San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 7-10, 2021

SOFT+TEXT Chemotherapy Cohorts

57% & 66% LN+; 13 years median follow-up



		0-5 years		>5 years	
		Recur	HR (95% CI)	Recur	HR (95% CI)
SOFT	E+OFS:	65	0.85 (0.61-1.19)	34	0.88 (0.56-1.41)
	T+OFS:	76		38	
TEXT	E+OFS:	62	0.73 (0.52-1.01)	56	1.10 (0.75-1.61)
	T+OFS:	83		49	
At risk:		2694 pts	12086 pyfu	2166 pts	14702 pyfu



		0-5 years		>5 years	
		Deaths	HR (95% CI)	Deaths	HR (95% CI)
SOFT	E+OFS:	40	1.57 (0.96-2.57)	48	0.84 (0.57-1.22)
	T+OFS:	26		59	
TEXT	E+OFS:	42	1.10 (0.71-1.70)	61	0.74 (0.53-1.03)
	T+OFS:	38		80	
At risk:		2694 pts	12774 pyfu	2395 pts	16928 pyfu

E+OFS vs T+OFS: reductions in distant recurrence 1.9% SOFT and 2.4% TEXT at 12 years overall survival, -0.7% SOFT and +2.6% TEXT at 12 years

ASTRRA Studie – Phase 3, HR+, prämenopausal ≤45 Jahre, Tamoxifen +/- 2 Jahre Goserelin nach CTx, N=1.282, FU 8 J

ASTRRA study design

Inclusion criteria

- Premenopausal women
- Age ≤ 45 years
- ER+ stage I–III primary breast cancer
- Had been treated with definitive surgery and **chemotherapy**
- WHO performance status of 0–2

Ovarian function evaluation

R (1:1)
n = 1282

n = 635

**Tamoxifen 20 mg/d (5 yrs)+
Goserelin 3.6 mg/28d (2 yrs)**

n = 647

Tamoxifen 20 mg/d (5 yrs)

Ovarian function evaluation

- Serum FSH level ≥ 30 mIU/mL, menstruation
 - Evaluated every 6 months for 2 years
- Amenorrhea for 2 years
 - Permanent menopause group
Excluded from the survival analysis

Endpoints

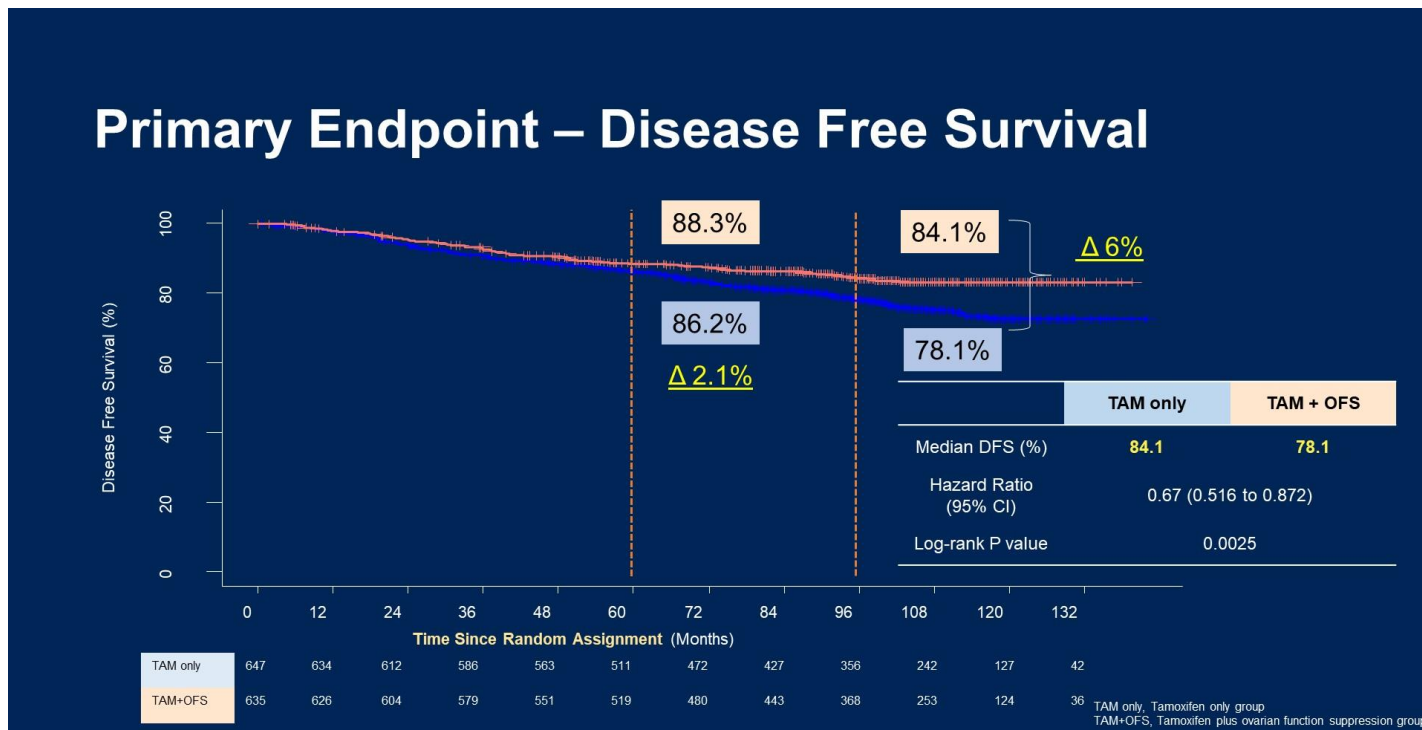
- Primary: Disease Free Survival (DFS)
- Secondary: Overall survival (OS)

Kim HA and Noh WC et al, JCO 2019



ASTRRA Studie – Phase 3, HR+, prämenopausal ≤45 Jahre, Tamoxifen +/- 2 Jahre Goserelin nach CTx, N=1.282, FU 8 J

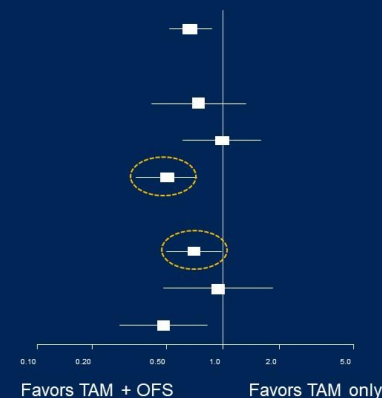
Primary Endpoint – Disease Free Survival



ASTRRA Studie – Phase 3, HR+, prämenopausal ≤45 Jahre, Tamoxifen +/- 2 Jahre Goserelin nach CTx, N=1.282, FU 8 J

Survival outcomes – Subgroup analysis

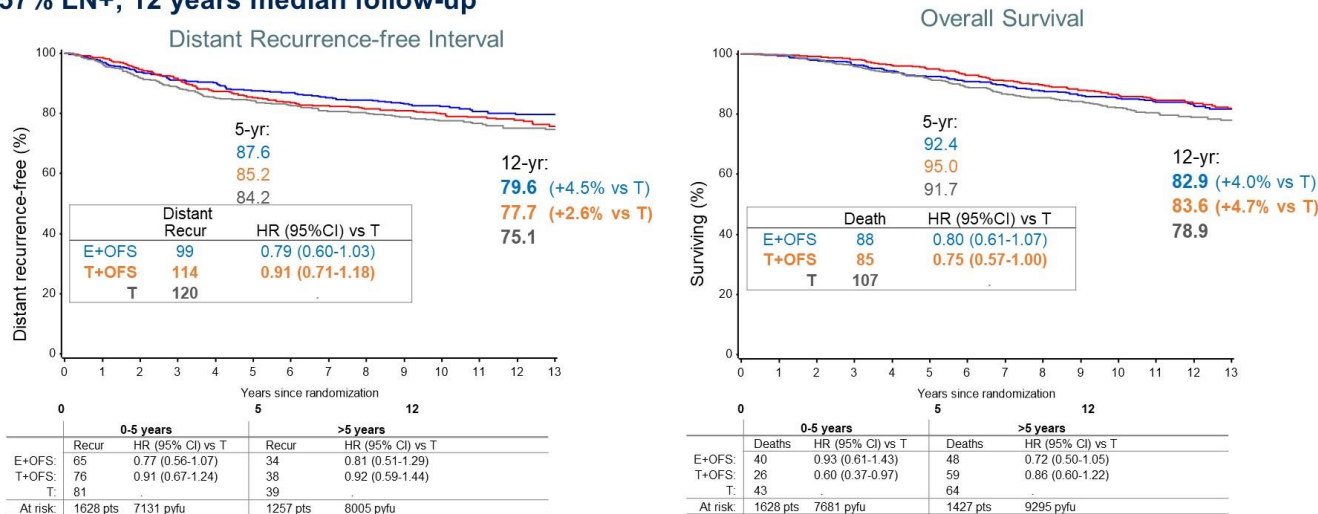
	No. of events/ No. of patients		8-year DFS		HR (95%CI)
	TAM + OFS	TAM only	TAM + OFS	TAM only	
Overall	93/635	139/647	85.4	80.2	0.67 (0.51 to 0.87)
Age at enrollment, years					
< 35	21/89	24/83	78.2	72.8	0.74 (0.41 to 1.33)
35–39	31/173	37/194	81.2	83.2	0.99 (0.62 to 1.60)
40–45	41/373	78/370	89.1	80.1	0.50 (0.34 to 0.73)
HER2 status					
Negative	58/390	82/386	85.2	80.9	0.70 (0.50 to 0.98)
Positive	16/84	18/92	82	81.6	0.95 (0.48 to 1.86)
Unknown	19/161	39/169	87.8	77.8	0.48 (0.28 to 0.83)



ASTRRA Studie – Phase 3, HR+, prämenopausal ≤45 Jahre, Tamoxifen +/- 2 Jahre Goserelin nach CTx, N=1.282, FU 8 J

SOFT Prior Chemotherapy Cohort

57% LN+; 12 years median follow-up



**T+OFS vs T: absolute reduction in distant recurrence, 2.6% at 12 years
reduction in death persists, absolute reduction 4.7% at 12 years**

E+OFS vs T: reductions of 4.5% and 4.0%, at 12 years

Regan et al, SABCS, 2021

pyfu=person-years follow-up



Adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen (Jahr 1–5)

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2022.2D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<ul style="list-style-type: none"> ■ Niedriges Rezidivrisiko: <ul style="list-style-type: none"> ■ Tamoxifen für 5 Jahre 	1a	A	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ Erhöhtes Rezidivrisiko: <ul style="list-style-type: none"> ■ OFS 2-5 Jahre* + Tamoxifen für 5 Jahre ■ OFS# + AI für 5 Jahre 	1a	A	++
<ul style="list-style-type: none"> ■ GnRHa Monotherapie (Bei relevanten Kontraindikationen für Tam, gegenüber keiner Therapie) 	1a	B	+

OFS: Ovarialfunktions-Suppression;

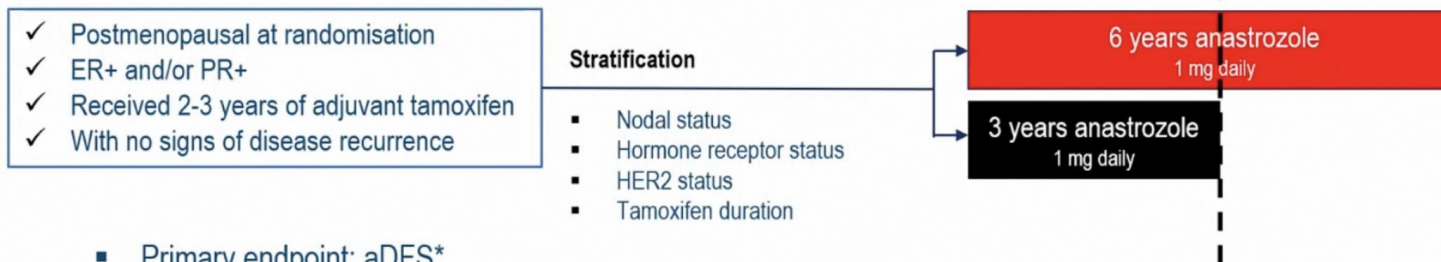
* Behandlung nur solange sie tolerabel ist und die Pat. eindeutig prämenopausal ist
Bei Z.n. Chemotherapie bei Wiedereintritt der Ovarialfunktion innerhalb von 24 Monaten
Die Applikation einer Chemotherapie war in den Studien ein Surrogatmarker für hohes Rezidivrisiko

AI NUR in Kombination mit OFS bei prämenopausalen Patientinnen

ET, postmenopausal

DATA Studie – EAT mit Anastrozol (3 vs. 6 J.) nach 2-3 Jahren Tamoxifen - Studiendesign

DATA study design

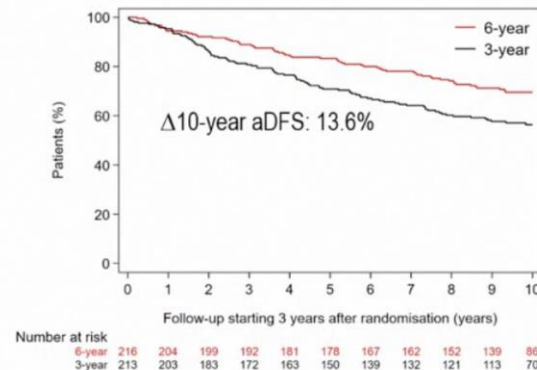


- Primary endpoint: aDFS*
- Secondary endpoint: aOS
- We aimed to detect an increase in 3-year adapted disease-free survival (aDFS) from 90% to 94%, i.e. a hazard ratio (HR) of 0.60 and a significance level of 0.05, power of >80%
- Median adapted follow-up of 10.1 years ($P_5 = 8.6$, $P_{95} = 11.5$ years)

DATA Studie – EAT mit Anastrozol (3 vs. 6 J.) nach 2-3 Jahren Tamoxifen – aDFS Subgruppen

aDFS in subgroups of patients

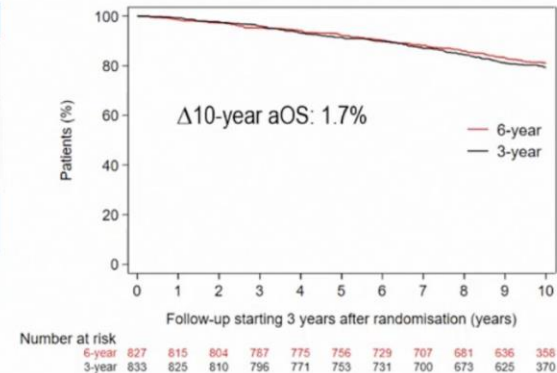
	N = 1660	aDFS				P
		10-yr aDFS		Δ	HR (95% CI)	
		6-year	3-year			
% of patients						
All patients	100%	69.1%	66.0%	3.1%	0.86 (0.72-1.01)	0.073
ER+ and PR+	76%	70.8%	64.4%	6.4%	0.77 (0.63-0.93)	0.008
ER+ and PR+, pN+	51%	68.7%	60.7%	8.0%	0.74 (0.59-0.93)	0.011
ER+ and PR+, pN+, ≥2 cm	26%	70.0%	56.4%	13.6%	0.64 (0.47-0.88)	0.005



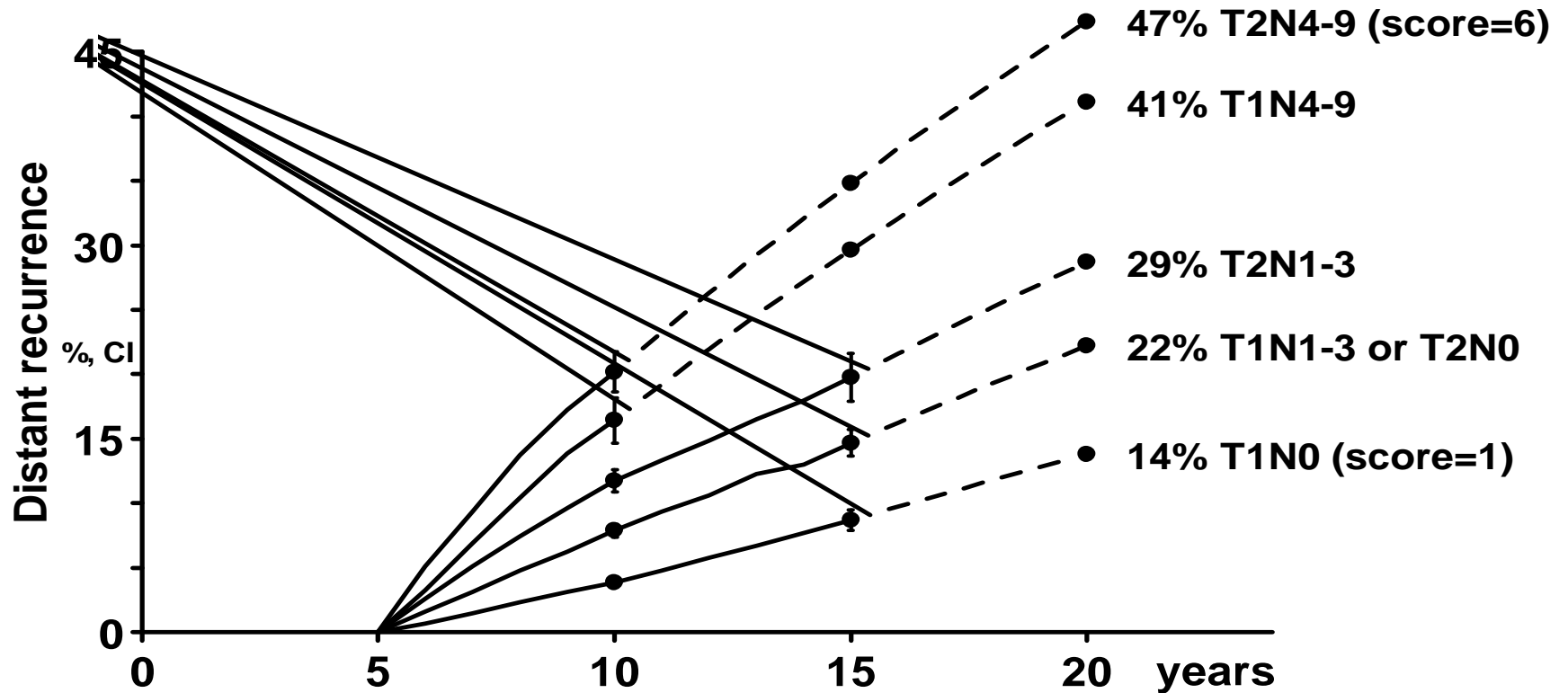
DATA Studie – EAT mit Anastrozol (3 vs. 6 J.) nach 2-3 Jahren Tamoxifen – aOS

aOS in all patients

	N = 1660	10-yr aOS		Δ	HR (95% CI)	P
		6-year	3-year			
% of patients						
All patients	100%	80.9%	79.2%	1.7%	0.93 (0.75-1.16)	0.53

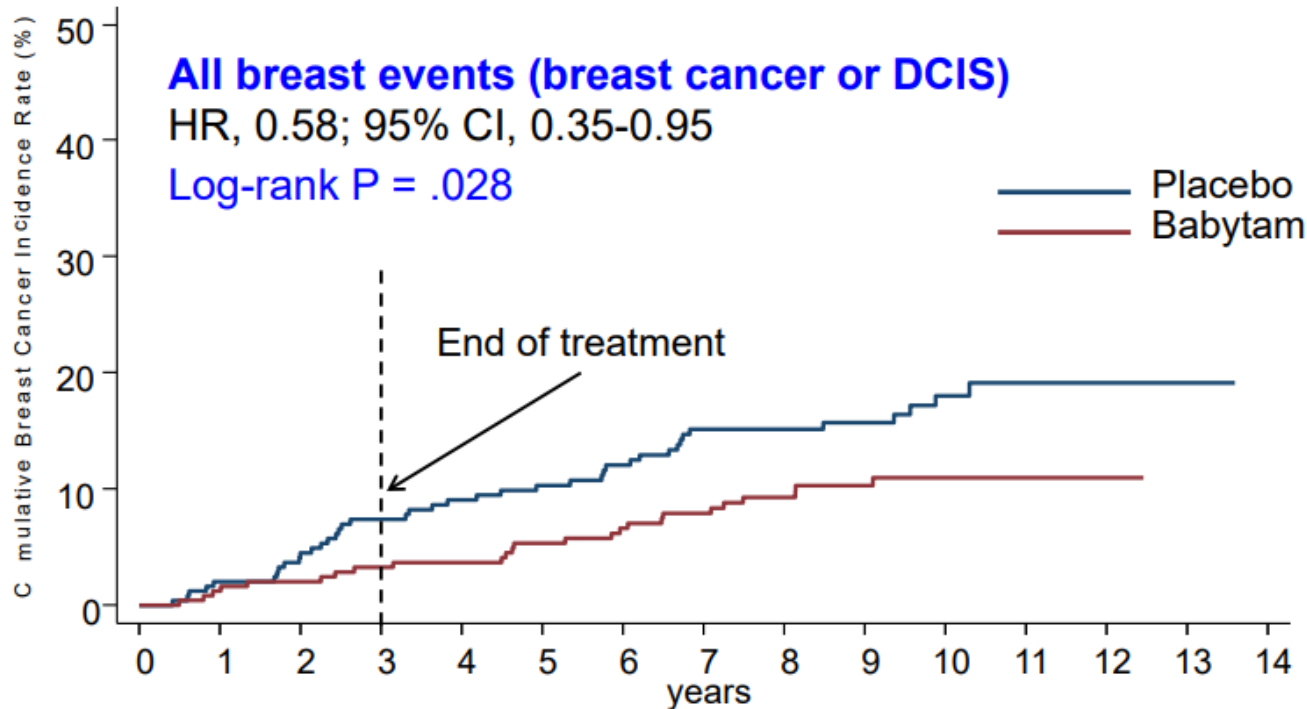


Rezidivrisiko nach 5-jähriger endokriner Therapie adjustiert an Tumorgroße und Nodalstatus



5 mg Tamoxifen bei DCIS/LCIS/ADH ausreichend!

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 6-10, 2022



Number at risk

Placebo	247 (5)	240 (6)	233 (7)	224 (4)	218 (3)	213 (4)	202 (7)	190 (0)	170 (1)	134 (3)	92 (1)	51 (0)	12 (0)	2 (0)	0
Tamoxifen	253 (3)	245 (2)	241 (3)	236 (1)	232 (4)	227 (3)	218 (3)	210 (3)	179 (2)	141 (1)	102 (0)	46 (0)	10 (0)	0 (0)	0

This presentation is the intellectual property of the author. Contact him at andrea.decensi@galliera.it for permission to reprint and/or distribute



Endokrin basierte Therapie

monarchE – Phase III, HR+/HER2-, high risk eBC, Abemaciclib + ET vs. ET, N=5.637

HR+, HER2-, high risk early breast cancer

High risk defined as

- ≥ 4 positive axillary lymph nodes (ALN) or
- 1–3 ALN and at least 1 of the below
 - Tumour size ≥ 5 cm
 - Histologic grade 3
 - Centrally tested Ki67 $\geq 20\%$

Stratified for

- Prior Chemotherapy
- Menopausal status
- Region

N=5637^a

R

1:1

**Abemaciclib (150 mg twice daily for up to 2 years^b)
+ Standard of Care Endocrine Therapy
(5 to 10 years as clinically indicated)**

**Standard of Care Endocrine Therapy^b
(5 to 10 years as clinically indicated)**

Endocrine therapy of physician's choice

Other criteria

- Women or men
- Pre-/ postmenopausal
- With or without prior adjuvant/neoadjuvant Chemotherapy
- No distant metastases

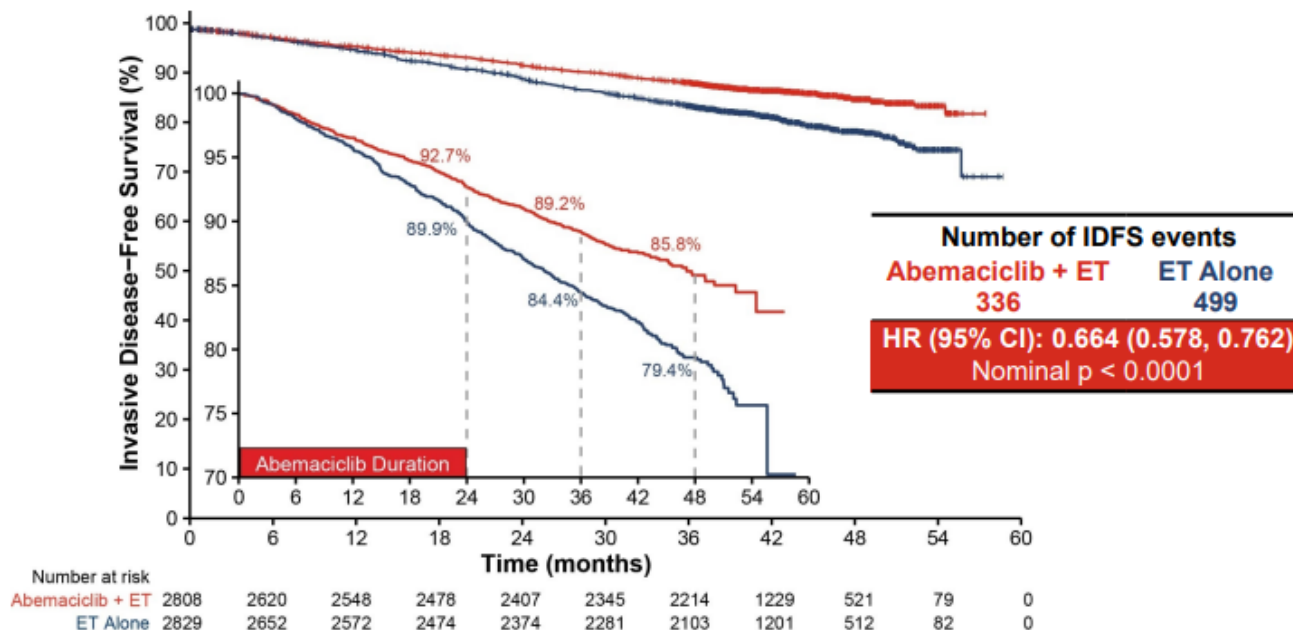
Primary objective: Invasive disease-free survival (STEEP criteria)

Key Secondary Objectives: Distant relapse-free survival, Overall survival, Safety, Patient reported outcomes, and Pharmacokinetics

^aRecruitment from July 2017 to August 2019; ^bTreatment period=first 2 years on study treatment after randomization



IDFS Benefit in ITT Persists Beyond Completion of Abemaciclib

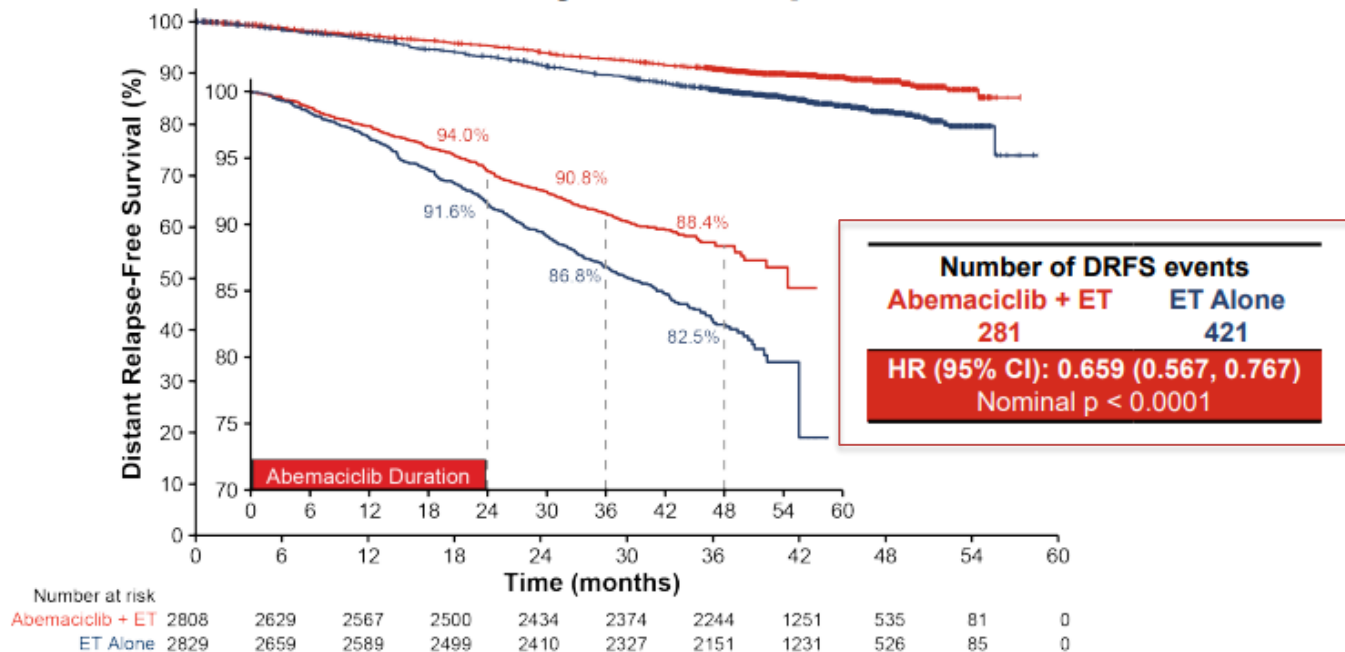


33.6% reduction in the risk of developing an IDFS event with an increase in absolute benefit in IDFS 4-year rates (6.4%) compared to 2- and 3-year IDFS rates (2.8% and 4.8% respectively)

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact them at stephen.johnston@rmh.nhs.uk for permission to reprint and/or distribute.



DRFS Benefit in ITT Persists Beyond Completion of Abemaciclib



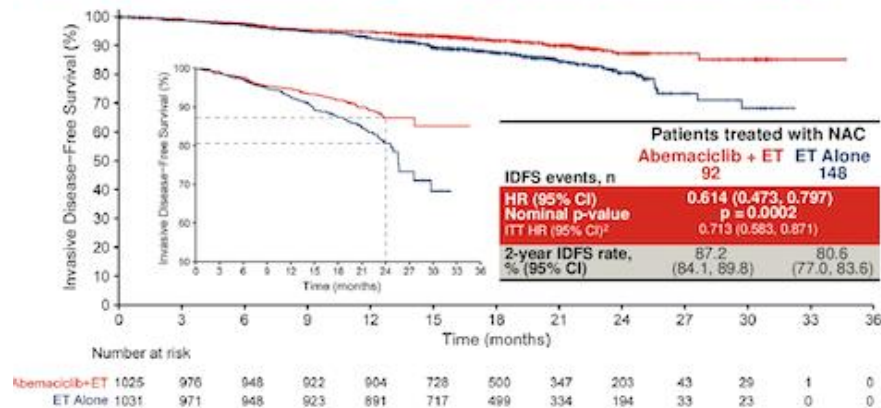
34.1% reduction in the risk of developing a DRFS event with an increase in absolute benefit in DRFS 4-year rates (5.9%), compared to 2- and 3-year rates (2.5% and 4.1%, respectively)

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact them at stephen.johnston@rmh.nhs.uk for permission to reprint and/or distribute.



monarchE-Studie – Effektivitätsdaten nach NACT (N=1.025)

IDFS IN PATIENTS WHO RECEIVED NAC

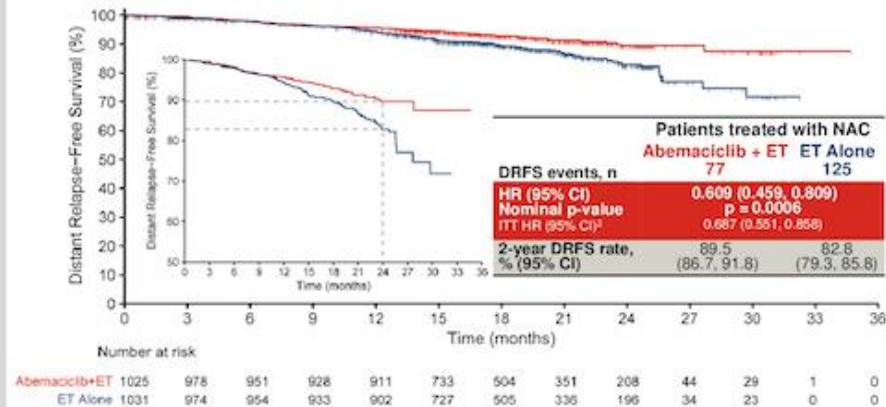


Clinically meaningful improvement in IDFS – 38.6% reduction in the risk of developing an IDFS event

Two-year IDFS rates were 87.2% in the abemaciclib + ET arm and 80.6% in the ET arm – 6.6% difference

[†]Rastogi P. et al. SABCS 2020; presentation number GS1-01

DRFS IN PATIENTS WHO RECEIVED NAC



Clinically meaningful benefit in DRFS – 39.1% reduction in the risk of developing distant metastases

Two-year DRFS rates were 89.5% in the abemaciclib + ET arm and 82.8% in ET arm – 6.7% difference

[†]Rastogi P. et al. SABCS 2020; presentation number GS1-01

IDFS +6,6%, HR 0.614

DRFS +6,7%, HR 0.609



Abemaciclib, eBC, Zulassungstext

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brustkrebs im frühen Stadium

Abemaciclib ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

Dauer der Behandlung

Brustkrebs im frühen Stadium

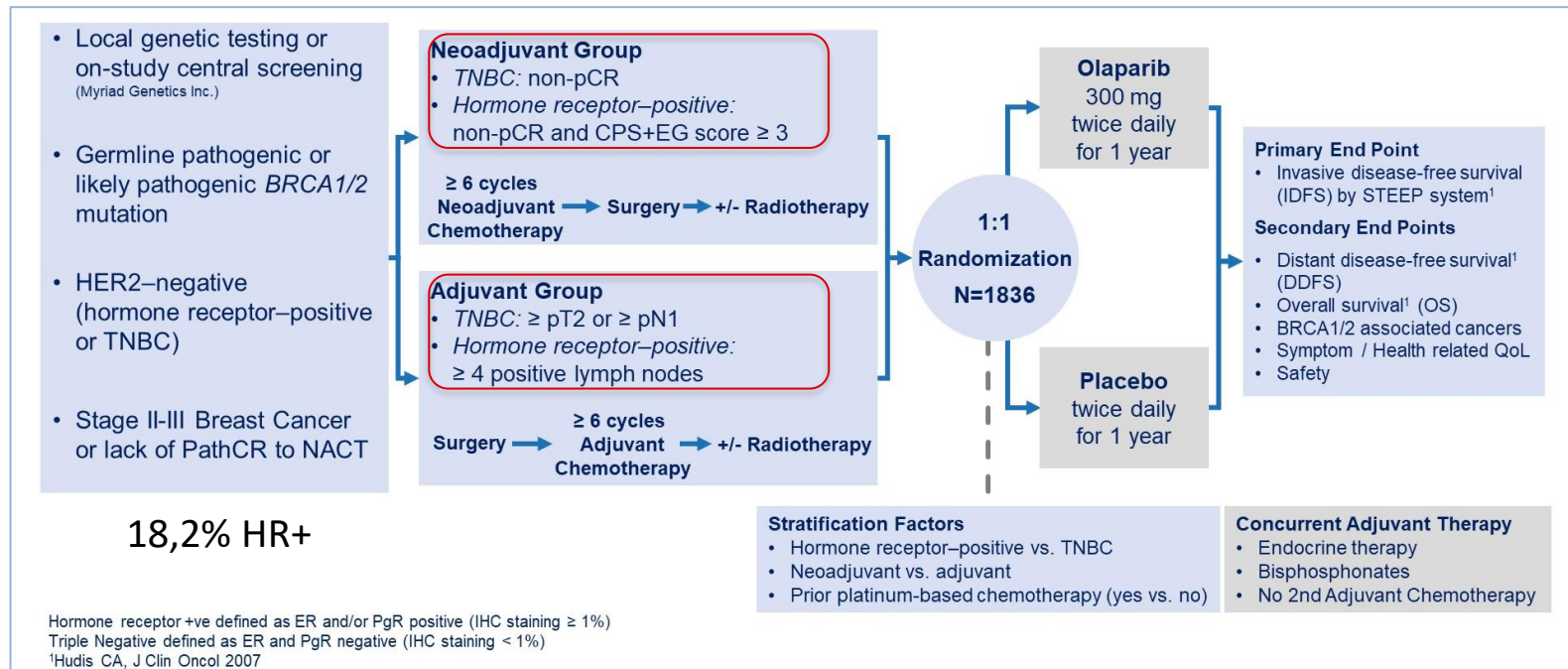
Die Einnahme von Abemaciclib sollte ohne Unterbrechung für 2 Jahre erfolgen oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität.

nirt: entweder ≥ 4 pALN (positive axilläre Lymphknoten) oder 1–3 pALN und mindestens eins der folgenden Kriterien: Tumorgöße ≥ 5 cm oder histologischer Grad 3.



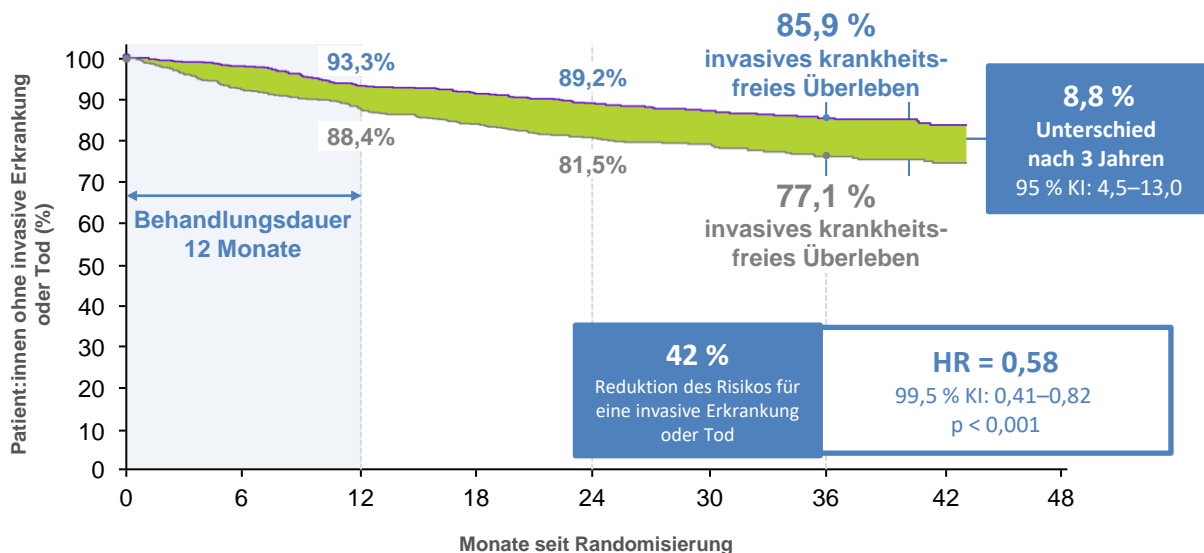
gBRCA1/2m

OlympiA – Phase 3, *gBRCA1/2mt*, TNBC/HR+, non-pCR o. TNBC \geq pT2 o. \geq pN1, HR+ \geq 4 pos. LK, Olaparib nach CTx, N=1.836



OlympiA – Verbesserung des invasiven Rezidivrisikos oder Tod um 42%

iDFS in der Gesamtpopulation^{1,*}



Lynparza® zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des primären Endpunktes „**invasives krankheitsfreies Überleben**“ (iDFS) gegenüber Placebo **um absolut 8,8 % innerhalb von 3 Jahren** (HR=0,58; 99,5 % KI:0,41-0,82; p<0.001).

Anzahl Pat. unter Risiko:

Lynparza	921	820	737	607	477	361	276	183
Placebo	915	807	732	585	452	353	256	173

* Basierend auf einer vorab spezifizierten Interimsanalyse mit einem medianen Follow-up von 2,5 Jahren.¹

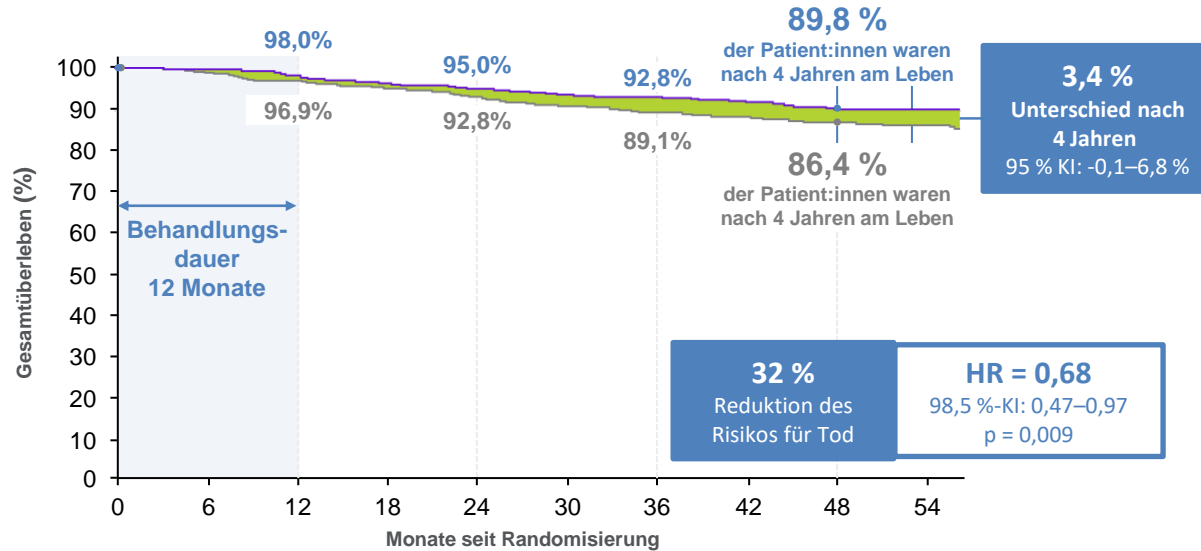
1. Tutt ANJ et al. N Engl J Med 2021; 384(25): 2394–2405. (inkl. ergänzendem Anhang).

© M. Thill



OlympiA – Verbesserung des Gesamtüberlebens um 32%

OS in der Gesamtpopulation (bei 10 % Datenreife)^{1,*}



Lynparza® zeigte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame **Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS)** gegenüber Placebo **um absolut 3,4 %** innerhalb von 4 Jahren (89,8 % vs. 86,4 %).; HR = 0,68 ; 98,5 % KI: 0,47-0,97 ; p=0,009).¹

Anzahl Pat. unter Risiko:

Lynparza	921	862	844	809	773	672	560	437	335	228
Placebo	915	868	843	808	752	647	530	423	333	218

* Die OS-Ergebnisse stammen vom Datenschnittpunkt 2, einer vordefinierten Interimsanalyse mit einem medianen Follow-up von 3,5 Jahren in der Gesamtpopulation.¹

1. Tutt ANJ et al. Pre-specified event driven analysis of overall survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. Mündliche Präsentation. Präsentiert auf der virtuellen Plenarsitzung des ESMO 2022, 16.–18. März 2022. © M. Thill

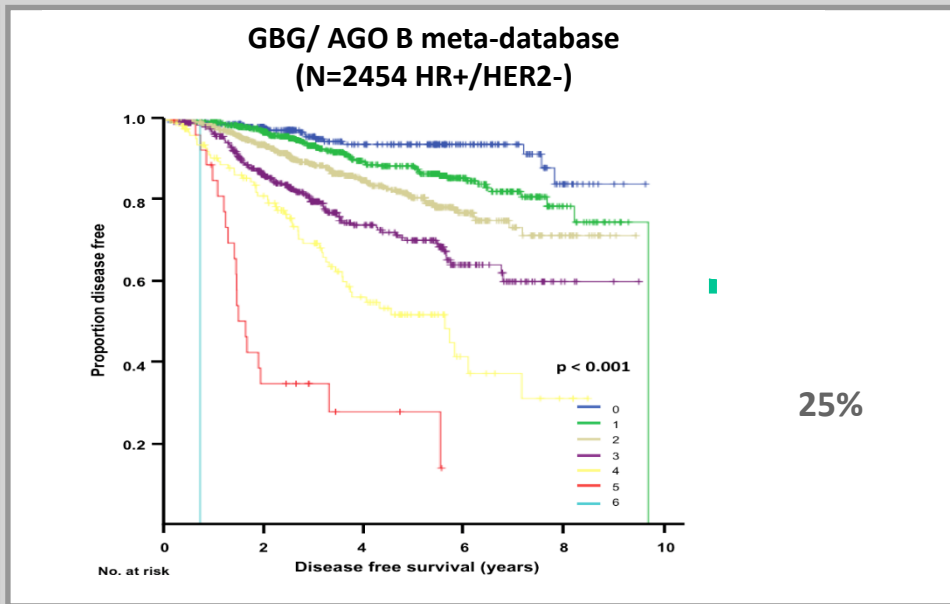


Wie berechnet man den CPS+EG Score ?

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Point assignment for CPS+EG score			
Clinical Stage			
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi	
IIA	0	T0N1; T1N1; T2N0	
IIB	1	T2N1; T3N0	
IIIA	1	T0-2N2	
IIIB	2	T4N0-2	
IIIC	2	Any T N3	
Pathologic Stage			
0	0	T0/isN0	
I	0	T1N0; T0N1mi, T1N1mi	
IIA	1	T0N1; T1N1; T2N0	
IIB	1	T2N1; T3N0	
IIIA	1	T0-2 N2	
IIIB	1	T4 N0-N2	
IIIC	2	Any T N3	
Tumor Biologic Factors			
ER negative	1		
Nuclear grade 3	1		



CPS+EG Score Calculator

THE UNIVERSITY OF TEXAS
MDAnderson
Cancer Center

MyChart REQUEST AN APPOINTMENT DONATE TODAY

LOCATIONS CAREERS CONTACT US OUR DOCTORS LANGUAGES Search

PATIENTS & FAMILY PREVENTION & SCREENING DONORS & VOLUNTEERS FOR PHYSICIANS RESEARCH EDUCATION & TRAINING

Neoadjuvant Therapy Outcomes Calculator

This software calculates the anticipated 5-year distant metastasis-free survival and disease-specific survival for breast cancer patients following treatment with neoadjuvant chemotherapy. The scoring systems provide a novel means for evaluating prognosis in these patients by incorporating the pretreatment clinical stage and post-treatment pathologic stage (CPS score) as well as estrogen receptor status and tumor grade (CSP+EG score). Please note that this calculator is not applicable for patients presenting with distant metastatic (M1) disease or for patients who go on to develop M1 disease.

Clinical Stage

[Clinical Staging for Breast Cancer](#)

TNM Stage

Pathologic Stage

[Pathologic Staging for Breast Cancer](#)

TNM Stage

Estrogen Receptor Status

Nuclear Grade

Clinical-Pathologic Scoring System		
Total Score:		
5-year Distant Metastasis Free Survival:		95% CI:
5-year Disease Specific Survival:		95% CI:
Clinical-Pathologic Scoring System incorporating estrogen receptor status and nuclear grade		
Total Score:		
5-year Distant Metastasis Free Survival:		95% CI:
5-year Disease Specific Survival:		95% CI:



Adjuvante endokrin-basierte Therapie mit CDK4/6 Inhibitoren und PARP Inhibitoren

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2022.2D

Oxford		
LoE	GR	AGO

Bei erhöhtem Rückfallrisiko und Patientinnencharakteristika analog zu den Studien

▪ Abemaciclib für 2 Jahre*	1b	B	+
▪ Olaparib für 1 Jahr bei <i>gBRCA1/2</i> Mutation**	1b	B	++
▪ Palbociclib für 1-2 Jahre	1b	B	-

* entsprechend der MonarchE-Studie

** entsprechend der OlympiA-Studie

Postneoadjuvante Therapie HR+ / HER2-

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2022.2D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO

HR positiv (pCR und non-pCR)

▪ Endokrine Therapie nach Menopausenstatus (s. Kap. 10)	1a	A	++
▪ Abemaciclib für 2 Jahre + endokrine Therapie bei hohem Rezidivrisiko ¹	1b	B	+
▪ Palbociclib für 1-2 Jahre + endokrine Therapie	1b	B	-
▪ Olaparib für 1 Jahr + endokrine Therapie (gBRCA1/2 ^{MUT} , bei non-pCR und CPS-EG Score ≥ 3) ²	1b	B	++
▪ Capecitabin (bei non-pCR)	3b	C	+/-

¹ entsprechend Einschlußkriterien der monarchE-Studie

² entsprechend Einschlußkriterien der OlympiA-Studie

Postneoadjuvante Therapie triple-negativ

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2022.2D

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
<u>pCR</u>			
▪ Fortführung Pembrolizumab, wenn neoadj. begonnen (q3w für 9 Kurse)	1b	B	+
<u>Non-pCR</u>			
▪ Capecitabin (q3w bis zu 8 Kurse)*	1a	A	+
▪ Olaparib (<i>gBRCAm^{MUT}</i>) ¹	1b	B	++
▪ Fortführung Pembrolizumab, wenn neoadj. begonnen (q3w für 9 Kurse)	1b	B	++

¹ entsprechend Einschlußkriterien der OlympiA-Studie

* Studienlage ohne platinbasierte Vortherapie

Olaparib, eBC, Zulassungstext

Mammakarzinom

Lynparza wird angewendet als:

- Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-*BRCA1/2*-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Adjuvante Behandlung von Keimbahn-*BRCA*-mutiertem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko:

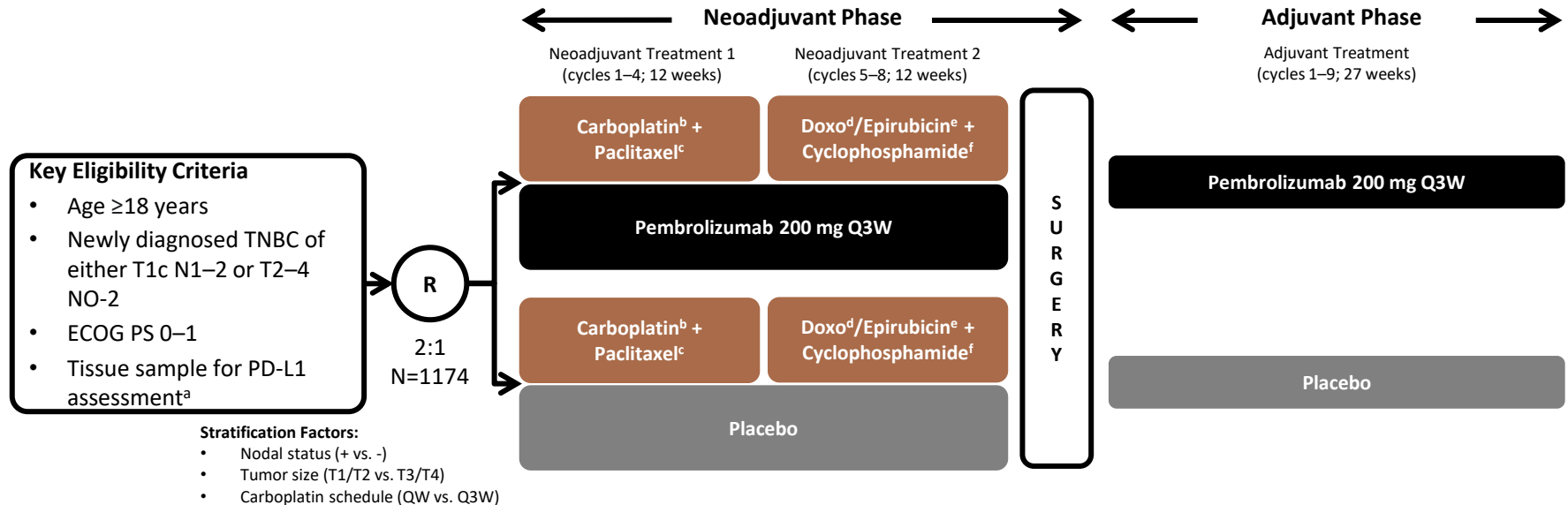
Es wird empfohlen, dass die Patienten bis zu einem Jahr lang behandelt werden oder bis zum Nachweis eines Rezidivs oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt.

- Patienten, die zuvor eine **neoadjuvante** Chemotherapie erhalten hatten: Patienten mit entweder **triple-negativem** Mammakarzinom (*triple negative breast cancer*, TNBC) oder **Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom** mussten zum Zeitpunkt der Operation ein invasives Residualkarzinom in der Brust und/oder in den resektierten Lymphknoten haben (***non-pathologic complete response***). Darüber hinaus mussten **Hormonrezeptor-positive** Patienten einen **CPS&EG-Score ≥ 3** aufweisen basierend auf dem klinischen Stadium vor der Behandlung und dem pathologischen Stadium nach der Behandlung (*clinical and pathologic stage*, CPS), dem Östrogenrezeptor(ER)-Status und dem histologischen Grad, siehe Tabelle 9 auf Seite 16.

- Patienten, die zuvor eine **adjuvante** Chemotherapie erhalten hatten: Patienten mit **triple-negativem** Mammakarzinom (TNBC) mussten eine **nodal-positive Erkrankung** oder eine **nodal-negative Erkrankung** mit einem **Primärtumor ≥ 2 cm** gehabt haben; **HR-positive**, **HER2-negative** Patienten mussten zuvor **≥ 4 pathologisch bestätigte positive Lymphknoten** haben.

Neoadjuvante Therapie ICI

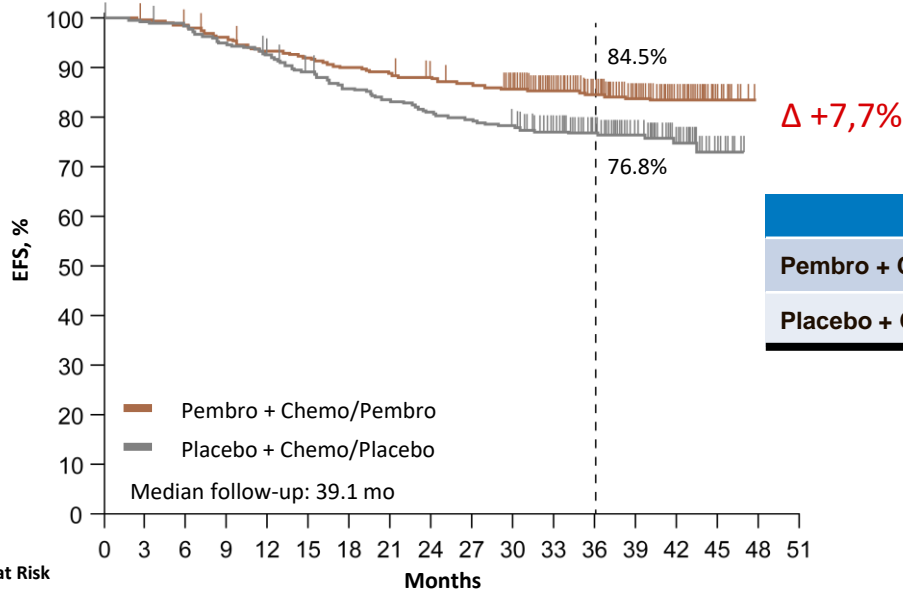
KEYNOTE-522 – Study Design (NCT03036488)



- **Neoadjuvant phase:** starts from the first neoadjuvant treatment and ends after definitive surgery (post treatment included)
- **Adjuvant phase:** starts from the first adjuvant treatment and includes radiation therapy as indicated (post treatment included)

^aMust consist of at least 2 separate tumor cores from the primary tumor; ^bCarboplatin dose was AUC 5 Q3W or AUC 1.5 QW; ^cPaclitaxel dose was 80 mg/m² QW; ^dDoxorubicin dose was 60 mg/m² Q3W; ^eEpirubicin dose was 90 mg/m² Q3W; ^fCyclophosphamide dose was 600 mg/m² Q3W.

KEYNOTE-522 – Ereignisfreies Überleben zu IA4

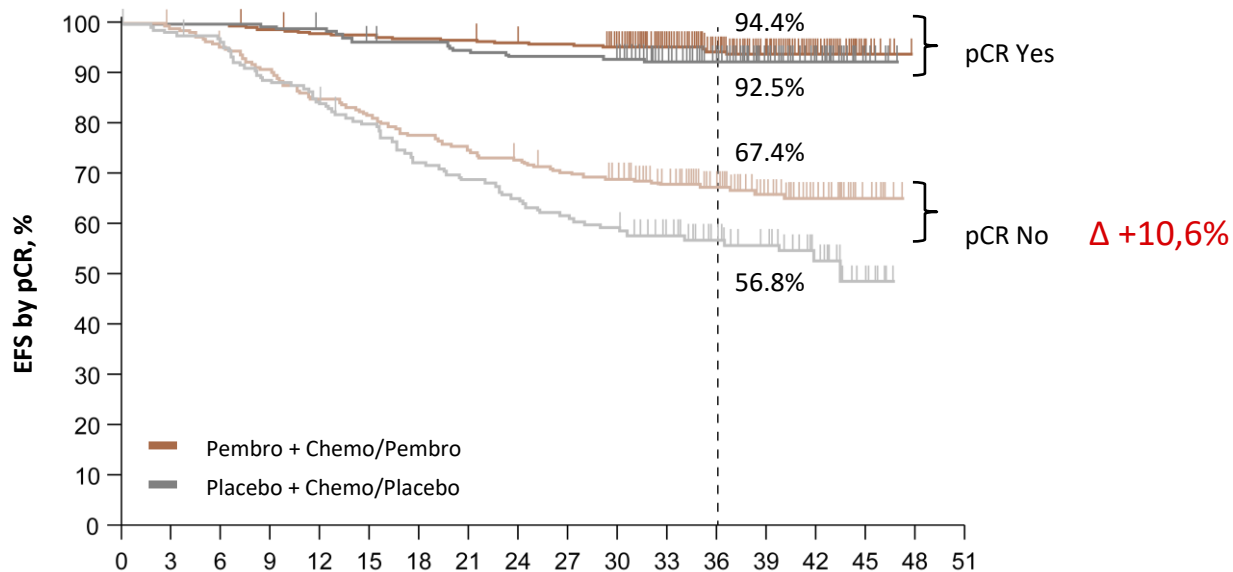


	Events	HR (95% CI)	p-value
Pembro + Chemo/Pembro	15.7%	0.63 (0.48–0.82)	0.00031
Placebo + Chemo/Placebo	23.8%		

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Pembro + Chemo/Pembro	784	781	769	751	728	718	702	692	681	671	652	551	433	303	165	28	0	0
Placebo + Chemo/Placebo	390	386	382	368	358	342	328	319	310	304	297	250	195	140	83	17	0	0

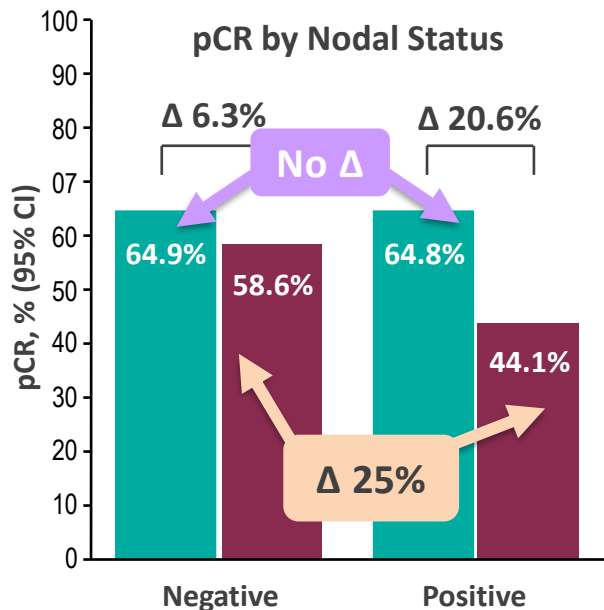


KEYNOTE-522 – Ereignisfreies Überleben nach pCR (ypT0/pTis ypN0)

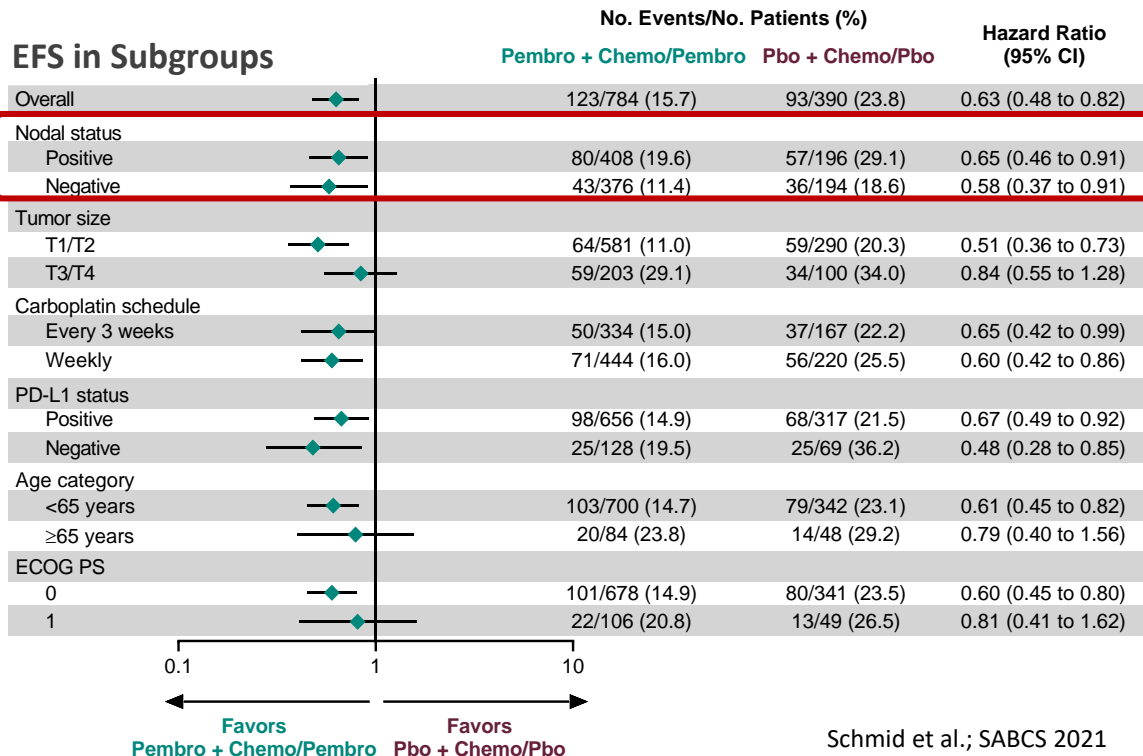


KEYNOTE-522 – Phase III, NACT, Pembrolizumab + CTx vs. CTx

N0 and N+ patients have similar pCR when treated with CIT



N0 and N+ patients have similar EFS Benefit when treated with CIT



Schmid et al.; SABCS 2021



KEYNOTE-522 – Summary of First EFS Events by RCB Category

Event	RCB-0		RCB-1		RCB-2		RCB-3	
	Pembro N=497	Pbo N=219	Pembro N=69	Pbo N=45	Pembro N=145	Pbo N=79	Pembro N=40	Pbo N=26
Any EFS event	5.2%	7.3%	17.4%	20.0%	25.5%	44.3%	72.5%	69.2%
Secondary primary malignancy	0.2%	0	1.4%	2.2%	1.4%	3.8%	2.5%	0
PD precluded definitive surgery	0	0	1.4%	2.2%	1.4%	5.1%	10.0%	7.7%
Local recurrence	0.6%	1.4%	4.3%	6.7%	6.9%	8.9%	25.0%	7.7%
Distant recurrence	3.2%	5.5%	8.7%	8.9%	15.2%	22.8%	35.0%	53.8%
Death	1.2%	0.5%	1.4%	0%	0.7%	3.8%	0	0

The treatment regimen in each arm included chemo. Among all patients (n=1174), 54 patients (4.6%) had missing RCB categorical data: 33 (4.2%) in the Pembro + chemo group and 21 (5.4%) in the Pbo + chemo group. Data cutoff date: March 23, 2021.



Postneoadjuvante Therapie triple-negativ

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2022.2D

Oxford
LoE GR AGO

pCR

- | | | | |
|--|----|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Fortführung Pembrolizumab, wenn neoadj. begonnen (q3w für 9 Kurse) | 1b | B | + |
|--|----|---|---|

Non-pCR

- | | | | |
|--|----|---|----|
| <ul style="list-style-type: none"> Capecitabin (q3w bis zu 8 Kurse)* | 1a | A | + |
| <ul style="list-style-type: none"> Olaparib (<i>gBRCAm^{MUT}</i>)¹ | 1b | B | ++ |
| <ul style="list-style-type: none"> Fortführung Pembrolizumab, wenn neoadj. begonnen (q3w für 9 Kurse) | 1b | B | ++ |

¹ entsprechend Einschlußkriterien der OlympiA-Studie

* Studienlage ohne platinbasierte Vortherapie

Pembrolizumab, eBC, Zulassungstext

Triple-negatives Mammakarzinom (*triple-negative breast cancer*, TNBC)

KEYTRUDA ist in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

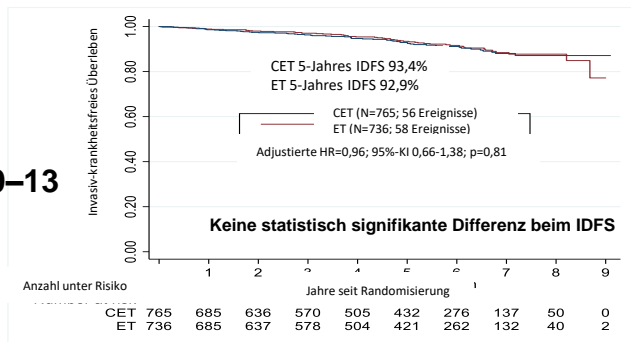
oder frühes TNBC mit hohem Rezidivrisiko (Tumorgöße > 1 cm, aber ≤ 2 cm im Durchmesser mit Lymphknotenbeteiligung oder Tumorgöße > 2 cm im Durchmesser unabhängig von der Lymphknotenbeteiligung), ungeachtet der PD-L1-Tumorexpression.

Endokrine Induktion

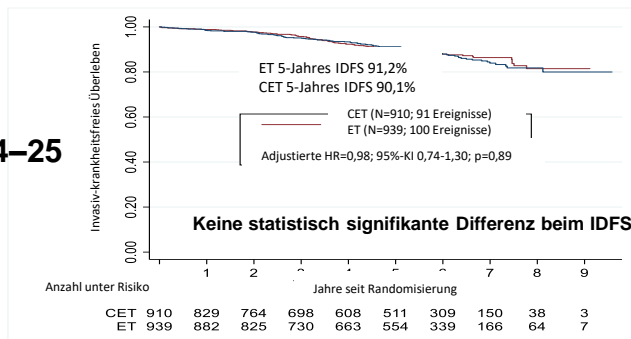
IDFS stratifiziert nach Recurrence Score® Ergebnis und Menopausenstatus

Postmenopausal

RS® 0–13

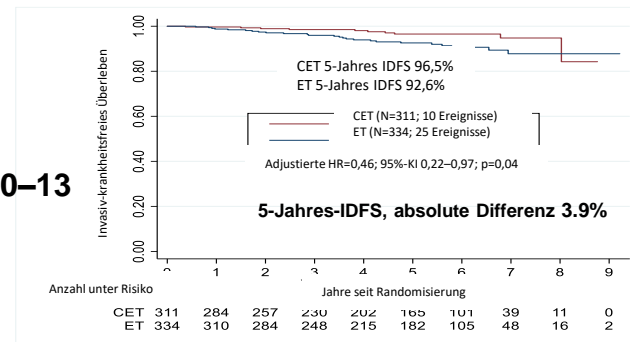


RS® 14–25

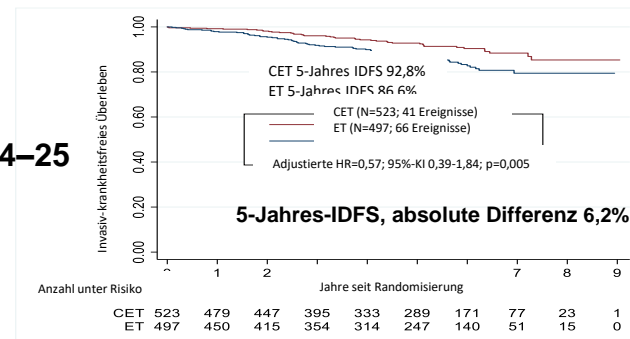


Prämenopausal

RS® 0–13



RS® 14–25



Diese Präsentation ist das geistige Eigentum des Autors/Referenten. Kontaktieren Sie ihn unter kkalins@emory.edu für die Genehmigung zum Nachdruck und/oder zur Weitergabe.



ADAPT HR+/HER2-, high risk Luminal eBC (0-3 LK), RS <26, dynamisches Ki-67, N=2990

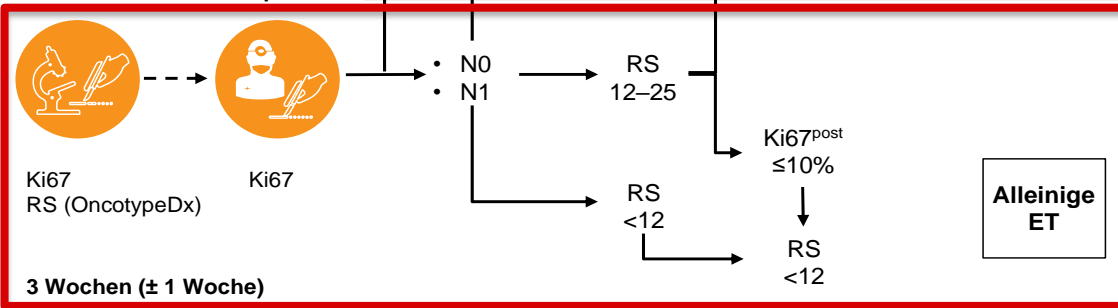
- Patientinnen ≥ 18 Jahre mit einem ER- und/oder PR- positiven ($\geq 1\%$)/HER2-negativen, unilateralen EBC
- cT1-4c, cN0-3
- **Kandidatinnen für eine adjuvante Chemotherapie gemäß konventionellen Kriterien:**
- cT2 oder G3
- oder Ki67 $\geq 15\%$
- oder cN+

Hochrisiko ohne dynamischen Test:

- c/p N2-3
- G3 mit Ki67 >40% und Tumorgroße >1 cm
- RS>25

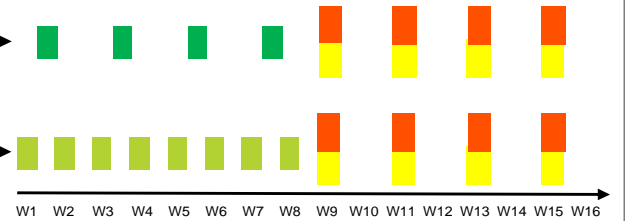
Einschätzung der Prognose
Biopsie

Einschätzung der Wirksamkeit
OP oder Biopsie



Kurze, präoperative Standard-ET
(Tamoxifen oder Aromatase-Inhibitor)

- Hochrisiko
- Mittleres Risiko
- Niedriges Risiko



pCR

- Epirubicin 90 mg/m²
- Cyclophosphamid 600 mg/m²
- Paclitaxel 175 mg/m²
- Nab-Paclitaxel 125 mg/m²

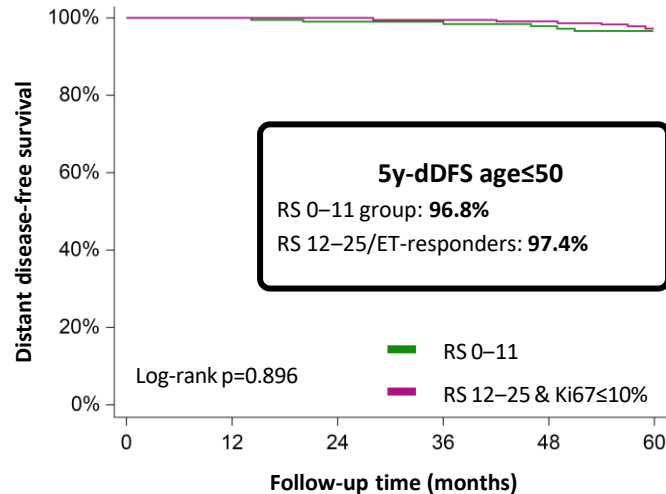
Alleinige ET

EBC: Mammakarzinom im Frühstadium (early breast cancer), ER: Östrogenrezeptor (estrogen receptor), PR: Progesteronrezeptor.

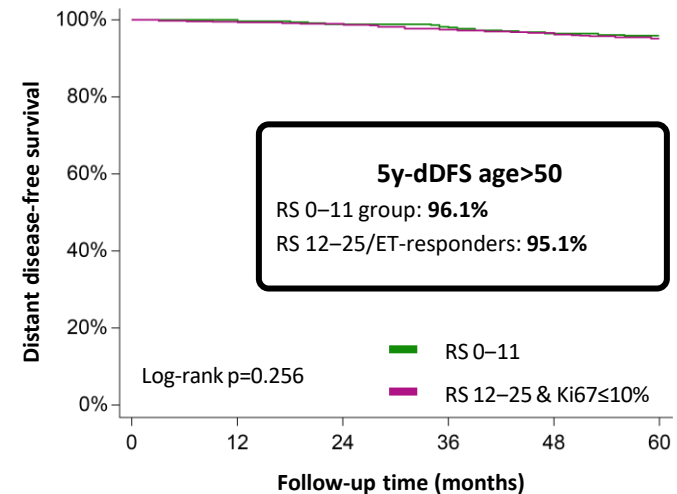
ADAPT HR+/HER2-, high risk Luminal eBC (0-3 LK), RS <26, dynamisches Ki-67, N=2990

dDFS je Studienarm nach Alter

dDFS in age ≤50 years



dDFS in age >50 years



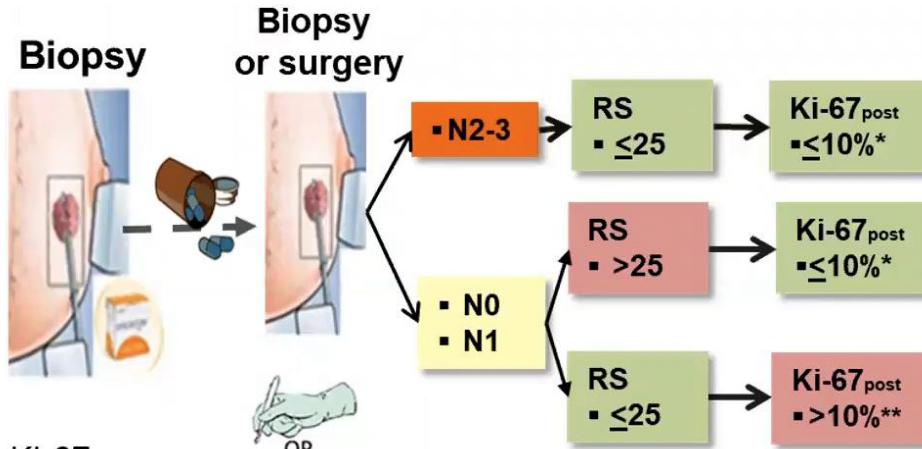
No. at risk		Follow-up time (months)					
		0	12	24	36	48	60
RS 0-11	260	233	196	185	171	116	
RS 12-25 & Ki67≤10%	330	309	275	251	237	172	

No. at risk		Follow-up time (months)					
		0	12	24	36	48	60
RS 0-11	605	566	516	481	442	323	
RS 12-25 & Ki67≤10%	1084	989	867	789	724	517	



ADAPTcycle Studie – Ribociclib + AI vs. CTx

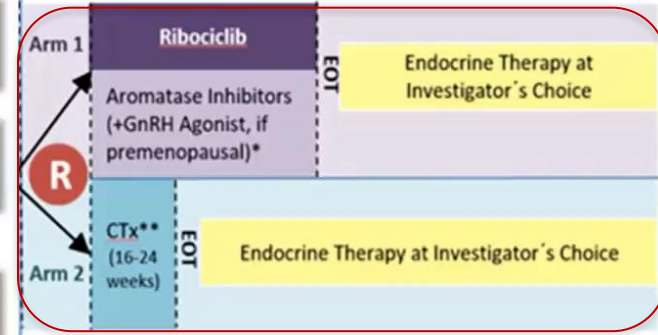
Candidates for (neo)adjuvant chemotherapy



Ki-67
RS (OncotypeDx) Ki-67
3 weeks (+/- 1 week)

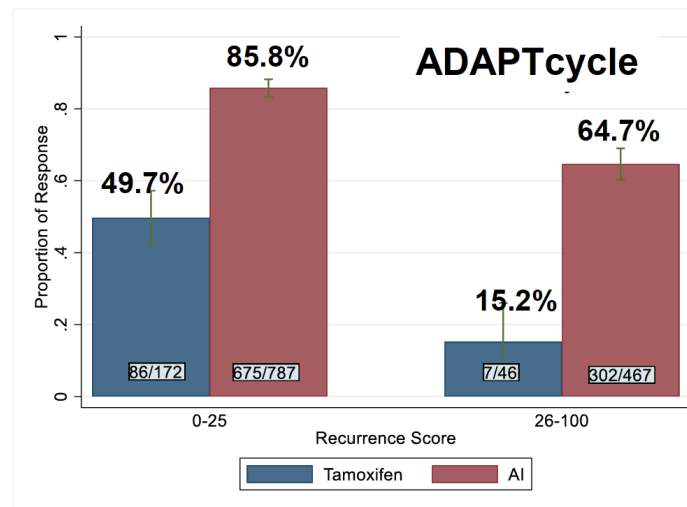
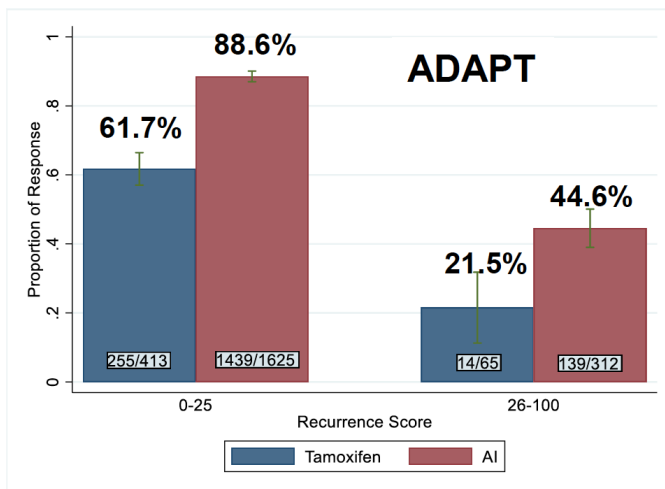
Short preoperative standard endocrine therapy (tamoxifen or aromatase inhibitor)

- High risk
- Intermediate risk
- Low risk



ADAPT/ADAPTCycle – präoperative endokrine Induktion

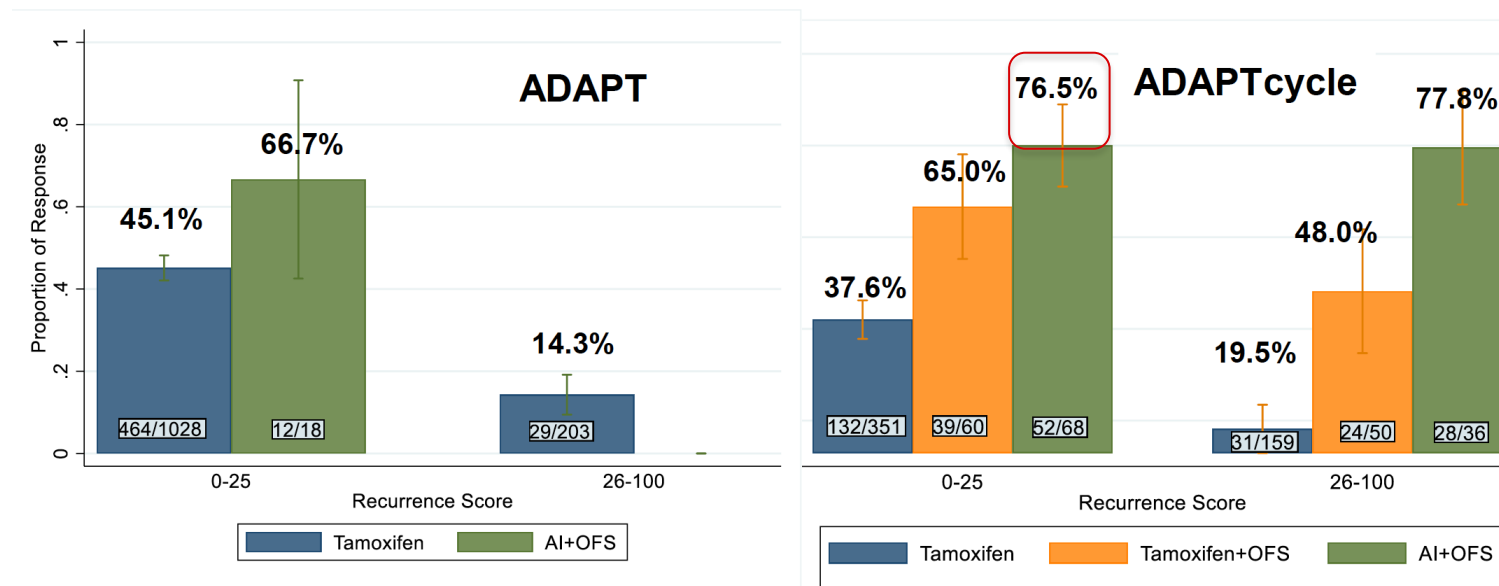
ET response rates and RS in >50y/postmenopausal



- Median RS (ADAPT/A-Cycle): 17/21, median baseline Ki-67: 20/25%, higher ER expression by IHC/RT-PCR vs. ≤ 50 y
- Therapy and RS are both independently associated with ET response. Odds ratio for RS higher with high ER levels by RT-PCR
- Relationship between ER and PR-expression by RT-PCR vs. IHC and ET response is more pronounced for AI than for TAM

ADAPT/ADAPTCycle – präoperative endokrine Induktion

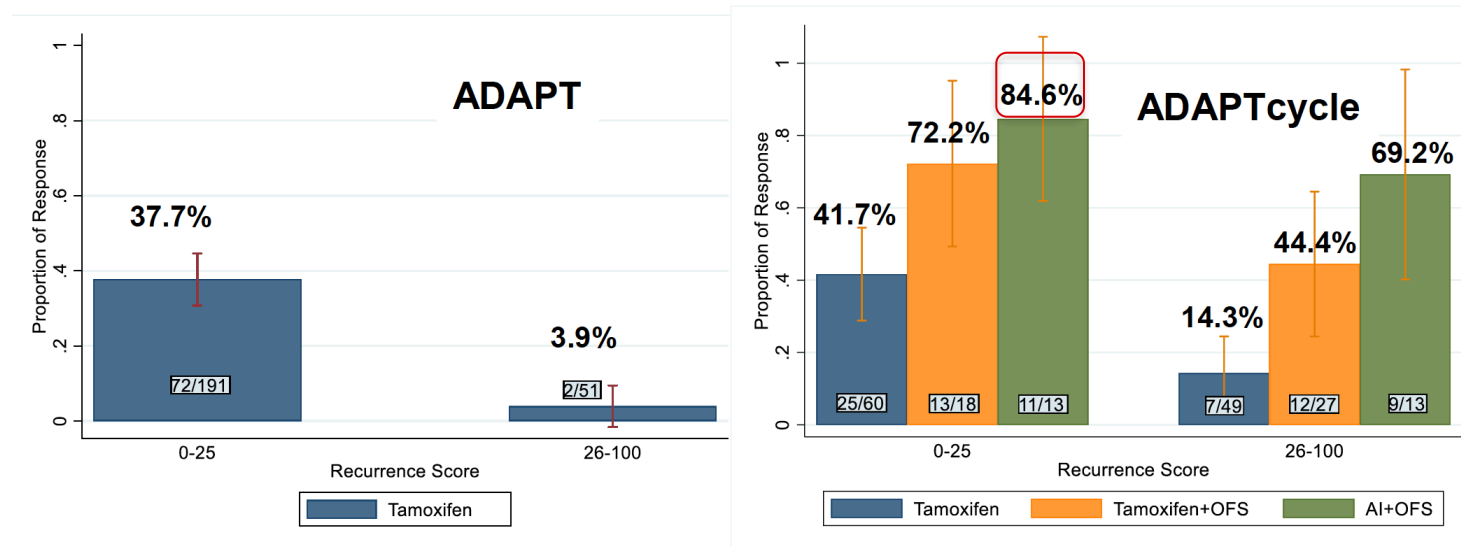
ET response rates and RS in $\leq 50y$ (premenopausal)



- Median RS (ADAPT/ADAPTCycle): 17/21, median baseline Ki-67: 20/25%, similar PR expression by IHC/RT-PCR vs. >50y/postmenopausal

ADAPT/ADAPTCycle – präoperative endokrine Induktion

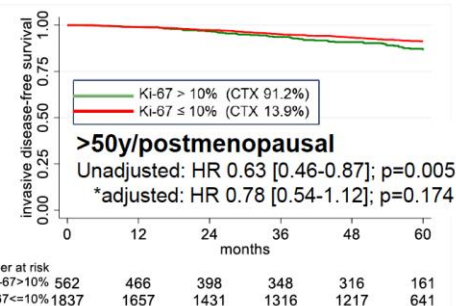
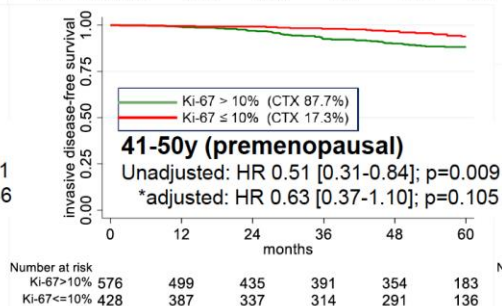
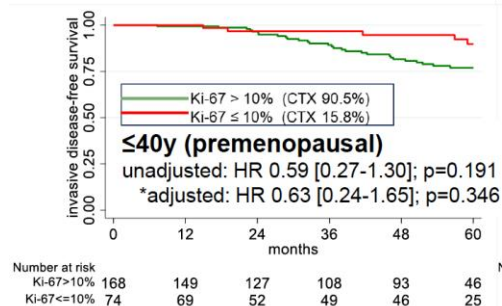
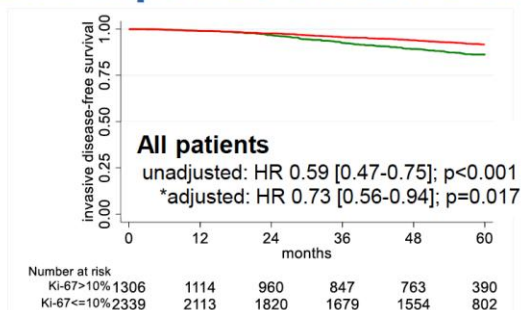
ET response rates and RS in ≤ 40 y (premenopausal)



Median RS (ADAPT/ADAPTCycle): 21/25, median baseline Ki-67: 20%/25%. Similar ER/PR expression vs. 41-50y (premenopausal) group

ADAPT/ADAPTcycle – präoperative endokrine Induktion

Prognostic effect of ET response on iDFS in ADAPT1 (60 months median FU)



*Prognostic effect adjusted by baseline Ki-67



Frühes Mammakarzinom (M0) – eBC

Prognosefaktoren II

© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2022.1D

Faktor	Oxford		
	LoE	GR	AGO
■ ER / PR	1a	A	++
■ HER2 (IHC, ISH)	1a	A	++
■ ER / PR / HER2 / Ki-67 zur Abschätzung des intrinsischen Typs unter Berücksichtigung der Tumorhistologie und -biologie	2b	B	++
■ uPA / PAI-1 (Femtelle® ELISA) in N0	1a	A	+
■ Proliferationsmarker			
■ Ki-67 vor, während oder nach der Behandlung	1a	B	+
■ Neu-Bestimmung Ki-67 nach kurzer, präoperativer endokriner Therapie (2 Wochen) (ypT und ypN)*	1a	B	+

* Biomarkertestung und Genexpressionstest sollten an Stanze vor Therapie bestimmt werden

Fazit

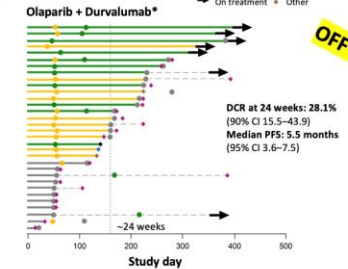
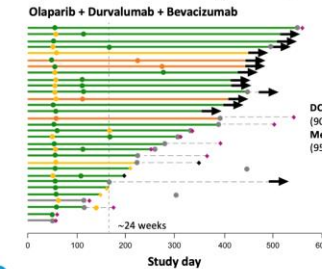
- OFS gewinnt weiter an Bedeutung
 - In Kombination mit Tam für 2-5 Jahre oder in Kombination mit AI für 5 Jahre
 - Ob die Kombi mit AI effektiver ist bleibt weiter unklar
- EAT nicht für alle Pats. - je höher das Risiko, desto eher ist eine EAT indiziert
- Olaparib ist Standardoption bei gBRCA high risk eBC
- Endokrine Induktionstherapie für 4-6 Wochen in Kombination mit dem Recurrence Score ist ein valides Tool zur Therapieentscheidung pro/contra CTx
- Pembrolizumab in Kombination mit CTx (12x Paclitaxel/Carboplatin -> 4xEC) ist beim eTNBC eine Standardoption

Sequenz? Kombination?

- TNBC, BRCAmt und non-pCR unter Pembro
 - (Komplettieren) von Pembro -> danach Olaparib (nicht später als 12 Wochen nach Abschluss Therapie)
 - Kombination möglich (MEDIOLA Studie) aber off label
- TNBC, BRCAwt und non-pCR unter Pembro
 - Komplettieren von Pembro, Capecitabin? -> Kombi?
- HR+/HER2-, N ≥4 LK, BRCAmt, neoadjuvant, non-pCR, CPS-EG Score ≥3
 - Olaparib -> Abemaciclib (12 Wochen vorherige ET möglich, 16 Monate nach OP)
- HR+/HER2-, N ≥4 LK oder N1-3 und T3 oder G3, BRCAmt, non-pCR, CPS-EG Score <3
 - Abemaciclib
- HR+/HER2-, N ≥4 LK, BRCAmt, adjuvant
 - Olaparib -> Abemaciclib (12 Wochen vorherige ET möglich, 16 Monate nach OP)

MEDIOLA Studie, Phase II, gBRCAwt, PSROC, ≤2 vorherige THx Linien, PARPi naiv, Ola + Durvalumab +/- Beva N=63 - Study Design Time to progression or treatment discontinuation

Triplet cohort showed high DCR at 24 weeks and long median PFS



Treatment discontinued due to:
 CR Adverse event
 SD Study criteria
 PR Progressive disease
 PD Patient decision
 On treatment Other

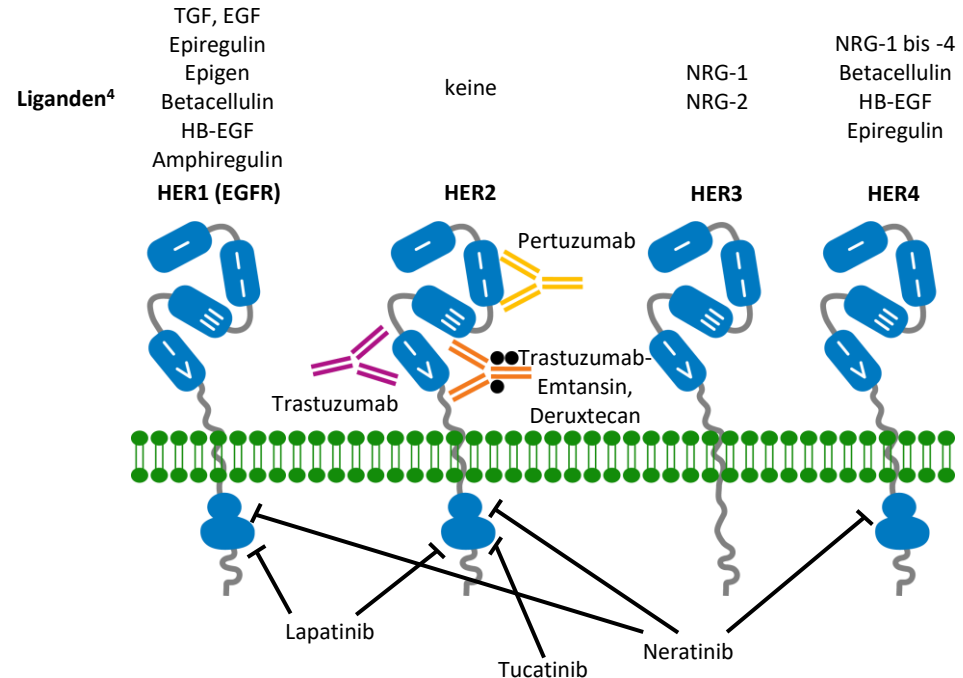
Colours represent best objective response. *Four patients had out of window (± 1 week) scans at week 24, and were counted as not evaluable for DCR, despite having SD or PR before and after week 24. CI, complete response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

Mod. Drew Y et al. ESMO 2020, Mini Oral Session – Mini Oral 2 – Gynaecological cancers, Abstract No. 814MO © M. Thill

Metastasiertes Mammakarzinom

Anti HER2 – New Kids on the Block

- **Tucatinib** – Tyrosinkinaseinhibitor, selektiv für HER2 und nur gering für HER1
- **Neratinib** – Tyrosinkinaseinhibitor, der an HER1, HER2 und HER4 bindet
- **Pyrotinib** – TKI an HER1, HER2, HER4
- **Trastuzumab Deruxtecan** – ADC mit Trastuzumab und dem Topoisomerase I Inhibitor Exatecan als Payload
- **Trastuzumab Duocarmazine** – ADC mit Trastuzumab Ducarmacin (sec-DUBA) als Payload)
- **Margetuximab** – chimärer AK mit derselben Zielspezifität wie Trastuzumab, jedoch mit optimierter Fc-Region, die die Immunaktivierung verbessert

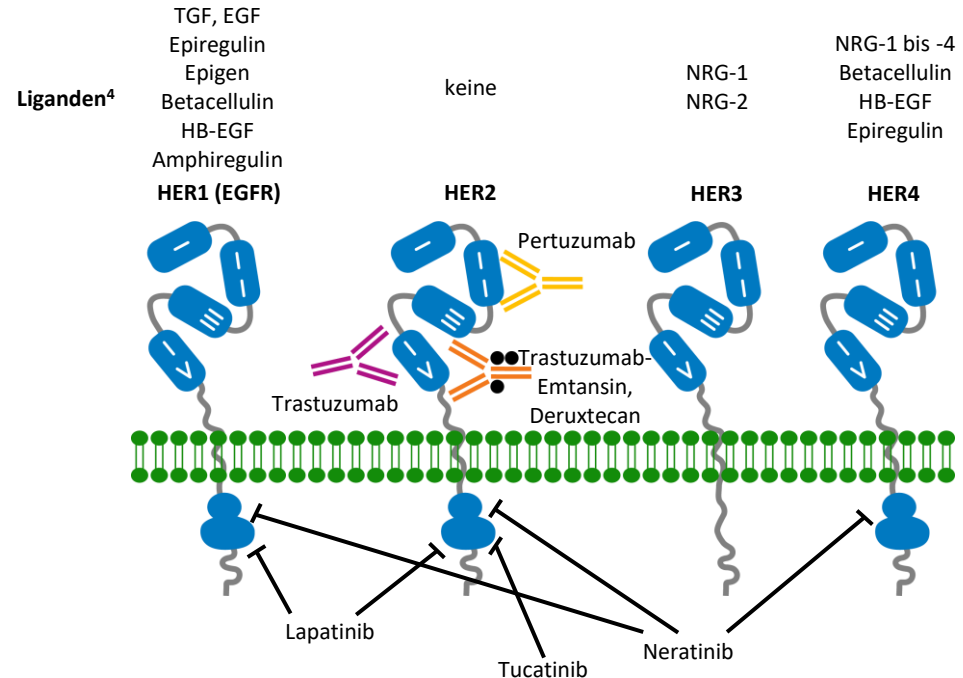


1. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation DE, Neratinib (Nerlynx®). Stand Okt. 2019; 2. Kourie et al. *OncoTargets and Therapy* 2017;10:3363–3372; 3. Collins et

al. *Cancers* 2019;11(737) 4. Bose et al. *Cancer Discov* 2013; 3(2):224–237., Abbildung modifiziert nach Baselga et al. *Crit Rev Oncol Hematol*. Nov 2017;119:113–122;

Anti HER2 – New Kids on the Block

- **Tucatinib** – Tyrosinkinaseinhibitor, selektiv für HER2 und nur gering für HER1
- **Neratinib** – Tyrosinkinaseinhibitor, der an HER1, HER2 und HER4 bindet
- **Pyrotinib** – TKI an HER1, HER2, HER4
- **Trastuzumab Deruxtecan** – ADC mit Trastuzumab und dem Topoisomerase I Inhibitor Exatecan als Payload
- **Trastuzumab Duocarmazine** – ADC mit Trastuzumab Ducarmacin (sec-DUBA) als Payload)
- **Margetuximab** – chimärer AK mit derselben Zielspezifität wie Trastuzumab, jedoch mit optimierter Fc-Region, die die Immunaktivierung verbessert



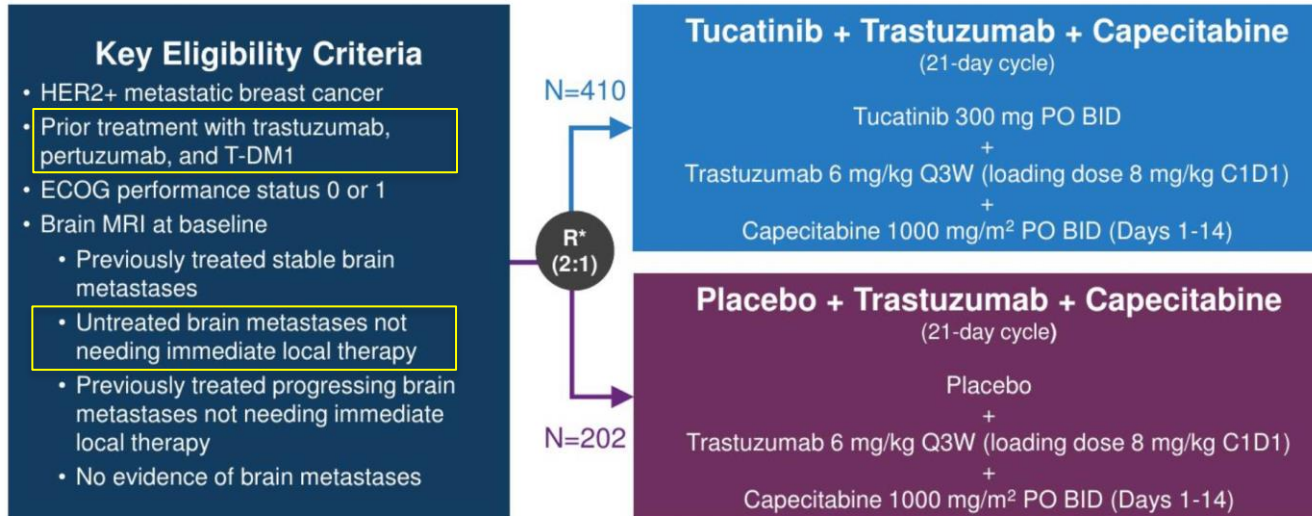
1. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation DE, Neratinib (Nerlynx®). Stand Okt. 2019; 2. Kourie et al. *OncoTargets and Therapy* 2017;10:3363–3372; 3. Collins et

al. *Cancers* 2019;11(737) 4. Bose et al. *Cancer Discov* 2013; 3(2):224–237., Abbildung modifiziert nach Baselga et al. *Crit Rev Oncol Hematol*. Nov 2017;119:113–122;

HER2CLIMB Studie – Tucatinib + Trastuz. + Capecitabin, N=612, vorherige Therapie mit Trastuzumab, Pertuzumab und T-DM1

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 10-14, 2019

HER2CLIMB Trial Design



*Stratification factors: presence of brain metastases (yes/no), ECOG status (0 or 1), and region (US or Canada or rest of world)

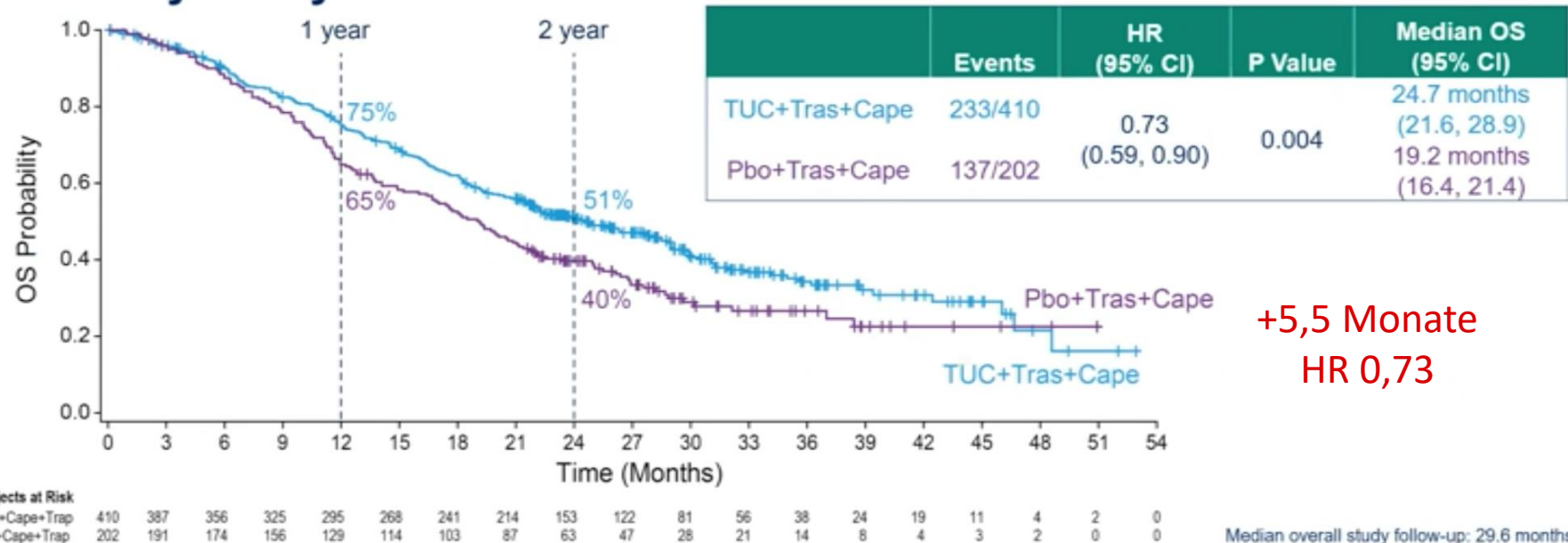
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02614794>

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact them at rmurthy1@mdanderson.org for permission to reprint and/or distribute.

5



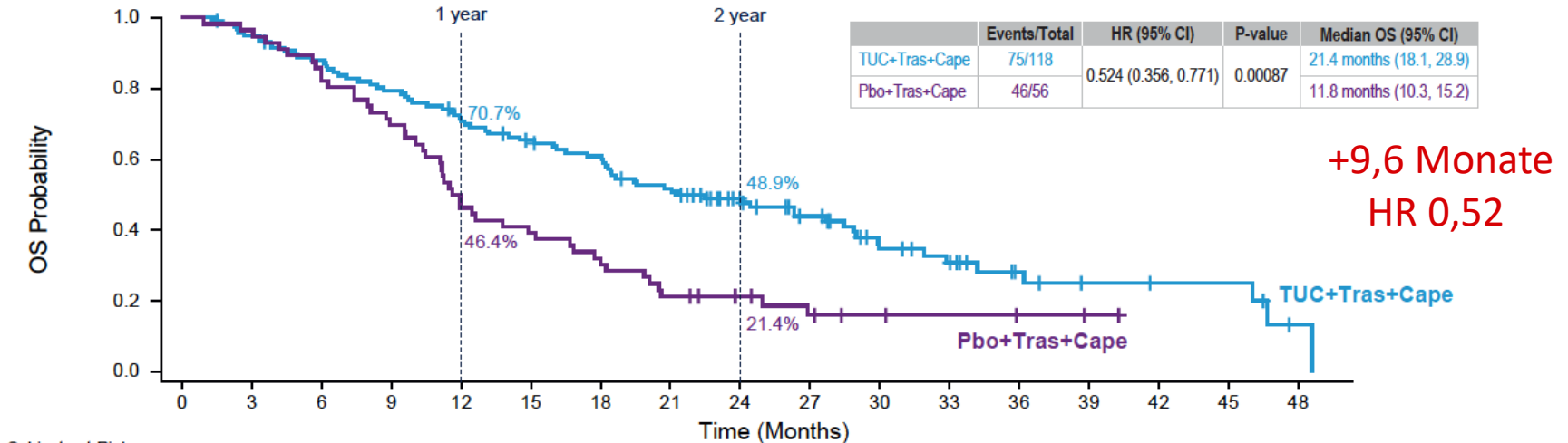
Overall Survival Benefit with Tucatinib Regimen Is Consistent with the Primary Analysis



- OS benefit with tucatinib was generally consistent across prespecified patient subgroups.
- Sensitivity analyses accounting for cross-over showed consistent results with ITT analysis.
- PFS benefit with tucatinib was maintained with longer follow-up (HR=0.57; P<0.00001; median PFS: 7.6 months in the tucatinib arm and 4.9 months in the placebo arm).

HER2CLIMB Studie – Tucatinib + Trastuz. + Capecitabin, Pats. mit ZNS-Metastasen, N=291 - Update SABCS 2021 – OS Benefit

OS for Patients with Active Brain Metastases



Subjects at Risk

TUC+Cape+Tras
Pbo+Cape+Tras

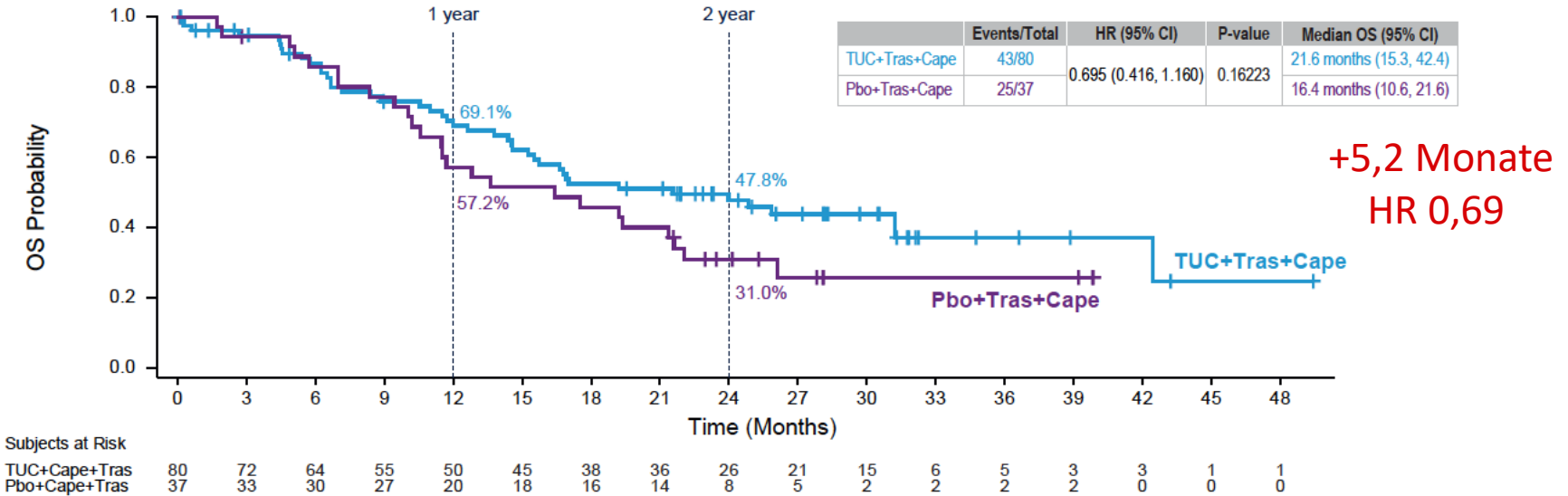
118	111	102	92	81	73	67	56	42	33	21	16	9	6	5	5	1
56	54	46	39	26	22	18	12	9	6	4	3	2	1	0	0	0

- Median OS was 9.6 months longer in the tucatinib arm compared with the control arm in patients with active brain metastases.



HER2CLIMB Studie – Tucatinib + Trastuz. + Capecitabin, Pats. mit ZNS-Metastasen, N=291 - Update SABCS 2021 – OS Benefit

OS for Patients with Treated Stable Brain Metastases



- Median OS was 5.2 months longer in the tucatinib arm compared with the control arm in patients with treated stable brain metastases.



DESTINY-Breast03: First Randomized Ph3 Study of T-DXd

An open-label, multicenter study (NCT03529110)

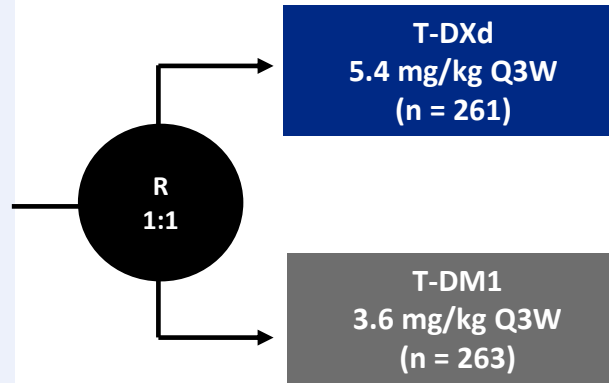
N= 524

Patients

- Unresectable or metastatic HER2-positive^a breast cancer
- Previously treated with trastuzumab and taxane in advanced/metastatic setting^b
- Could have clinically stable, treated brain metastases

Stratification factors

- Hormone receptor status
- Prior treatment with pertuzumab
- History of visceral disease



Primary endpoint

- PFS (BICR)

Key secondary endpoint

- OS

Secondary endpoints

- ORR (BICR and investigator)
- DOR (BICR)
- PFS (investigator)
- Safety

Interim analysis for PFS (data cutoff: May 21, 2021)

- Efficacy boundary for superiority: $P < 0.000204$ (based on 245 events)
- IDMC recommendation to unblind study (July 30, 2021)

Key secondary endpoint, OS: boundary for efficacy: $P < 0.000265$ (based on 86 events)

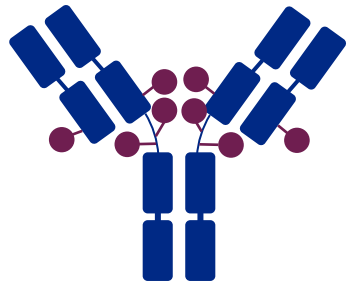
BICR, blinded independent central review; DOR, duration of response; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; Ph3, phase 3; Q3W, every 3 weeks.

^aHER2 IHC3+ or IHC2+/ISH+ based on central confirmation. ^bProgression during or <6 months after completing adjuvant therapy involving trastuzumab and taxane



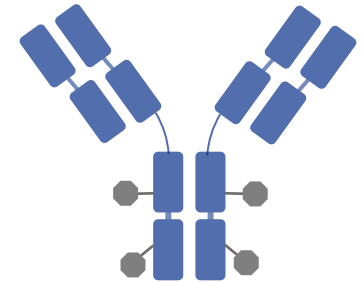
ADC Characteristic Differences Between T-DXd and T-DM1

Trastuzumab
deruxtecan
(T-DXd)¹



T-DXd ^{1-4,a}	ADC Attributes	T-DM1 ³⁻⁵
Topoisomerase I inhibitor	Payload MoA	Anti-microtubule
~8:1	Drug-to-antibody ratio	~3.5:1
Yes	Tumor-selective cleavable linker?	No
Yes	Evidence of bystander anti-tumor effect?	No

Trastuzumab
emtansine
(T-DM1)⁵



ADC, antibody-drug conjugate; MoA, mechanism of action.

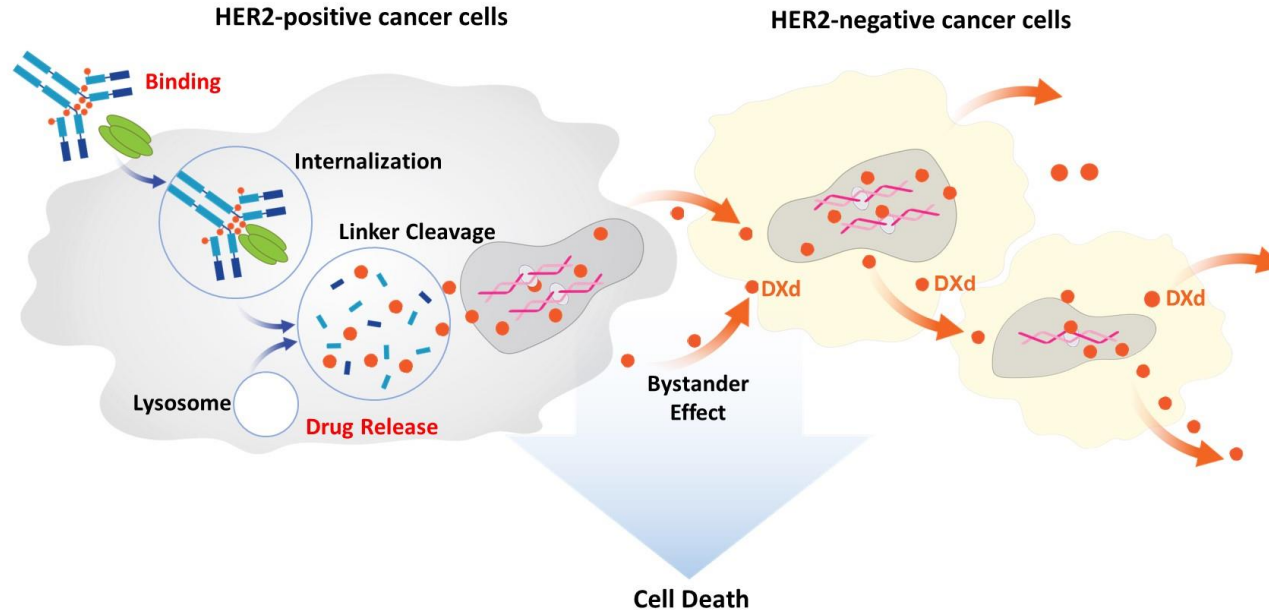
^aThe clinical relevance of these features is under investigation.

1. Nakada T et al. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2019;67:173-85.
2. Ogitani Y et al. *Clin Cancer Res*. 2016;22:5097-108.
3. Trail PA et al. *Pharmacol Ther*. 2018;181:126-42.
4. Ogitani Y et al. *Cancer Sci*. 2016;107:1039-46.
5. LoRusso PM et al. *Clin Cancer Res*. 2011;17:6437-47.

T-DXd - Wirkmechanismus

4

T-DXd Mechanism of Action

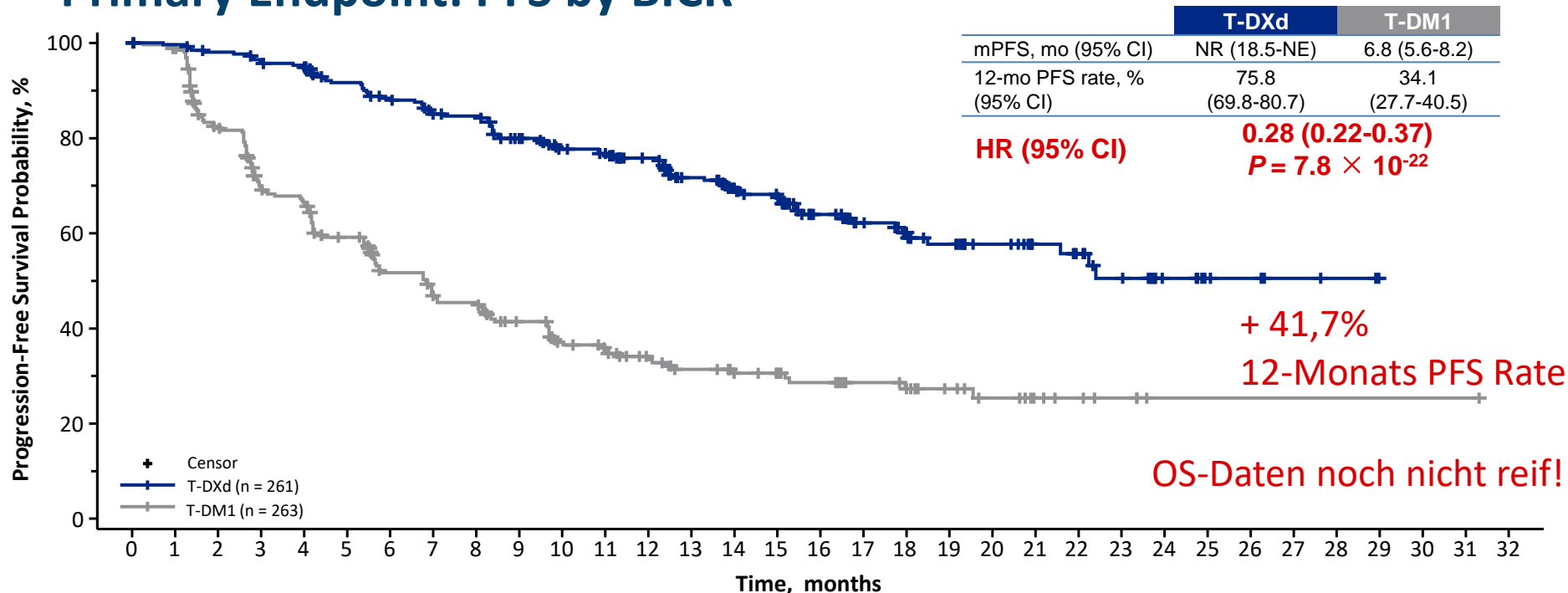


Adapted from: Mosele, MF. Presented at ESMO Breast Cancer Congress. May 4, 2022. Abstract LBA1



DESTINY-Breast03: DCO 21.05.2021

Primary Endpoint: PFS by BICR



Patients Still at Risk:

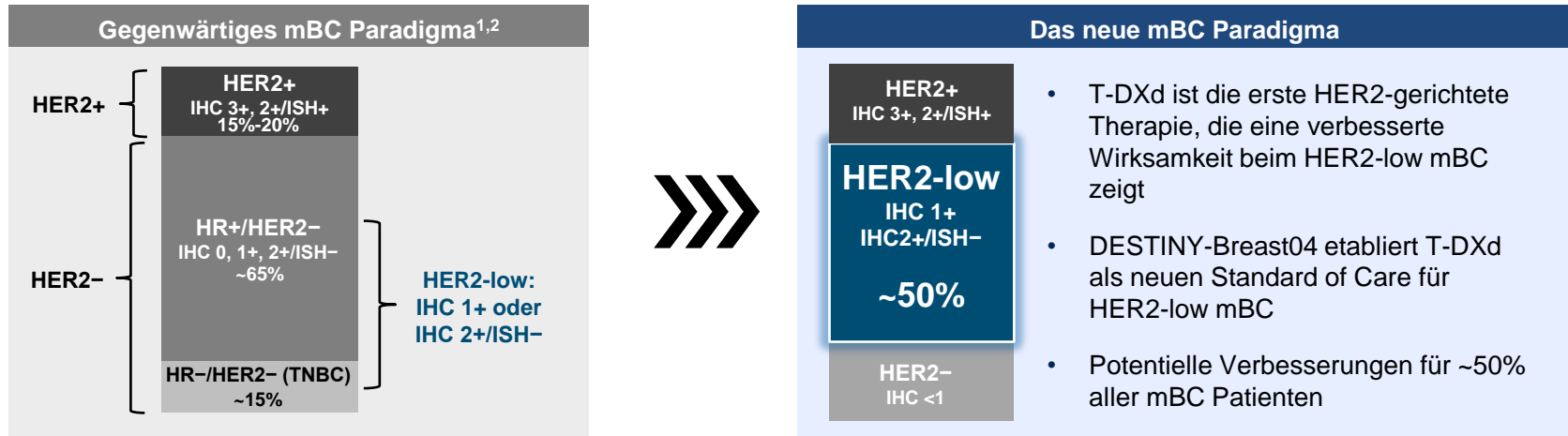
Time (months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
T-DXd (261)	261	256	250	244	240	224	214	202	200	183	168	164	150	132	112	105	79	64	53	45	36	29	25	19	10	6	5	3	2	0			
T-DM1 (263)	263	252	200	163	155	132	108	96	93	78	65	60	51	43	37	34	29	23	21	16	12	8	6	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0

Median PFS follow-up for T-DXd was 15.5 months (range, 15.1-16.6) and for T-DM1 was 13.9 months (range, 11.8-15.1)

HR, hazard ratio; INV, investigator; mo, month; NE, not estimable; NR, not reached.

HER2low – Prävalenz – 45-55%

Die T-DXd Behandlung zeigte eine beispiellose Verbesserung in der Wirksamkeit bei Patienten mit HER2-low mBC.



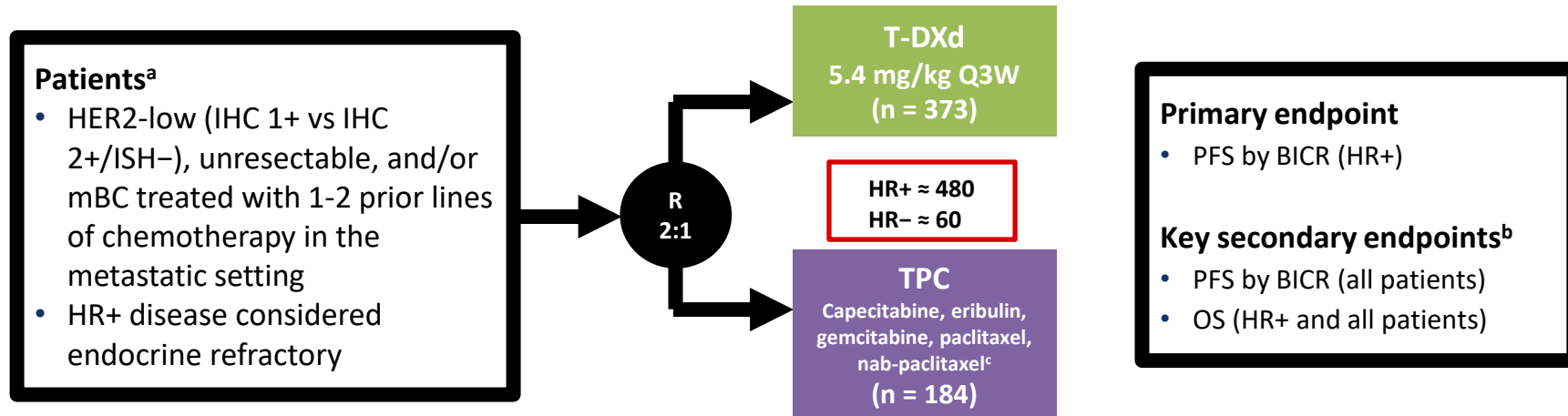
HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; IHC: Immunhistochemie; ISH: In situ Hybridisierung; mBC: Metastasiertes Mammakarzinom; T-DXd: Trastuzumab-Deruxtecan; TNBC: Triple-negatives Mammakarzinom

1. Schettini et al. NPJ Breast Cancer. 2021;7(1):1. 2. Tarantino et al. J Clin Oncol. 2020;38(17):1951-1962.



DESTINY-Breast04: First Randomized Phase 3 Study of T-DXd for HER2-low mBC

An open-label, multicenter study (NCT03734029)



Stratification factors

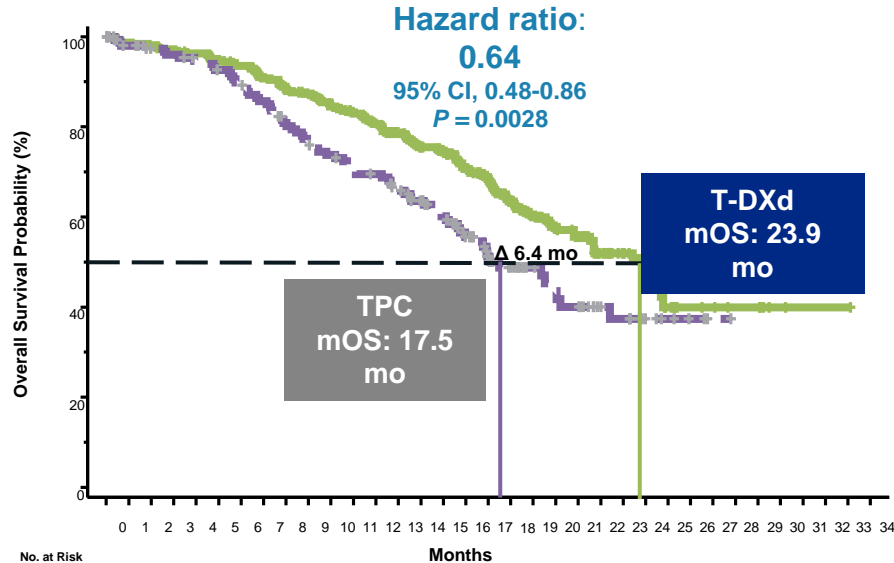
- Centrally assessed HER2 status^d (IHC 1+ vs IHC 2+/ISH-)
- 1 versus 2 prior lines of chemotherapy
- HR+ (with vs without prior treatment with CDK4/6 inhibitor) versus HR-

ASCO/CAP, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists; BICR, blinded independent central review; CDK, cyclin-dependent kinase; DOR, duration of response; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hormone receptor; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; mBC, metastatic breast cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; Q3W, every 3 weeks; R, randomization; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TPC, treatment of physician's choice.

^aIf patients had HR+ mBC, prior endocrine therapy was required. ^bOther secondary endpoints included ORR (BICR and investigator), DOR (BICR), PFS (investigator), and safety; efficacy in the HR- cohort was an exploratory endpoint. ^cTPC was administered accordingly to the label. ^dPerformed on adequate archived or recent tumor biopsy per ASCO/CAP guidelines using the VENTANA HER2/neu (4B5) investigational use only [IUO] Assay system.

OS in HR+ and All Patients

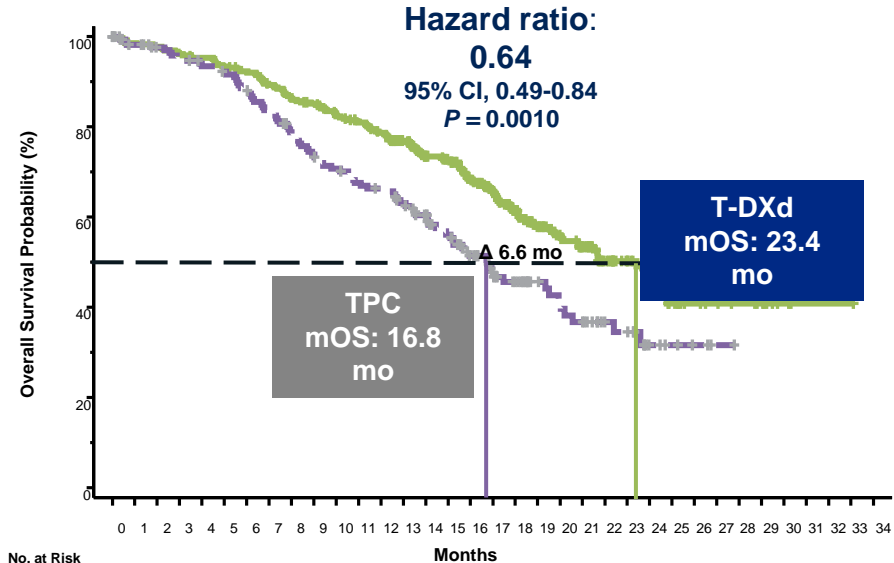
Hormone receptor-positive



No. at Risk

T-DXd (n = 331):	331	325	323	319	314	309	303	293	285	280	268	260	250	228	199	190	168	144	116	95	81	70	51	40	26	14	9	8	6	6	2	1	1	0	
TPC (n = 163):	163	151	145	143	139	135	130	124	115	109	104	98	96	89	80	71	56	45	37	29	25	23	16	14	7	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0

All patients



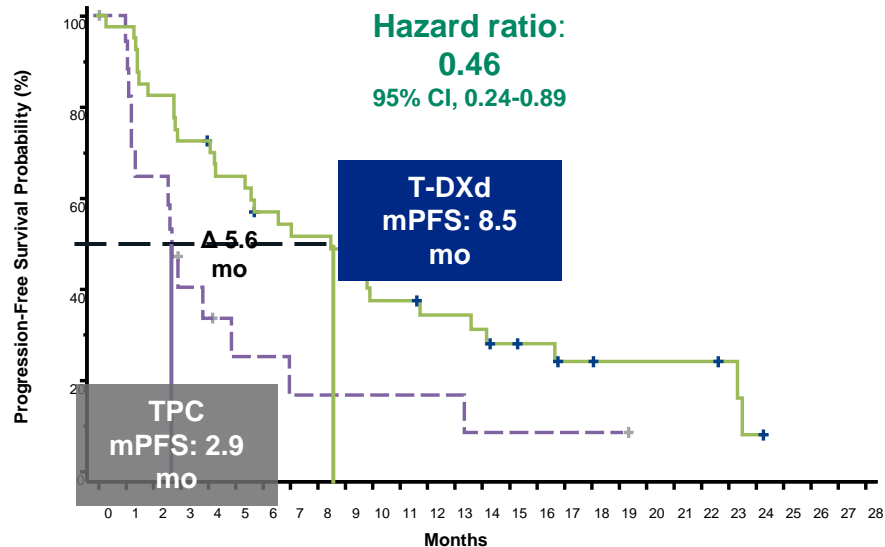
No. at Risk

T-DXd (n = 373):	373	366	363	357	351	344	338	326	315	309	296	287	276	254	223	214	188	158	129	104	90	78	59	48	32	20	14	12	10	8	3	1	1	0	
TPC (n = 184):	184	171	165	161	157	153	146	138	128	120	114	108	105	97	88	77	61	50	42	32	28	25	18	16	7	5	3	1	0	0	0	0	0	0	0

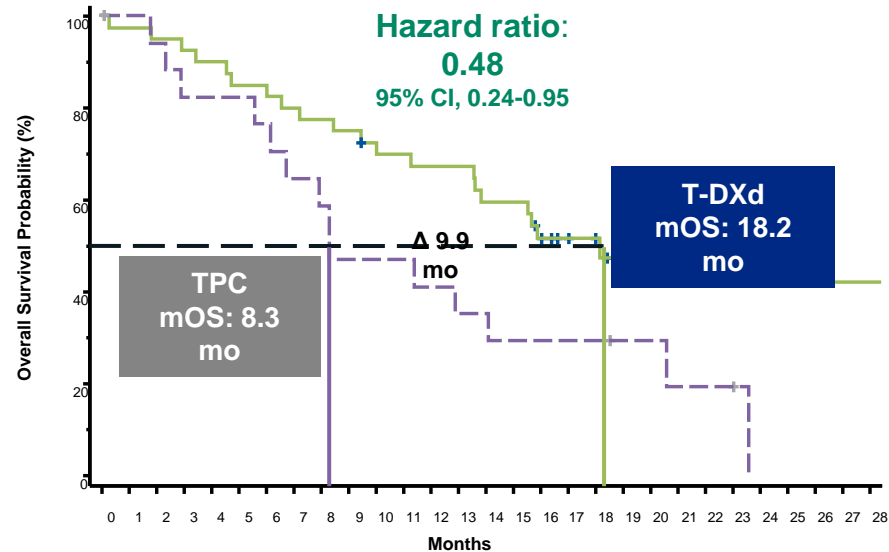


PFS and OS in HR- (Exploratory Endpoints)

PFS



OS



HR, hormone receptor; mOS, median overall survival; mPFS, median progression-free survival; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TPC, treatment of physician's choice.
For efficacy in the hormone receptor-negative cohort, hormone receptor status is based on data from the electronic data capture corrected for misstratification.

TROPiCS-02

Phase-3-Studie zu SG bei HR+/HER2-, lokal rezidiviertem, inoperablem oder metastasiertem Mammakarzinom (NCT03901339)

Metastasiertes oder lokal rezidiviertes, inoperables HR+/HER2-Mammakarzinom mit Progression nach*:

- ≥1 endokrinen Therapie, Taxan und CDK4/6i in jeglichem Setting
- ≥2, aber ≤4, Chemotherapielinien zur Behandlung von Metastasen
 - (Neo)adjuvante Therapie bei einer Erkrankung im Frühstadium zählte als vorherige Chemotherapielinie, falls innerhalb von 12 Monaten ein Rezidiv auftrat
- Messbare Erkrankung nach RECIST 1.1

N=543

R
1:1

Sacituzumab Govitecan 10 mg/kg i.v.
Tag 1 und 8, alle 21 Tage
N=272

Behandlung nach Wahl des Arztes**
(Capecitabin, Vinorelbin, Gemcitabin oder Eribulin)
N=271

Primärer Endpunkt

- PFS nach BICR

Sekundäre Endpunkte

- OS
- ORR, DOR, CBR (LIR und BICR)
- PRO
- Sicherheit

Stratifikation:

- Viszerale Metastasen (Ja/Nein)
- Endokrine Therapie im metastasierten Setting ≥6 Monate (Ja/Nein)
- Vorherige Chemotherapielinien (2 vs. 3/4)

*Erkrankungshistologie nach ASCO/CAP-Kriterien; **Mono-Standardtherapie nach Wahl des Arztes wurde vor der Randomisierung durch den Prüfarzt festgelegt; ASCO/CAP: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists; CBR: Klinische Benefitrate; CDK4/6i: Cyclin-abhängiger Kinase 4/6-Inhibitor, HER2-: Human epidermal growth factor receptor 2-negativ; HR+: Hormonrezeptor-positiv; LIR: Lokales Prüfarzt-Review; PRO: Patient-reported outcomes; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors



TROPiCS-02

Sacituzumab Govitecan (SG) ist das erste gegen Trop-2-gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC)¹⁻⁵

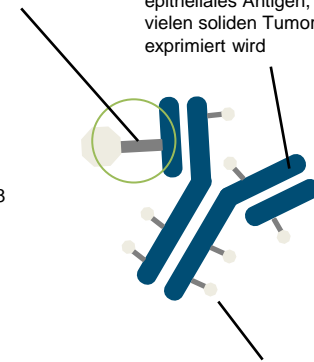
- TROP-2, ein transmembraner Kalzium-Signalüberträger, der mit Tumorprogression und einer schlechten Prognose assoziiert ist, ist in etwa 80% aller Mammakarzinome hoch exprimiert, unabhängig vom Subtyp.^{6,7}
- SG ist für Patienten mit mTNBC mit ≥ 2 vorherigen Therapien zugelassen (≥ 1 davon im metastasierten Setting).^{8,9}
- In der Phase-1/2-Studie IMMU-132-01 zeigte SG eine vielversprechende klinische Aktivität bei Patienten mit vorbehandeltem metastasierten HR+/HER2-Mammakarzinom (N=54).¹⁰

Linker für SN-38

- pH-sensitiver, hydrolysierbarer Linker für die SN-38-Freisetzung, der einen Bystander-Effekt erlaubt
- Hohes Wirkstoff:Antikörper-Verhältnis (7,6:1)

Humanisierter anti-TROP-2-Antikörper

Gerichtet gegen TROP-2, ein epitheliales Antigen, das auf vielen soliden Tumoren exprimiert wird



Für die Freisetzung von SN-38 vom Antikörper ist keine Internalisierung und enzymatische Spaltung durch die Tumorzelle nötig.

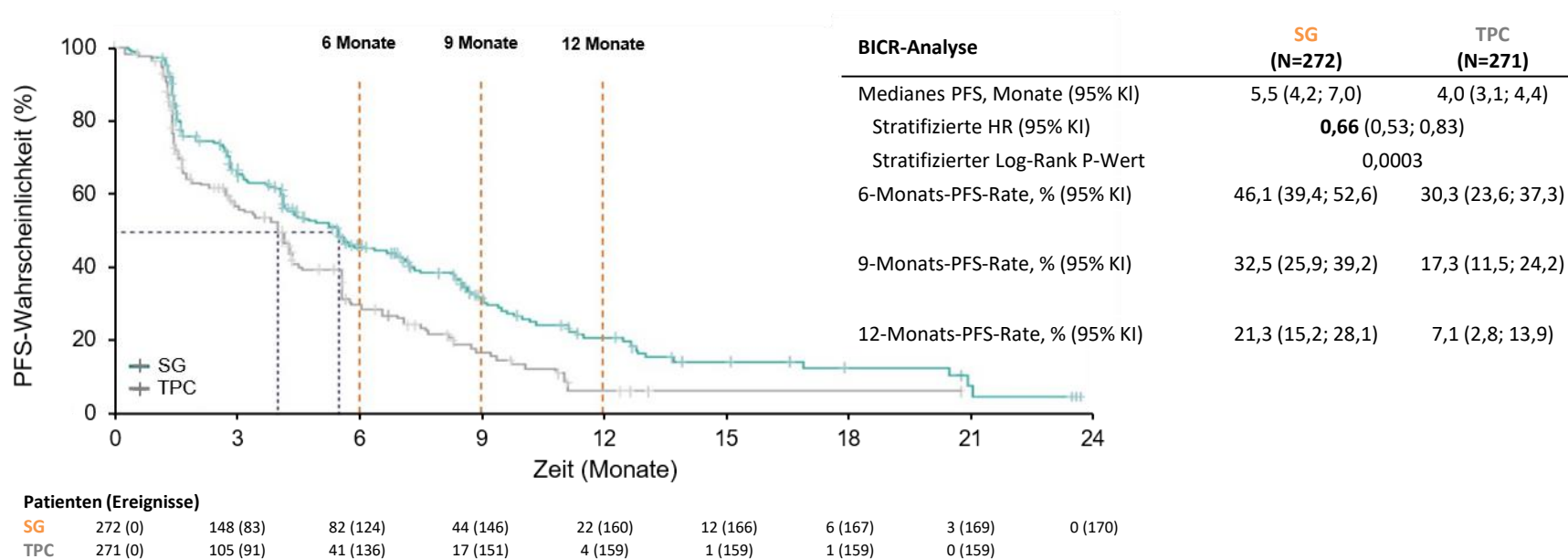
SN-38-Payload

- SN-38 ist stärker als die Ursprungssubstanz Irinotecan (Topoisomerase I-Inhibitor).
- SN-38 wurde aufgrund seiner moderaten Zytotoxizität (mit IC50 im nanomolaren Bereich) gewählt, was das Einschleusen von großen Mengen in den Tumor ermöglicht.

ADC: Antikörper-Wirkstoff-Konjugat; CDK4/6i: Cyclin-abhängiger Kinase 4/6-Inhibitor; HER2-: Human epidermal growth factor receptor 2-negativ; HR+: Hormonrezeptor-positiv; mTNBC: metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom; SG: Sacituzumab Govitecan
 1. Goldenberg DM, et al. Expert Opin Biol Ther. 2020;20:871-85; 2. Nagayama A, et al. Ther Adv Med Oncol. 2020;12:1758835920915980; 3. Goldenberg DM, et al. Oncotarget. 2015;6:22496-512; 4. Cardillo TM, et al. Bioconjugate Chem. 2015;26:919-31; 5. Govindan SV, et al. Mol Cancer Ther. 2013;12:968-78; 6. Ambrogio F, et al. PLoS One. 2014;9:e96993; 7. Trerotola M, et al. Oncogene. 2013;32(2):222-33; 8. TRODELVY™ (sacituzumab govitecan-hzyj). Fachinformation, April 2021; 9. European Medicines Agency: Trodelvy, INN-sacituzumab govitecan, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_en.pdf, März 2022; 10. Kalinsky K, et al. Ann Oncol. 2020;31:1709-18; 11. Bardia A, et al. N Engl J Med. 2021;384:1529-41

TROPiCS-02

Primärer Endpunkt: PFS (BiCR-bewertet, RECIST v1.1; ITT-Population)



Das mediane Follow-up war 10,2 Monate; SG: Sacituzumab Govitecan; TPC: Behandlung nach Wahl des Arztes; BICR: blinded independent central review



Fazit

- Die HER2-gerichtete Therapie wird effektiver
 - Auch bei Hirnmetastasen (aktiv und stabil)
- ADCs erobern die Therapielandschaft
- Resistenzmechanismen bei ADCs noch unbekannt
- Nebenwirkungen beachtenswert (ILD)

Vielen Dank!

