

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ LIEČBY MBC NA SLOVENSKU

26.-27.09.2024

HOTEL PARTIZÁN, TÁLE



Nová liečba pre novú podskupinu metastatického karcinómu prsníka – HER2-Low



MUDr. Radovan Barila, PhD.
Nemocnica Košice Šaca, konzultant
pre Klinickú onkológiu
Onkologická ambulancia Košice



European Society for Medical Oncology

ah: fflÚÂ j&U/ áÚÚÿ/½

Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov
- Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	AstraZeneca
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

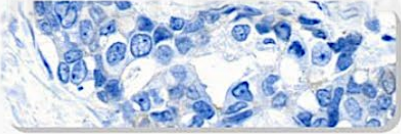
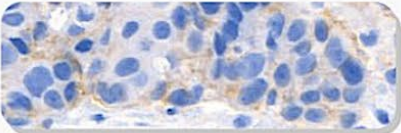

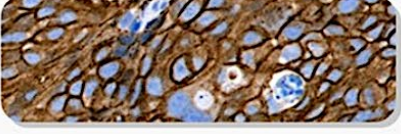
Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

Účelom prednášky nie je reklama liekov. Jej účelom je výlučne zdieľanie výsledkov klinických štúdií, výmena skúseností z klinickej praxe a podpora odbornej medicínskej diskusie.

Prezentácia je podporená spoločnosťou AstraZeneca.

Spoločnosť nezasahovala do odborného obsahu a štruktúry s výnimkou overenia súladu obsahu s požiadavkami legislatívy.

Imuno-histochemia (IHC) HER2: Fokus doteraz na "HER2+"

	IHC score	HER2 test interpretation	HER2 status	
	0	No staining or incomplete and faint/barely perceptible membrane staining in ≤10% of tumor cells	Negative	
	1+	Incomplete and faint/barely perceptible membrane staining in >10% of tumor cells	Low	Spectrum of HER2 positivity
	2+	Weak-moderate complete membrane staining in >10% of tumor cells OR intense membrane staining in ≤10% of tumor cells	NO ISH amplification?	
	3+	Complete and intense membrane staining in >10% of tumor cells	YES Positive	
HER2+				

Fokus 1998-2020
Definovanie pozície anti HER2+ ADCs

Ale prišla nová generácia anti-HER2 ADCs...

original reports

Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase Ib Study

Shanu Modi, MD¹; Haeseong Park, MD, MPH²; Rashmi K. Murthy, MD
Junji Tsurutani, MD, PhD⁶; Alvaro Moreno-Aspitia, PhD⁷; Toshihiko Doi,
MD, PhD¹¹; Caleb Lee, MD, PhD¹²; Yoshihiko Fujisaki, MD,
PhD¹³; Javad Shahidi, MD¹²; and Shunji Takahashi, MD¹⁴

Meeting Abstract | 2021 ASCO Annual Meeting I

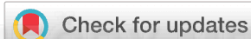
BREAST CANCER—METASTATIC

RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with HER2-positive and HER2-low expressing advanced or metastatic breast cancer: A pooled analysis of two studies.

Meeting Abstract | 2022 ASCO Annual Meeting I

BREAST CANCER—METASTATIC

A multiple center, open-label, single-arm, phase II clinical trial of MRG002, an HER2-targeted antibody-drug conjugate, in patients with HER2-low expressing advanced or metastatic breast cancer.



[Zefei Jiang](#), [Tao Sun](#), [Xiaojia Wang](#), [Qiang Liu](#), [Min Yan](#), [Zhongsheng Tong](#), ...



Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study

Udai Banerji, Carla M L van Herpen, Cristina Saura, Fiona Thistlethwaite, Simon Lord, Victor Moreno, Iain R Macpherson, Valentina Boni, Christian Rolfo, Elisabeth G E de Vries, Sylvie Rottey, Jill Geenen, Ferry Eskens, Marta Gil-Martin, Ellen C Mommers, Norbert P Koper, ...

Meeting Abstract | 2021 ASCO Annual Meeting I

BREAST CANCER—METASTATIC

BEGONIA: Phase 1b/2 study of durvalumab (D) combinations in locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (TNBC)—Initial results from arm 1, d+paclitaxel (P), and arm 6, d+trastuzumab deruxtecan (T-DXd).



[Yimin Fang](#), [Xuelian Chen](#), ...

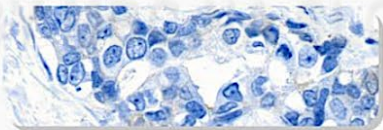
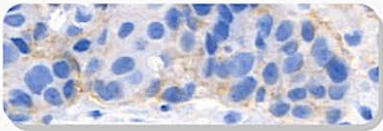
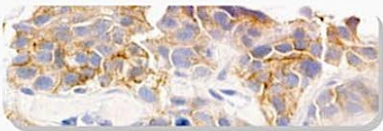
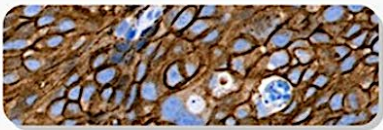
[Peter Schmid](#), [Seock-Ah Im](#), [Anne Armstrong](#), [Yeon Hee Park](#), [Wei-Pang Chung](#), [Zbigniew Nowecki](#), ...

POSTER PRESENTATIONS - PROFFERED ABSTRACTS | APRIL 14 2023

Abstract LB031: SHR-A1811, a novel anti-HER2 ADC with superior bystander effect, optimal DAR and favorable safety profiles **FREE**

Ting Zhang; Lingfeng You; Jianyan Xu; Junzhao Yin; Bolei Qu; Yuchang Mao; Beibei Fu; Dan Cao; Linda Zhao; Jun Feng; Min Hu; Feng He

IHC hodnotenie (IHC) HER2: “HER2-Low”

	IHC score	HER2 test interpretation	HER2 status	
	0	No staining or incomplete and faint/barely perceptible membrane staining in ≤10% of tumor cells	Negative	
	1+	Incomplete and faint/barely perceptible membrane staining in >10% of tumor cells	Low	Spectrum of HER2 positivity
	2+	Weak-moderate complete membrane staining in >10% of tumor cells OR intense membrane staining in ≤10% of tumor cells	NO ISH amplification?	
	3+	Complete and intense membrane staining in >10% of tumor cells	YES Positive	

HER2- Low

Nový fokus !

Definovaný v štúdií NSABP B-47/NRG, s ADCs štúdiami (zníženie „prahu“, HER2+, kedy ešte “staršie” anti HER2 Ab budú účinné)

HER2 Low: Definovanie IHC kritérií pre HER2+

Table 1. Interpretation by the ASCO/CAP 2018 Guidelines and by the 2023 ESMO Consensus on HER2-low breast cancer regarding each pattern of HER2 staining

Description of staining	Denomination by 2018 ASCO/CAP Guidelines	Conclusion by 2018 ASCO/CAP Guidelines	Conclusion by 2023 ESMO clinical practice recommendations
- No staining	HER2-0	HER2-negative	HER2-0 <i>HER2-null^a</i>
- Incomplete or faint staining in $\leq 10\%$ of invasive tumor cells	HER2-0	HER2-negative	<i>HER2-ultralow (or >no staining <1+)^a</i>
- Incomplete or faint staining in $>10\%$ of invasive tumor cells	HER2 1+	HER2-negative	HER2-low
- Weak to moderate complete membrane staining in $>10\%$ of invasive tumor cells (ISH-negative)	HER2 2+ nonamplified	HER2-negative	HER2-low
- Weak to moderate complete membrane staining in $>10\%$ of invasive tumor cells (ISH-positive)	HER2 2+ amplified	HER2-positive	HER2-positive
- Intense complete membrane staining in $>10\%$ of invasive tumor cells	HER2 3+	HER2-positive	HER2-positive

Pri akej nízkej pozitivite HER2-Low možno povedať, že je nádor HER2-Low + ?

“HER2-Ultralow” (vs “-nula”)

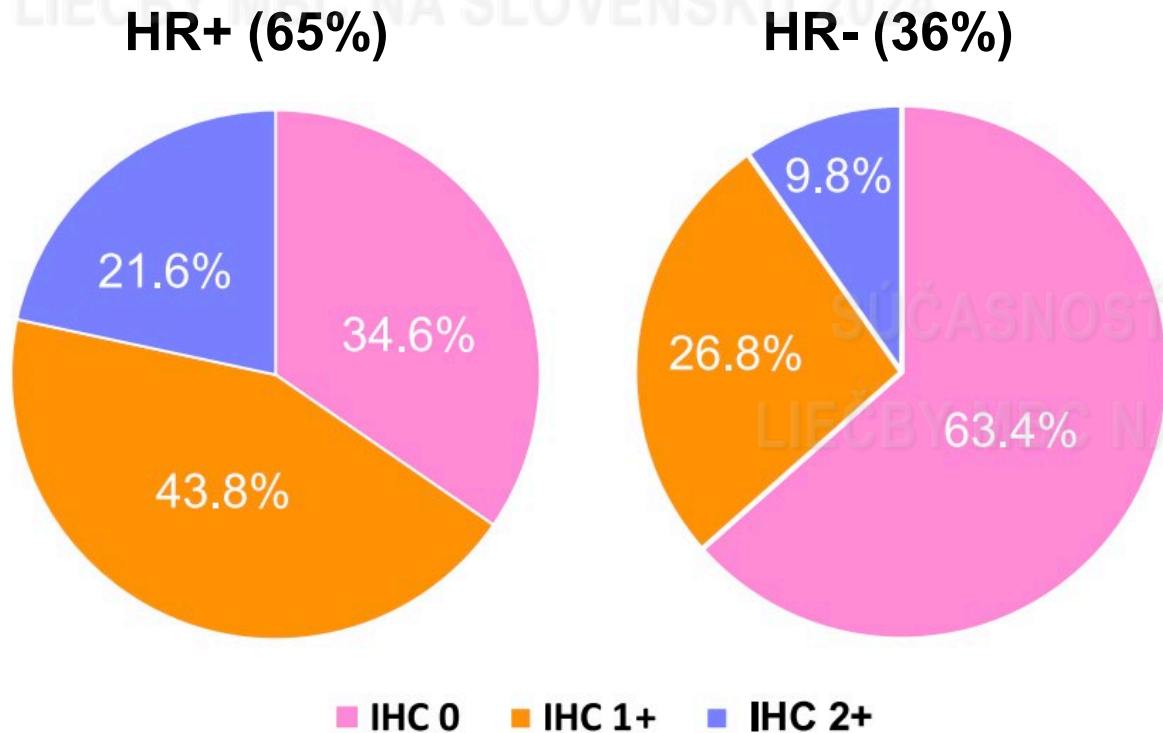
Zahrnuté v štúdií DB06

(T-DXd vs chemo podľa výberu investigátora u HR+ HER2 Low)

Je to klinicky dôležité ?

Klinická charakteristika HER2-Low vs. 0

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024



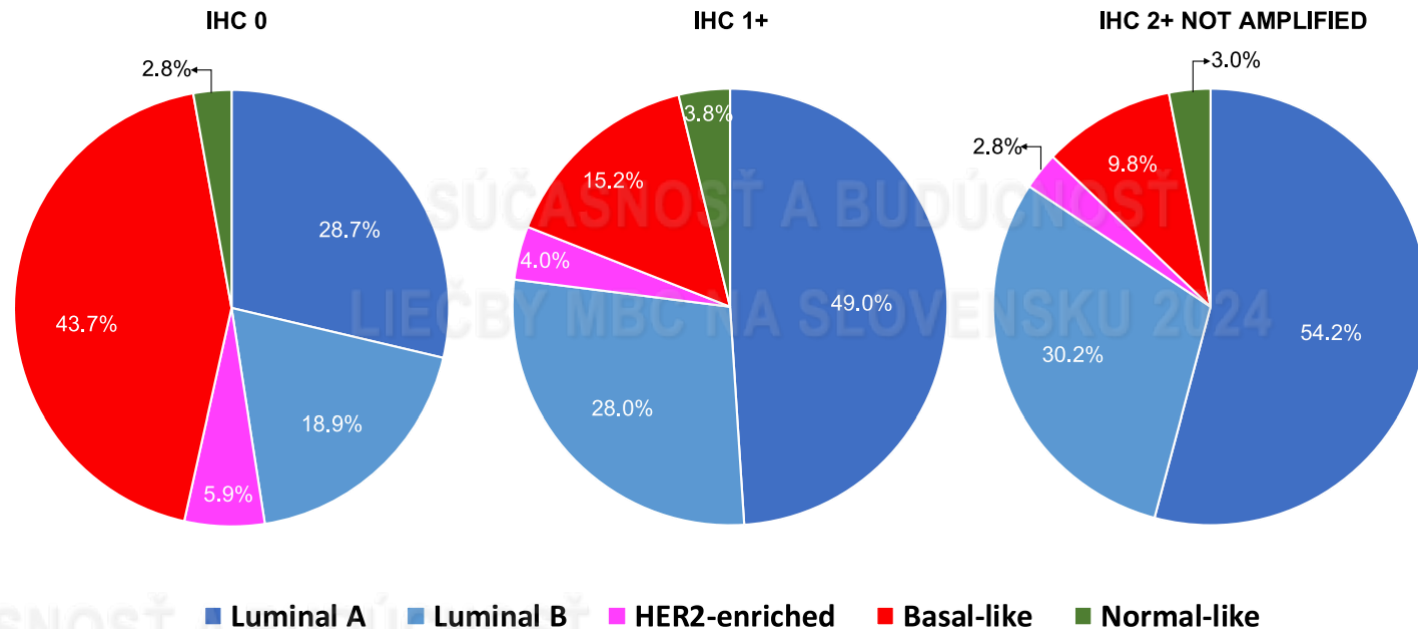
Z 3 700 karcinómov prsníka (70% primárny) zmiešané MBC/EBC

Okrem HR, iné klinické rozdiely sú malé

Všetky p<0.001:	HER2 0	HER Low
ER+ PR+	69%	79%
TNBC	20%	10%
< 50 rokov	23%	18%
Muži	0.7%	1.0%
Černošky	12%	11%
Grade 3	31%	24%
T1	64%	66%
N0	73%	72%
Duktálny	75%	79%
Lobulárny	12%	11%
Metaplastický	1.0%	0.3%
Mucinózny	2.7%	1.6%

Molekulárne podtypy

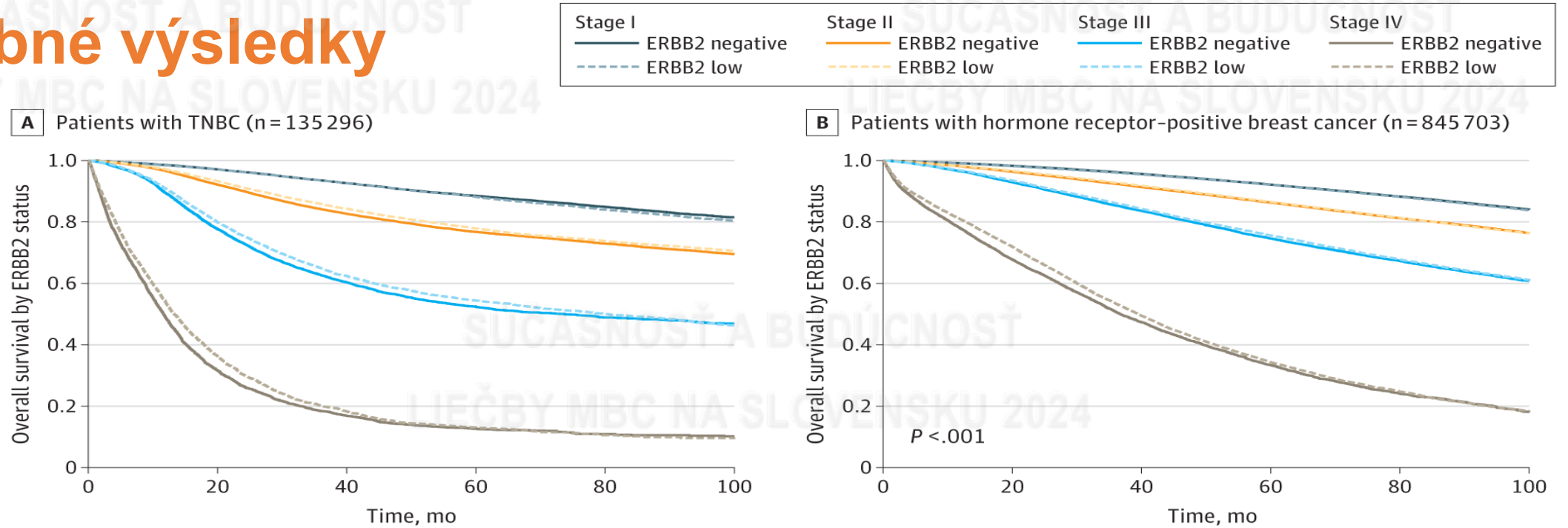
Z 3 700 karcinómov
prsníka (70% primarny)
Zmiešané MBC/EBC



Intrinsic subtyp	HR+		TNBC	
	HER2-0	HER2-Low	HER2-0	HER2-Low
Luminal A	52%	59%	2%	2%
Luminal B	35%	33%	0	0
HER2-Enriched	3%	3%	9%	7%
Basal-like	8%	2%	85%	83%
Normal-like	2%	3%	4%	8%

Prognóza podľa stavu HER2-Low vs 0

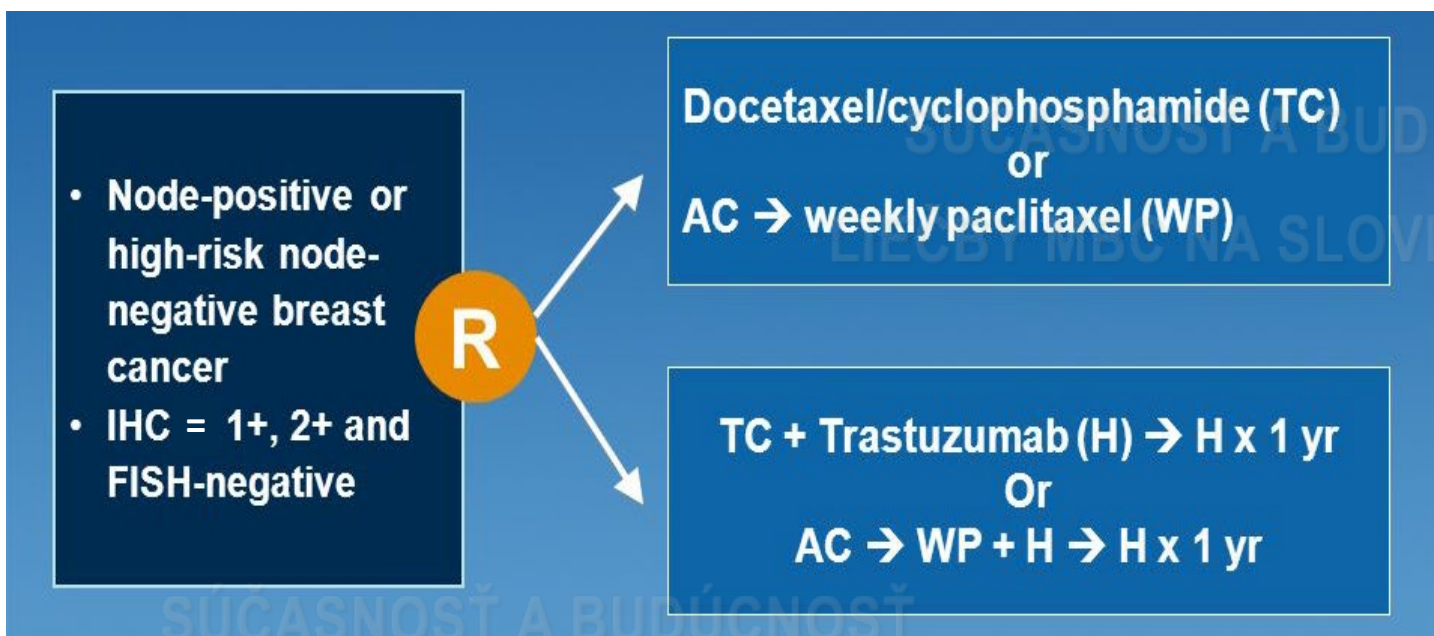
Podobné výsledky



No. at risk	0	20	40	60	80	100	0	20	40	60	80	100
Stage I												
ERBB2 negative	25 008	23 062	16 713	10 973	6 471	3 183	164 220	152 065	105 802	68 152	39 461	18 791
ERBB2 low	25 529	23 714	18 332	12 884	7 822	3 888	348 236	323 630	234 853	159 634	93 999	44 858
Stage II												
ERBB2 negative	28 100	24 696	17 133	10 581	6 088	2 904	70 525	65 015	49 645	31 248	17 846	8 480
ERBB2 low	28 317	25 363	18 835	12 543	7 495	3 705	159 587	148 119	118 252	79 247	46 100	21 801
Stage III												
ERBB2 negative	9 914	7 224	3 757	2 190	1 309	634	20 799	18 503	43 323	8 318	4 783	2 247
ERBB2 low	10 400	7 881	4 535	2 886	1 698	843	46 526	41 975	31 582	20 583	11 882	5 597
Stage IV												
ERBB2 negative	3 999	1 145	423	214	106	48	11 198	7 060	3 623	1 617	689	245
ERBB2 low	3 849	1 266	488	226	111	53	23 489	15 743	8 363	3 964	1 716	649

Klinická štúdia NSABP B-47/NRG

Fáza III štúdie s cieľom zistiť, či adjuvančný trastuzumab má benefit u pacientok s HER-Low karcinómom prsníka



3 270 HER2-Low EBC pacientok randomizovaných

- 57% HER2 1+, 43% HER2 2+
- 20% N-, 80% N+
- 17% TNBC, 83% HR+
- 56% liečených režimom AC-T, 44% liečených režimom TC

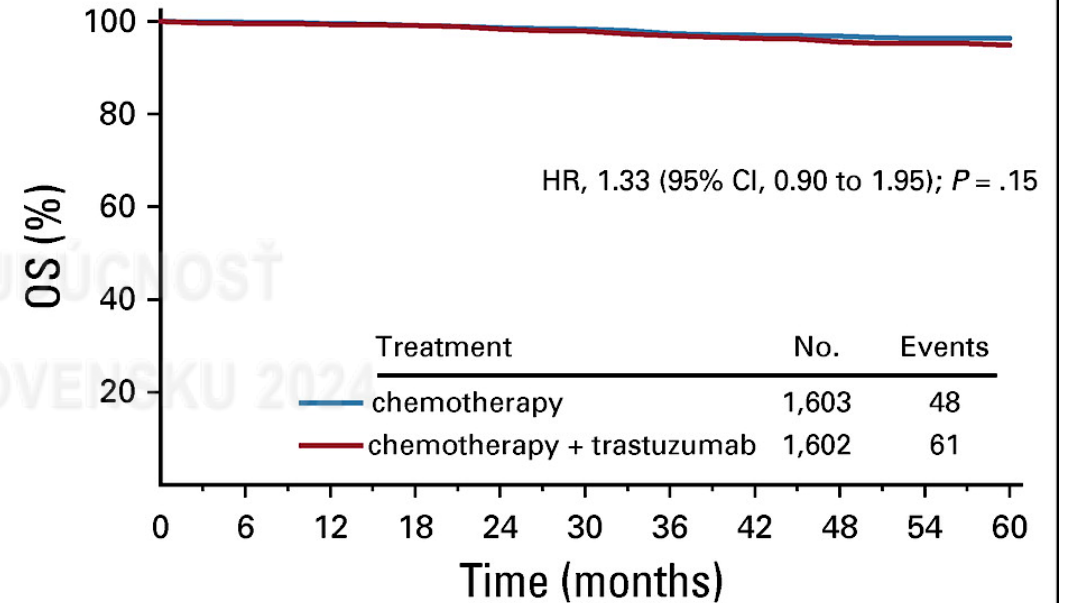
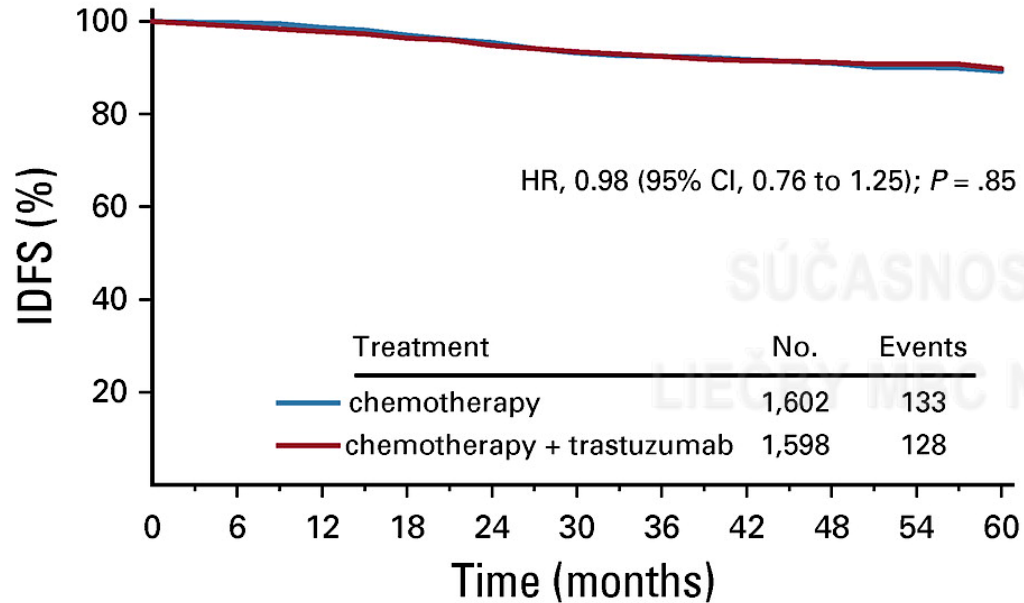
Výsledky štúdie NSABP B-47/NRG: Efektivita

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024



No. at risk:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Chemotherapy	1,602	1,558	1,423	1,003	595	140					
Chemotherapy + Trastuzumab	1,598	1,528	1,404	1,010	592	118					

No. at risk:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Chemotherapy	1,603	1,576	1,506	1,098	703	169					
Chemotherapy + Trastuzumab	1,602	1,563	1,497	1,113	683	149					

ŽIADNY BENEFIT liečby adjuvaným trastuzumabom u HER2-low karcinómu prsníka, trastuzumab nemá registrovanú indikáciu pre HER2-Low mBC

Pertuzumab u HER2-Low MBC

Podobné výsledky boli pozorované u pacientok s MBC

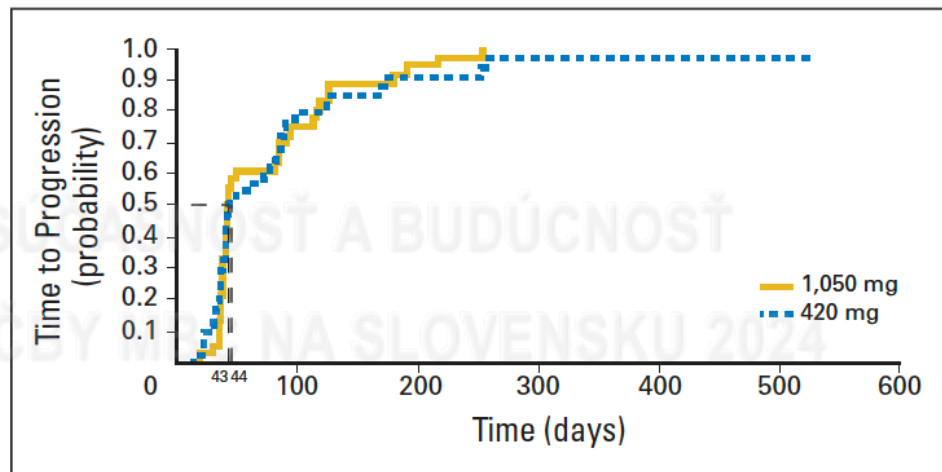
V skupine prevažne (90%) **HER2-Low MBC** pacientok, **pertuzumab** viedol k ORR 4.9% a medián PFS 1.5 mesiaca

**ŽIADNY KLINICKÝ BENEFIT
S ANTI HER2 LIEČBOU
U HER2-Low MBC,
pertuzumab nemá registrovanú
indikáciu pre HER2-low mBC**

Table 2. Efficacy End Points (N = 78)

Variable	Arm A (n = 41)		Arm B (n = 37)	
	No.	%	No.	%
PR	2	4.9	0	
SD \geq 12 weeks	18	43.9	14	37.8
SD \geq 24 weeks	2	4.9	2	5.4
Progressive disease	21	51.2	22	59.5
Missing	0		1	2.7
Clinical benefit (CR + PR + SD \geq 24 weeks)	4	9.8	2	5.4
Duration of clinical benefit, weeks				
Median	36.5		33.6	
Range	22.1-74.9		31.0-36.3	
Time to progression, weeks				
Median	6.1		6.1	
Range	2.0-37.0		2.7-36.3	

Abbreviations: PR, partial response; SD, stable disease; CR, complete response.

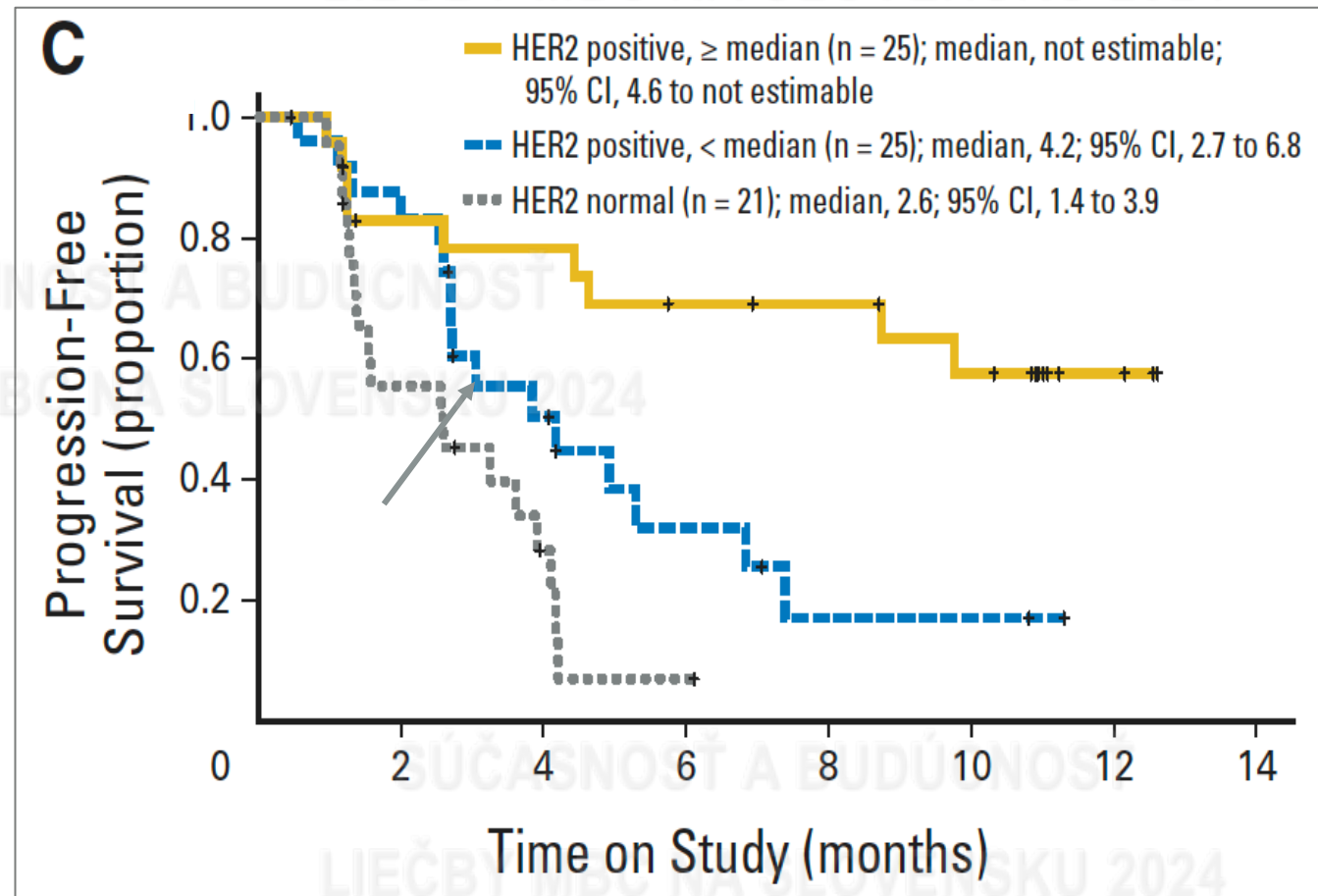


T-DM1 u HER2-Low MBC

Retrospektívne hodnotenie T-DM1 u 21 pacientok s of HER2-non - amplifikovaným MBC

Zaznamenaná odpoveď na liečbu iba u 1 pacientky (ORR 4.8%) a mPFS 2.6 mesiaca

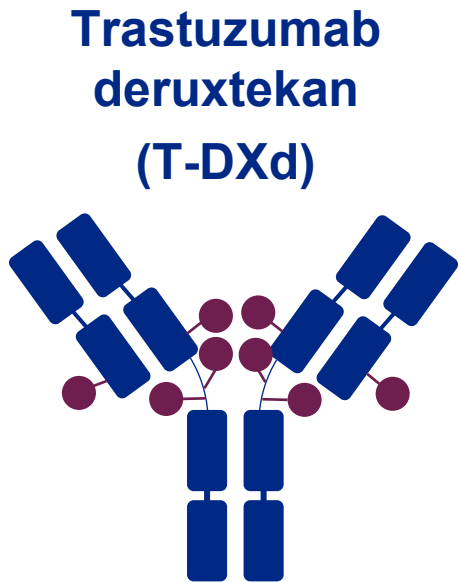
NÍZKA EFEKTIVITA T-DM1 U HER2-NEGATÍVNEHO MBC, T-DM1 nemá registrovanú indikáciu pre HER2-Low mBC



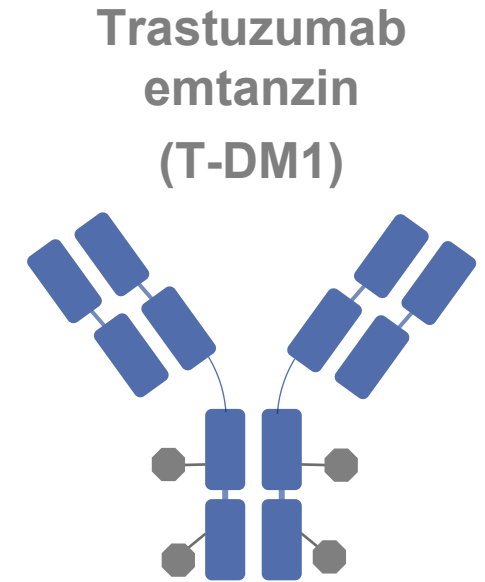
Trastuzumab Deruxtekan (T-DXd): Nová generácia anti HER2 ADCs

Charakteristické rozdiely medzi T-DXd a T-DM1

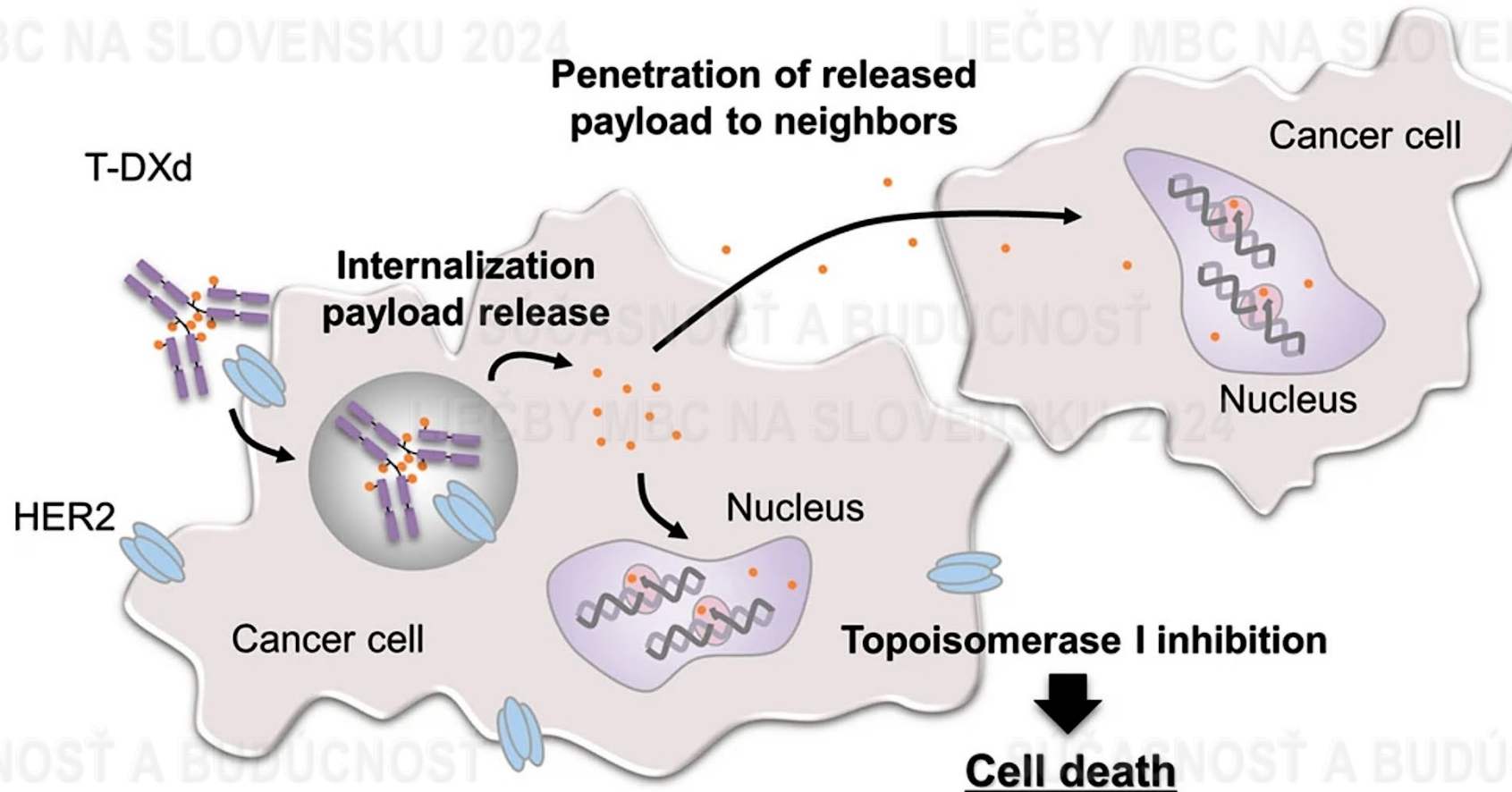
HER2 cielečné ADCs na báze rovnakej protilátky



T-DXd	Vlastnosti ADC	T-DM1
Topoizomeráza I inhibitor	Payload MoA	Anti-mikrotubulárny
~8:1	Liečivo protilátka pomer	~3.5:1
Áno	Tumor-selektívny štiepateľný linker?	Nie
Áno	Dôkaz bystander efektu ?	Nie



T-DXd: Bystander efekt a racio pre anti HER2 heterogenitu

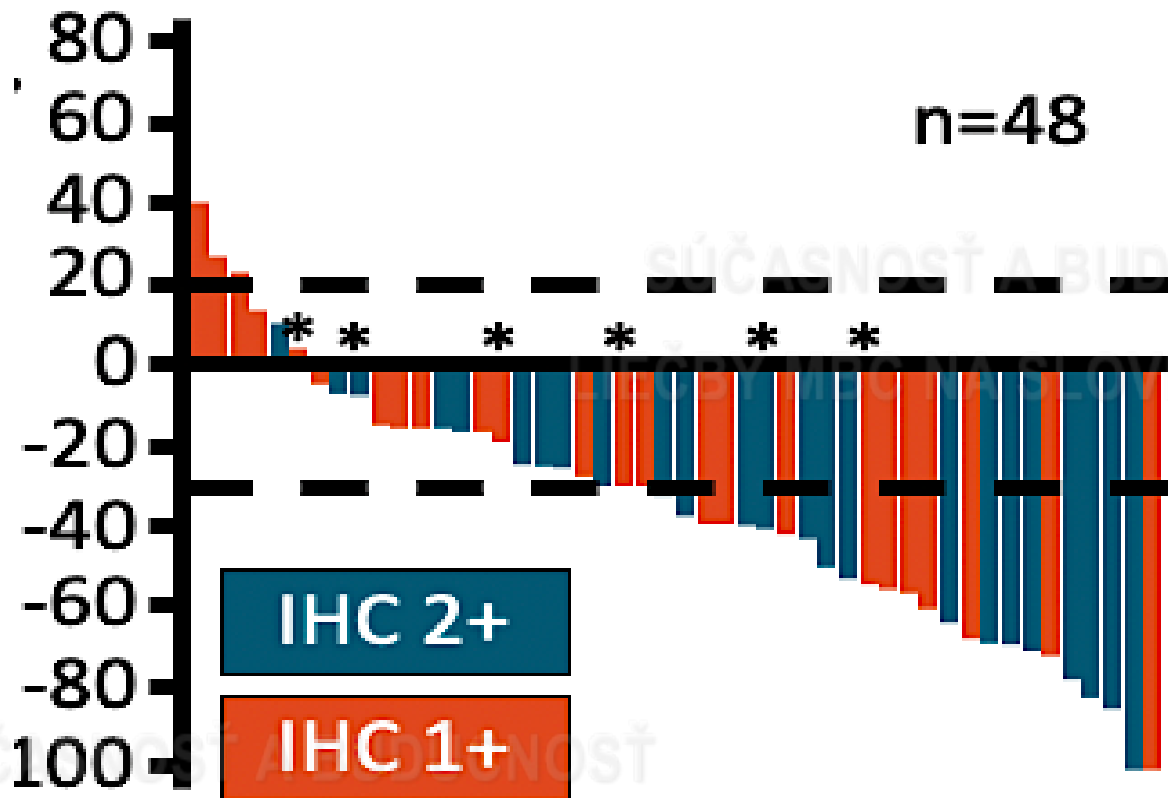


Antibody–drug conjugate functional mechanism and bystander antitumor effect of trastuzumab deruxtecan. *T-DXd* trastuzumab deruxtecan; *HER2* human epidermal growth factor receptor 2

T-DXd u HER2-Low MBC: Robustná a dlho trvajúca protinádorová účinnosť

Fáza I štúdie

n=48

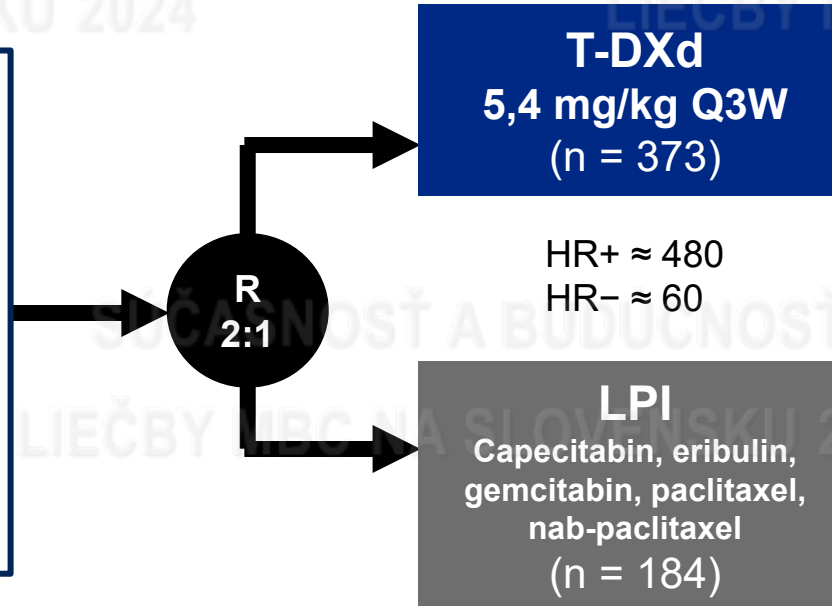


- Ťažko predliečené pacientky s HER2 Low MBC
- Medián predošlých línií: 7,5
- ORR = 37%
- mDOR = 10,4 mes.
- mPFS = 11 mes.

DESTINY-Breast04 (DB-04): Fáza III štúdie T-DXd u HER2-Low MBC

Otvorená multicentrická štúdia (NCT03734029)

- Centrálne testovanie HER2-Low MBC (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-)
- 1-2 predošlé línie chemo / relaps < 6 mesiacov od skončenia adjuvantnej chemo
- HR+ ochorenie hormonálne refraktérne



Primárny cieľ

- PFS podľa BICR (HR+)

Hlavné sekundárne ciele

- PFS podľa BICR (všetky pac.)
- OS (HR+ a všetky pac.)

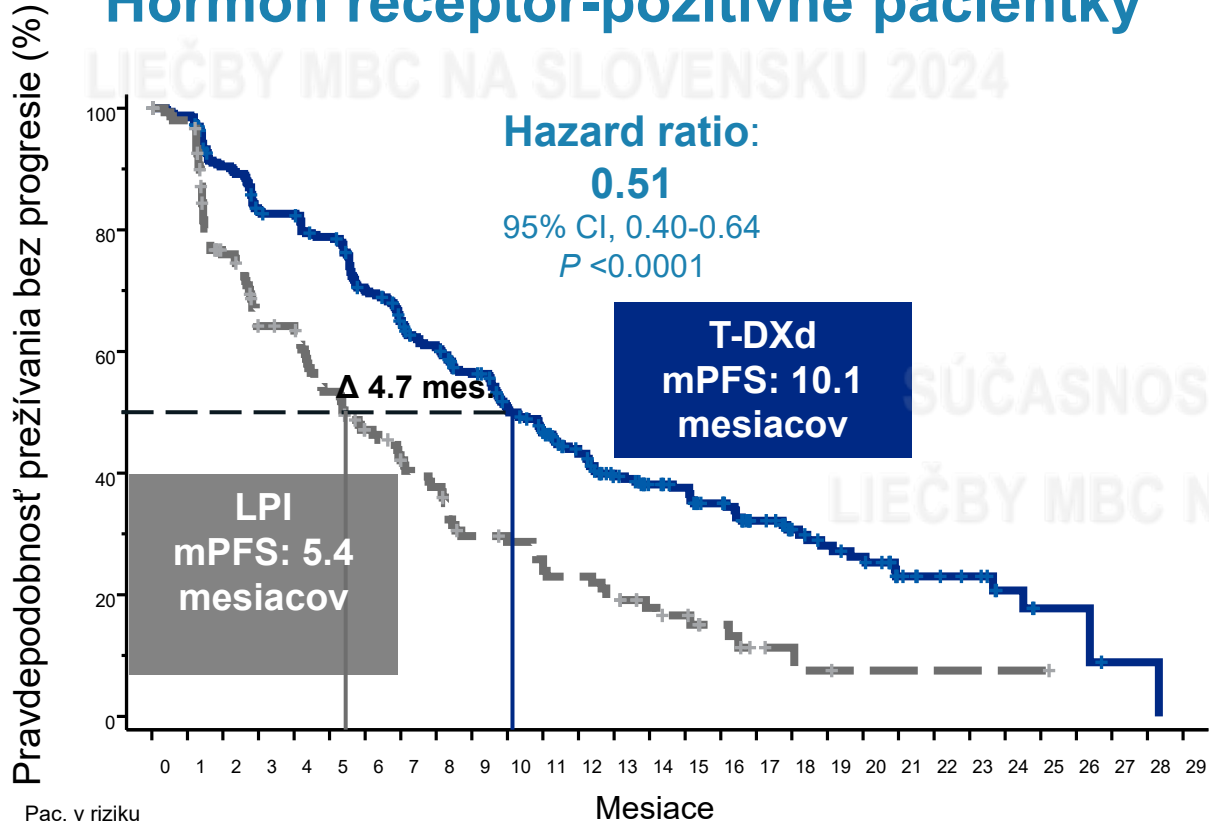
LPI – liečba podľa investigátora

Stratifikačné faktory

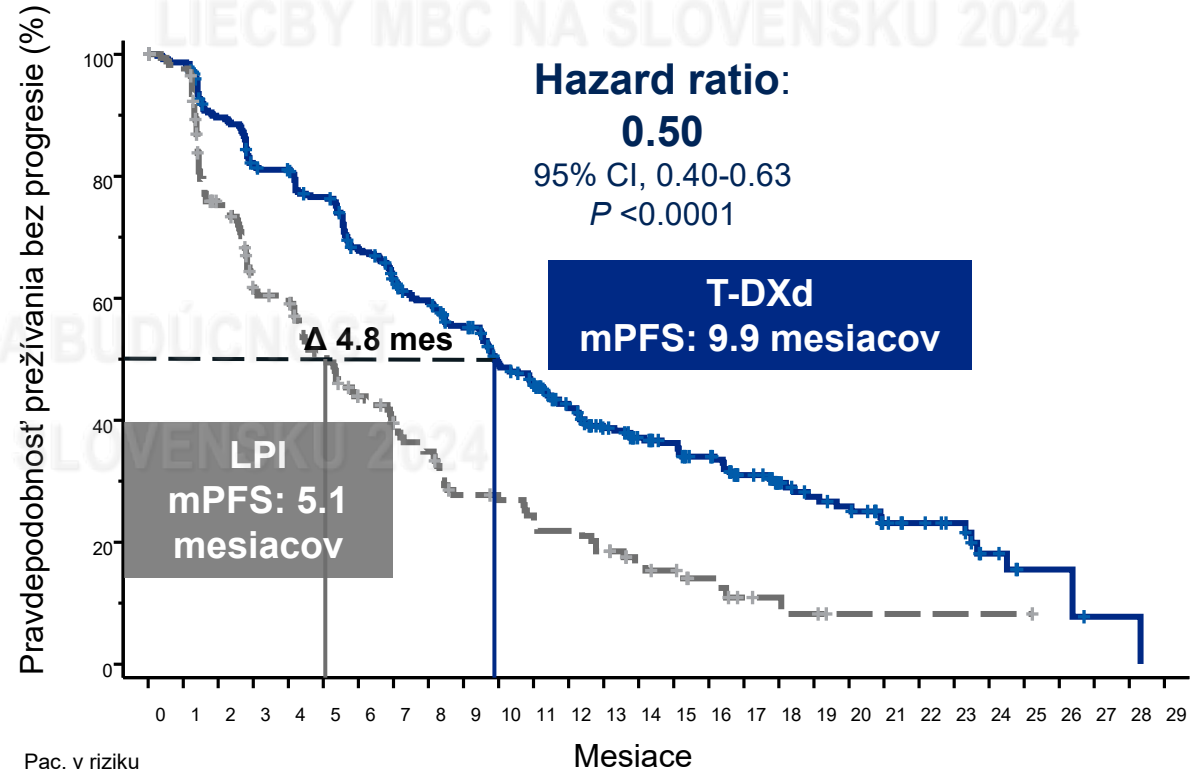
- Centrálne testovanie HER2 statusu (IHC 1+ vs IHC 2+/ISH-)
- 1 vs 2 predošlé línie chemoterapie
- HR+ (s použitím alebo bez použitia inhibítora CDK4/6) vs HR- ochorenie

DB-04 Primárna analýza: PFS u HR+ a všetkých pac.

Hormón receptor-pozitívne pacientky



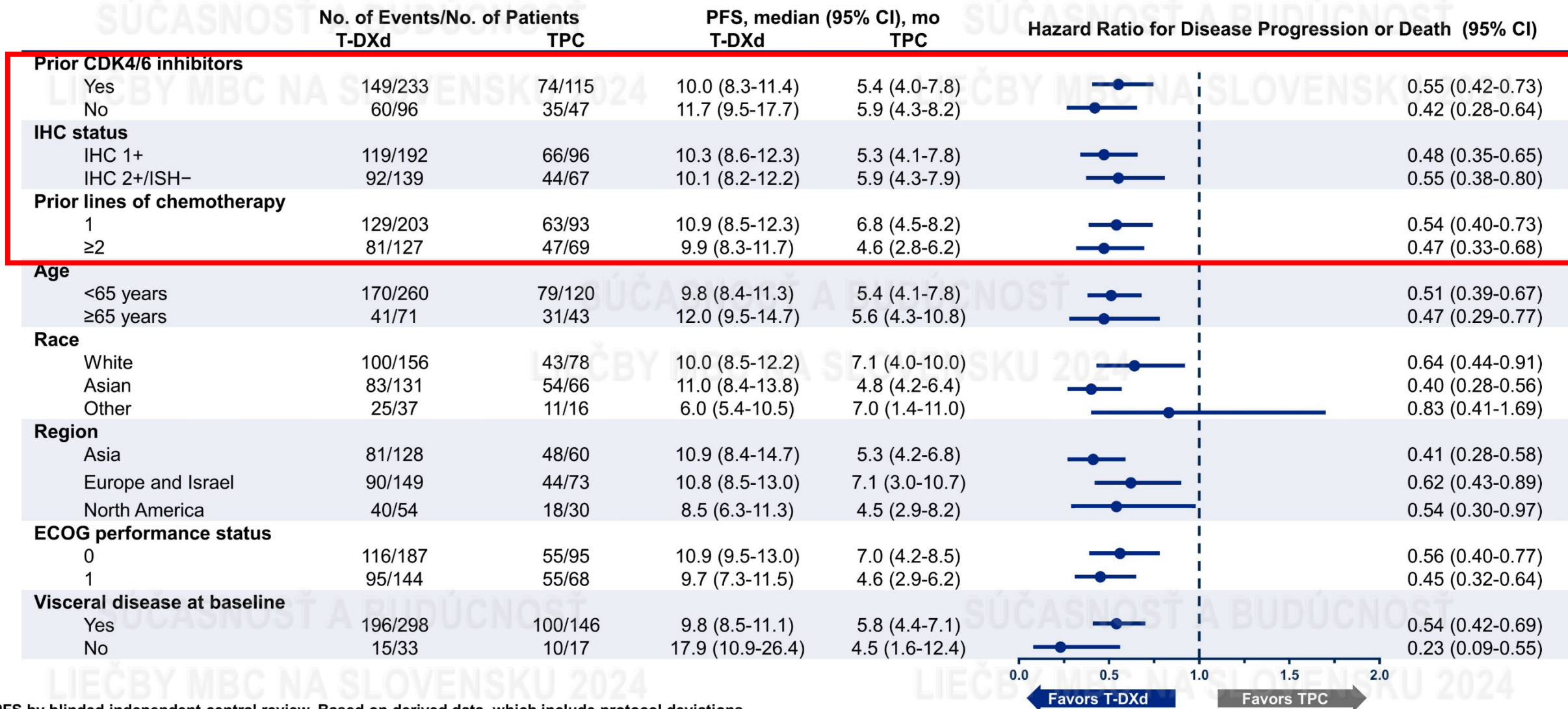
Všetky pacientky



PFS podľa ICR.

HR, hormónový receptor; LPI, liečba podľa investigátora; PFS, prežívanie bez progresie ochorenia; T-DXd, trastuzumab deruxtekan.

DB-04 analýza podskupín: PFS u HR+ HER2-Low MBC

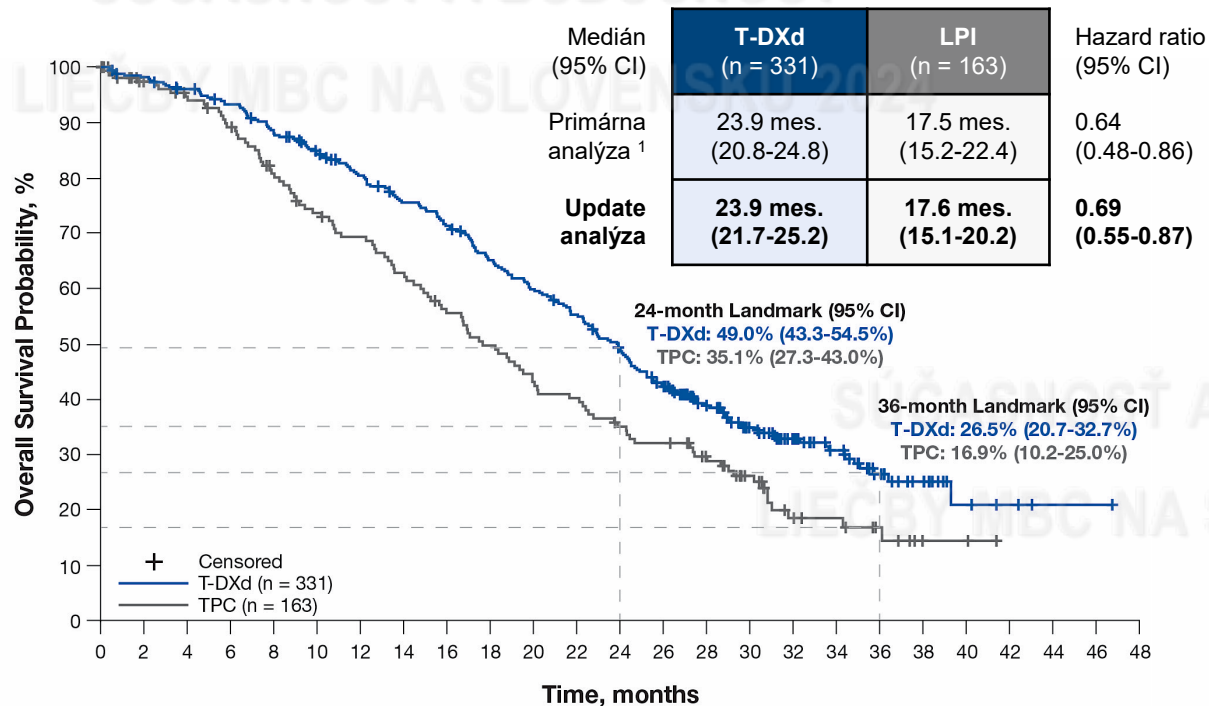


PFS by blinded independent central review. Based on derived data, which include protocol deviations.

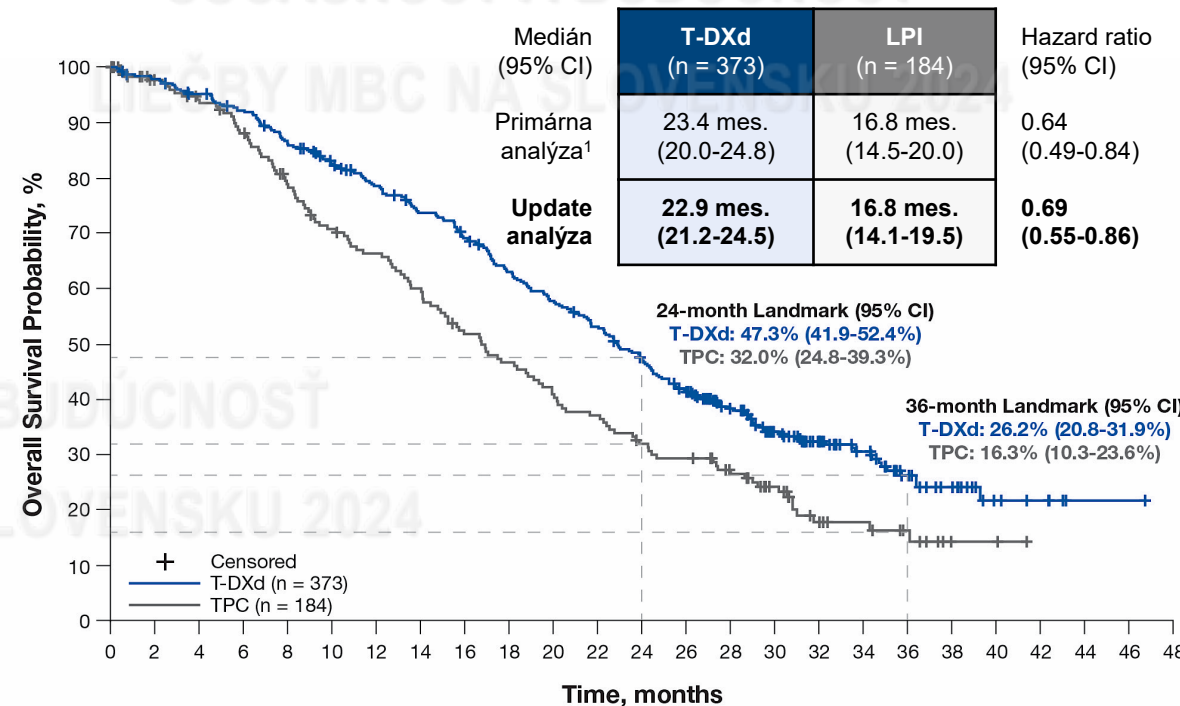
CDK, cyclin-dependent kinase; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, hormone receptor; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; PFS, progression-free survival; T-DXd, trastuzumab deruxtecan; TPC, treatment of physician's choice.

DB-04: Updatované OS (med. 32 mesiacov f/u)

HR+ Kohorta



Všetky pacientky



Patients still at risk:

T-DXd (n = 331) 331 325 323 317 313 307 302 292 284 279 267 258 250 243 233 230 220 212 199 189 183 176 168 155 147 135 124 109 94 81 72 66 54 46 42 34 23 17 14 7 5 4 3 2 1 1 1 0
 TPC (n = 163) 163 150 144 142 138 134 129 123 114 108 103 97 96 92 87 82 76 71 68 64 59 56 55 50 47 43 43 42 35 31 25 16 13 11 9 7 5 2 2 2 1 0

Patients still at risk:

T-DXd (n = 373) 373 366 363 355 350 342 337 325 314 308 295 285 276 269 257 254 240 231 217 205 199 191 182 168 160 148 137 122 107 94 81 75 62 52 48 39 28 21 18 11 7 6 5 3 1 1 1 0
 TPC (n = 184) 184 170 165 160 156 152 145 137 127 119 113 107 105 100 95 88 81 76 73 69 64 59 58 53 49 45 45 44 37 33 27 18 15 12 12 10 8 5 2 2 2 1 0

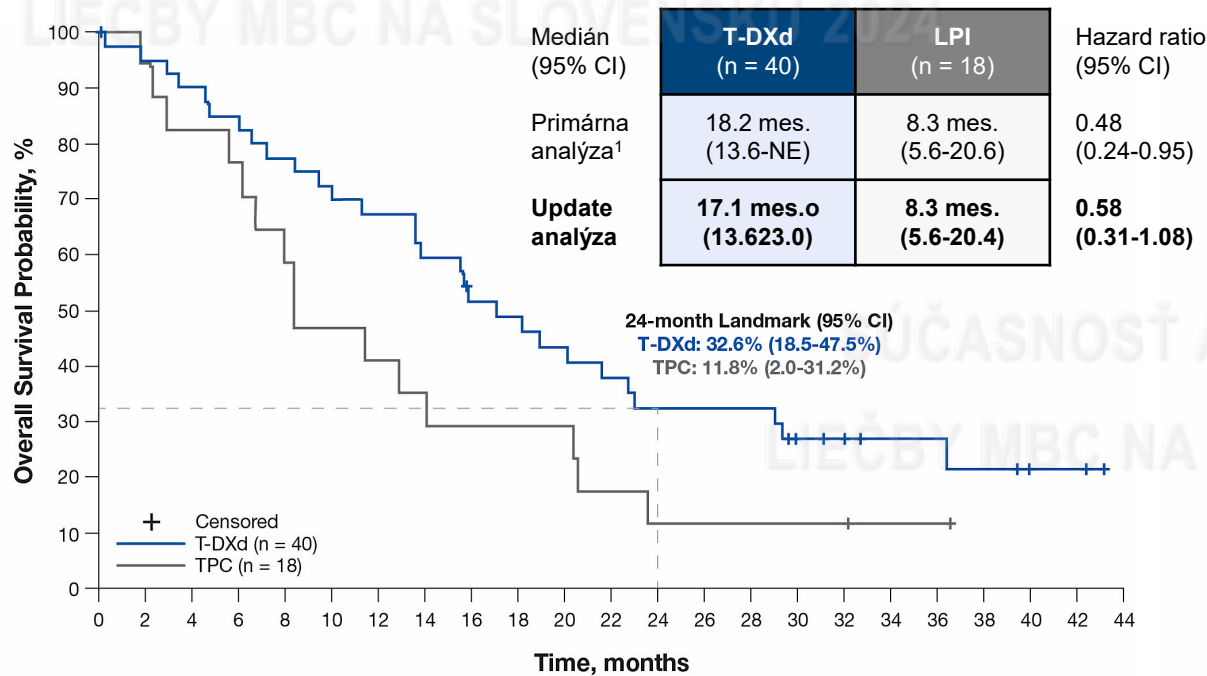
- V HR+ Kohorte a u všetkých pacientok, medián OS bol konzistentný s výsledkami primárnej analýzy,¹ zistila sa 31% redukcia rizika úmrtia u pacientok s T-DXd oproti pacientkam liečeným LPI**

HR, hormónový receptor; LPI, liečba podľa investigátora; mo, mesiac; OS, celkové prežítie; T-DXd, trastuzumab deruxtekan.

1. Modi S et al. *N Engl J Med.* 2022;387:9-20.

DB04-Updatované výsledky v HR- Kohorte (Exploratória analýza – med. 32 mesiacov f/u)

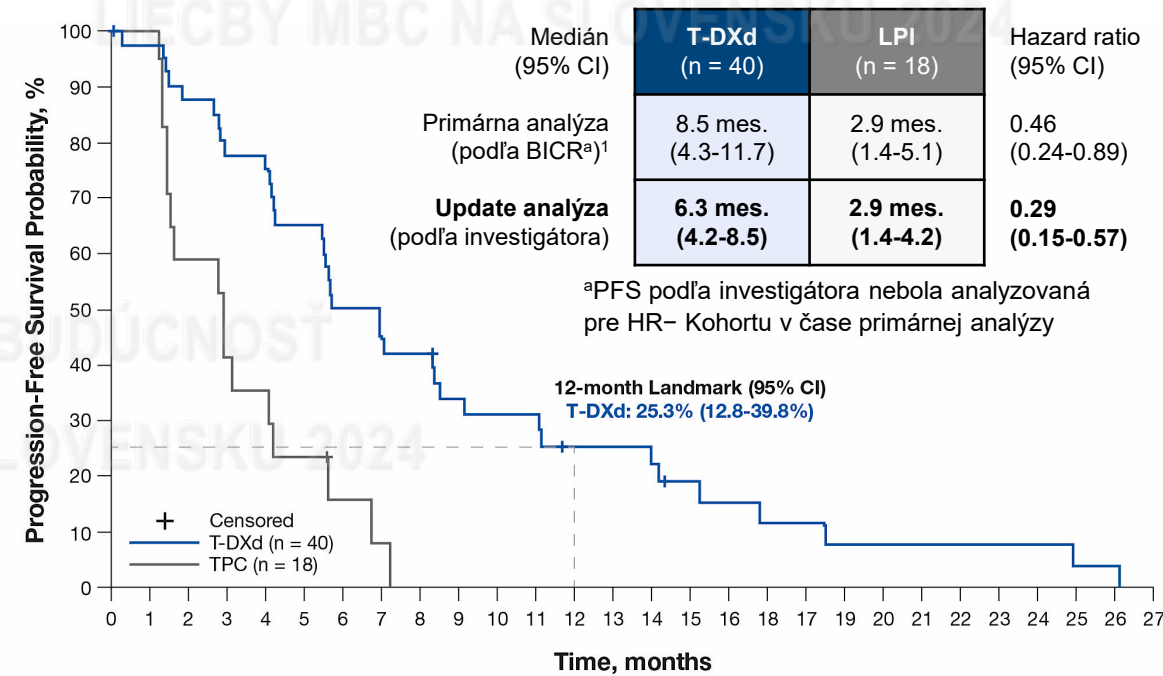
Celkové prežívanie



Patients still at risk:

T-DXd (n = 40)	40	38	36	34	31	28	26	23	19	18	16	14	12	12	12	8	7	5	5	4	2	2	0
TPC (n = 18)	18	16	14	13	10	8	7	6	5	5	3	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0

Prežívanie bez progresie (podľa investigátorov)



^aPFS podľa investigátora nebola analyzovaná pre HR- Kohortu v čase primárnej analýzy

Patients still at risk:

T-DXd (n = 40)	40	39	35	31	30	26	19	17	16	12	11	11	8	8	7	5	4	3	3	2	2	2	2	1	1	0
TPC (n = 18)	18	17	10	7	6	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- Pozorovaná 42% redukcia rizika úmrtia a 71% redukcia rizika progresie u HR- HER2 Low pacientok s liečbou T-DXd oproti pacientkam liečeným LPI**

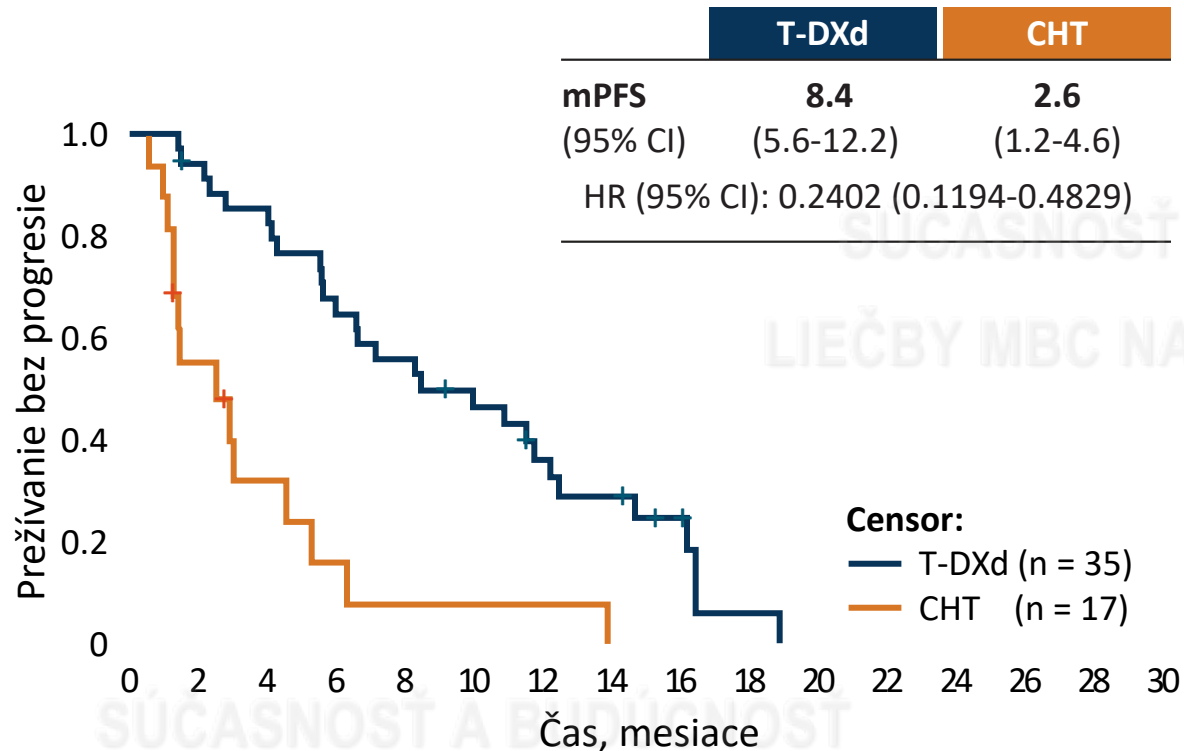
BICR, blinded independent central review; HR, hormone receptor; mo, month; NE, not evaluable; OS, overall survival; T-DXd, trastuzumab deruxtekan; TPC, treatment of physician's choice.

1. Modi S et al. *N Engl J Med.* 2022;387:9-20.

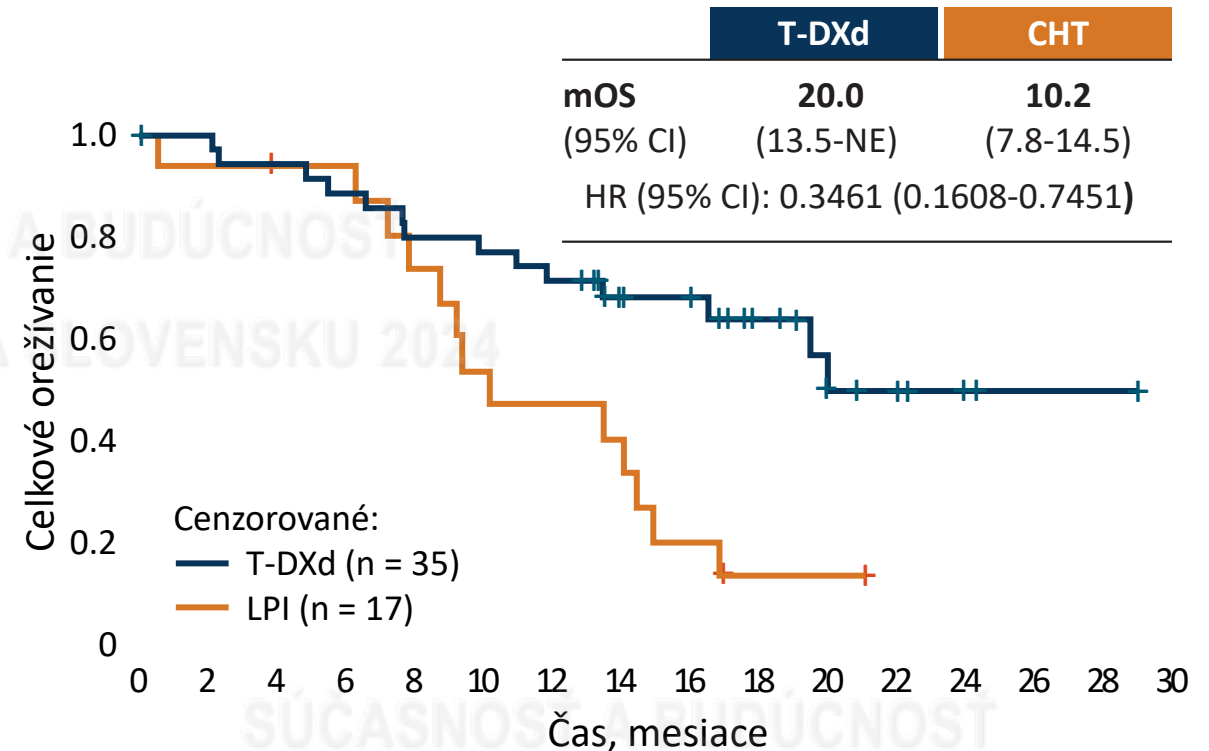
Modi S, ESMO 2023

DB-04: Exploratórna efektívita u HR- Kohorty (IHC: 1-10%)

Prežívanie bez progresie



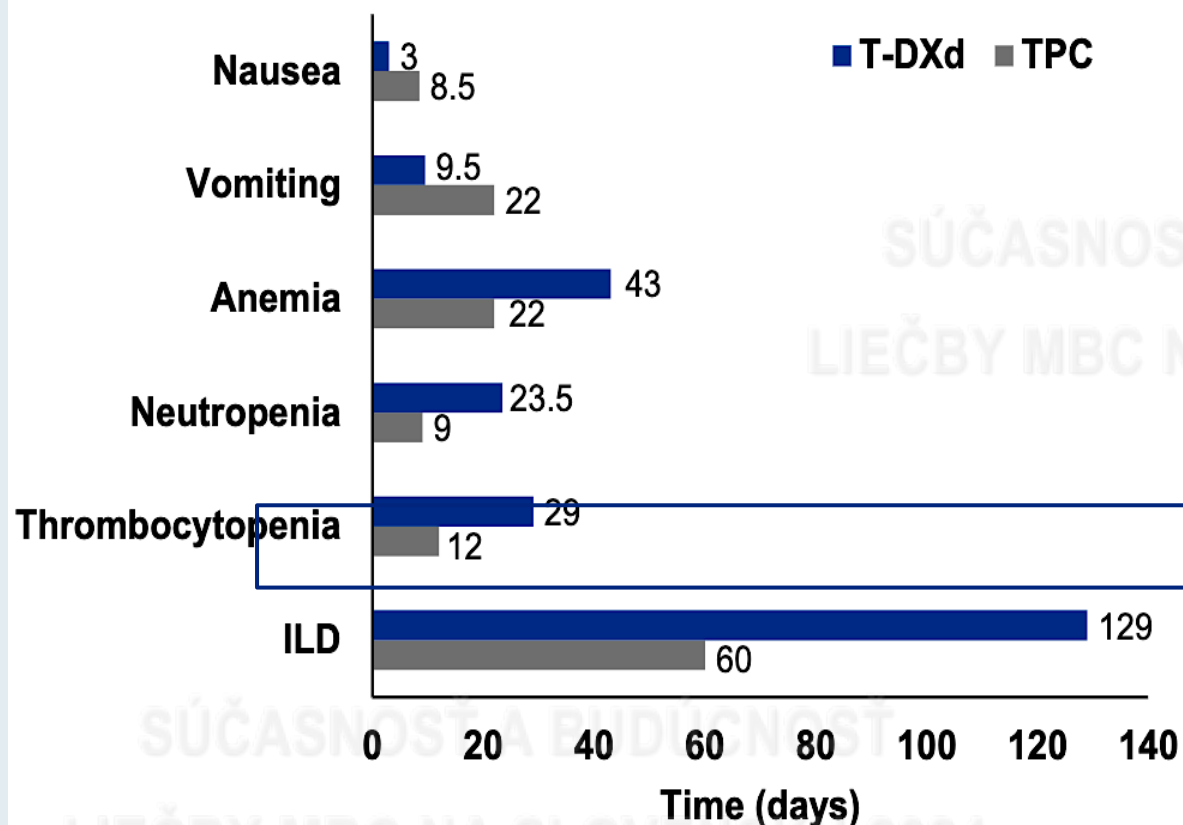
Celkové prežívanie



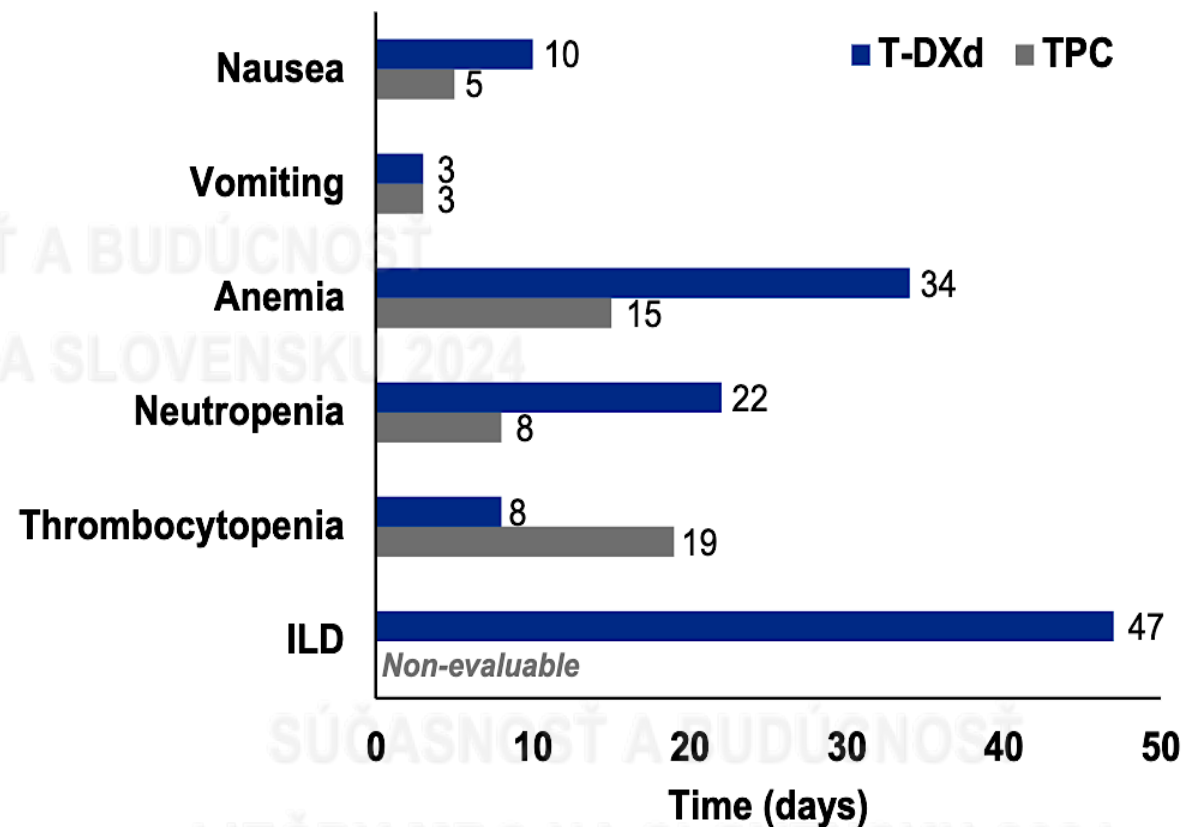
T-DXd významne zlepšuje PFS a OS versus CHT u pacientok s HR- HER2-Low MBC

DESTINY-Breast04: Detailný profil toxicity

Median Time to First Onset



Median Duration of First Event



DESTINY-Breast04: Záver a význam

výsledkov

Nový smer v liečbe MBC

HER2+ IHC 3+ IHC2+/ISH+
HER2-Low IHC 1+ IHC2+/ISH- ~50%
HER2- IHC <1

- T-DXd je prvá anti HER2 targetová liečba s dokázanou efektivitou u HER2 Low MBC
- Na základe štúdie DESTINY-Breast04 predstavuje T-DXd nový liečebný štandard v terapii HER2 Low MBC
- Potenciál zlepšenia liečebných výsledkov cca u ~50% pacientok s MBC

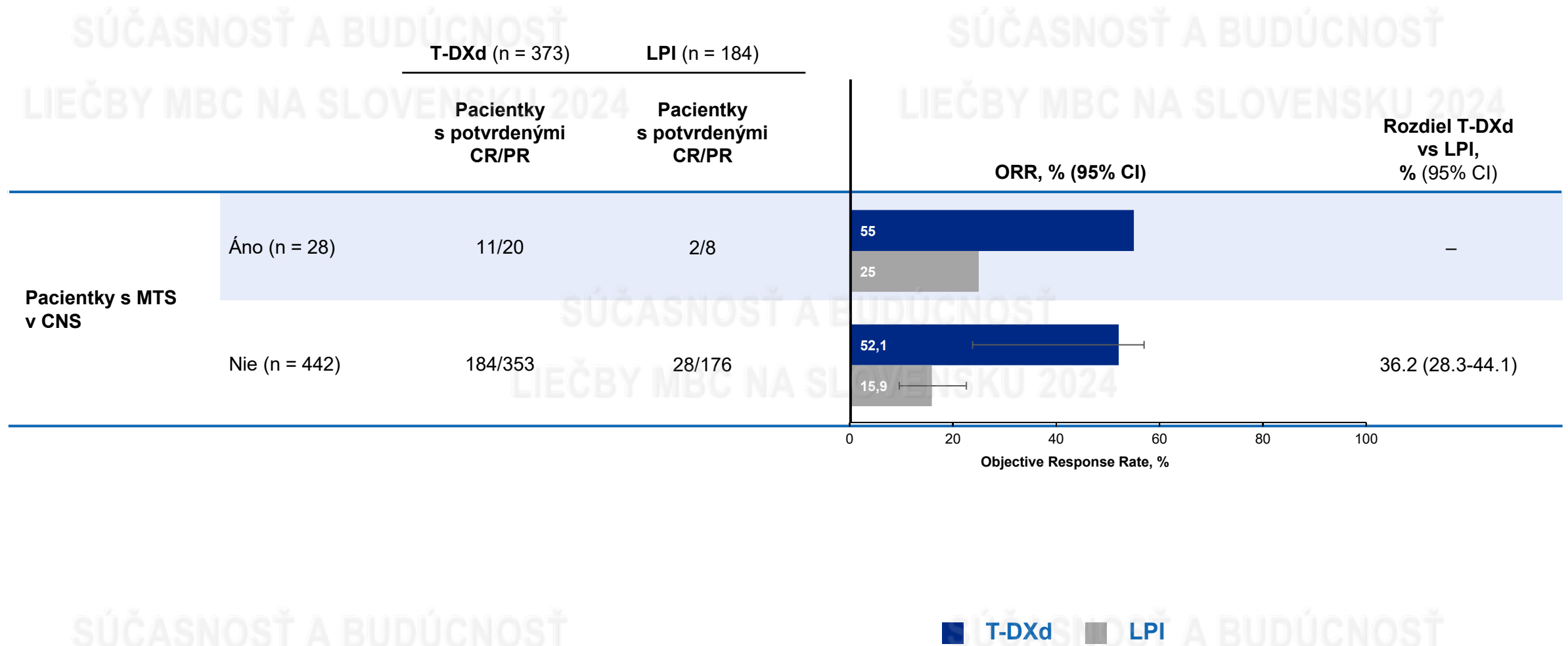
- The FDA schválenie T-DXd u pacientok s neresekabilným / metastatickým HER2 Low BC po progresii na predošlej chemoterapii pre metastatické ochorenie alebo u ktorých došlo k relapsu ≤ 6 mesiacov po skončení adjuvantnej CHT.
- Zohľadnené aj v NCCN Guidelines

CNS Metastázy - PFS analýza podskupín

		Udalosti		Medián PFS (mes, 95% CI)		HR (95% CI)
		T-DXd	LPI	T-DXd	LPI	
Vstupné CNS metastázy	Áno (n = 32)	18/24	6/8	8.1 (4.0 – 11.3)	4.8 (0.6 – 11.0)	0.71 (0.28 – 1.80)
	Nie (n = 525)	225/349	121/176	10.1 (9.5 – 11.5)	5.1 (4.2 – 6.8)	0.49 (0.39 – 0.62)

HR (T-DXd vs T-DM1)

CNS metastázy – ORR analýza podskupín



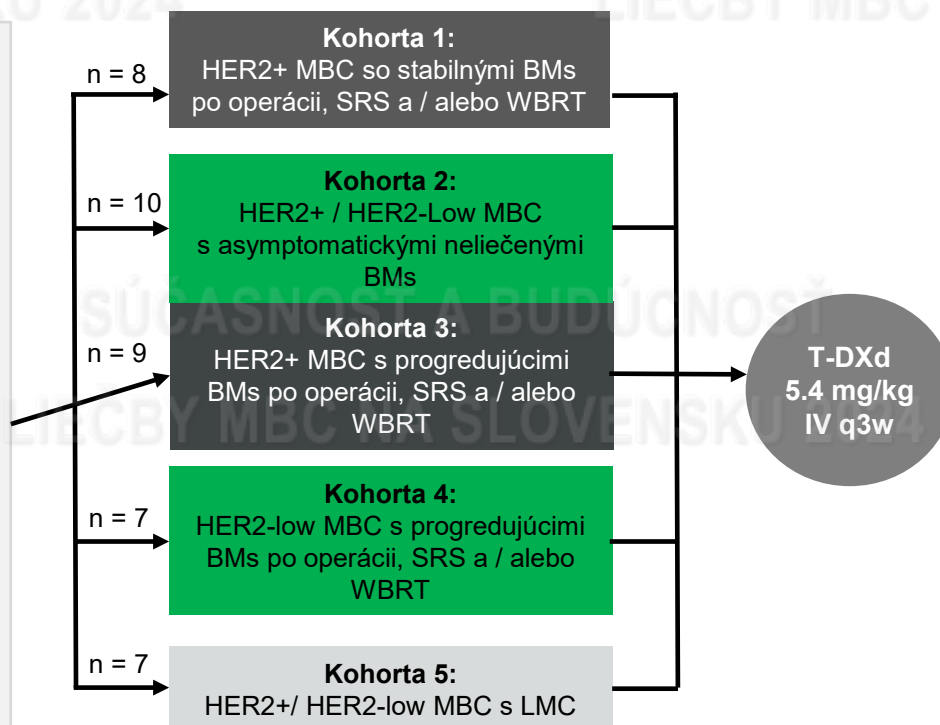
DEBBRAH: Fáza II štúdie T-DXd u pacientok s HER2+ / HER2-low MBC BM – preliminárne výsledky

Dizajn štúdie a populácia:

DEBBRAH: multicentrická, otvorená, 5 skupín

Inklúzne kritériá

- HER2+ / HER-low MBC so stabilnými, progredujúcimi, alebo neliečenými BM a LMC
- ECOG PS 0 / 1 (0-2 pre kohortu 5)
- Pacientky s HER2+ MBC: predliečené taxánmi a ≥ 1 líniou anti-HER2 terapie pre metastatické ochorenie
- Pacientky s HER2 low MBC a:
 - HR-: ≥ 1 predošlý režim CHT pre metastatické ochorenie
 - HR+: 1 predošlá línia ET a ≥ 1 predošlý režim CHT pre metastatické ochorenie
- Kohorty 2, 3, 4: merateľné BM pri T1-vážení, gadolinium-enhanced MRI
- Kohorta 5: LMC s CSF+ cytológia



Primárny cieľ

- | | |
|-----------------|-----------------------------------|
| Cohort 1 | 16-w PFS per RANO-BM a RECIST 1.1 |
| Cohort 3 | ORR-IC per RANO-BM |

Sekundárne ciele

- | | |
|----------------------------|---|
| Cohort 1 a Cohort 3 | CNS-PFS, CBR-IC, TTR-IC, DOR-IC, IC stabilizácia, a % zmena rozsahu nádoru per RANO-BM; PFS, ORR, CBR, TTR, DOR per RECIST 1.1; OS; a bezpečnosť per NCI-CTCAE v5.0 |
|----------------------------|---|

Iba Cohort 1
ORR-IC

Exploratórne ciele

- U pacientok na základe dotazníka
- Prognostické a prediktívne faktory z tkaniva krvi

- Data cutoff dátum: September 15, 2021
- Čas od zaradenia do posledného follow-up, medián (rozsah): 8.5 mesiacov (4.5-12.6) v Cohort 1 a 8.8 mesiacov (1-10.8) v Cohort 3

Vaz Batista M, et al. SABCS 2021. Abstract 2231.

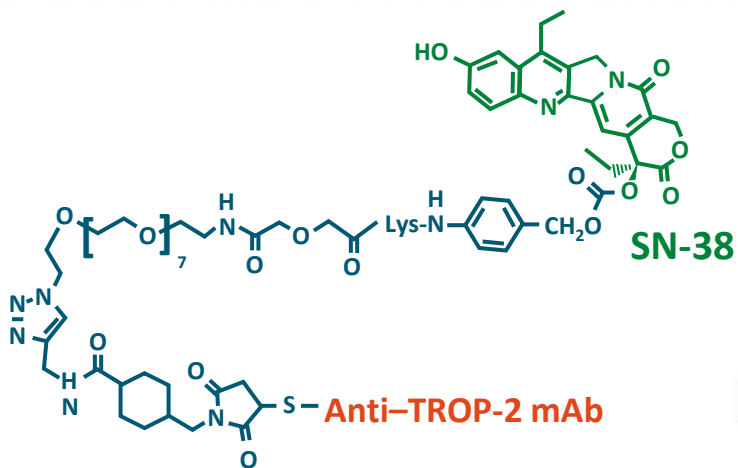
DEBBRAH: Výsledky — ORR u HER2-Low

Odpoď nádoru, n (%)	Kohorta 2 (n=6)	Kohorta 4 (n=6)	Celkovo (n=12)
ORR, n (%)	3 (50.0)	2 (33.3)	5 (41.7)
CBR, n (%)	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (50.0)
DoR, Medián (Min; Max)	4.5 (3.5; 7.1)	5.8 (5.5; 6.1)	5.5 (3.5; 7.1)
PFS	5.67 mes.	(95% CI: 4.7-NA) (Udalosti: 9/12)	

Sacituzumab Govitekan: Prvá anti TROP-2–targetová ADC

Humanizovaná RS7 protilátka

- Cielí na TROP-2, antigen exprimovaný na viacerých epiteliálnych nádoroch, vrátane metastatického TNBC (88%)
- Typ protilátky: hRS7 IgG1κ

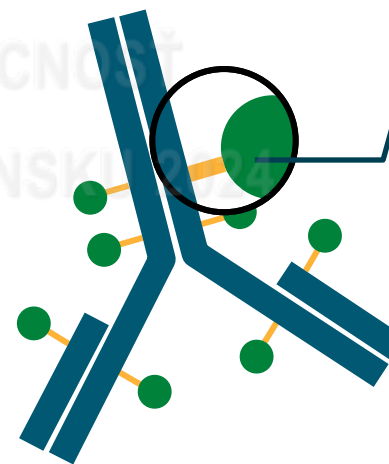
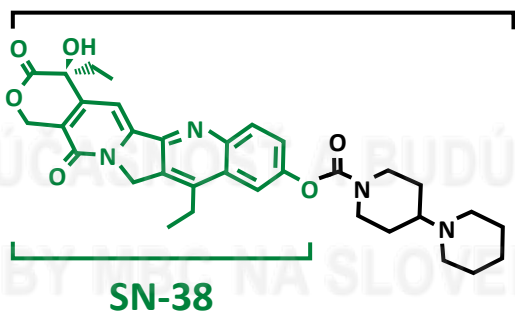


SN-38 Payload

- 136x väčší prienik ako materská látka irinotekan
- Unikátne zloženie umožňuje rozpustnosť a selektívne dopravenie SN-38 do nádoru

Irinotekan (Topoisomeráza inhibitor)

Irinotekan



Linker pre SN-38 (CL2A)

- Výhodný pomer liečivo – protilátka (7.6:1)
- pH-senzitívny linker pre rýchle uvoľnenie payload v nádorových bunkách

Bystander efekt: V kyslom nádorovom mikroprostredí, sa SN-38 uvoľňuje z anti-TROP-2 protilátky aj do susediacich TROP-2–negatívnych buniek

ASCENT: Sacituzumab Govitekan vs mono CHT u metastatickeho TNBC po ≥ 2 predošlych líniach CHT

■ Randomizovaná štúdia fázy III

Stratifikácia podľa regiónu (Severná Amerika vs zvyšok sveta nepredliečené CHT pre pokročilý nádor (2-3 vs >3), MTS v CNS (áno vs nie)

21-dňové cykly

Pacientky s mTNBC a ≥ 2 predošlych líniach CHT (žiadny limit, možná PD do 12 mesiacov [neo]adjuvantnej Rx); predošlé taxány, RECIST v1.1 merateľné ochorenie, MTS v CNS ak stabilné ≥ 4 týždne pred liečbou povolené; ECOG PS 0/1
(n = 529)

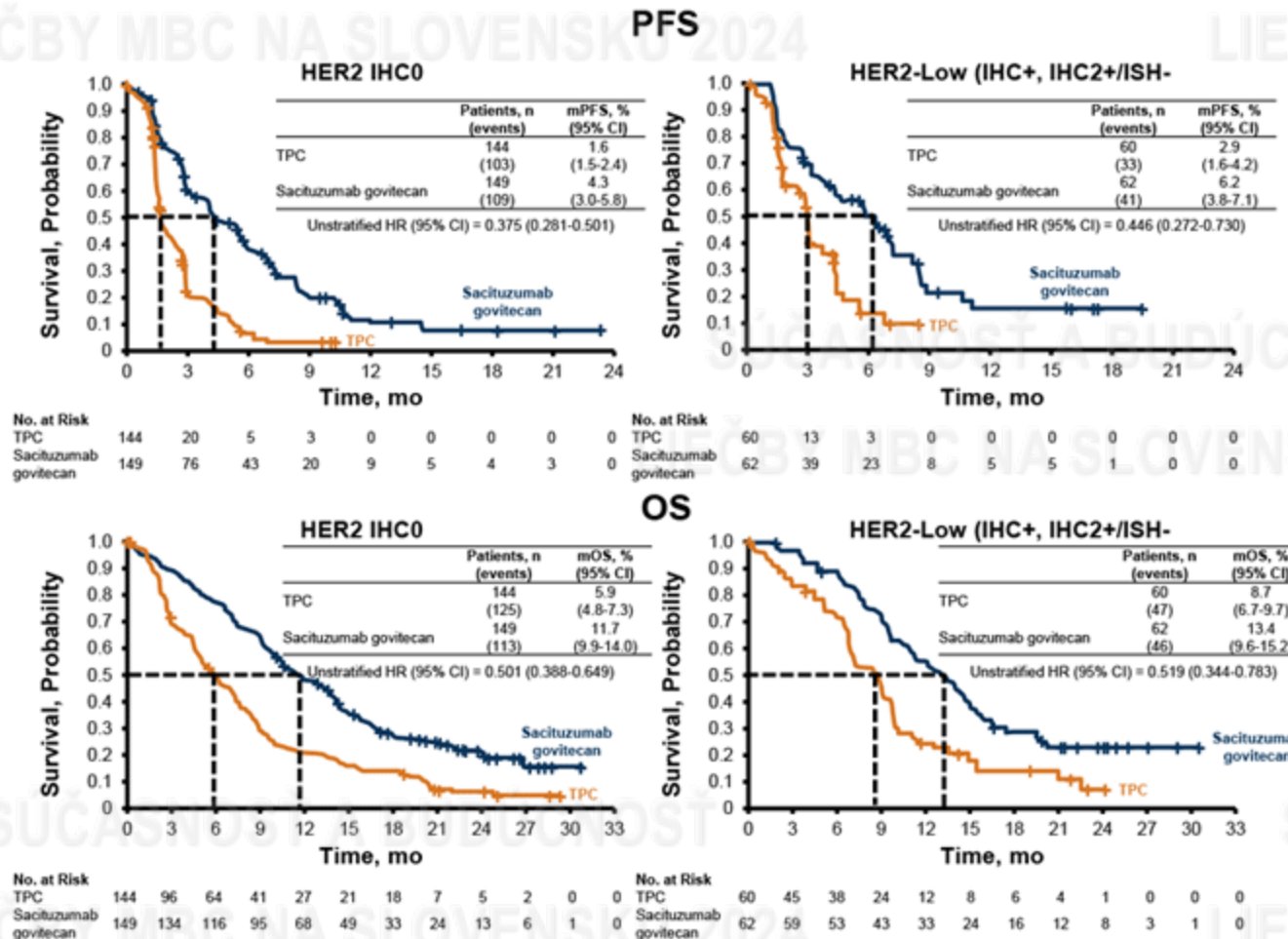
Sacituzumab govitekan
10 mg/kg IV D 1, 8
(n = 267)

Liečba podľa investigátora (LPI) *
(n = 262)

*Eribulin, vinorelbin, gemcitabin, capecitabin.

- Primárny cieľ: PFS podľa u pacientok bez MTS v CNS
- Sekundárne ciele: PFS (celá populácia), OS, ORR, DoR, TTR, toxicita

ASCENT: PFS a OS podľa stavu HER2



PFS: HER2 0
SG: 4,3 mesiaca
LPI: 1,6 mesiaca

OS: HER2 0
SG: 11,7 mesiaca
LPI: 5,9 mesiaca

- PFS and OS in the HER-evaluable population were comparable with those in the ITT population
- SG improved PFS and OS for both HER2 expression subgroups

PFS: HER2-Low
SG: 6,2 mesiaca
LPI: 2,9 mesiaca

OS: HER2-Low
SG: 13,4 mesiaca
LPI: 8,7 mesiaca

ASCENT: PFS a OS podľa stavu HER2

PFS (BICR)

HER2 IHC0



HER2-Low^a



ITT



HR (95% CI)

0.37 (0.28-0.50)

0.44 (0.27-0.72)

0.43 (0.35-0.54)

OS

HER2 IHC0



HER2-Low^a



ITT



0.51 (0.39-0.66)

0.43 (0.28-0.67)

0.52 (0.42-0.63)

0.2

0.4

0.6

0.8

1.0

Hazard Ratio

^aHER2-Low je definovaný ako IHC1+, alebo IHC2+ a ISH-negatívny.

BICR, blinded independent central review; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; ITT, intention-to-treat; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

ASCENT: PFS a OS podľa stavu HER2

	HER2 IHC0		HER2-Low ^a		ITT	
	SG (n=149)	TPC (n=144)	SG (n=63)	TPC (n=60)	SG (n=267)	TPC (n=262)
ORR, n (%)	46 (31)	5 (3)	20 (32)	5 (8)	83 (31)	11 (4)
Najlepšia celková odpoveď, počet (%)						
CR	3 (2)	0	3 (5)	1 (2)	10 (4)	2 (1)
PR	43 (29)	5 (3)	17 (27)	4 (7)	73 (27)	9 (3)
SD	55 (37)	33 (23)	23 (37)	22 (40)	96 (36)	71 (27)
PD	32 (21)	57 (40)	17 (27)	15 (25)	65 (24)	100 (38)
NE	16 (11)	49 (34)	3 (5)	18 (30)	23 (9)	80 (31)
CBR, n (%)	101 (68)	38 (26)	43 (68)	27 (45)	179 (67)	82 (31)
Medián DOR, mesiace (95% CI)	6.9 (5.4-9.0)	2.9 (2.8-NE)	5.6 (4.3-NE)	3.6 (2.9-NE)	6.3 (5.5-9.0)	3.6 (2.8-NE)

^aHER2 Low je definovaný ako IHC1+, alebo IHC2+ a ISH-negatívny.

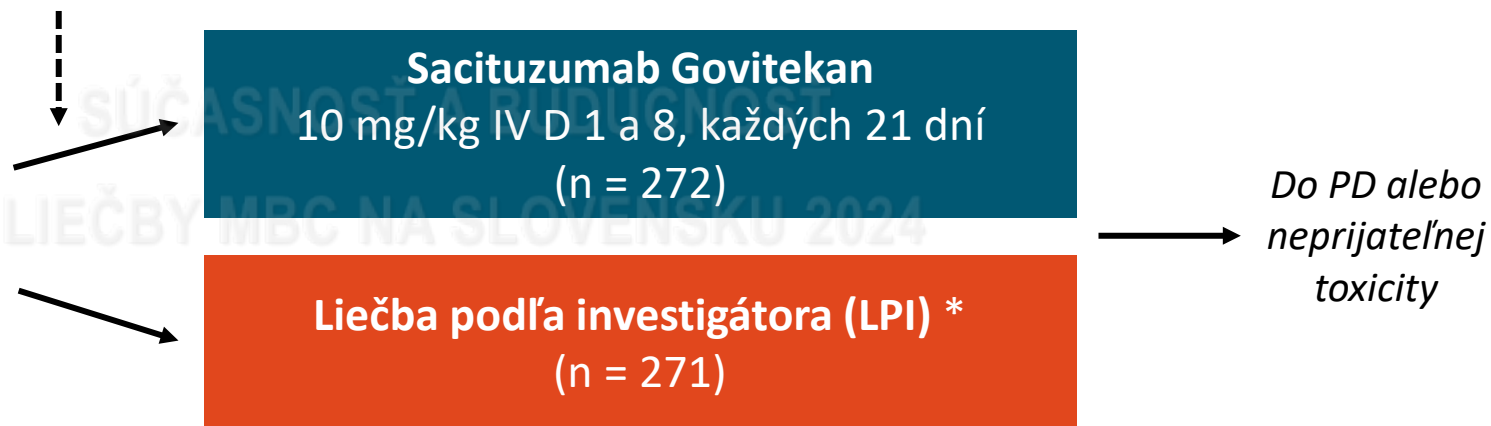
CBR, clinical benefit rate; CR, complete response; DOR, duration of response; NE, not evaluable; ORR, objective response rate; PR, partial response; SD, stable disease; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridization; ITT, intention-to-treat; SG, sacituzumab govitekan; TPC, treatment of physician's choice.

TROPiCS-02: Sacituzumab Govitekan vs LPI u HR+ HER2-negatívneho MBC

- Randomizovaná, multicentrická štúdia fázy III

*Stratifikácia podľa viscerálnych MTS (áno vs nie), ET pri MBC
≥ 6 mesiacov (áno vs nie), predošlá liečba, počet línii (2 vs 3-4)*

Pacientky s metastatickým / lokálne rekurentným, neresekabilným HR+/HER2-Karcinómom prsníka s progresiou po ≥1 ET, taxánoch a CDK4/6 inhibítore, 2-4 predošlé línie pre metastatické ochorenie (neo/adjuvantná liečba ako línia chemoterapia ak rekurencia do 12 mesiacov od skončenia); merateľné ochorenie podľa RECIST v1.1
(n = 543)

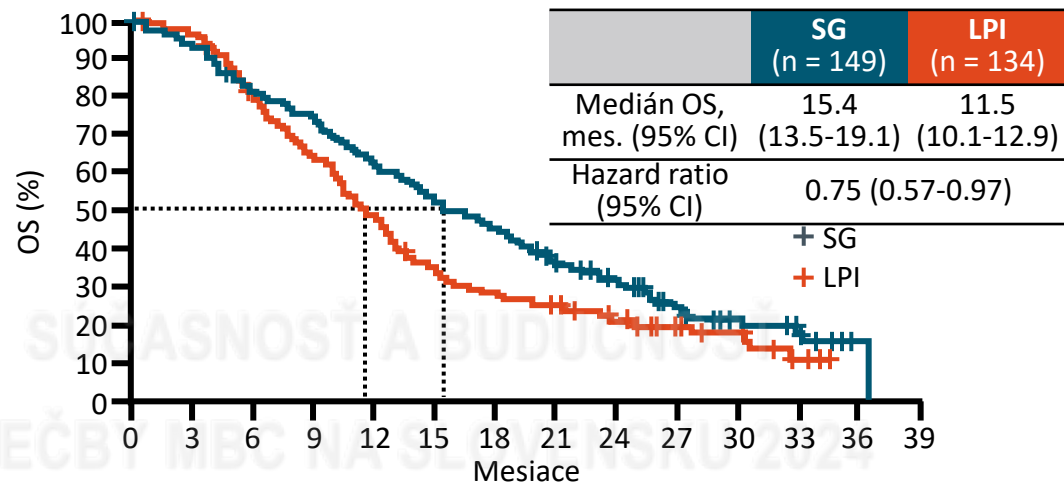
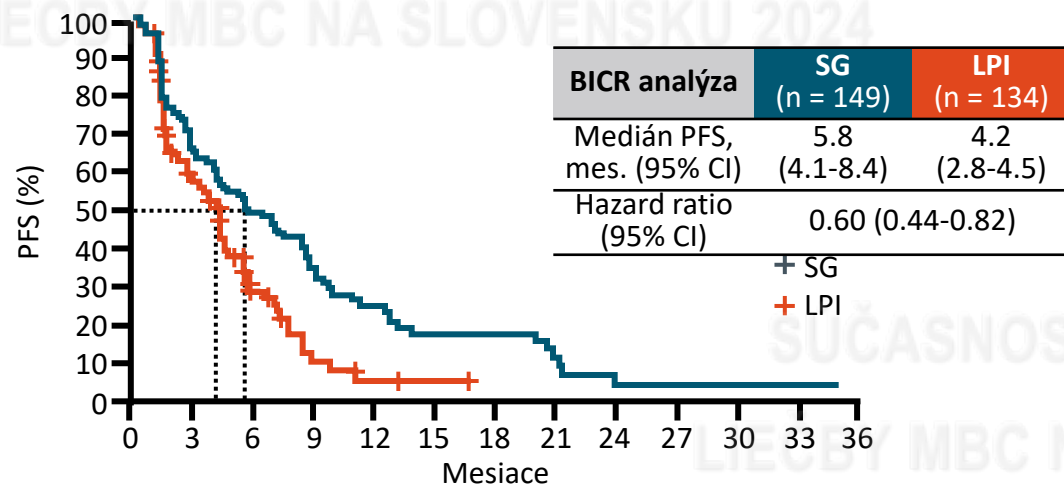


*Capecitabin, vinorelbin, gemcitabin, eribulin

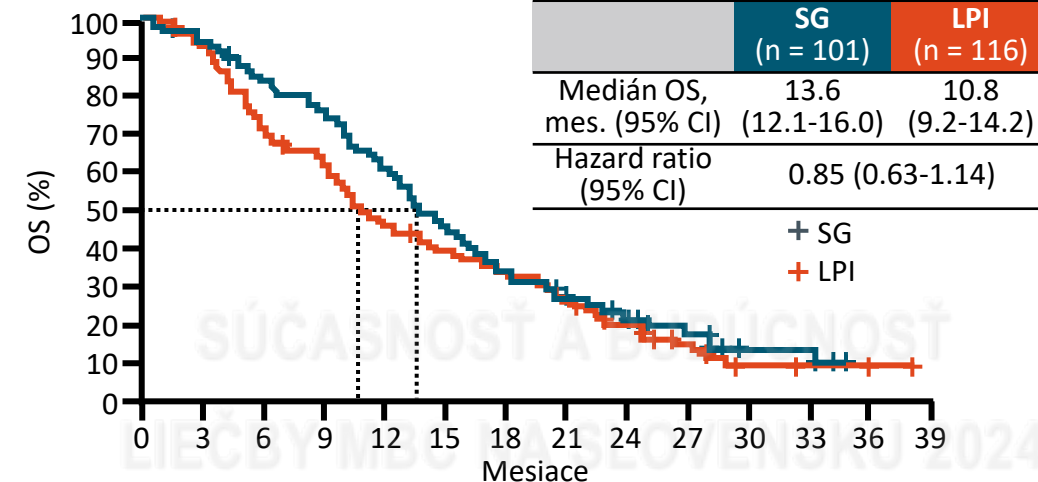
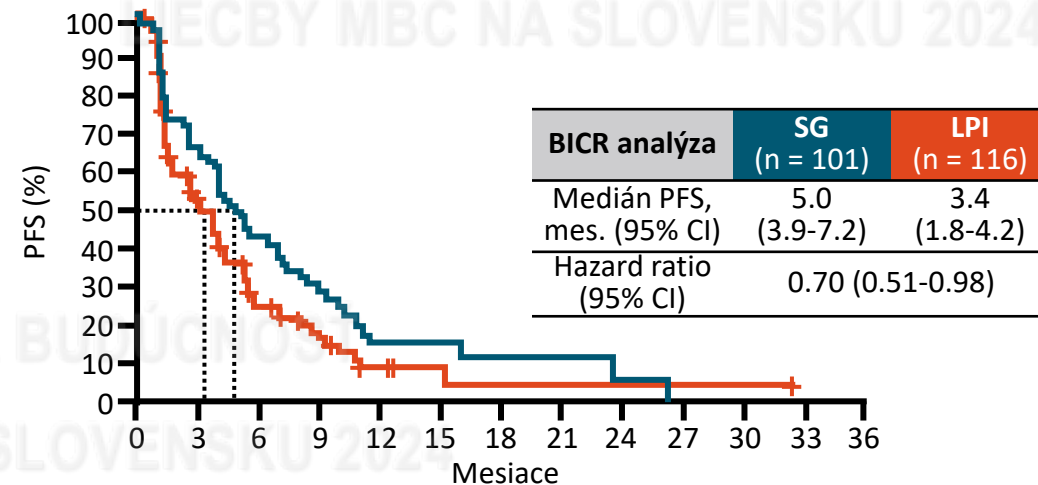
- **Primárny cieľ: PFS (BICR)**
- **Sekundárne ciele: OS, ORR, DoR, CBR (LIR a BICR), PRO, toxicita**
- **Post hoc analýza podskupín hodnotila efektivitu u HER2 Low a HER2 IHC 0 podskupín**

TROPiCS-02: PFS a OS podľa HER2 IHC stavu

HER2-Low (IHC 1+/IHC 2+/ISH-)*

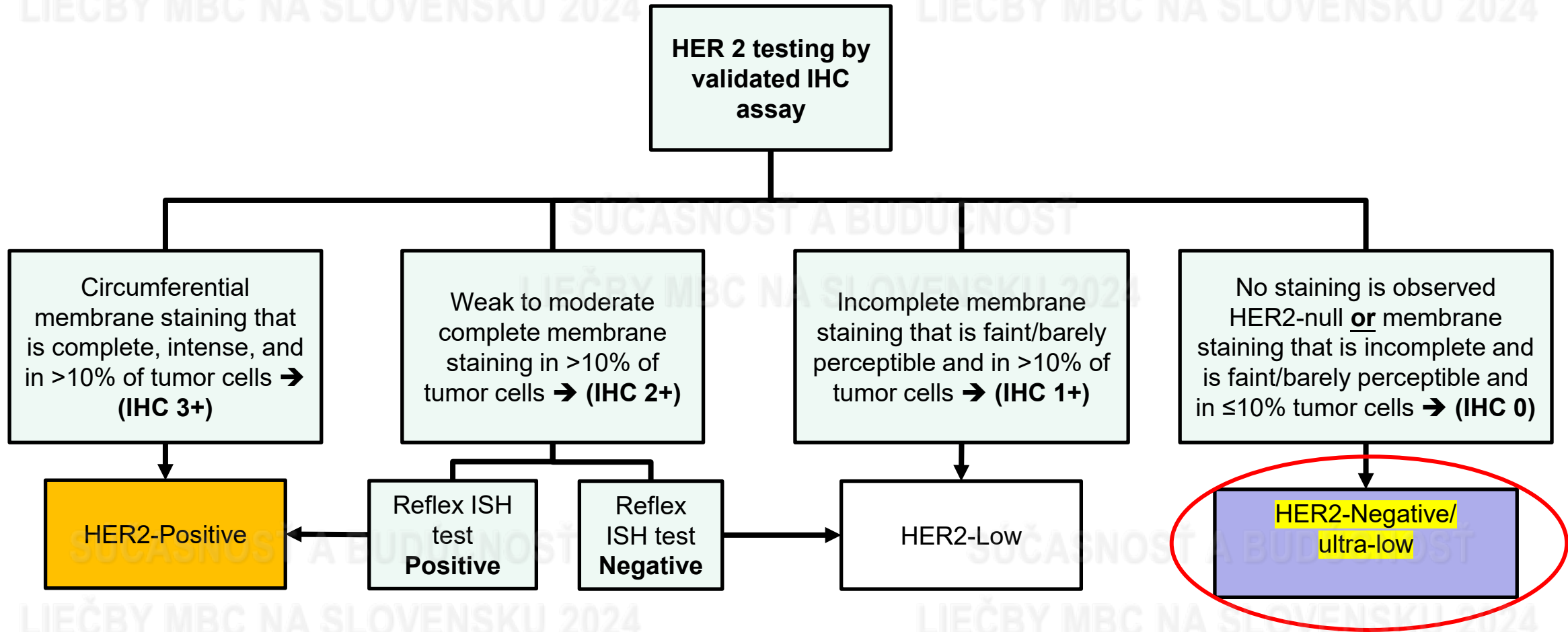


HER2 IHC 0*



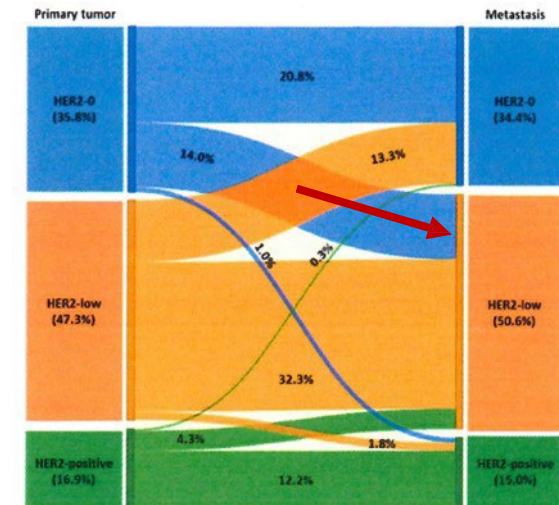
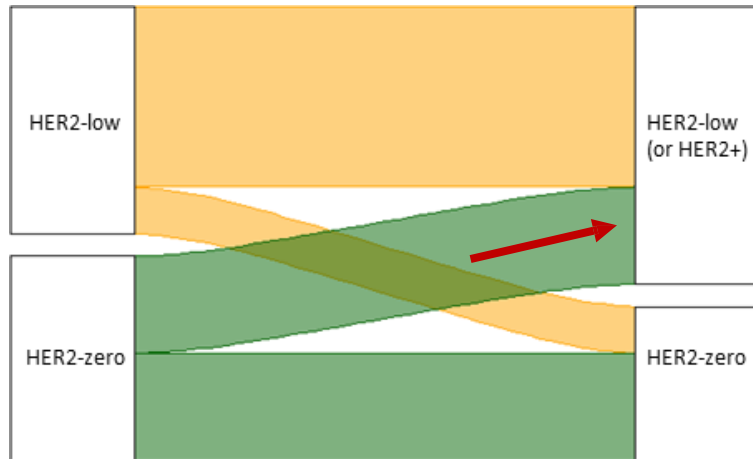
*Lokálne hodnotenie tkaniva; 57% pacientok HER2 Low vs 43% s HER2 IHC 0 nádorom.

HER2-Low a Ultra-Low karcinóm prsníka



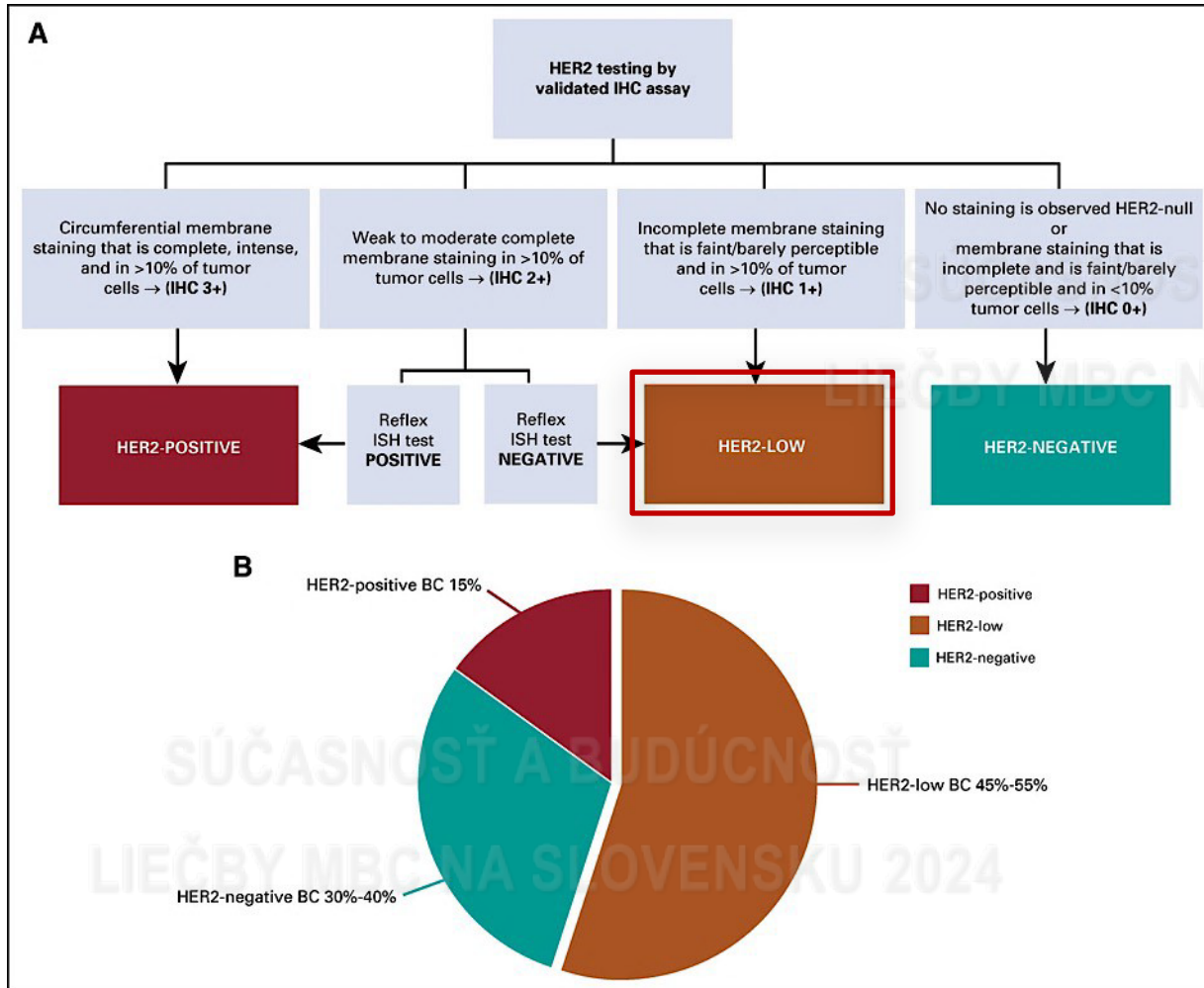
HER2-Low je nestabilný a meniaci sa status

- Viaceré štúdie potvrdili nestabilitu HER2-Low expresie. Dôvod nie je známy, zrejme je multifaktoriálny: Heterogenita HER2 expresie a biologický vývoj ochorenia sú hlavné faktory



Ako definovať HER2 Low karcinóm prsníka?

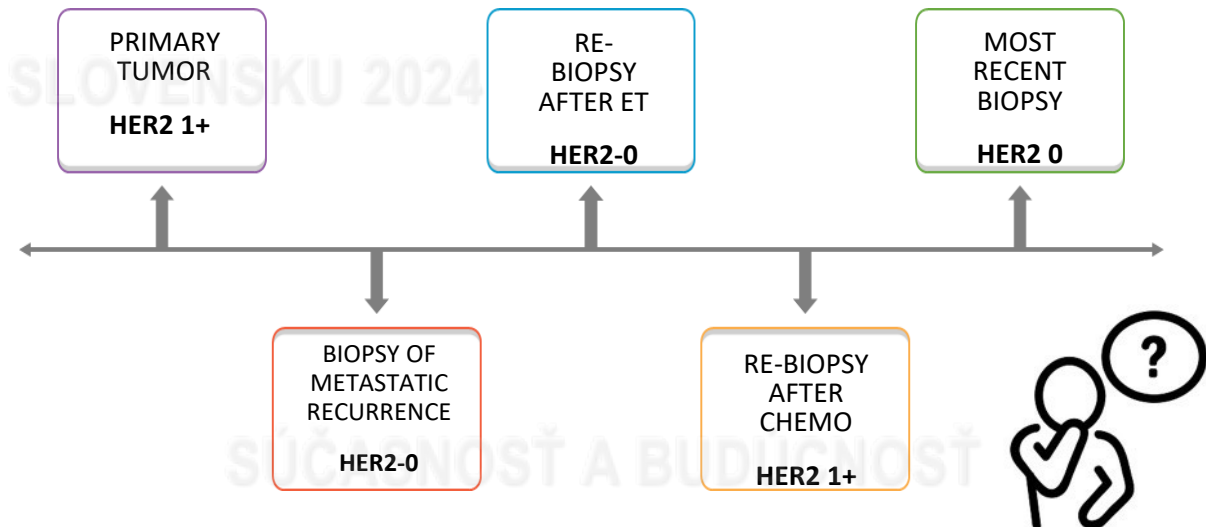
Statická definícia (akademická)



Dynamická definícia (z praxe)

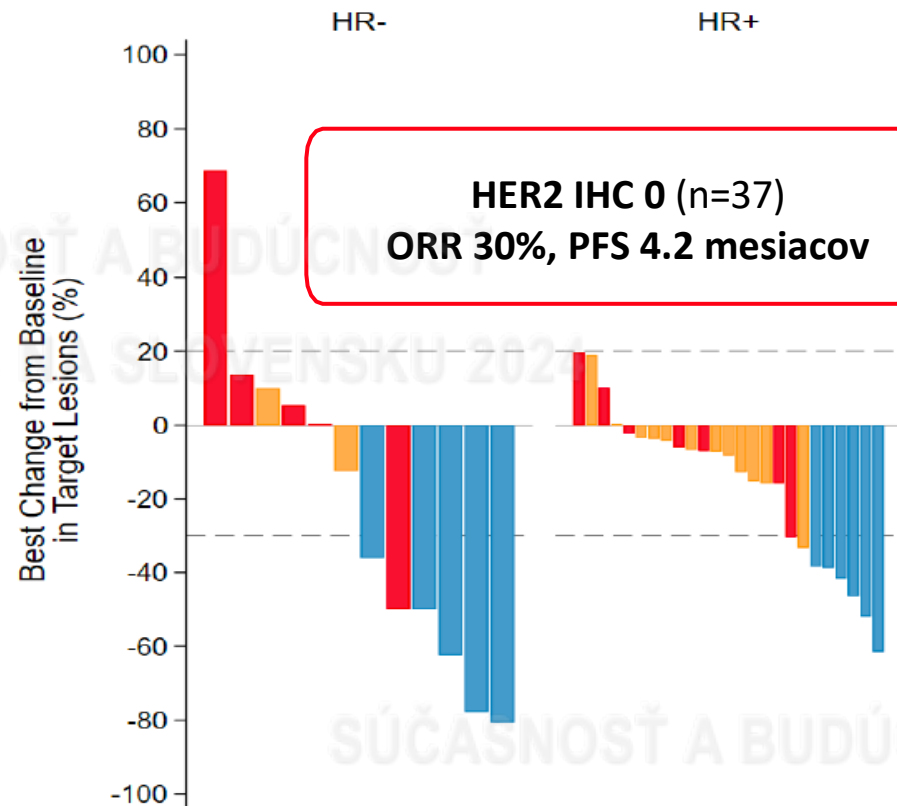
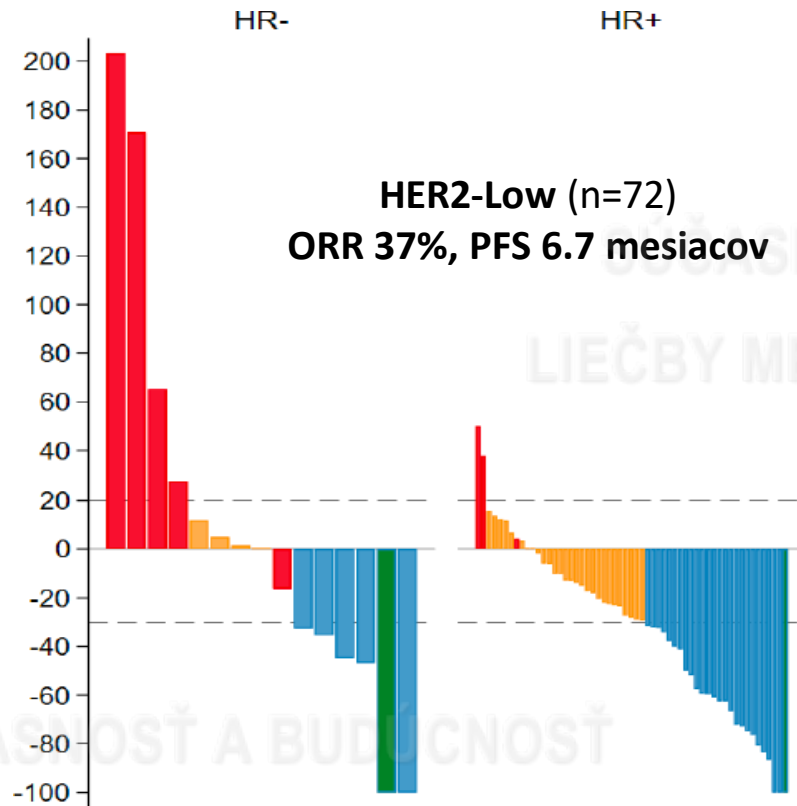
HER2-Low status sa mení v čase

Ktorá fáza je optimálna na definovanie nádoru ako HER2-Low ?



Potrebujeme vlastne HER2-Low expresiu ?

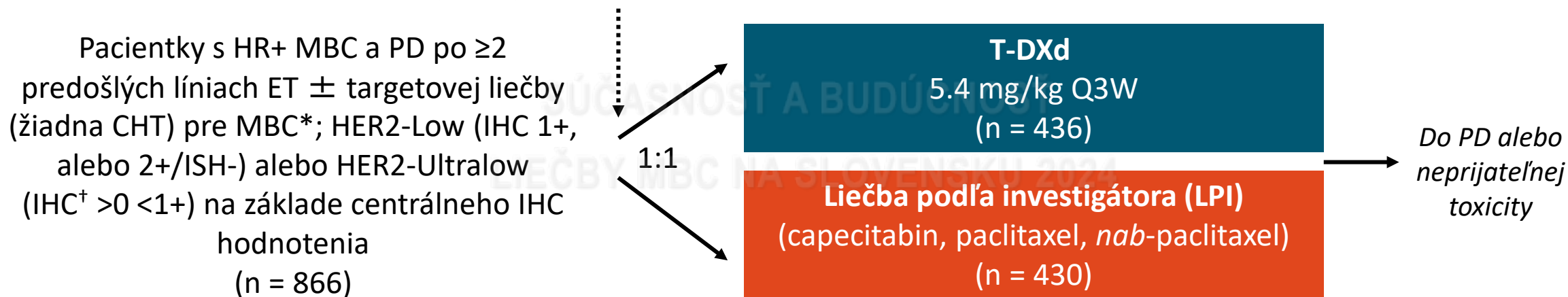
Nedávno prezentované dáta poukazujú na významnú efektivitu anti HER2 ADCs aj u MBC HER2 IHC 0



DESTINY-Breast06: Dizajn štúdie

■ Multicenterická, randomizovaná štúdia Fázy III

Stratifikácia podľa: predošlá liečba CDK4/6 inhibítormi, (áno vs nie); HER2 IHC 1+ vs 2+/ISH- vs 0; predošlý taxán pre non metastatický karcinóm (áno vs nie)



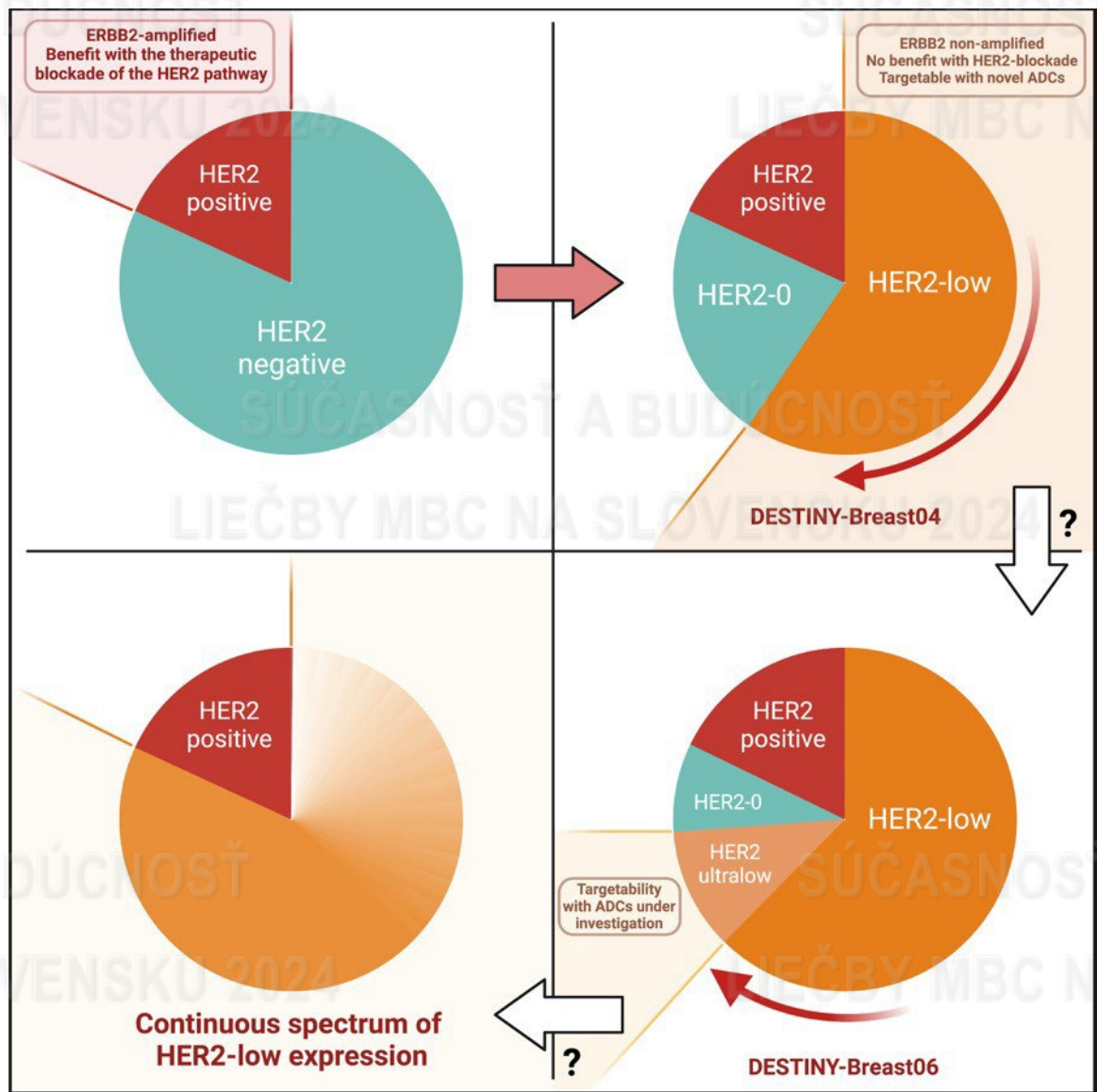
*Povolené: 1 predošlá línia pre MBC a PD ≤ 6 mesiacov od začatia 1L ET + CDK4/6 inhibitor alebo 1 predošlá línia pre MBC a rekurencia ≤ 24 mesiacov od začatia adjuvantnej ET.

[†]HER2 IHC >0 definovaná ako akýkoľvek IHC do 10% nádorových buniek.

- **Primárny cieľ:** PFS (podľa BICR) u HER2-Low populácie
- **Hlavné sekundárne ciele:** OS u HER2-Low populácie, PFS (podľa BICR) a OS u ITT

- **Ďalšie sekundárne ciele:** PFS (podľa INV) u HER2 Low populácie, ORR a DoR (podľa BICR/INV) u HER2 Low populácie a ITT, toxicita, kompliance, PROs

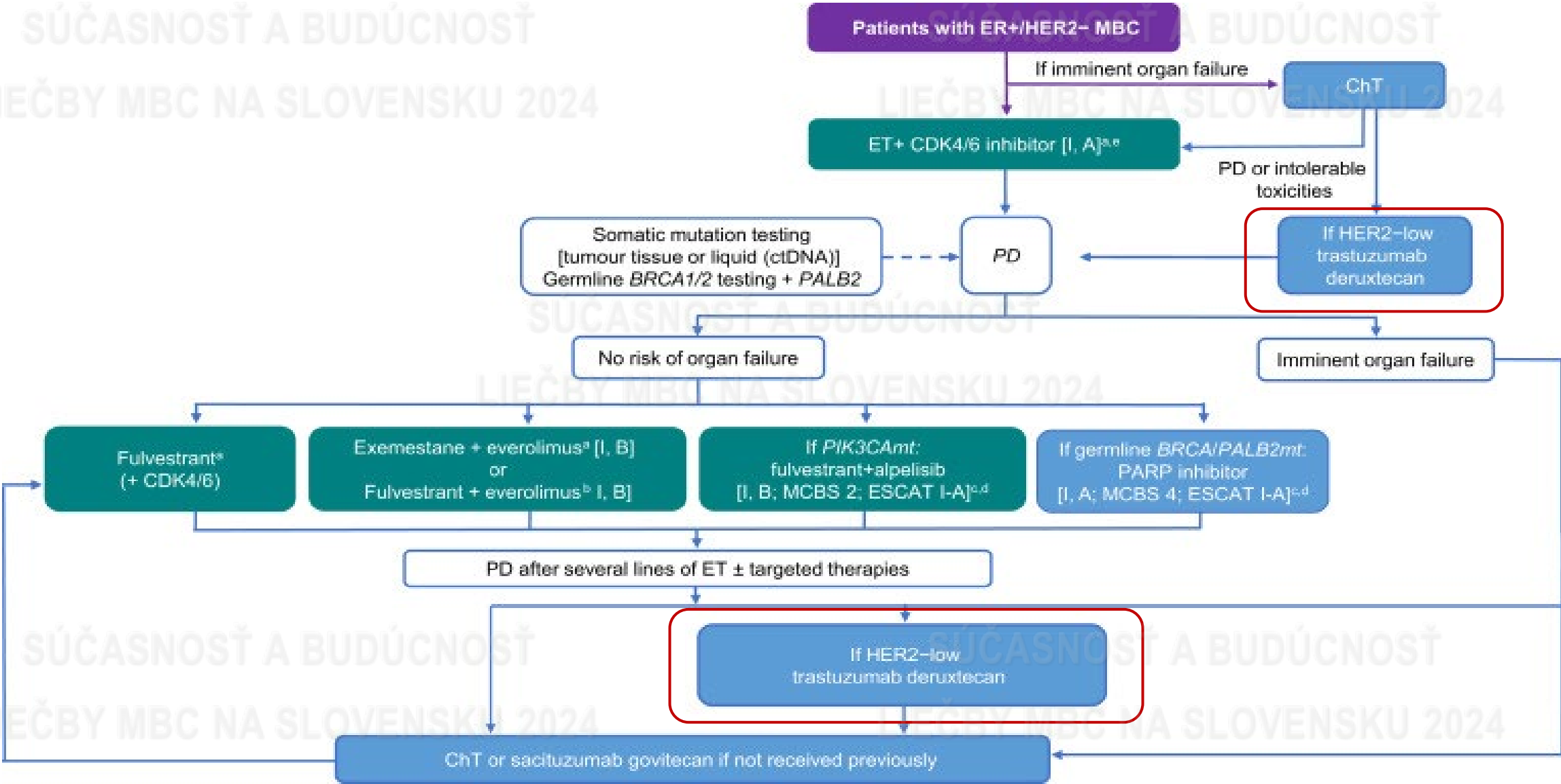
HER2-Low karcinóm prsníka a budúcnosť



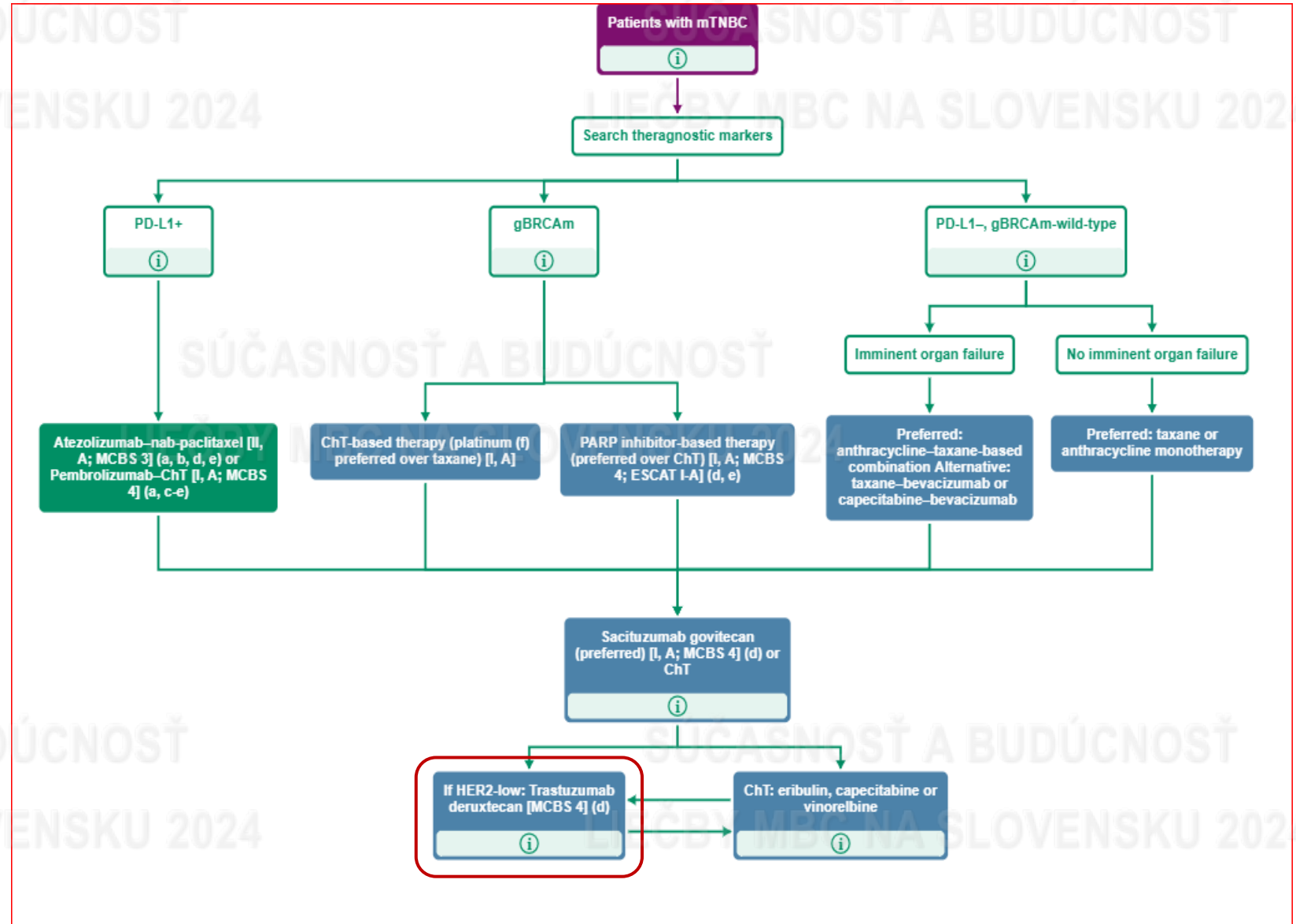
ESMO Living guidelines, 2023

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ
LIEČBY MBC NA SLOVENSKU 2024



ESMO living guidelines 2023



**Na základe výsledkov štúdie DESTINY-Breast 04,
(populácia pacientov s HER2-Low metastatickým karcinómom prsníka)
ESMO pridela T-DXd na stupnici veľkosti klinického prínosu skóre 4
(významný klinický prínos)**

ESMO-MCBS 4

T-DXd je súčasťou ESMO odporúčaní

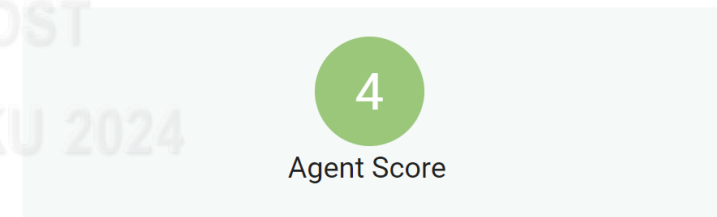
- **pre HR+/HER2- mBC**
- **pre TNBC mBC**

ESMO > Guidelines > ESMO-MCBS > ESMO-MCBS for Solid Tumours > ESMO-MCBS Scorecards

Trastuzumab deruxtecan

DESTINY-Breast04

← Back



Indication details

Control Arm	Physician's ChT choice (eribulin, capecitabine, gemcitabine, nab-paclitaxel, or paclitaxel)
Therapeutic Indication	Monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-low breast cancer who have received prior chemotherapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy
Tumour Sub-type	Breast Cancer
Tumour Stage	Unresectable or metastatic
Tumour Sub-Group	HER2-low
Trial Name	DESTINY-Breast04
NCT Number	NCT03734029
Trial Phase	Phase III