

# Post-SABCS 2020

Metastasiertes Mammakarzinom

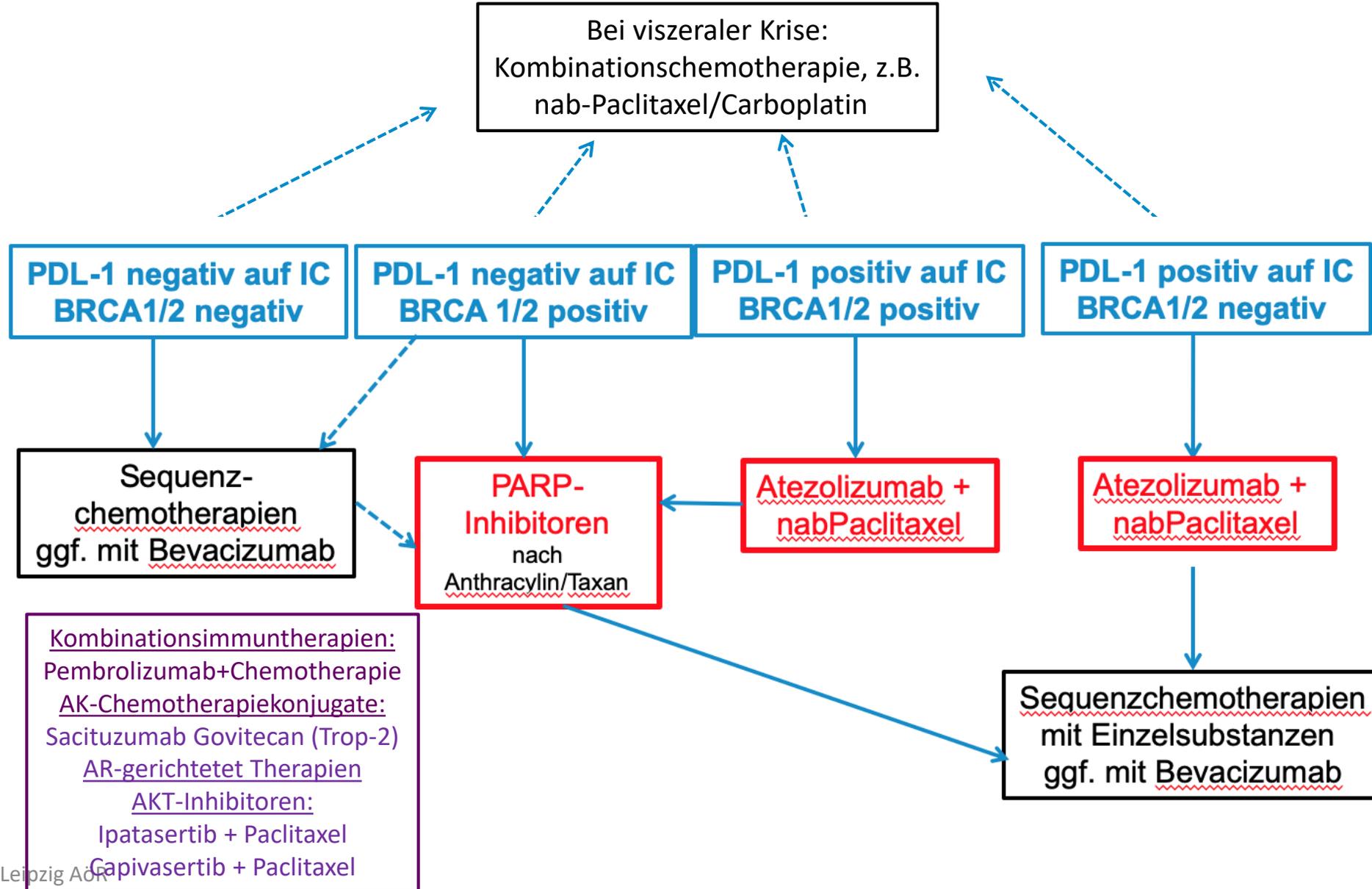
Dr. Dirk Forstmeyer

Medizinische Klinik I  
Klinik für Hämatologie und Zelltherapie, Internistische Onkologie und Hämostaseologie

**UCL** UNIVERSITÄRES  
KREBSZENTRUM

# Triple-negatives metastasiertes Mammakarzinom

# Therapiesequenz metastasiertes TNBC





# **Additional Efficacy Endpoints from the Phase 3 KEYNOTE-355 Study of Pembrolizumab + Chemotherapy versus Placebo + Chemotherapy as First-Line Therapy for Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC)**

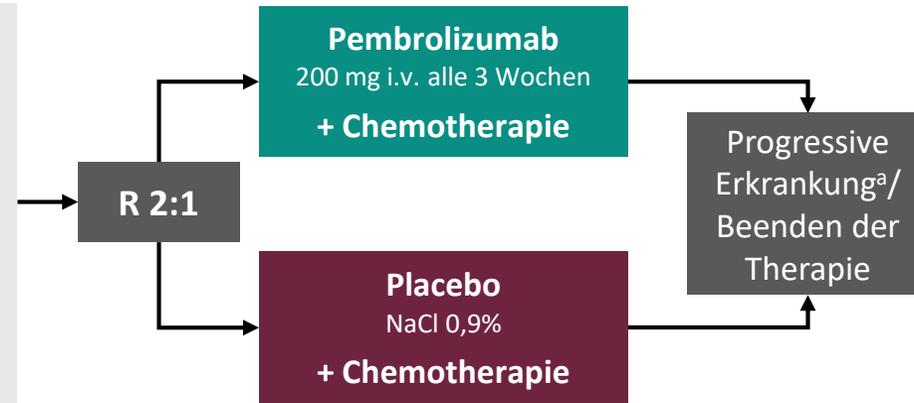
Hope S. Rugo<sup>1</sup>, Peter Schmid<sup>2</sup>, David W. Cescon<sup>3</sup>, Zbigniew Nowecki<sup>4</sup>, Seock-Ah Im<sup>5</sup>, Mastura Md Yusof<sup>6</sup>, Carlos Gallardo<sup>7</sup>, Oleg Lipatov<sup>8</sup>, Carlos Henrique Barrios<sup>9</sup>, Jose Perez-Garcia<sup>10</sup>, Hiroji Iwata<sup>11</sup>, Norikazu Masuda<sup>12</sup>, Marco Torregroza Otero<sup>13</sup>, Erhan Gokmen<sup>14</sup>, Sherene Loi<sup>15</sup>, Zifang Guo<sup>16</sup>, Jing Zhao<sup>16</sup>, Vassiliki Karantza<sup>16</sup>, Gursel Aktan<sup>16</sup>, Javier Cortes<sup>17</sup>

# KEYNOTE 355

## Studiendesign

### Haupteinschlusskriterien

- Patientinnen  $\geq 18$  Jahre
- TNBC und PD-L1-Expression (zentrale Bestimmung)
- Zuvor unbehandeltes lokal rezidivierendes inoperables oder metastasiertes TNBC
- Abgeschlossene kurative Behandlung  $\geq 6$  Monate vor erstem Rezidiv
- ECOG PS 0 oder 1
- Lebenserwartung  $\geq 12$  Wochen ab Randomisierung
- Hinreichende Organfunktion
- Keine systemischen Steroide
- Keine aktiven ZNS-Metastasen
- Keine aktive Autoimmunerkrankung



### Chemotherapie-Regime:

- nab-Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. an den Tagen 1, 8 und 15, q4w
- Paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> i.v. an den Tagen 1, 8 und 15, q4w
- Gemcitabin 100 mg/m<sup>2</sup>/Carboplatin AUC2 Tag 1 und 8, alle 3 Wochen

### Stratifiktionsfaktoren:

- Chemotherapie während der Studie (Taxan vs. Gemcitabin/Carboplatin)
- PD-L1 Tumorexpression (CPS  $\geq 1$  vs. CPS  $< 1$ )
- Vorherige Behandlung mit derselben Chemotherapie-Klasse im neoadjuvanten oder adjuvanten Setting (ja vs. nein)

### Primäre Endpunkte

- PFS<sup>b</sup> und OS<sup>c</sup> bei Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren<sup>d</sup> (CPS  $\geq 10$  und CPS  $\geq 1$ ) und der ITT-Population

### Sekundäre Endpunkte

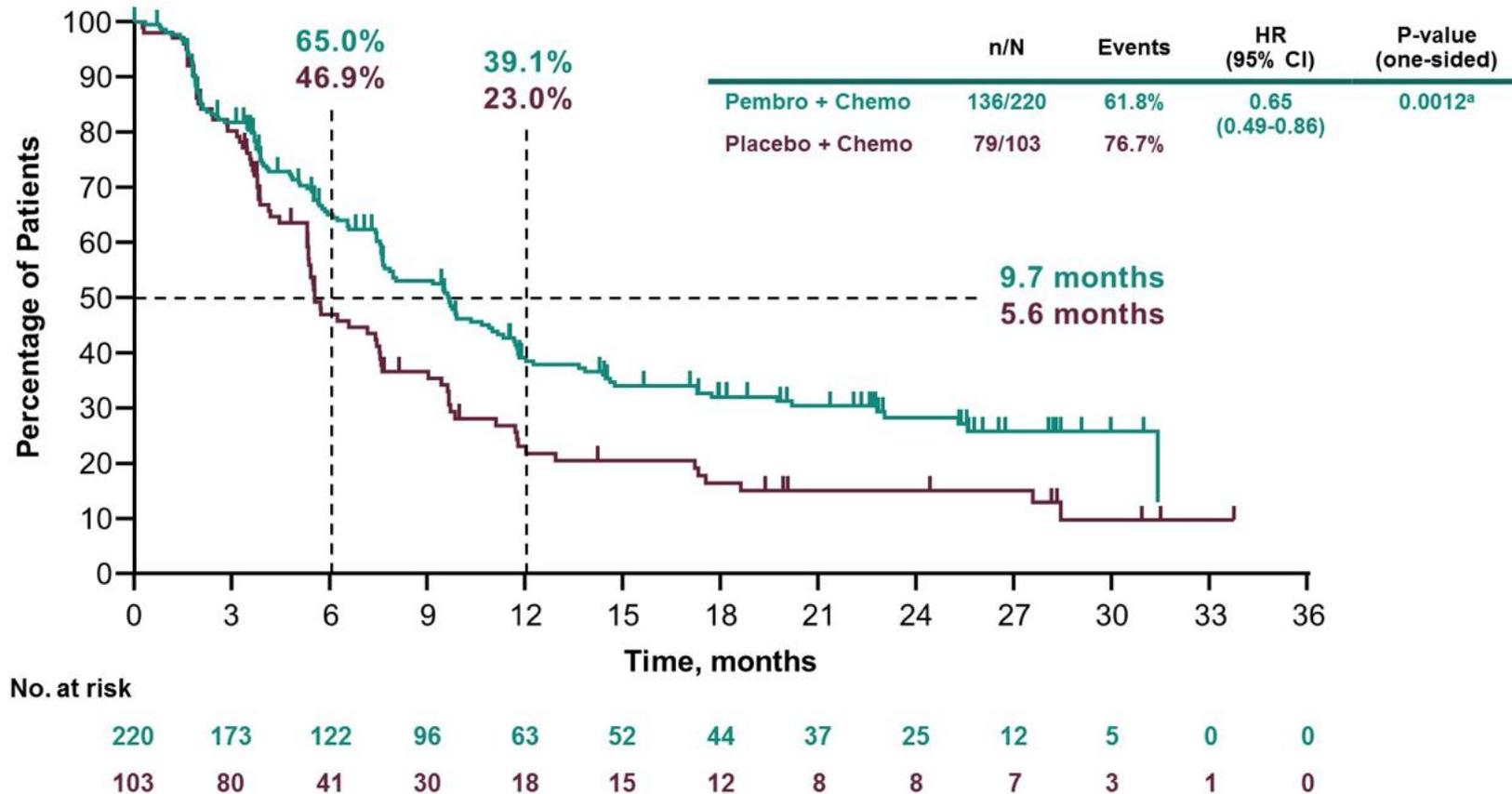
- ORR<sup>b,c</sup>
- DOR<sup>b,c</sup>
- DCR<sup>b,c</sup>
- Sicherheit

<sup>a</sup>Behandlung kann bis zum Nachweis der Krankheitsprogression fortgesetzt werden; <sup>b</sup>mittels RECIST v 1.1 zentral bewertet; <sup>c</sup>zu einem späteren Zeitpunkt gezeigt; <sup>d</sup>PD-L1 bewertet durch ein zentrales Labor mittels PD-L1 ICH 22C3 pharmDx Assay und gemessen mittels CPS (kombinierter positiver Score, Anzahl an PD-L1-positiven Tumorzellen, Lymphozyten und Makrophagen geteilt durch die gesamte Anzahl Tumorzellen x 100); DCR: Rate der Krankheitskontrolle (CR+PR+SD  $\geq 24$  Wochen). Cortes J, et al. J Clin Oncol. 2020;38:2020 (suppl;abstr 1000); präsentiert beim ASCO Annual Meeting 2020



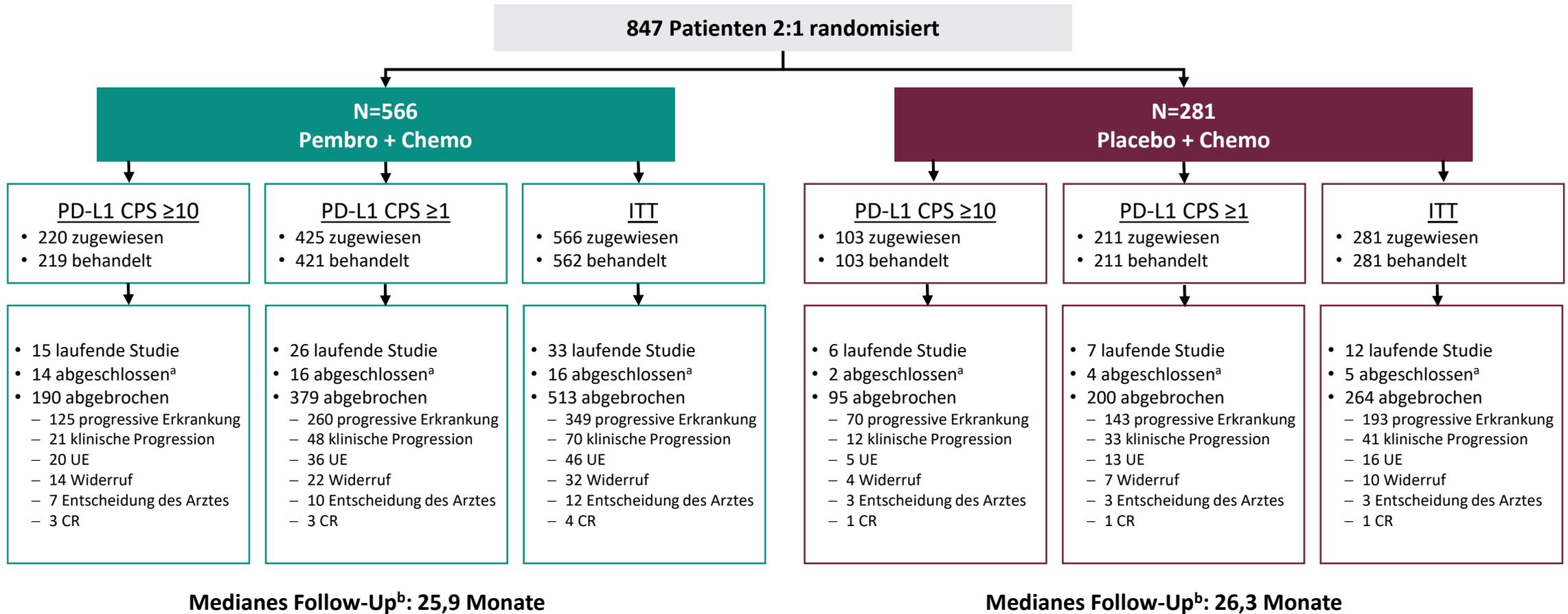
# KEYNOTE-355

## Progression-Free Survival: PD-L1 CPS $\geq 10$



# KEYNOTE 355

## Einteilung der Behandlung für alle randomisierten Patientinnen

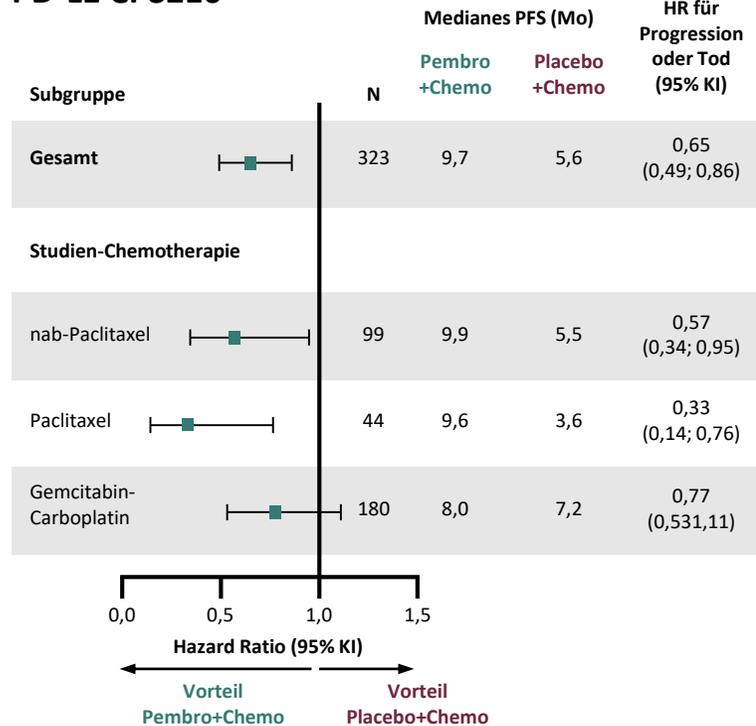


<sup>a</sup>Eingeschlossen alle Patienten, die 35 Gaben von Pembrolizumab oder Placebo erhielten und die Chemotherapie unterbrachen; <sup>b</sup>Definiert als die Zeit seit Randomisierung bis zum Data-Cut-Off am 11. Dezember 2019. Cortes J, et al. J Clin Oncol. 2020;38:2020 (suppl;abstr 1000); präsentiert beim ASCO Annual Meeting 2020

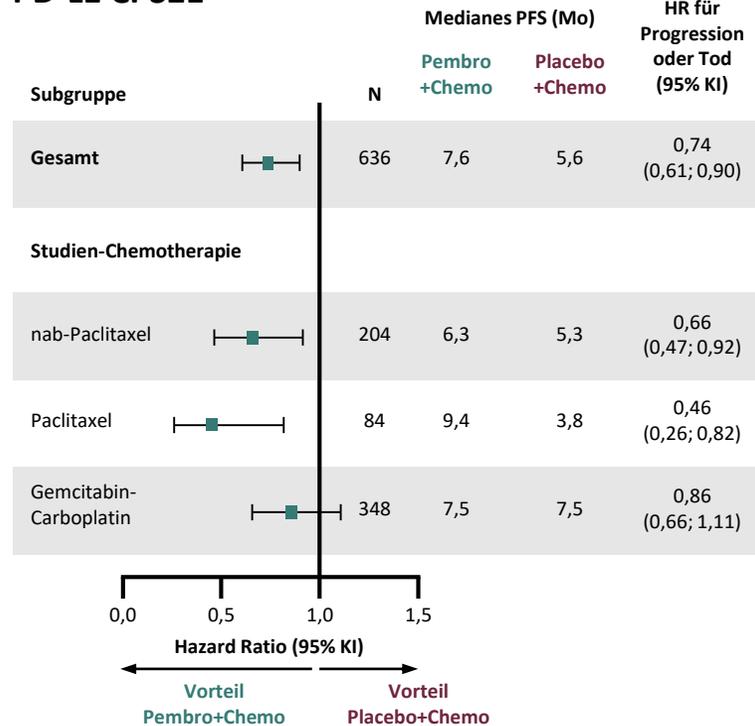
# KEYNOTE 355

## Progressionsfreies Überleben in Subgruppen nach Studien-Chemotherapie

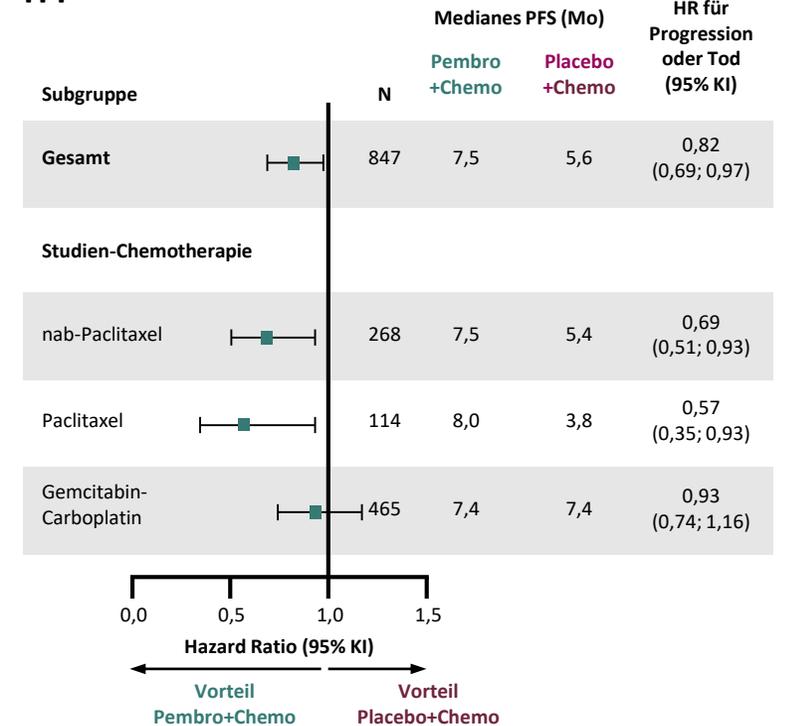
### PD-L1 CPS ≥ 10



### PD-L1 CPS ≥ 1



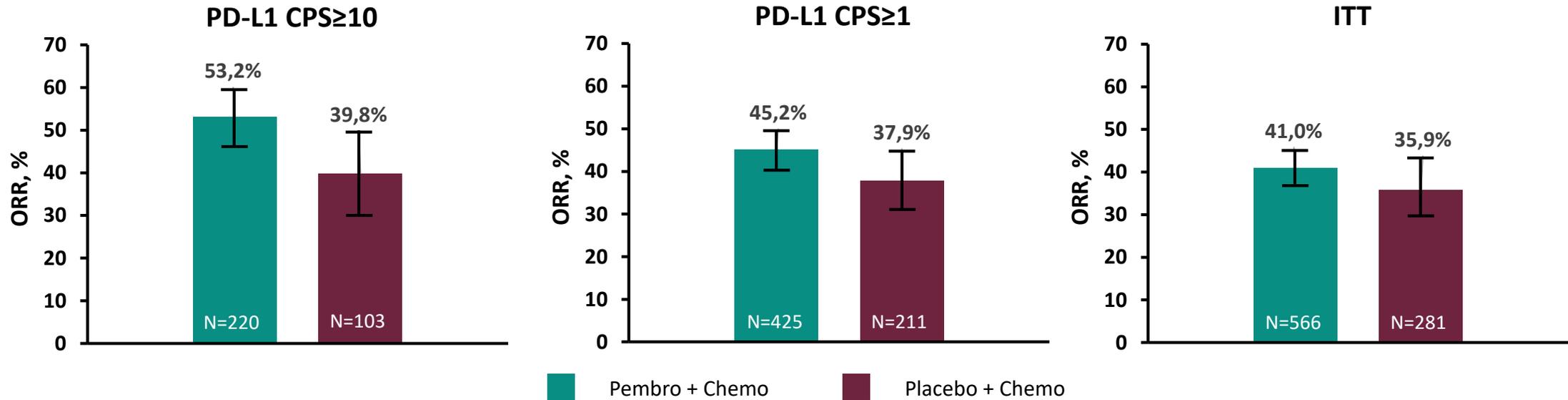
### ITT



Der Behandlungseffekt auf das PFS wurde in den Subgruppen unter deskriptiver Verwendung von HRs und 95% KIs bewertet; obwohl Subgruppenanalysen nach Studien-Chemotherapie präspezifiziert waren, hatte die Studie nicht die statistische Aussagekraft, um einen Wirksamkeitsvergleich zwischen Behandlungsgruppen gemäß verschiedener Chemotherapien festzustellen. Prämedikation mit Steroiden wurde bei Paclitaxel gemäß regionaler Leitlinien und Praktiken verabreicht und war nicht vom Protokoll her limitiert. Die Gabe von Steroiden war außerdem zur Behandlung von immunvermittelten UE über die gesamte Studiendauer erlaubt. Data-Cut-Off: 11. Dezember 2019.

# KEYNOTE 355

## Ansprechraten

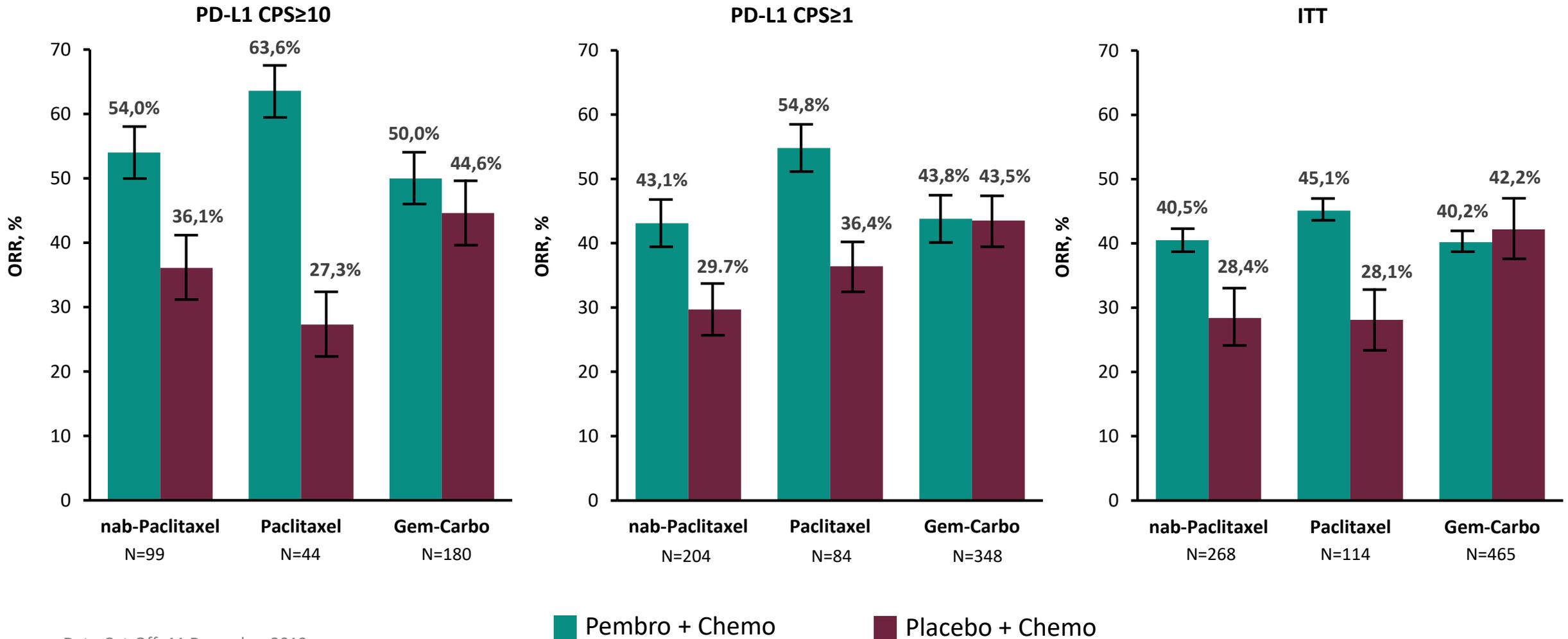


	PD-L1 CPS ≥ 10		PD-L1 CPS ≥ 1		ITT	
	Pembro + Chemo (N=220)	Placebo + Chemo (N=103)	Pembro + Chemo (N=425)	Placebo + Chemo (N=211)	Pembro + Chemo (N=566)	Placebo + Chemo (N=281)
ORR, % (95% KI)	53,2 (46,4; 59,9)	39,8 (30,3; 49,9)	45,2 (40,4; 50,0)	37,9 (31,3; 44,8)	41,0 (36,9; 45,2)	35,9 (30,3; 41,9)
DCR, <sup>a</sup> % (95% KI)	65,0 (58,3; 71,3)	54,4 (44,3; 64,2)	58,6 (53,7; 63,3)	53,6 (46,6; 60,4)	56,0 (51,8; 60,1)	51,6 (45,6; 57,6)

<sup>a</sup>DCR = CR+PR+SD ≥ 24 Wochen; Data-Cut-Off: 11. Dezember 2019.

# KEYNOTE 355

## Ansprechraten in verschiedenen Subgruppen nach Studien-Chemotherapie



Data-Cut-Off: 11.Dezember 2019.

# KEYNOTE 355

## Phase-3-Studien mit IO-/Chemo Erstlinien-Kombinationstherapie beim fortgeschrittenen TNBC

Studie	Ziel	Chemo	N	Offen seit (geschätzter Abschluss)	PD-L1+	Primäre Endpunkte (hierarchisches Testen)	Sekundäre Endpunkte	De novo, DFI (Monate)
<b>IMpassion130 (NCT02425891)</b> FDA-Zulassung 03/2019	PD-L1	nab-Paclitaxel	900	Jun 2015 (Apr 2020)	IC $\geq$ 1 41%	PFS ITT 7,2 vs 5,5 Monate PFS PD-L1+ 7,5 vs 5 Monate OS ITT 21 vs 18,7 Monate <sup>n.s.</sup> OS PD-L1+ 25,4 vs 17,9 Monate <sup>n.s.</sup>	ITT   PD-L1+ ORR (%): 56 vs 46%   59 vs 43% DOR (Monate): 7,4 vs 5,6   8,5 vs 5,5 PRO (keine HRQoL-Verschlechterung bei Zusatz von HO)	37% ( $\geq$ 12)
<b>Impassion131 (NCT03125902)</b> FDA-Warnung	PD-L1	Paclitaxel	651	Aug 2017 (Jun 2021)	IC $\geq$ 1 45%	PFS PD-L1+ 6 vs 5,7 Monate <sup>n.s.</sup> PFS ITT 5,7 vs 5,6 Monate <sup>n.s.</sup>	PD-L1+   ITT OS (Monate): 22,1 vs 28,3   19,2 vs 22,8 ORR, PFS nach IRC und PRO (laufend)	30% ( $\geq$ 12)
<b>Impassion132 (NCT03371017)</b>	PD-L1	Gem/Carbo oder Capecitabin	350	Jan 2018 (Jan 2021)	IC $\geq$ 1 n/a	OS PD-L1+ (laufend) OS ITT (laufend)	12 Monate OS, 18 Monate OS, PFS, RR, DOR, CBR, PRO (laufend)	0 ( $\leq$ 12)
<b>KEYNOTE-355 (NCT02819518)</b> FDA-Zulassung 11/2020	PD-1	nab-Paclitaxel oder Paclitaxel oder Gem/Carbo	847	Jul 2016 (Dez 2019)	CPS $\geq$ 10 37% CPS $\geq$ 1 75%	PFS CPS $\geq$ 10 9,7 vs 5,6 Monate PFS CPS $\geq$ 1 7,6 vs 5,6 Monate <sup>n.s.</sup> PFS ITT 7,5 vs 5,6 Monate <sup>n.s.</sup> OS PD-L1+ (laufend) OS ITT (laufend)	<u>CPS<math>\geq</math>10   CPS<math>\geq</math>1   ITT</u> ORR (%): 53 vs 40   45 vs 38   41 vs 36 DCR (%): 65 vs 54   59 vs 54   56 vs 52 DOR (Monate): 19 vs 7   10 vs 7   10 vs 6 <u>Einheitlichkeit der Wirksamkeit per Chemotherapie</u> PFS HR Nab-Pac: 0,57   0,66   0,69 PFS HR Pac: 0,33   0,46   0,57 PFS HR Gem/Carbo: 0,77   0,86   0,93	29% $\geq$ 6

IMpassion130: Atezolizumab 840/PLA alle 2 Wochen + nab-Paclitaxel 100 Tag 1, 8, 15 von 28 Tagen. IMpassion131: Atezolizumab 840/PLA alle 2 Wochen + Paclitaxel 90 Tag 1, 8, 15 von 28 Tagen, 8–13 mg Dexamethason zu min. 2 Infusionen. Stratifiziert nach vorheriger Taxanbehandlung, PD-L1 Status, Lebermetastasen, Geographie 49% vorherige Taxane, 50% vorherige Anthrazykline. IMpassion132: Atezolizumab 1200/PLA Tag 1 alle 3 Wochen + Chemo (Gemcitabine 1000/Carboplatin AUC 2 mg/ml/min, beide an Tag 1 und 8 von 21 Tagen oder Capecitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> 2x tgl. An Tag 1 und 14, gefolgt von einer 7-tägigen Pause in jedem 3-Wochen-Zyklus. KN-355: Pembrolizumab 200/PLA alle 3 Wochen + Chemo (nab-Pac 100 an Tag 1, 8, 15 von 28 Tagen oder Pac 90 and denselben Tagen oder Gem/Carbo an Tag 1 und 8 von 21 Tagen. Stratifiziert nach Taxanbehandlung ja (45%) /nein (55%), PD-L1, vorherige Exposition Chemotherapie-Klasse (22%). 1. Schmid P, et al. N Engl J Med 2018; 379:2108–21; 2. Adams S, et al. Ann Oncol. 2020;31(5):582–9, 3. Miles DW, et al. Ann Oncol. 2020;31 (suppl\_4): S1142-S1215; 4. Cortes J, et al. J Clin Oncol. 2020;38(15). 15\_suppl (May 20, 2020) 1000.





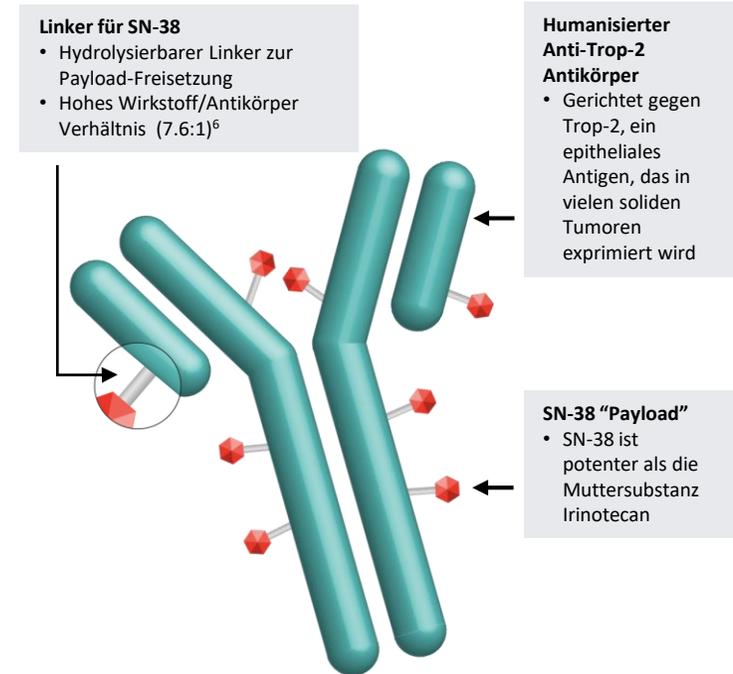
# **Biomarker Evaluation in the Phase 3 ASCENT Study of Sacituzumab Govitecan Versus Chemotherapy in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer**

Sara A. Hurvitz,<sup>1</sup> Sara M. Tolaney,<sup>2</sup> Kevin Punie,<sup>3</sup> Delphine Loirat,<sup>4</sup> Mafalda Oliveira,<sup>5</sup> Kevin Kalinsky,<sup>6</sup> Amelia Zelnak,<sup>7</sup> Philippe Aftimos,<sup>8</sup> Florence Dalenc,<sup>9</sup> Sagar Sardesai,<sup>10</sup> Erika Hamilton,<sup>11</sup> Priyanka Sharma,<sup>12</sup> Sabela Recalde,<sup>13</sup> Eva Ciruelos Gil,<sup>14</sup> Tiffany Traina,<sup>15</sup> Joyce O'Shaughnessy,<sup>16</sup> Javier Cortes,<sup>17</sup> Michaela Tsai,<sup>18</sup> Linda Vahdat,<sup>19</sup> Véronique Diéras,<sup>20</sup> Lisa Carey,<sup>21</sup> Hope S. Rugo,<sup>22</sup> David M. Goldenberg,<sup>23</sup> Quan Hong,<sup>23</sup> Martin Olivo,<sup>23</sup> Loretta M. Itri,<sup>23</sup> and Aditya Bardia<sup>24</sup>

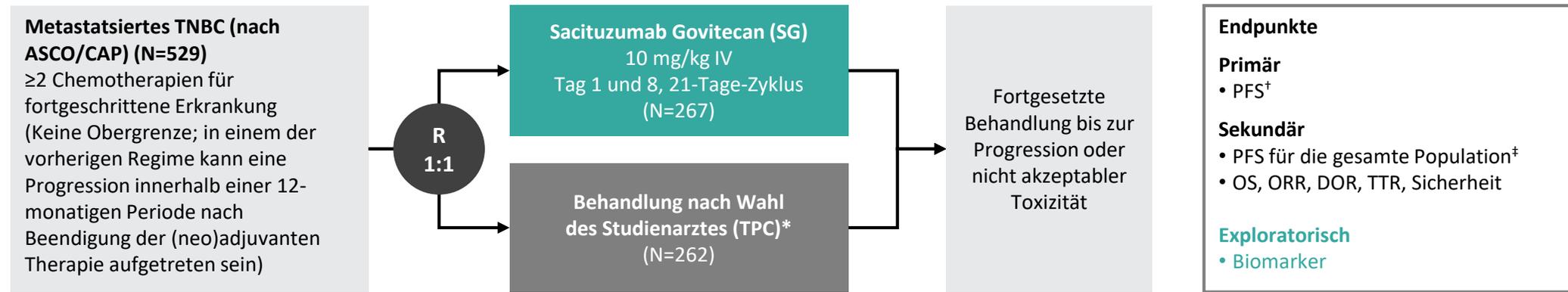
# ASCENT

## Hintergrund

- Sacituzumab Govitecan (SG) ist ein “First-in-Class” Trop-2–gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat ADC).
- Trop-2 wird in allen Mammakarzinom-Subtypen exprimiert und ist mit einer schlechten Prognose verbunden<sup>1,2</sup>
- SG unterscheidet sich von anderen ADCs<sup>3-6</sup>
  - Antikörper ist hochspezifisch gegen Trop-2
  - Hohes Wirkstoff-zu-Antikörper Verhältnis (7.6:1)
  - Internalisierung und enzymatische Spaltung durch die Tumorzelle ist nicht notwendig zur Freisetzung von SN-38 vom Antikörper
  - Hydrolyse des Linker setzt den SN-38 zytotoxisch extrazellulär in die Tumor-Mikroumgebung frei und sorgt für einen Bystander-Effekt.
- Beschleunigte Zulassung durch die FDA für das metastasierte TNBC und “Fast-Track Designation” für das metastasierte Urothelkarzinom<sup>7</sup>



### Konfirmatorische Phase 3 Studie zu Sacituzumab Govitecan bei refraktärem/rezidiertem mTNBC



#### Stratifiktionsfaktoren:

- Anzahl der vorherigen Chemotherapien (2-3 vs. >3)
- Geographische Region (Nordamerika vs. Europa)
- Bekannte Hirnmetastasen (ja/nein)

ASCENT wurde vorzeitig aufgrund überzeugender Hinweise zur Wirksamkeit durch einstimmige Empfehlung des DSMC beendet.

### Bericht der exploratorischen Biomarkeranalyse in der Hirnmetastasen-negativen Population

\*TPC: Eribulin, Vinorelbin, Gemcitabin oder Capecitabin; \*\*PFS ermittelt durch verblindete, zentrale Gruppe unabhängiger Radiologen, die das Tumoransprechen gemäß RECIST 1.1 Kriterien bei Patienten ohne Hirnmetastasen beurteilten; †Gesamtpopulation aller randomisierten Patienten (mit und ohne Hirnmetastasen); Baseline Hirn-MRT nur notwendig bei Patienten mit bekannten Hirnmetastasen.

ASCO/CAP: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists; DSMC: Data Safety Monitoring Committee.





# ASCENT

## Demographie und Patienten-Charakteristika (Hirnmetastasen-freie Patientinnen)

	SG (N=235)	TPC (N=233)
Weiblich, N (%)	233 (99)	233 (100)
Medianes Alter, Jahre (Bereich)	54 (29-82)	53 (27-81)
Ethnie, N (%)		
Weiß	188 (80)	181 (78)
Schwarz	28 (12)	28 (12)
Asiatisch	9 (4)	9 (4)
Andere oder nicht spezifiziert	10 (4)	15 (6)
ECOG PS, N (%)		
0	108 (46)	98 (42)
1	127 (54)	135 (58)
BRCA 1/2-Mutations-Status, N (%)	149 (63)	143 (61)
Positiv	16 (7)	18 (8)
Negativ	133 (57)	125 (54)
Unbekannt	86 (37)	90 (39)
Trop-2-Expression, N(%)	151 (64)	139 (69)
(Hoch) H-Score 200-300	85 (56)	72 (52)
(Mittel) H-Score 100-200	39 (26)	35 (25)
(Niedrig) H-Score <100	27 (18)	32 (23)

	SG (N=235)	TPC (N=233)
Initiale Diagnose TNBC*		
Ja	165 (70)	157 (67)
Nein	70 (30)	76 (33)
Vorherige antitumorale Therapie-Regime <sup>†</sup> , Median (Bereich)	4 (2-17)	4 (2-14)
Vorherige Chemotherapie, N (%)		
Taxane <sup>‡</sup>	235 (100)	233 (100)
Cyclophosphamid	192 (82)	192 (82)
Carboplatin	147 (63)	160 (69)
Capecitabin	147 (63)	159 (68)
Vorheriger Einsatz PARP-Inhibitor, N (%)	17 (7)	18 (8)
Vorheriger Einsatz Checkpoint-Inhibitoren, N (%)	67 (29)	60 (26)
Häufigste Tumorlokalisation <sup>  </sup> , N (%)		
nur Lunge	108 (46)	97 (42)
Leber	98 (42)	101 (43)
Knochen	48 (20)	55 (24)

Erhoben in der Hirnmetastasen-negativen Population.

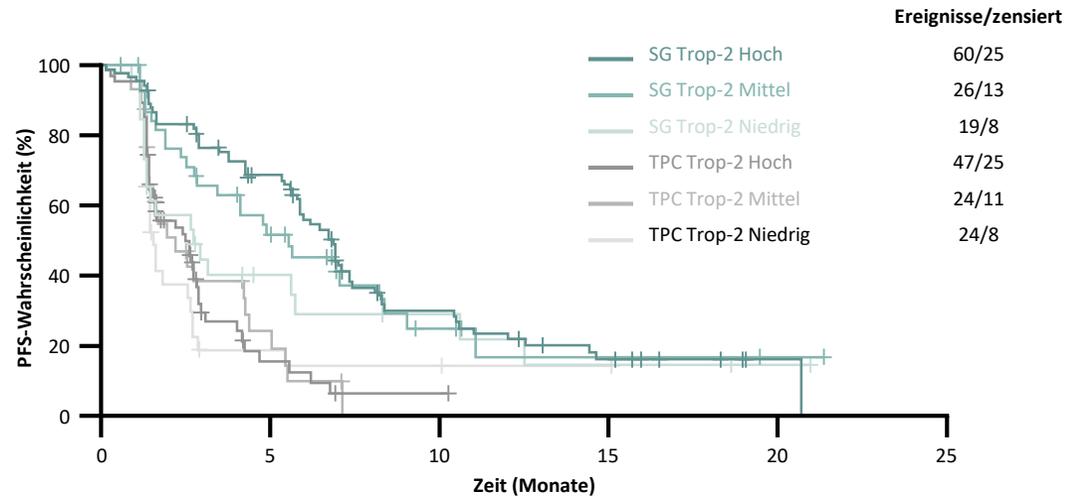
\*Patienten hatten entweder eine initiale TNBC-Diagnose oder eine Hormonrezeptor-positive Erkrankung, die zum Zeitpunkt des Studieneintritts in Hormon-negativ konvertierte. †Antitumorales Therapie-Regime bedeutet jedes Regime zur Behandlung von Mammakarzinom in jedem Setting ‡Umfasst: Paclitaxel, Paclitaxel-Albumin und Docetaxel. §Umfasst: Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin und Variationen dieser Behandlungsnamen. || Basierend auf unabhängigem, zentralem Review der Ziel und Nicht-Ziel-Läsionen. BRCA: Breast Cancer Gen; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PARP: poly-ADP Ribose Polymerase; SG: Sacituzumab Govitecan; TNBC: triple-negatives Mammakarzinom; TPC: Treatment of Physician's Choice.

# ASCENT

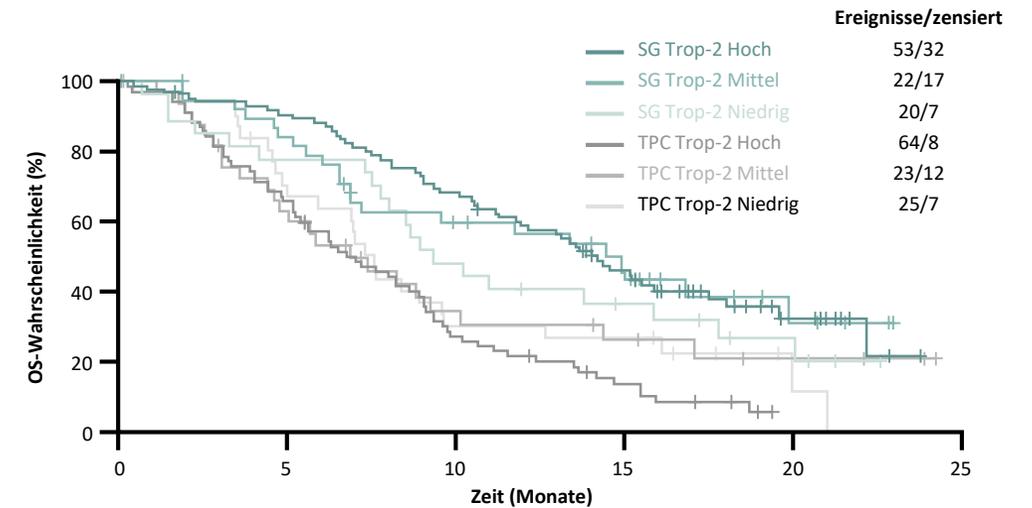
## Überleben nach Trop-2-Expression

Gesamtpopulation:  
 mPFS: 5,6 versus 1,7 Monate  
 mOAS: 12,1 versus 6,7 Monate  
 ORR: 35 versus 5%

### PFS nach Trop-2-Expression



### OS nach Trop-2-Expression



Trop-2 Hoch | H-Score: 200-300

Trop-2 Mittel | H-Score: 100-200

Trop-2 Niedrig | H-Score: <100

Medianes PFS  
 Monate (95% KI)

SG (N=85)	TPC (N=72)	SG (N=39)	TPC (N=35)	SG (N=27)	TPC (N=32)
6,9 (5,8; 7,4)	2,5 (1,5; 2,9)	5,6 (2,9; 8,2)	2,2 (1,4; 4,3)	2,7 (1,4; 5,8)	1,6 (1,4; 2,7)

Medianes OS  
 Monate (95% KI)

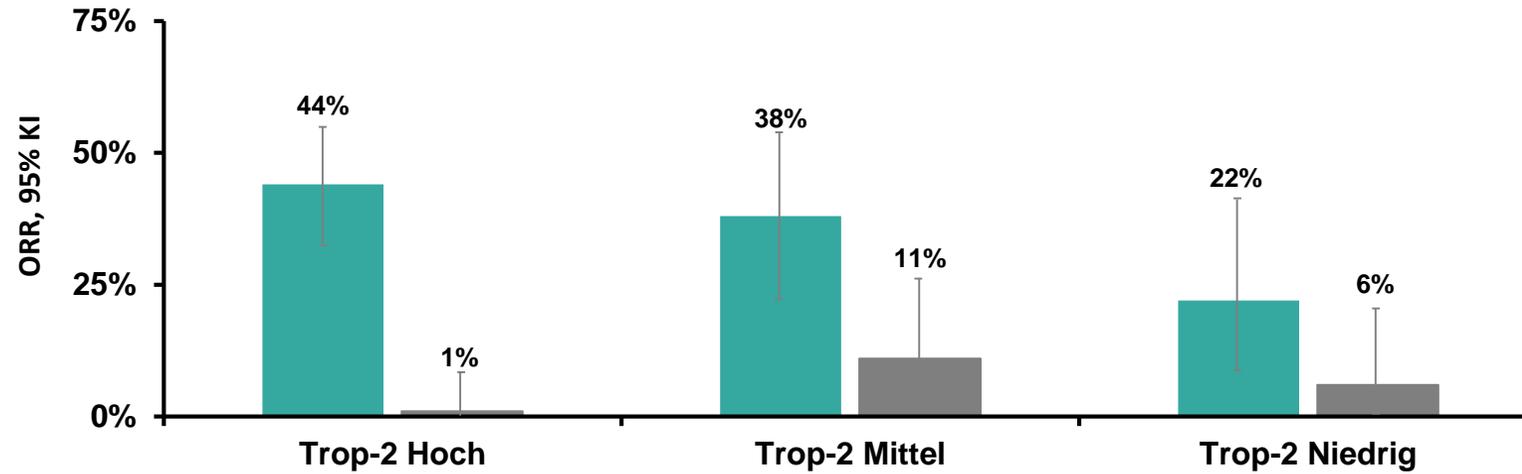
Trop-2 Hoch   H-Score: 200-300		Trop-2 Mittel   H-Score: 100-200		Trop-2 Niedrig   H-Score: <100	
SG (N=85)	TPC (N=72)	SG (N=39)	TPC (N=35)	SG (N=27)	TPC (N=32)
14,2 (11,3; 17,5)	6,9 (5,3; 8,9)	14,9 (6,9; NE)	6,9 (4,6; 10,1)	9,3 (7,5; 17,8)	7,6 (5,0; 9,6)

Erhoben in der Hirnmetastasen-negativen Population. Trop-2-Expression in Archivproben durch validierte Immunhistochemie und H-Scoring ermittelt.  
 SG: Sacituzumab Govitecan, TPC: Treatment of Physician's Choice, H-Score: Histochemical score.



# ASCENT

## ORR nach Trop-2-Expression



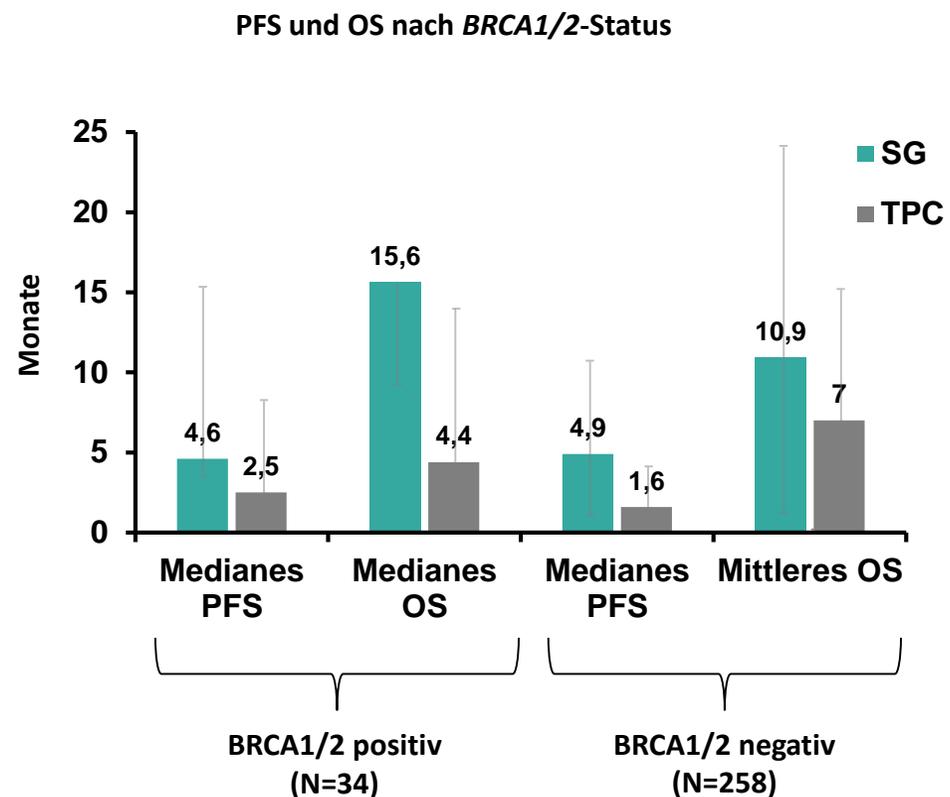
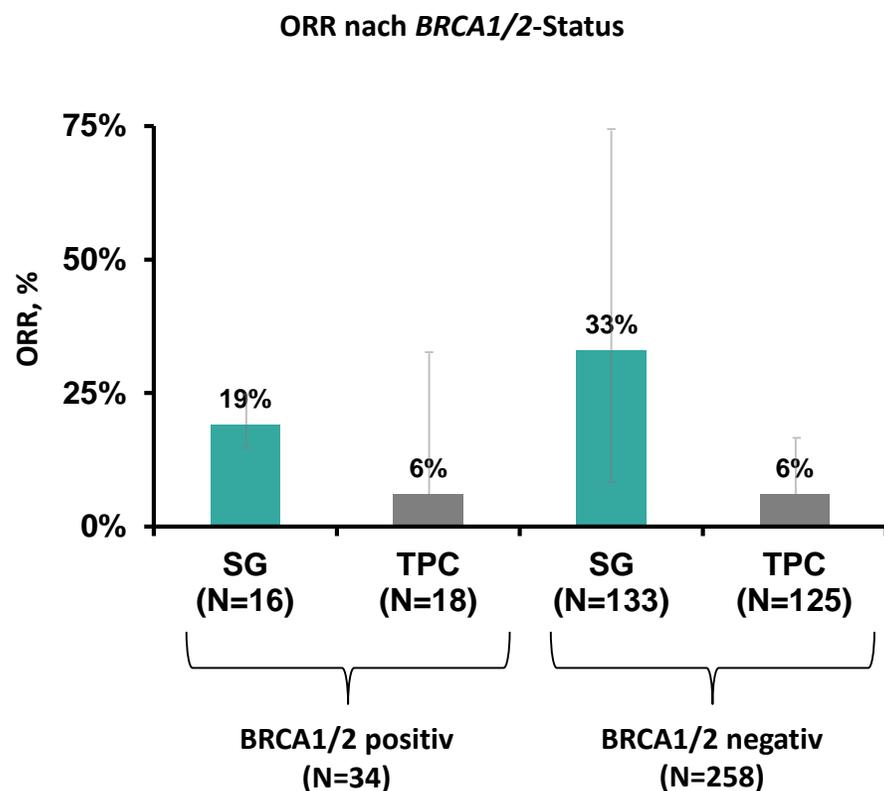
	Trop-2 Hoch H-Score: 200-300 (N=157)		Trop-2 Mittel H-Score: 100-200 (N=74)		Trop-2 Niedrig H-Score: <100 (N=59)	
	SG (N=85)	TPC (N=72)	SG (N=39)	TPC (N=35)	SG (N=27)	TPC (N=32)
ORR, % (N)	44 (37)	1 (1)	38 (15)	11 (4)	22 (6)	6 (2)
95% KI	33; 55	0; 8	23; 55	3; 27	9; 42	1; 21

Erhoben in der Hirnmetastasen-negativen Population. ORR und PFS durch BICR ermittelt. Trop-2-Expression in Archivproben durch validierte Immunhistochemie und H-Scoring ermittelt. SG: Sacituzumab Govitecan, TPC: Treatment of Physician's Choice, H-Score: Histochemical score.



# ASCENT

## Wirksamkeit nach Keimbahn-*BRCA1/2*-Status



Erhoben in der Hirnmetastasen-negativen Population. ORR und PFS durch BICR ermittelt.  
SG: Sacituzumab Govitecan, TPC: Treatment of Physician's Choice.



# ASCENT

## Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse

TRAE: Alle Grade: >20%, Grad 3/4: >5% der Patienten

	TRAE*	SG (N=258)			TPC (N=224)		
		Jeglicher Grad, %	Grad 3, %	Grad 4, %	Jeglicher Grad, %	Grad 3, %	Grad 4, %
Hämatologisch	Neutropenie *	63	46	17	43	27	13
	Anämie <sup>‡</sup>	34	8	0	24	5	0
	Leukopenie <sup>§</sup>	16	10	1	11	5	1
	Febrile Neutropenie	6	5	1	2	2	<1
Gastrointestinal	Diarrhoe	59	10	0	12	<1	0
	Übelkeit	57	2	<1	26	<1	0
	Erbrechen	29	1	<1	10	<1	0
Andere	Fatigue	45	3	0	30	5	0
	Alopezie	46	0	0	16	0	0

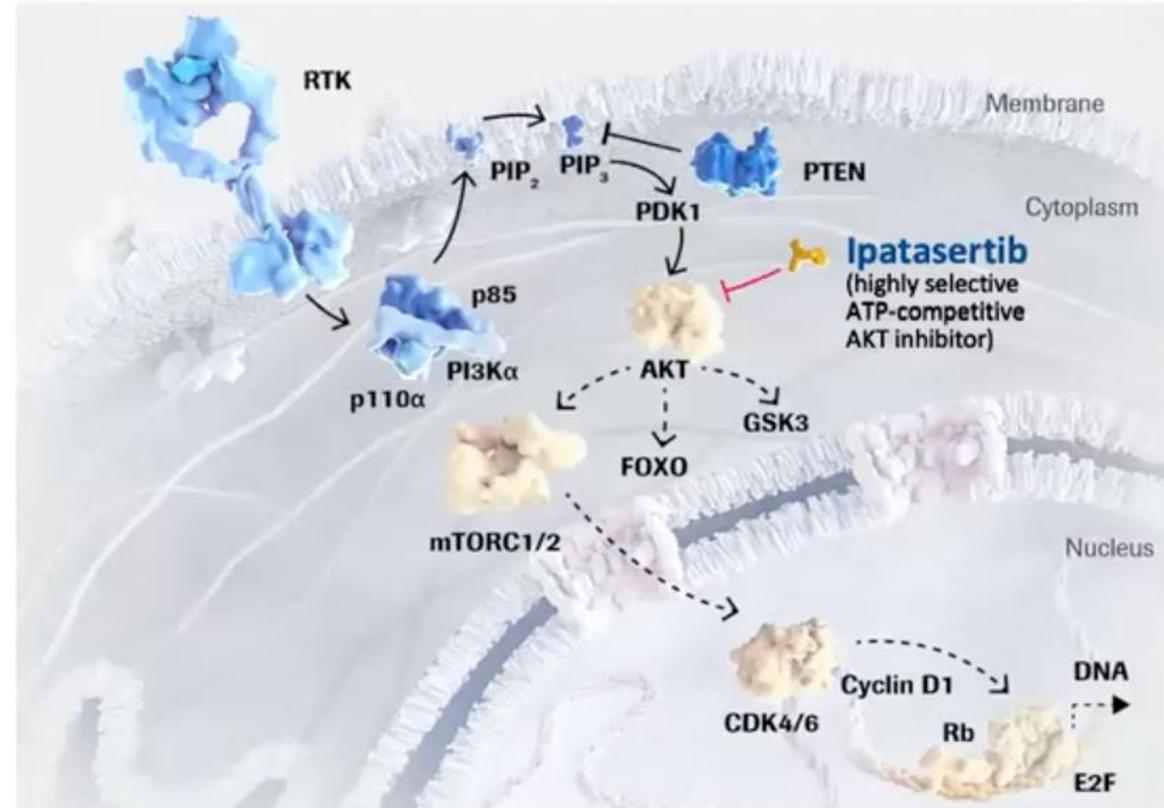
- Wichtigste Grad  $\geq 3$  TRAEs (SG vs. TPC): Neutropenie (51% vs 33%), Diarrhoe (10% vs <1%), Leukopenie (10% vs 5%), Anämie (8% vs 5%) und febrile Neutropenie (6% vs 2%)
  - G-CSF Anwendung bei 49% im SG-Arm vs. 23% im TPC-Arm
  - Dosisreduktionen aufgrund von TRAEs waren vergleichbar (22% SG vs 26% TPC)
- Keine schwere kardiovaskuläre Toxizität, keine Grad >2 Neuropathie oder Grad >3 interstitielle Lungenerkrankung mit SG
- Keine Behandlungs-assoziierten Todesfälle mit SG; 1 Behandlungs-assoziiertes Todesfall (neutropenische Sepsis) mit TPC
- AEs führten bei SG und TPC selten zum Behandlungsabbruch: 4,7% und 5,4%
- Patienten erhielten im Median 7 Behandlungszyklen mit SG, mit einer medianen Behandlungsdauer von 4,4 Monaten (Range 0,03-22,9)

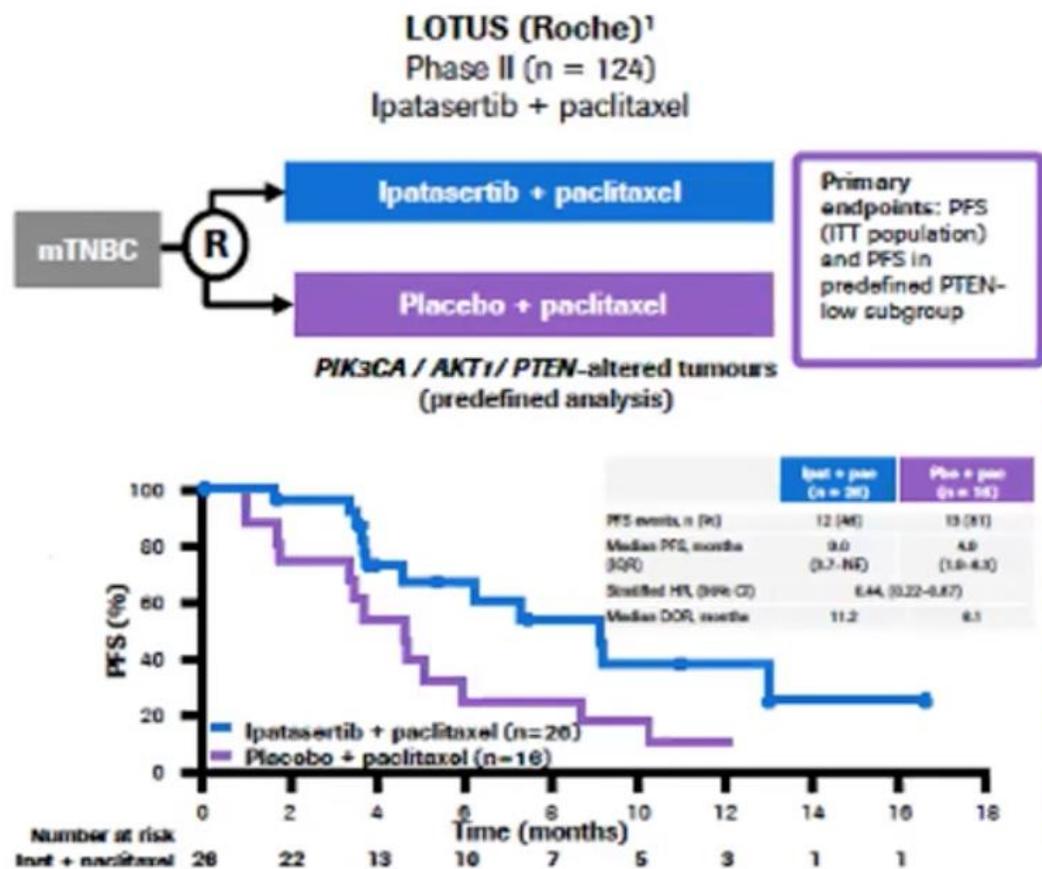
# AKT-Pathway

AKT can be activated by:

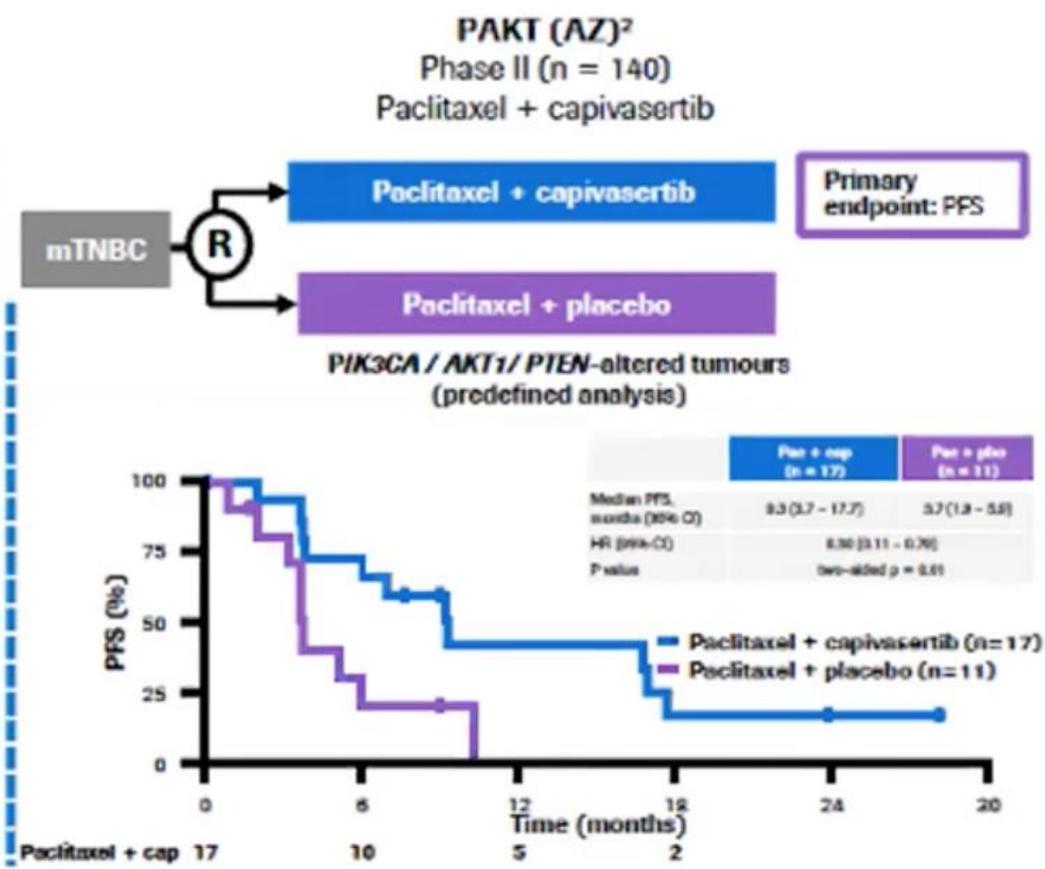
- Loss of function of negative regulators (PTEN, INPP4B, PHLPP, PP2A)
- Gain of function of positive regulators (PI3K, AKT, RTKs [eg HER2])
- Therapy-induced survival response (chemotherapy, endocrine therapy)
- As ~35% of TNBCs harbor *PIK3CA/AKT1/PTEN* alterations, AKT inhibition is an appealing strategy

The AKT pathway





Kim SB et al. Lancet Oncology 2017



Schmid P et al. JCO 2020



General Session 3

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 8–11, 2020



**Double-blind placebo-controlled randomized phase III trial evaluating first-line ipatasertib combined with paclitaxel for *PIK3CA/AKT1/PTEN*-altered locally advanced unresectable or metastatic triple-negative breast cancer: Primary results from IPATunity130 Cohort A**

Rebecca A Dent, MD<sup>1</sup>, on behalf of

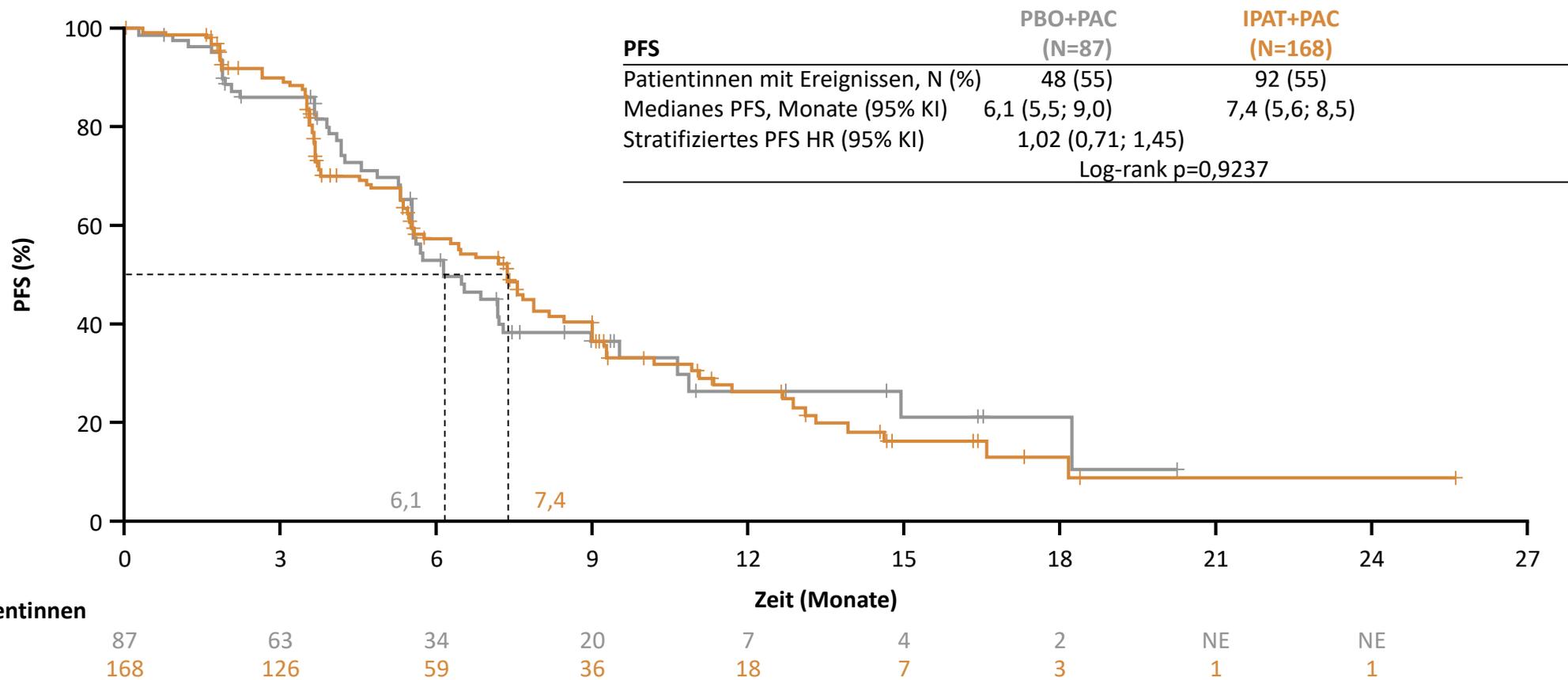
S-B Kim<sup>2</sup>, M Oliveira<sup>3</sup>, C Barrios<sup>4</sup>, J O'Shaughnessy<sup>5</sup>, SJ Isakoff<sup>6</sup>, S Saji<sup>7</sup>, R Freitas-Junior<sup>8</sup>, M Philco<sup>9</sup>, I Bondarenko<sup>10</sup>, Q Lian<sup>11</sup>, D Bradley<sup>12</sup>, H Hinton<sup>13</sup>, MJ Wongchenko<sup>11</sup>, A Mani<sup>11</sup>, N Turner<sup>14</sup>, and the IPATunity130 Investigators



# IPATunity130 Kohorte A

## Primärer Endpunkt: Prüfarzt-bewertetes PFS

- Data-Cut-Off am 7. Mai 2020 (Medianes Follow-Up 8,3 Monate)

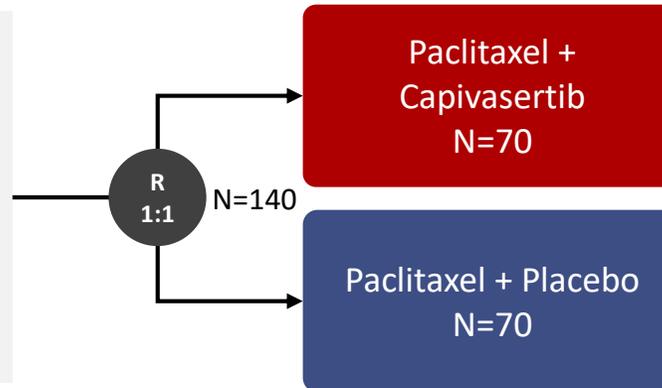




# PAKT

## Studiendesign

- Metastasiertes Mammakarzinom (mBC)
- Triple-negative Erkrankung:
  - ER/PR <1%
  - HER2 IHC 0-2 und/oder ISH negativ
- Messbare oder evaluierbare Erkrankung
- Keine vorherige Behandlung mit mBC
- Keine Behandlung mit Taxanen vor <12 Monaten



- **Primärer Endpunkt**
- Durch Investigator erhobenes PFS (ITT)
- **Sekundäre Endpunkte**
- PFS bei Patientinnen mit/ohne Veränderungen der *PIK3CA/AKT1/PTEN*
- Gesamtüberleben
- Ansprechraten (ORR)
- Klinischer Nutzen (CBR)
- Dauer des Ansprechens
- Sicherheit
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### Faktoren der Stratifizierung

- Anzahl metastasierter Lokalisationen (<3, ≥3)
- DFI (Ende der (neo)adjuvanten Chemotherapie seit ≤12 Monaten, Ende der (neo)adjuvanten Chemotherapie vor >12 Monaten oder keine vorherige Chemotherapie)

### Behandlung

- **Paclitaxel, 90 mg/m<sup>2</sup>, iv, an den Tagen 1, 8 & 15, Q4 Wochen**
- **Capivasertib/Placebo, 400 mg oral BD, an den Tagen 2-5, 9-12, 16-19**
- Paclitaxel für ≥6 Zyklen, Capivasertib/Placebo bis zur Progression (PD)
- Bei Abbruch von Paclitaxel vor einer PD muss Capivasertib/Placebo bis zum Auftreten einer PD fortgesetzt werden
- Beurteilung des Tumors alle 8 Wochen



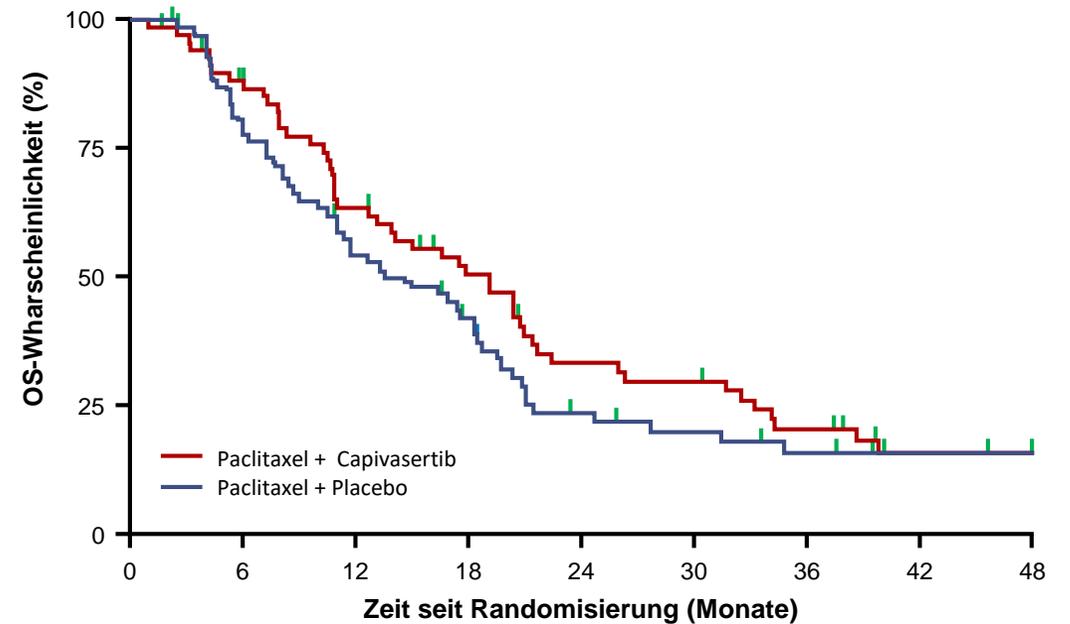
# PAKT

## Übersicht Gesamtüberleben

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40,0 Monaten war das mediane OS im Capivasertib-Arm länger (19,1 vs 13,5 Monate, stratifiziertes HR 0,70 (95% KI 0,47; 1,05) zwei-seitiger p=0,085)

	Primäre Analyse		Aktualisierte Analyse	
	PAC + CAPI (N=70)	PAC + PBO (N=70)	PAC + CAPI (N=70)	PAC + PBO (N=70)
Data-Cut-Off	Januar 2018		Juli 2020	
Medianes OS, Monate (95% KI)	19,1 (10,9; 20,9)	12,6 (10,4; 16,9)	19,1 (12,6; 21,4)	13,5 (10,4; 18,5)
HR (95% KI), P (zwei-seitig)	0,61 (0,37; 0,99), p=0,04		0,70 (0,47; 1,05), p=0,085	
Todesfälle, N (%)	33 (47)	41 (59)	51 (73)	54 (77)

OS aller randomisierten Patientinnen (ITT-Population)



Anzahl Patientinnen

PAC + CAPI	70	56	41	30	19	17	11	5	5
PAC + PBO	70	53	36	26	13	10	7	4	3

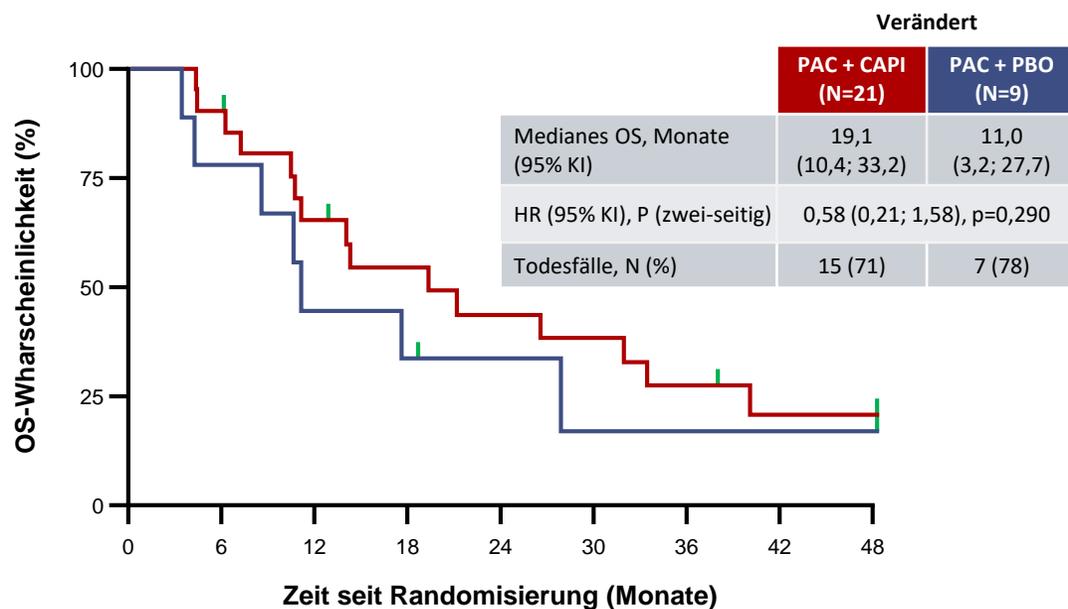


# PAKT

## Übersicht Gesamtüberleben

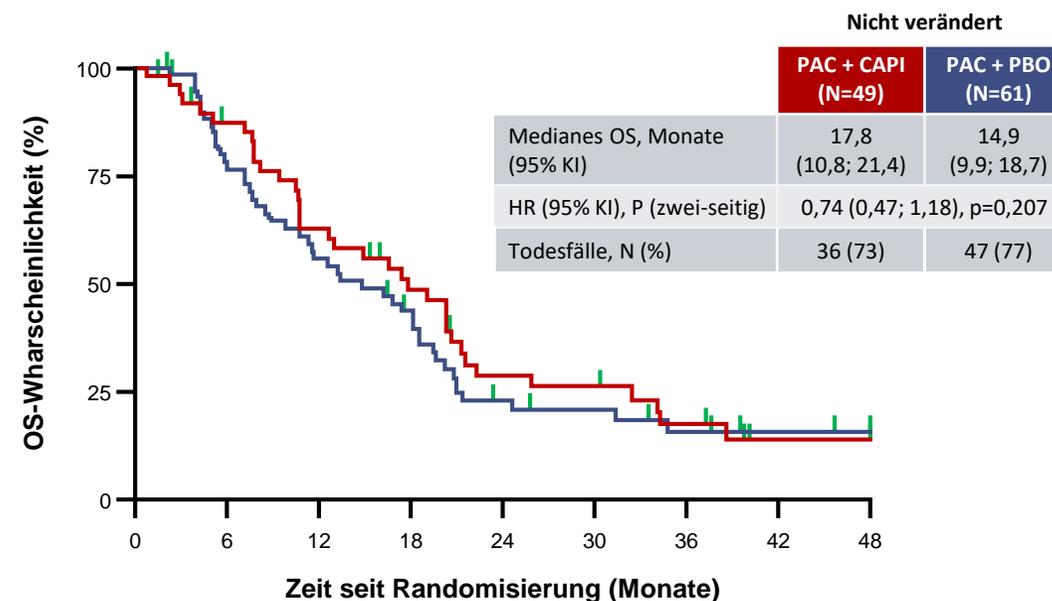
### OS gemäß *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Status nach NGS:

Es wurden keine relevanten Unterschiede im Hinblick auf einen Vorteil von Capivasertib bei Patientinnen mit oder ohne Veränderungen von *PIK3CA/AKT1/PTEN* beobachtet



Anzahl Patientinnen

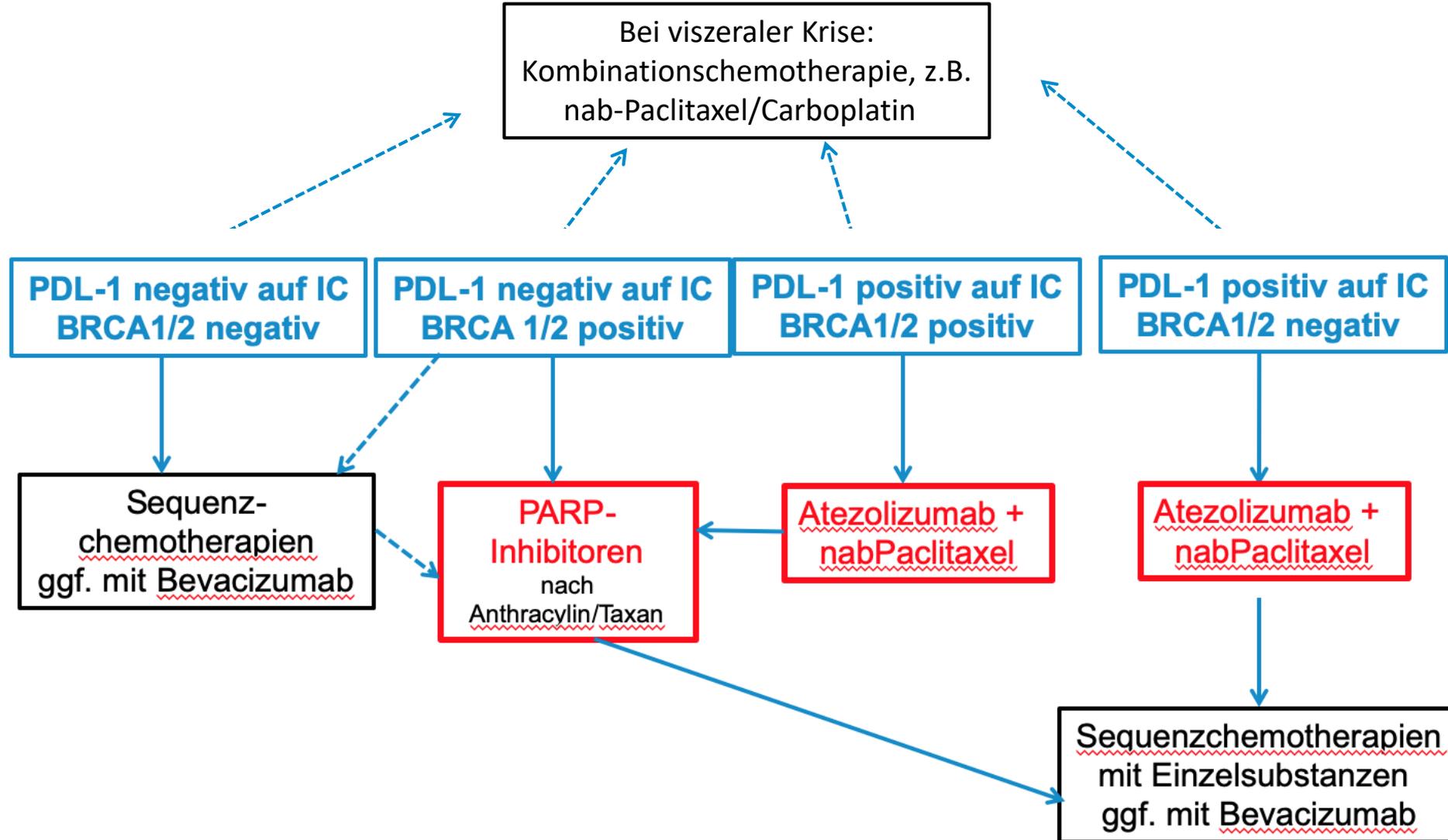
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
PAC+CAPI	21	17	13	10	8	7	5	3	3
PAC+PBO	9	7	4	3	2	1	1	1	1



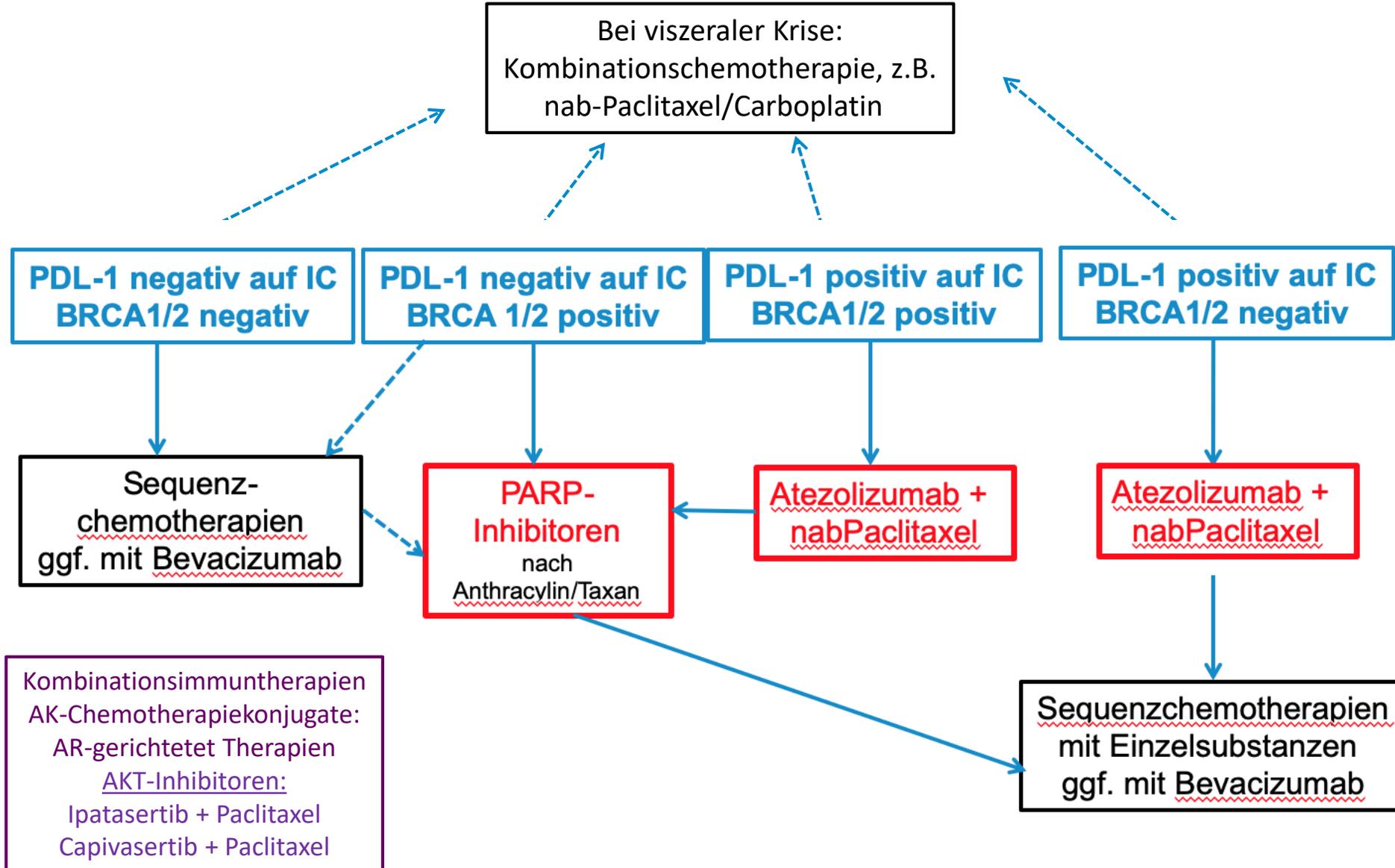
Anzahl Patientinnen

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
PAC+CAPI	49	39	28	20	11	10	6	2	2
PAC+PBO	61	46	32	23	11	9	6	3	2

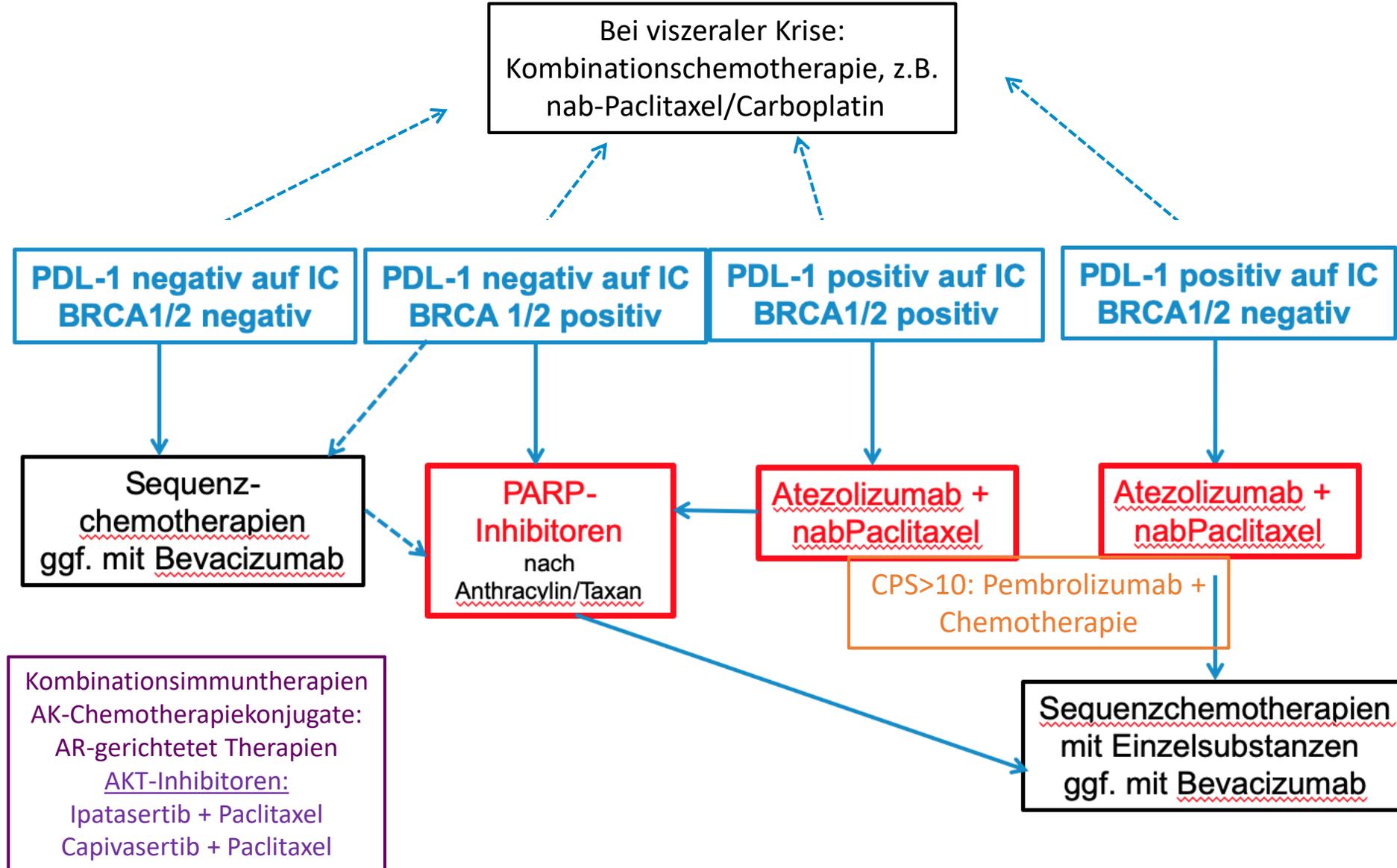
# Therapiesequenz metastasiertes TNBC



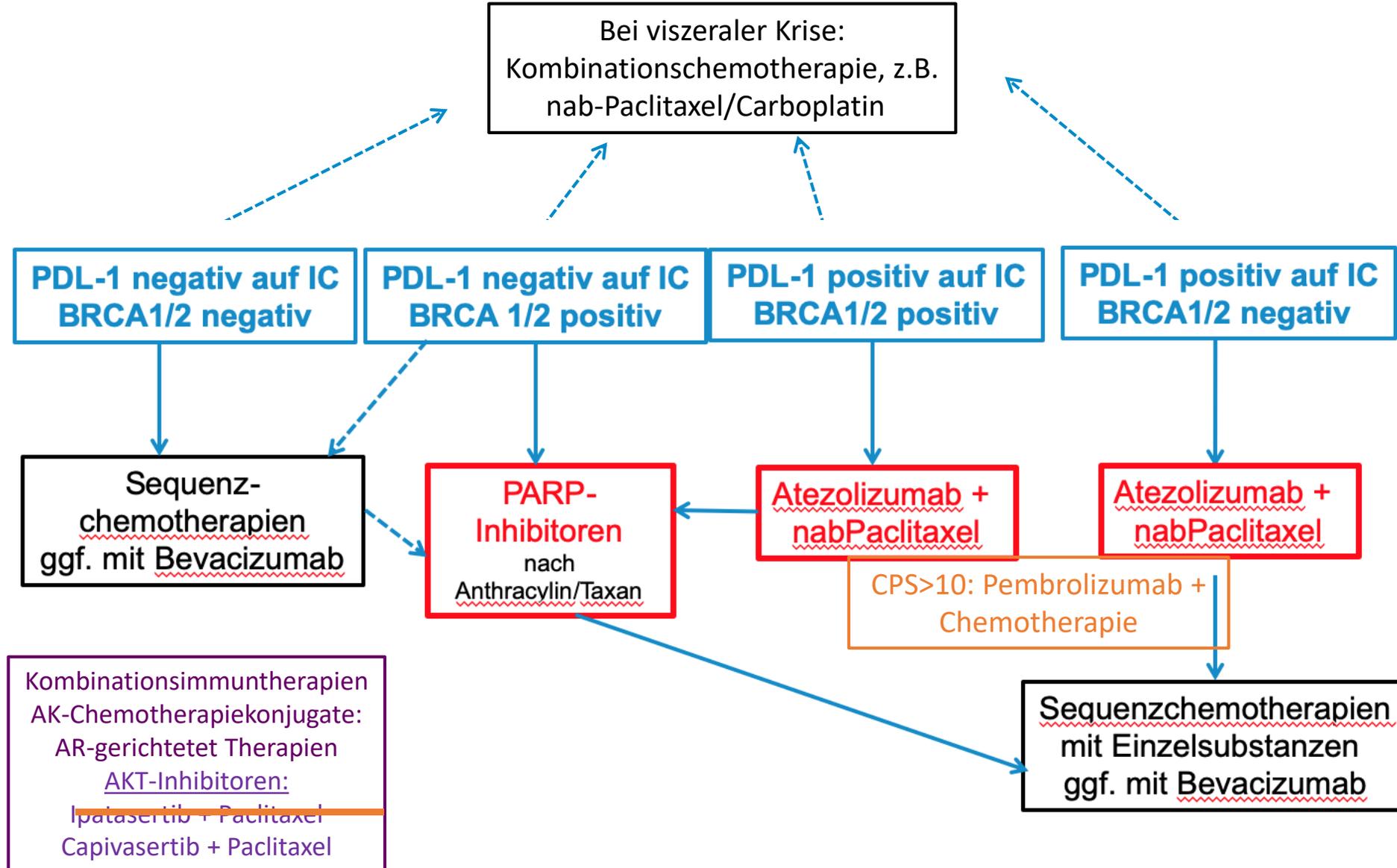
# Therapiesequenz metastasiertes TNBC



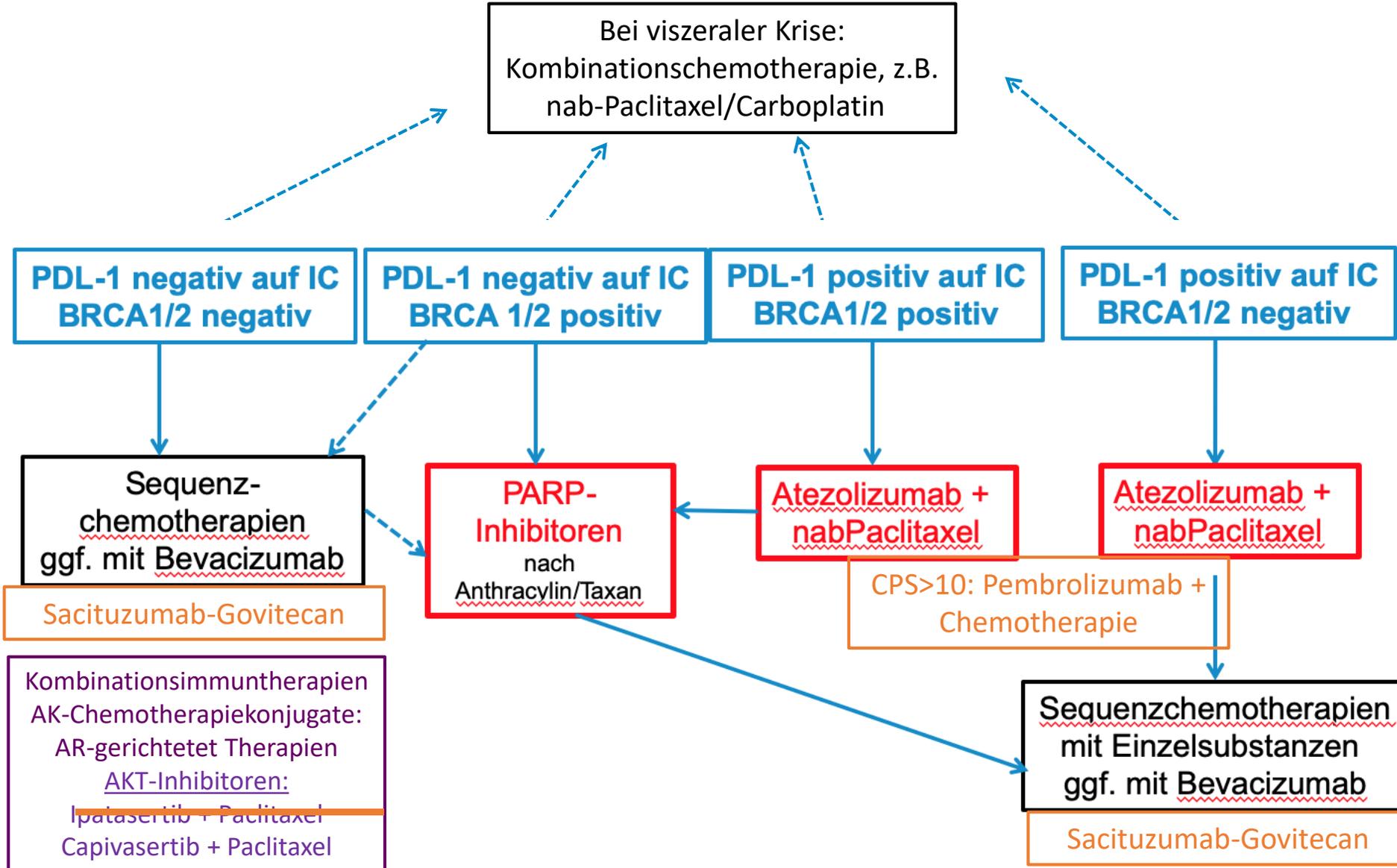
# Therapiesequenz metastasiertes TNBC



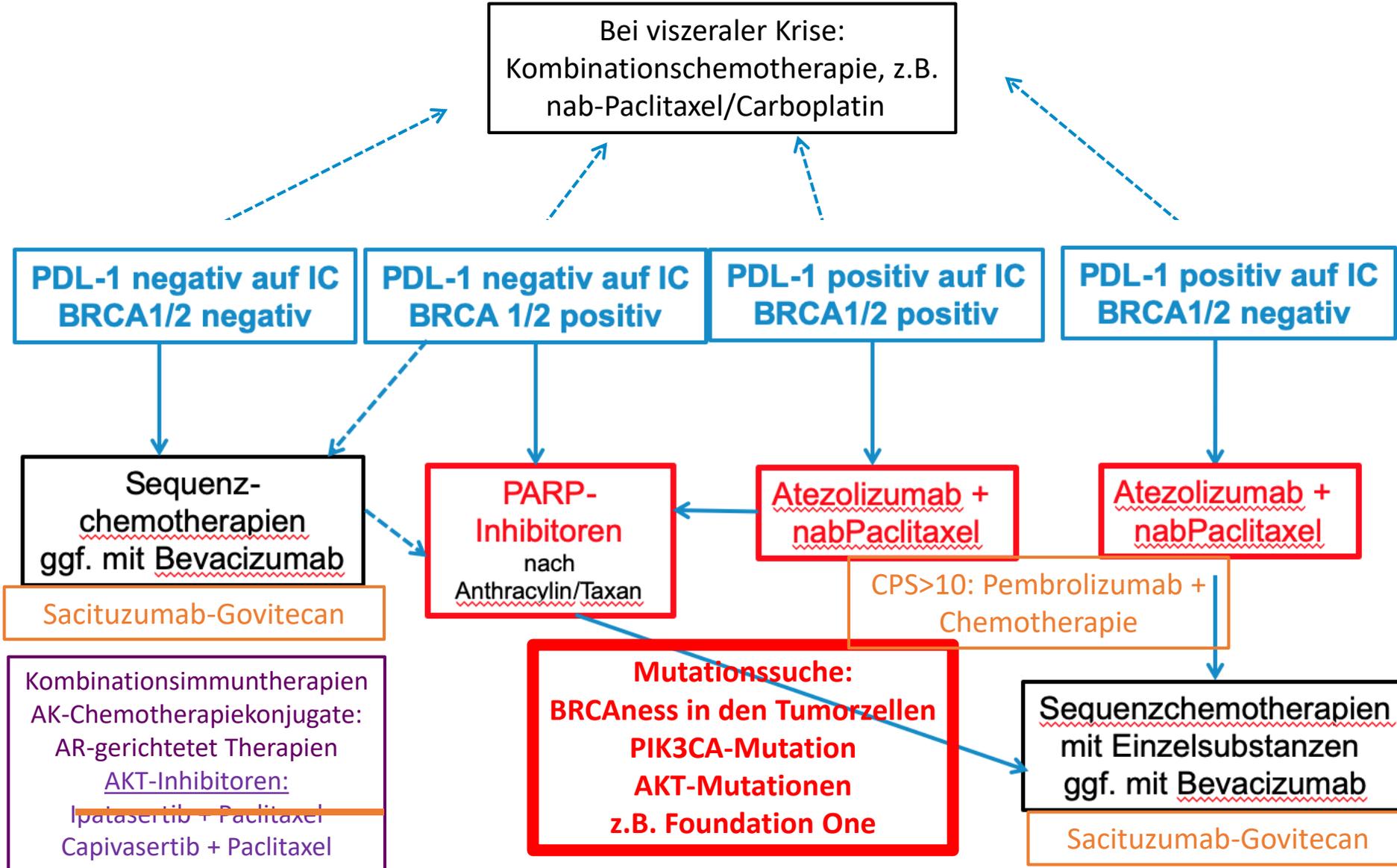
# Therapiesequenz metastasiertes TNBC



# Therapiesequenz metastasiertes TNBC

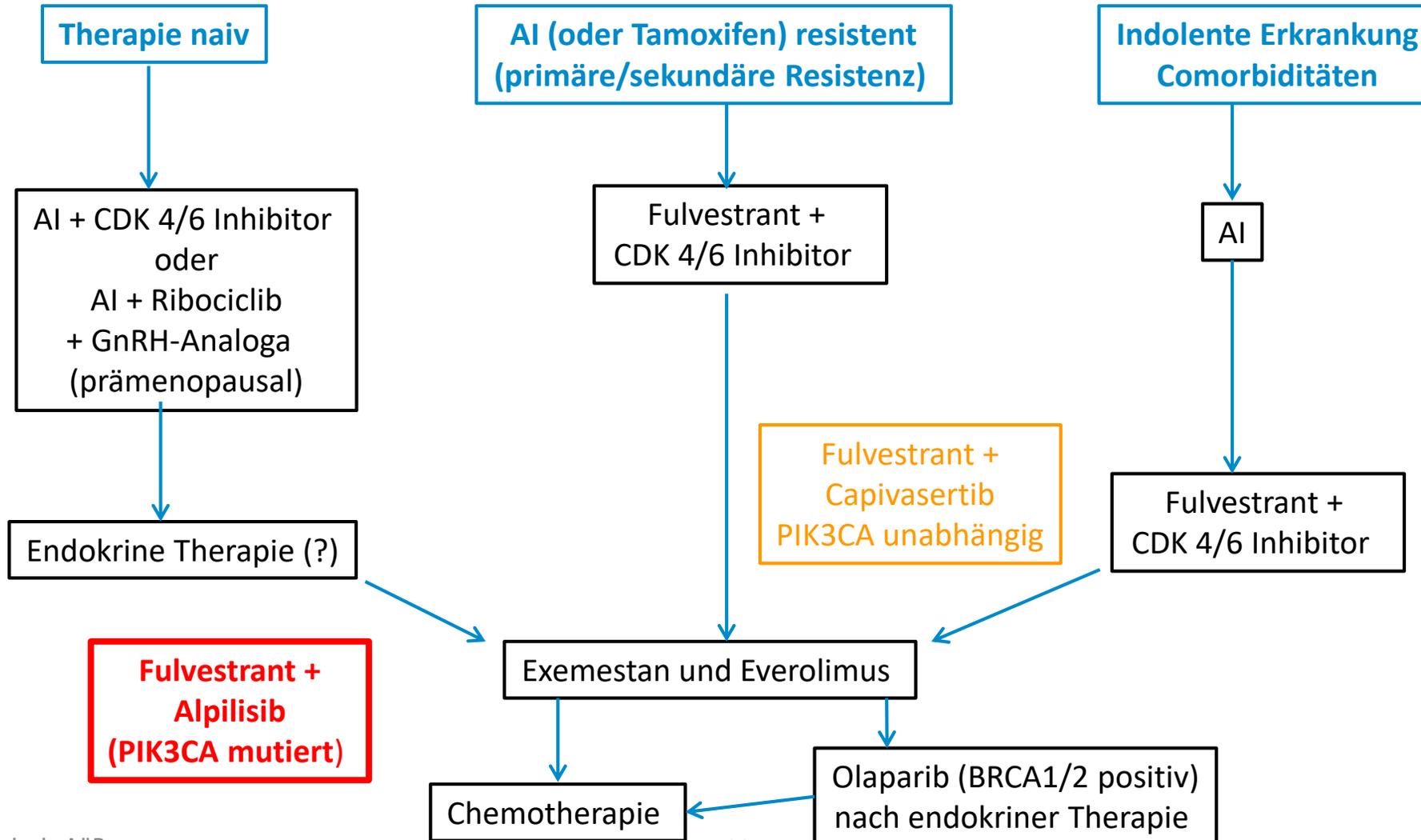


# Therapiesequenz metastasiertes TNBC



# Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom

# Klinischer Behandlungsweg Hormonrezeptor-positives metastasiertes Mammakarzinom





## BYLieve Kohorte B

- Alpelisib + letrozole in patients with PIK3CA-mutated, hormone-receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative
- (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) + fulvestrant: BYLieve study results



# BYLieve Kohorte B

## Zielgerichtete Behandlungsoptionen nach CDK4/6i-Behandlung

- Ergebnisse der Kohorte B der BYLieve-Studie: Alpelisib+Letrozol bei Patientinnen mit *PIK3CA*-mutiertem, HR+, HER2- fortgeschrittenem Mammakarzinom, die zuvor mit einem CDK4/6-Inhibitor + Fulvestrant behandelt wurden

	SOLAR-1 Fulv+Alp	BYLieve Kohorte A Fulv+Alp	BYLieve Kohorte B Let+Alp	
Erstlinie (%)	52	11,8	1,6	→ >80% zeigten Progression trotz AI
Zweitlinie (%)	47	70,1	52,4	
Drittlinie (%)	-	16,5	44,4	
Frühere Behandlung mit CDK4/6i (%)	5,9	100	100	→ 5,7 Monate mPFS im Vergleich zu vorhandenen Daten zur Behandlung nach CDK4/6i
mPFS (Monate)	11,0	7,3	5,7	
ORR (%)	36	21	18	
CBR (%)	57	42	32	
Reduktion der besten prozentualen Veränderung von Ausgangswert (%)	75,6	70,1	66,3	
UE, die zum Abbruch führten (%)	25	20,5	14,3	→ Verbesserung des Toxizitätsmanagements durch mehr Erfahrung?

AI: Aromataseinhibitor; Alp: Alpelisib; Fulv: Fulvestrant; Let: Letrozol; SOLAR-1: Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Alpelisib plus Fulvestran bei Männern und postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom, die eine Progression zeigten, nach oder während der Behandlung mit Aromataseinhibitoren. 1. André et al N Engl J Med. 2019 16;380(20):1929-1940; 2. Rugo et al J Clin Oncol 2020 no. 15\_suppl.1006: Abstract: 1006; 3. Rugo et al SABCS 2020 Abstract: PD2-07.



# AKT-Inhibition HR-positives Mammakarzinom

## Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial

Robert H Jones\*, Angela Casbard\*, Margherita Carucci, Catrin Cox, Rachel Butler, Fouad Alchami, Tracie-Ann Madden, Catherine Bale, Pavel Bezcny, Johnathan Joffe, Sarah Moon, Chris Twelves, Ramachandran Venkitaraman, Simon Waters, Andrew Foxley, Sacha J Howel

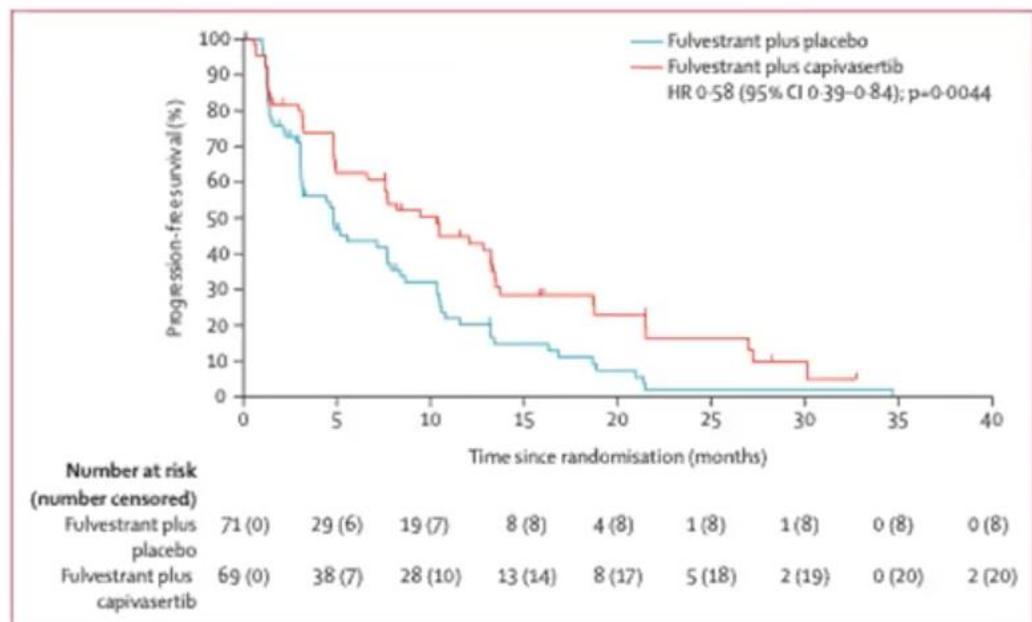
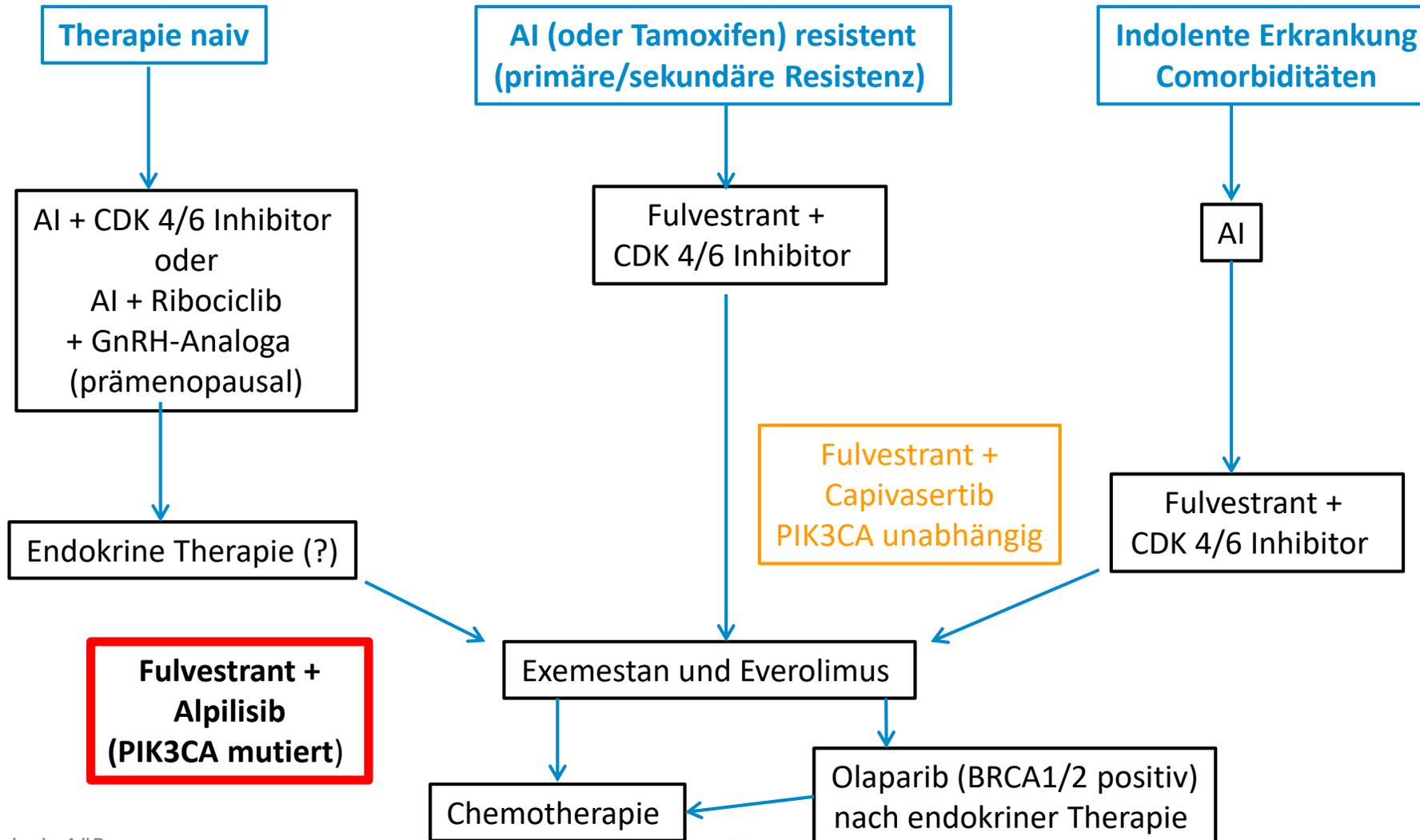


Figure 2: Progression-free survival  
HR=hazard ratio.

Jones

# Klinischer Behandlungsweg Hormonrezeptor-positives metastasiertes Mammakarzinom



# Her2-positives metastasiertes Mammakarzinom

# Sequenztherapie Her2-positives metastasiertes Mammakarzinom

1. Linie

Trastuzumab + Pertuzumab + Taxan

Chemotherapiepartner:  
nabPaclitaxel, Vinorelbin

Trastuzumab (+Pertuzumab) mit  
endokriner Therapie für triple-positive  
für hochselektionierte Patienten

2. Linie

Trastuzumab Emtansine (T-DM1)

Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaxel  
(falls nicht in der ersten Linie gegeben)

≥ 3. Linie

Trastuzumab Emtansine (T-DM1) (falls nicht 2. Linie)  
Lapatinib + Capecitabin  
Trastuzumab + Lapatinib  
Trastuzumab + Chemotherapie  
Trastuzumab + Vinorelbin + Everolimus

Trastuzumab-Deruxtecan  
Neratinib + Capecitabin  
Tucatinib/Trastuzumab/Capecitabin

ORIGINAL ARTICLE

# Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer

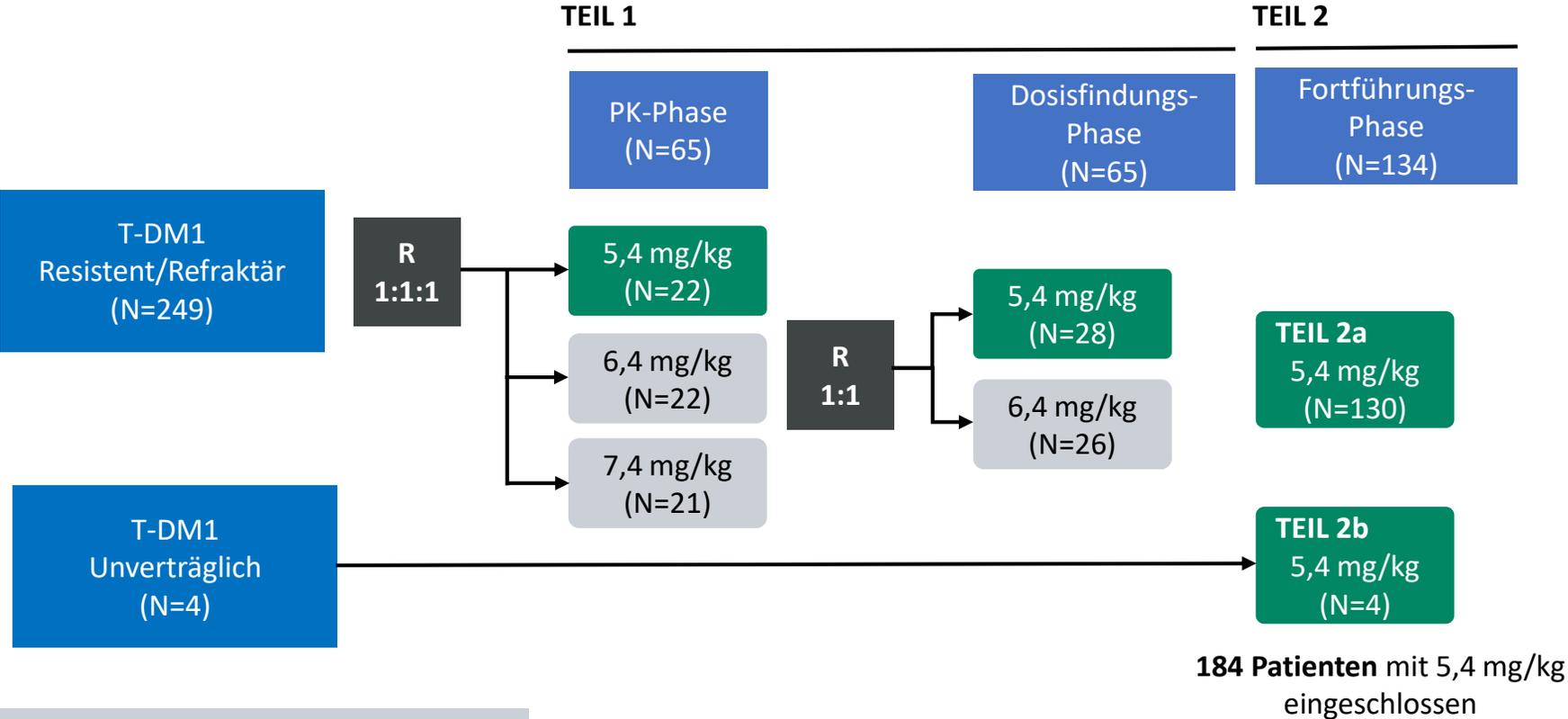
S. Modi, C. Saura, T. Yamashita, Y.H. Park, S.-B. Kim, K. Tamura, F. Andre, H. Iwata, Y. Ito, J. Tsurutani, J. Sohn, N. Denduluri, C. Perrin, K. Aogi, E. Tokunaga, S.-A. Im, K.S. Lee, S.A. Hurvitz, J. Cortes, C. Lee, S. Chen, L. Zhang, J. Shahidi, A. Yver, and I. Krop, for the DESTINY-Breast01 Investigators\*



# DESTINY-Breast01 update

## Design: Eine offene, multizentrische Phase-II-Studie

- Population**
- Alter ≥18 Jahre
  - Inoperables und/oder metastasiertes Mammakarzinom
  - HER2+ (zentral an archiviertem Geweben bestätigt)
  - Vorherige T-DM1-Therapie
  - Ausschluss von Patienten mit schwerer interstitieller Lungenerkrankung in der Vorgeschichte
  - Stabile, behandelte Gehirn-Metastasen erlaubt



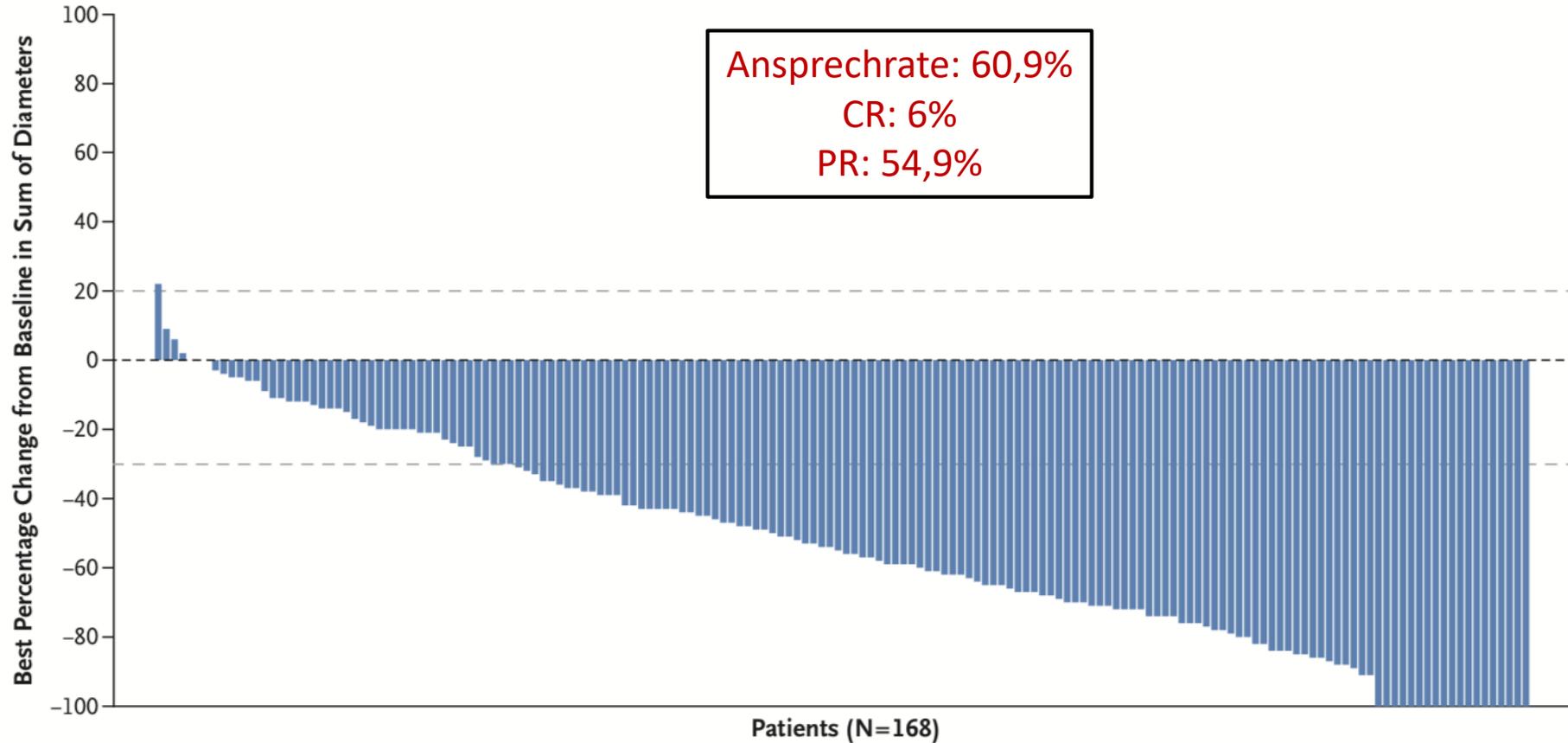
**Primärer Endpunkt:** Bestätigte ORR durch unabhängigen zentralen Review einer Imaging-Einrichtung nach RECIST v1.1

**Sekundärer Endpunkt:** ORR, DCR, DOR, CBR, PFS, OS, PK nach Prüfarztbeurteilung

CBR: Rate des klinischen Nutzens; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; T-DM1: Trastuzumab-Emtansin.

# DESTINY-Breast-01 Ansprechen

Change from Baseline in Tumor Size





# DESTINY-Breast01 update

## Wirksamkeitsergebnisse

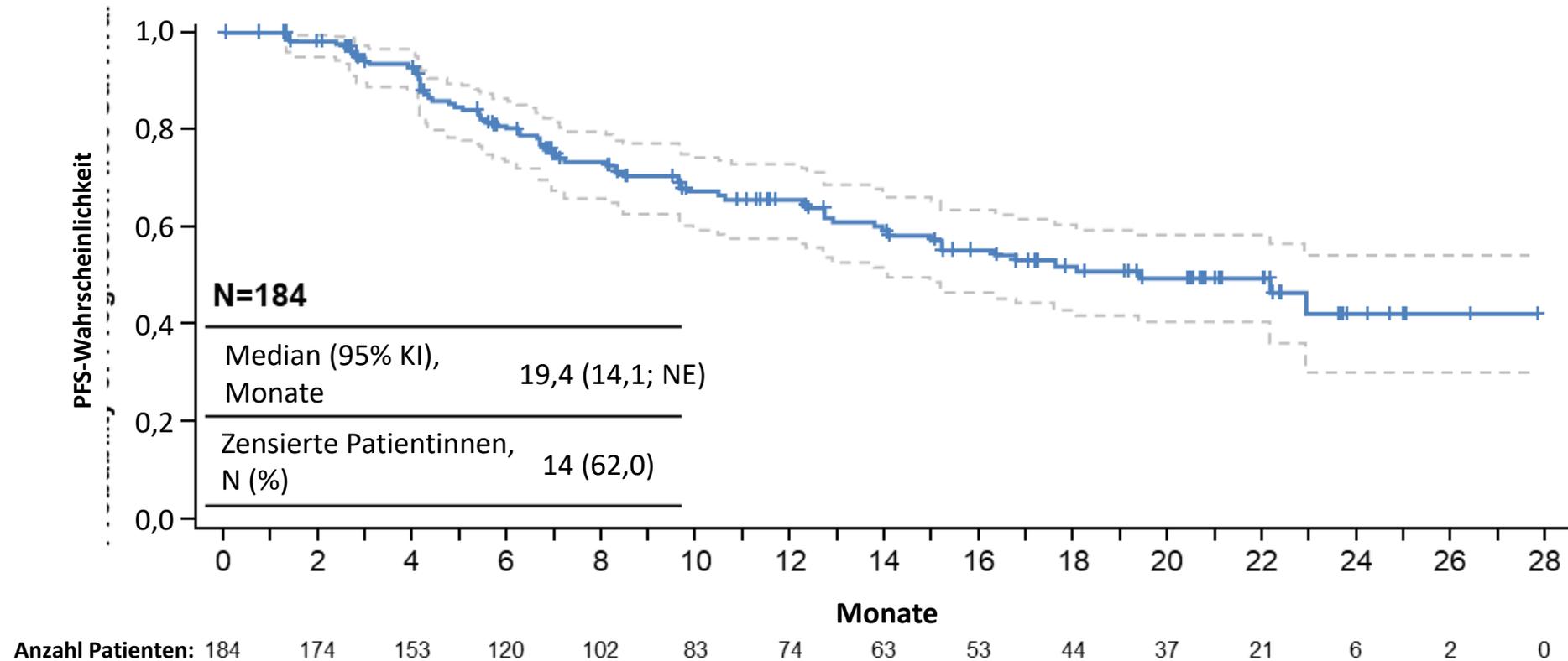
Intention-to-treat-Analyse	Data-Cut-Off August 2019 T-DXd 5,4 mg/kg (N=184)	Data-Cut-Off Juni 2020 T-DXd 5,4 mg/kg (N=184)
Mediane Follow-Up-Dauer, Monate (Bereich)	11,1 (0,7-19,9)	20,5 (0,7-31,4)
In Behandlung verbleibende Patienten, % (N)	42,9 (79)	20,1 (37)
Durch ICR bestätigte ORR, % (N)	60,9 (112) (95% KI 53,4%; 68,0%)	<b>61,4 (113)</b> (95% KI 54,0; 68,5)
CR, % (N)	6,0 (11)	6,5 (12)
PR, % (N)	54,9 (101)	54,9 (101)
SD, % (N)	36,4 (67)	35,9 (66)
PD, % (N)	1,6 (3)	1,6 (3)
Nicht auswertbar	1,1 (2)	1,1 (2)
Mediane Ansprechdauer, Monate (95% KI)	14,8 (13,8;16,9)	<b>20,8 (15,0; NE)</b>
Mediane Zeit bis zum Ansprechen, Monate (95% KI)	1,6 (1,4; 2,6)	
Medianes PFS, Monate (95% KI)	16,4 (12,7; NE)	<b>19,4 (14,1; NE)</b>



# DESTINY-Breast01 update

## Progressionsfreies Überleben

Das mediane PFS liegt bei 19,4 Monaten

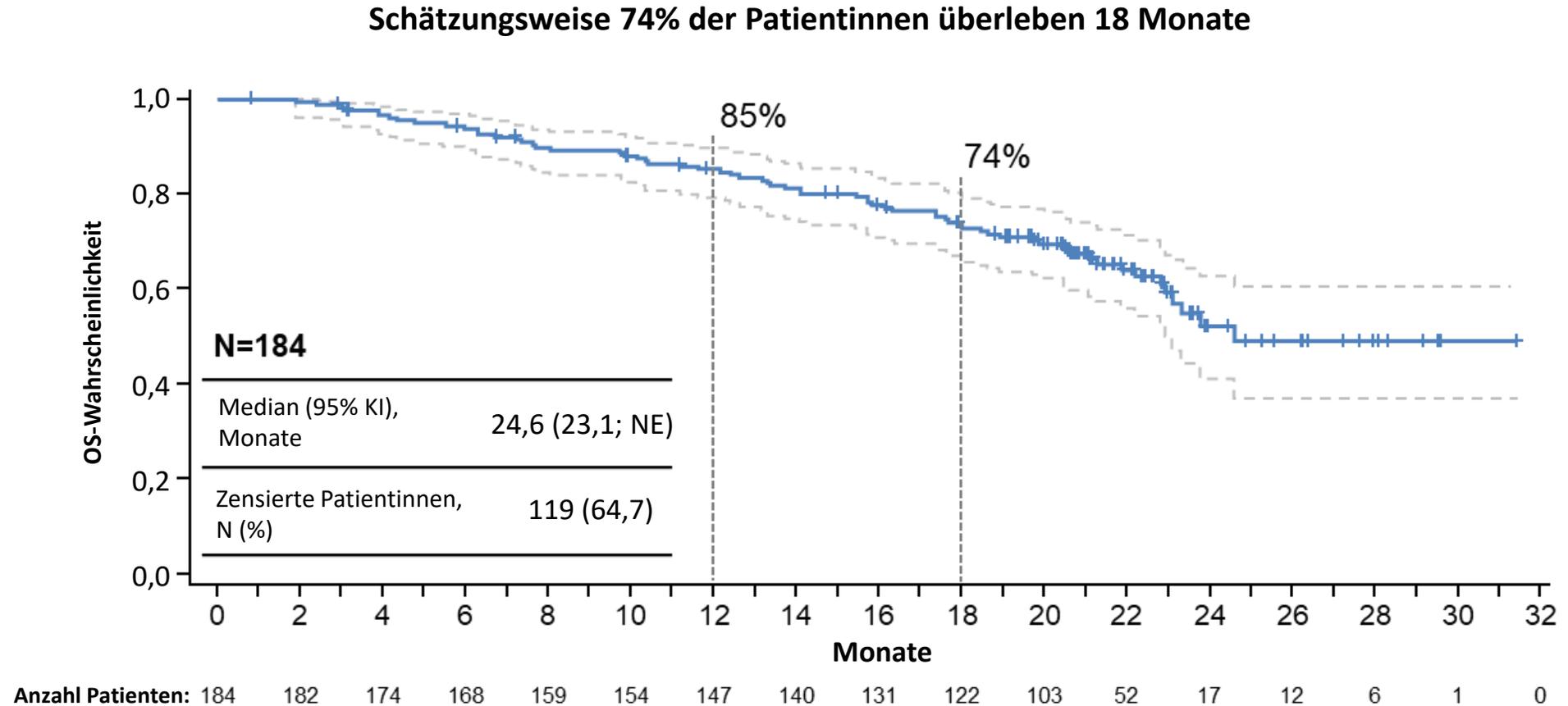


Die gestrichelte graue Linie markiert das 95% KI.



# DESTINY-Breast01 update

## Gesamtüberleben



Das mOS wurde bei einer Datenreife von 35% abgeschätzt; die gestrichelte graue Linie markiert das 95% KI.



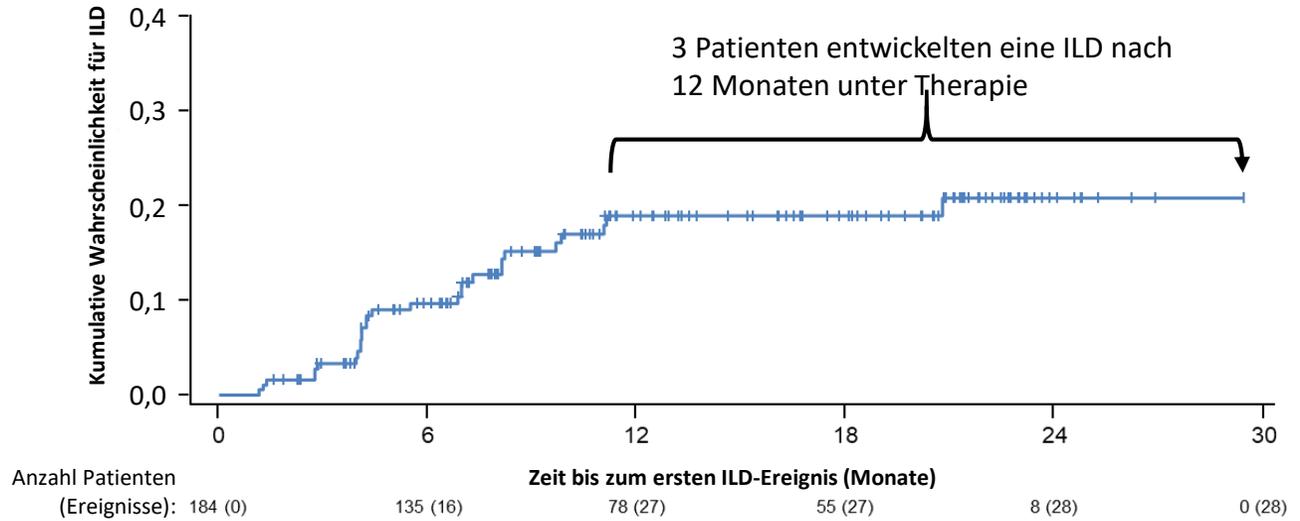
# DESTINY-Breast01 update

## Interstitielle Lungenerkrankung

### Substanzbedingte ILD/Pneumonitis\*

Interstitielle Lungenerkrankung, N (%)	T-DXd 5,4 mg/kg (N=184)					
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Gesamt
Data-Cut-Off August 2019	5 (2,7)	15 (8,2)	1 (0,5)	0	4 (2,2)	<b>25 (13,6)</b>
Data-Cut-Off Juni 2020	6 (3,3)	16 (8,7)	1 (0,5)	0	5 (2,7)	<b>28 (15,2)</b>

### Kumulative Wahrscheinlichkeit für adjudizierte substanzbedingte ILD jeglichen Grades\*\*



\*Festgestellt durch ein unabhängiges Adjudizierungs-Komitee für interstitielle Lungenerkrankung. Zum Zeitpunkt des Data-Cut-Offs standen noch Entscheidungen zu einem Grad-1-Ereignis und einem Grad-3-Ereignis aus; \*\*Bei Patienten mit HER2-positivem Mammakarzinom (T-DXd 5,4 mg/kg).



*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL** *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 13, 2020

VOL. 382 NO. 7

**Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive  
Metastatic Breast Cancer**

R.K. Murthy, S. Loi, A. Okines, E. Paplomata, E. Hamilton, S.A. Hurvitz, N.U. Lin, V. Borges, V. Abramson, C. Anders, P.L. Bedard, M. Oliveira, E. Jakobsen, T. Bachelot, S.S. Shachar, V. Müller, S. Braga, F.P. Duhoux, R. Greil, D. Cameron, L.A. Carey, G. Curigliano, K. Gelmon, G. Hortobagyi, I. Krop, S. Loibl, M. Pegram, D. Slamon, M.C. Palanca-Wessels, L. Walker, W. Feng, and E.P. Winer

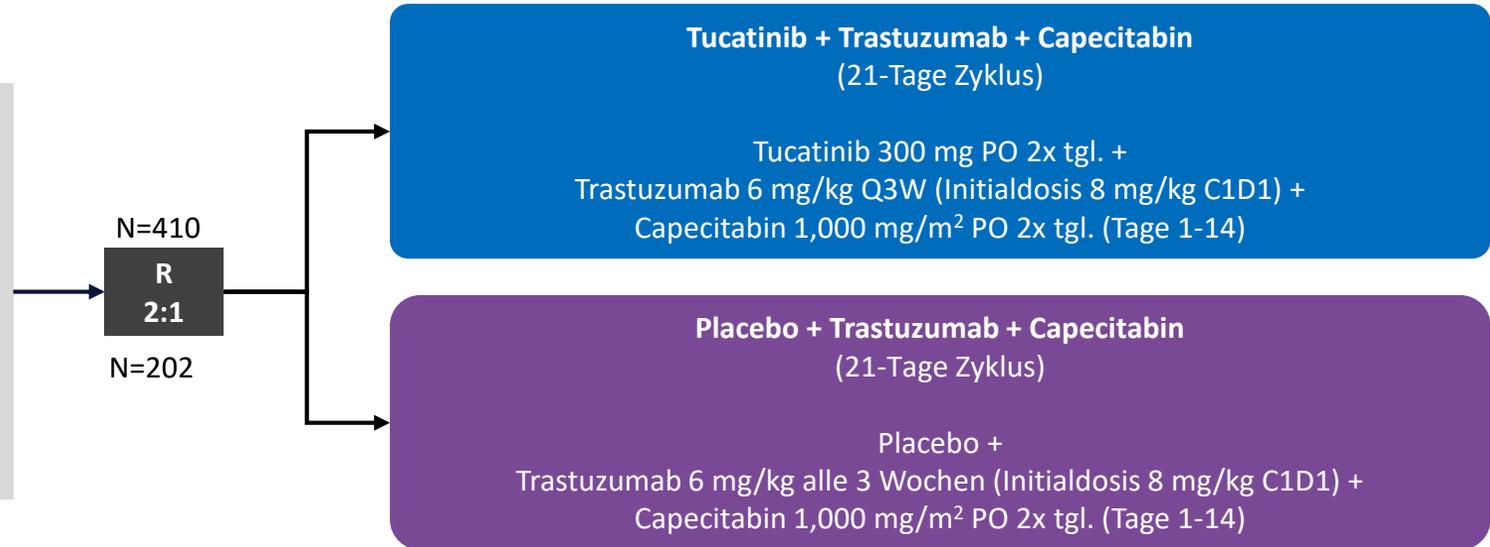


# HER2CLIMB

## Studiendesign und Patientencharakteristika

### Haupteinschlusskriterien

- HER2+ MBC
- Vorherige Therapie mit Trastuzumab, Pertuzumab und T-DM1
- ZNS Metastasen
  - Behandelt, stabil
  - Unbehandelt, unmittelbare lokale Therapie nicht notwendig
  - Zurückliegende Therapie, progredient

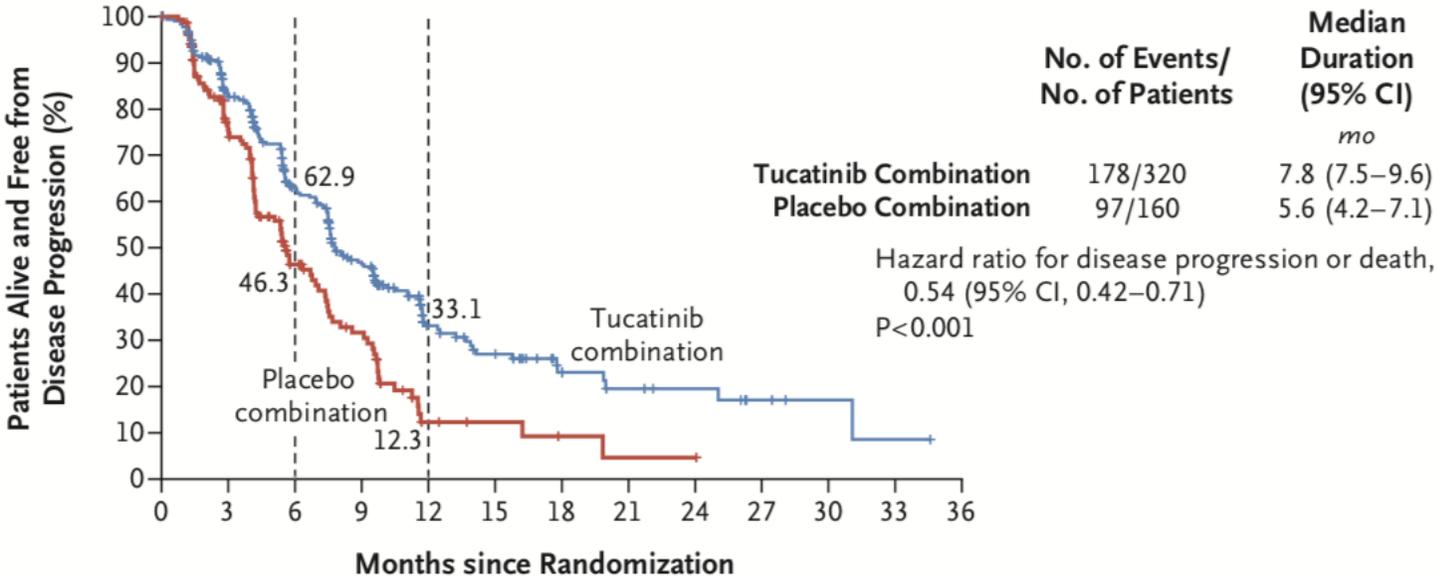


Patientenmerkmale	N=612
Vorige Therapie mit H, P oder TDM1,%	100
Vorherige Therapielinien, n (Bereich)	3 (1–14)
HR+, %	60
HR-, %	40
Gehirnmetastasen, %	48
Behandelt	60
Unbehandelt	22
Progredient	18

Murthy RK, et al. N Engl J Med. 2020. 382(7):597-609.

# HER2CLIMB Progressionsfreies Überleben

A Kaplan–Meier Estimates of Progression-free Survival

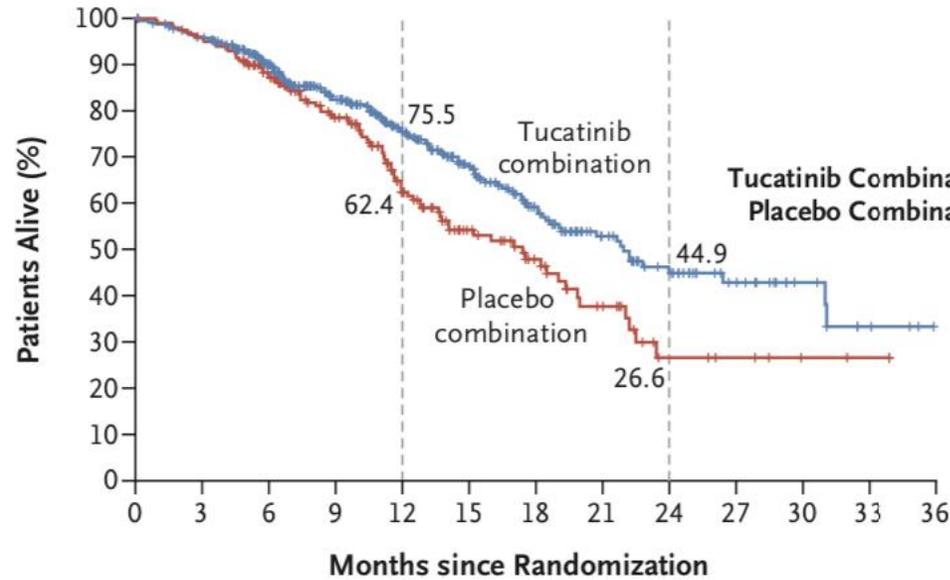


**No. at Risk**

Tucatinib combination	320	235	152	98	40	29	15	10	8	4	2	1	0
Placebo combination	160	94	45	27	6	4	2	1	1	0	0	0	0

# HER2CLIMB Gesamtüberleben

A Kaplan–Meier Estimates of Overall Survival



	No. of Deaths/ No. of Patients	Median Duration (95% CI) <i>mo</i>
<b>Tucatinib Combination</b>	130/410	21.9 (18.3–31.0)
<b>Placebo Combination</b>	85/202	17.4 (13.6–19.9)
Hazard ratio for death, 0.66 (95% CI, 0.50–0.88) P=0.005		

**No. at Risk**

Tucatinib combination	410	388	322	245	178	123	80	51	34	20	10	4	0
Placebo combination	202	191	160	119	77	48	32	19	7	5	2	1	0

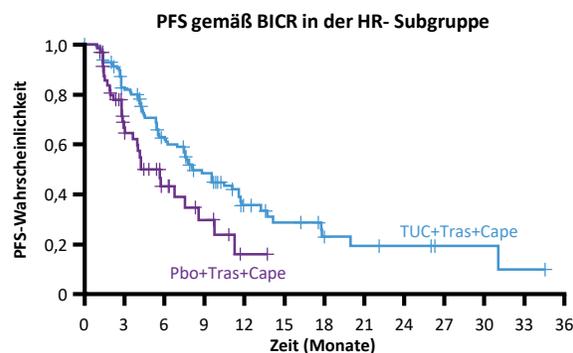
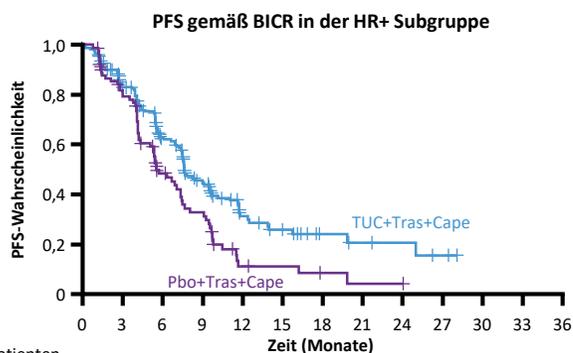


# HER2CLIMB

## PFS und OS nach HR-Status

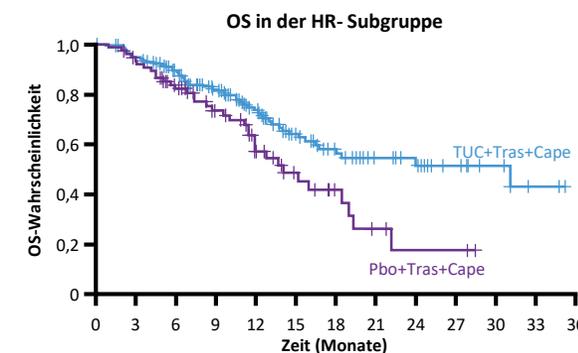
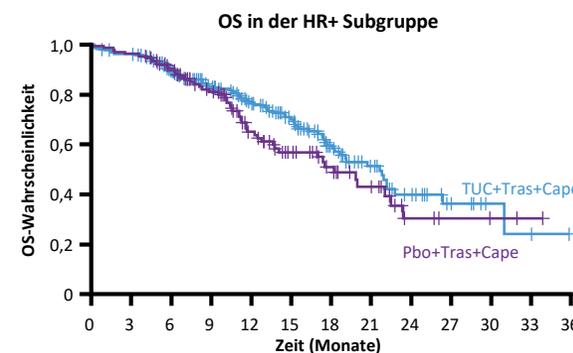
### PFS

Bei Patientinnen im Tucatinib-Arm der primären Endpunktpopulation wurde ein PFS-Vorteil unabhängig vom Hormonrezeptor-Status beobachtet



### OS

Bei Patientinnen im Tucatinib-Arm wurde eine klinisch bedeutende Verbesserung des OS unabhängig vom Hormonrezeptor-Status festgestellt



Anzahl Patienten

TUC+Tras+Cape	190	141	89	55	23	17	7	5	4	2
Pbo+Tras+Cape	99	65	33	21	5	4	2	1	1	0

TUC+Tras+Cape	130	94	63	43	17	12	8	5	4	2	2	1	0
Pbo+Tras+Cape	61	29	12	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0

TUC+Tras+Cape	243	233	192	147	109	78	47	30	17	9	3	2	0
Pbo+Tras+Cape	127	122	106	80	52	34	24	15	5	3	2	1	0

TUC+Tras+Cape	167	155	130	98	69	45	33	21	17	11	7	2	0
Pbo+Tras+Cape	75	69	54	39	25	14	8	4	2	2	0	0	0

Risiko für Progression oder Tod wurde bei allen HR+ Patientinnen im TUC-Arm um 42% reduziert

	Ereignisse/g esamt	HR (95% KI)	p-Wert	1-Jahres-PFS (95% KI)	Median (95% KI)
TUC+Tras+Cape	106/190	0,58 (0,42; 0,80)	0,0008	31,3% (23,1; 39,9)	7,6 Monate (7,4; 9,5)
Pbo+Tras+Cape	66/99			11,3% (4,6; 21,2)	5,6 Monate (4,3; 7,4)

**HR+**  
7,6 vs 5,6 Monate  
HR 0,58; p=0,0008

Risiko für Progression oder Tod wurde bei allen HR- Patientinnen im TUC-Arm um 46% reduziert

	Ereignisse/g esamt	HR (95% KI)	p-Wert	1-Jahres-PFS (95% KI)	Median (95% KI)
TUC+Tras+Cape	72/130	0,54 (0,34; 0,86)	0,008	35,4% (25,5; 45,6)	8,1 Monate (7,0; 11,6)
Pbo+Tras+Cape	31/61			15,8% (3,7; 35,5)	4,2 Monate (3,1; 8,6)

**HR-**  
8,1 vs 4,2 Monate  
HR 0,54; p=0,008

Risiko für Tod wurde bei allen HR+ Patientinnen im TUC-Arm um 15% reduziert

	Ereignisse/g esamt	HR (95% KI)	p-Wert	1-Jahres-OS (95% KI)	Median (95% KI)
TUC+Tras+Cape	78/243	0,85 (0,59; 1,23)	0,4	40,2% (29,1; 50,9)	21,7 Monate (18,1; 26,4)
Pbo+Tras+Cape	51/127			30,7% (16,5; 46,1)	18,2 Monate (13,6; 22,5)

**HR+**  
21,7 vs 18,2 Monate  
HR 0,85; p=0,4

Risiko für Tod wurde bei allen HR- Patientinnen im TUC-Arm um 50% reduziert

	Ereignisse/g esamt	HR (95% KI)	p-Wert	1-Jahres-OS (95% KI)	Median (95% KI)
TUC+Tras+Cape	52/167	0,50 (0,31; 0,80)	0,003	51,3% (39,3; 62,1)	31,1 Monate (16,5; --)
Pbo+Tras+Cape	35/75			17,3% (4,3; 37,6)	14,1 Monate (11,5; 19,0)

**HR-**  
31,1 vs 14,1 Monate  
HR 0,50; p=0,003

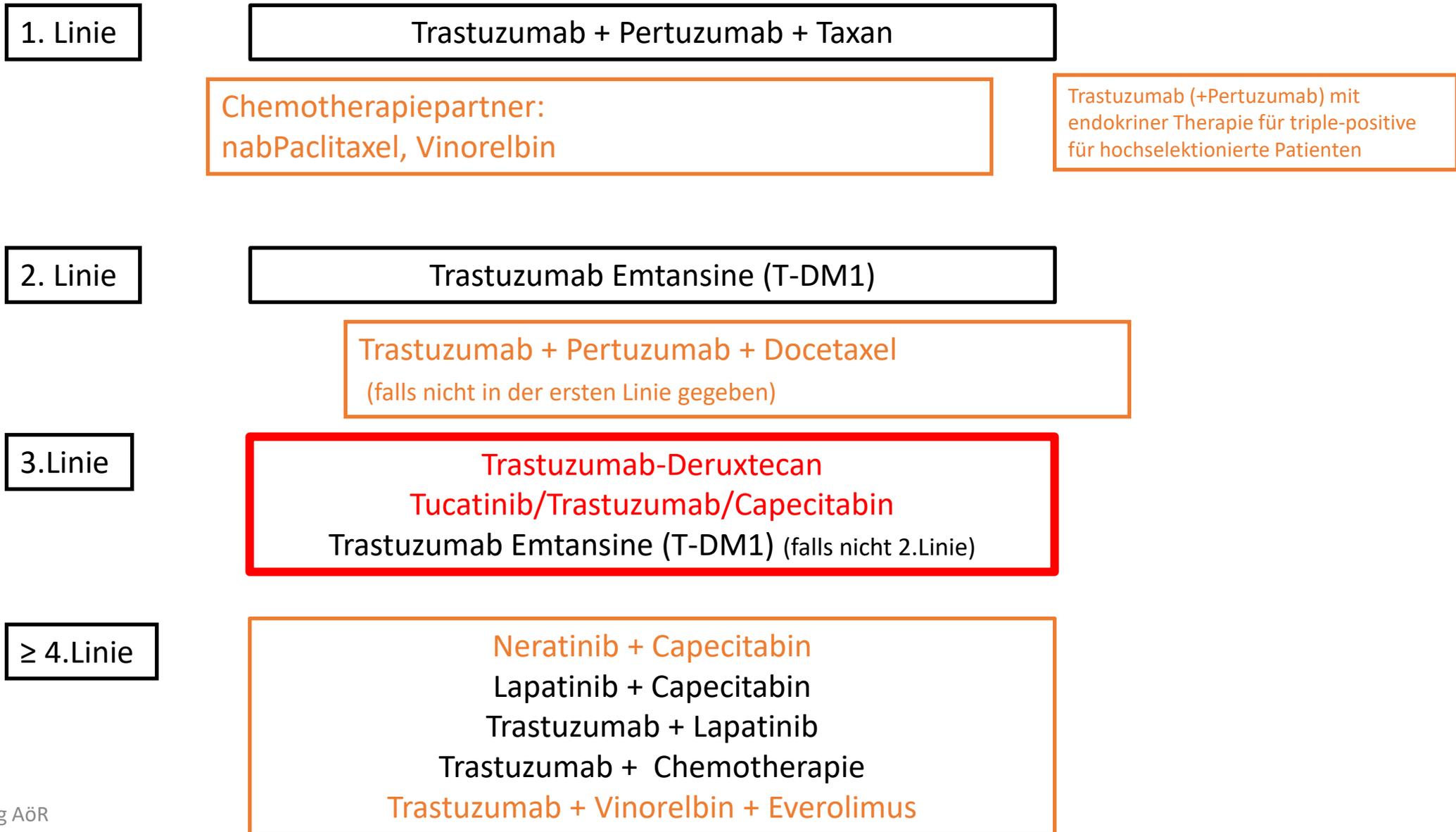


# HER2CLIMB

## Vorteile von Tucatinib sind konsistent über alle HR-Subgruppen

	ITT (N=612)		HR	HR+ (N=370)		HR	HR- (N=242)		HR
	Tucatinib	Placebo		Tucatinib	Placebo		Tucatinib	Placebo	
PFS, Monate	7,8	5,6	HR 0,54 p<0,001	7,6	5,6	HR 0,58 p=0,0008	8,1	4,2	HR 0,54 p=0,008
OS, Monate	21,9	17,4	HR 0,56 p=0,005	21,7	18,2	HR 0,85 p=0,4	31,1	14,1	HR 0,5 p=0,003
PFS-ZNS, Monate	7,6	5,4	HR 0,48 p<0,001	7,5	5,1	HR 0,48 p=0,0008	7,8	5,4	HR 0,50 p=0,03
OS-ZNS, Monate	18,1	12	HR 0,58 p=0,005	18,1	12,8	HR 0,76 p=0,3	18,5	11,5	HR 0,37 p=0,001
ORR, %	40,6	22,8	p<0,001	37,4	27,1	p=0,07	45,3	15,6	p=0,00008

# Sequenztherapie Her2-positives metastasiertes Mammakarzinom



# Sequenztherapie Her2-positives metastasiertes Mammakarzinom mit cerebralen Metastasen

1. Linie	Lokale Therapieoptionen: Resektion Stereotaktische Bestrahlung Ganzhirnbestrahlung (ggf. mit Hippocampuschonung)	Trastuzumab + Pertuzumab + Taxan
2. Linie	Trastuzumab Emtansine (T-DM1)	
3. Linie	Tucatinib/Trastuzumab/Capecitabin	
≥ 4. Linie	Trastuzumab-Deruxtecan Neratinib + Capecitabin Lapatinib + Capecitabin Trastuzumab + Chemotherapie	

# Nahe Zukunft ?

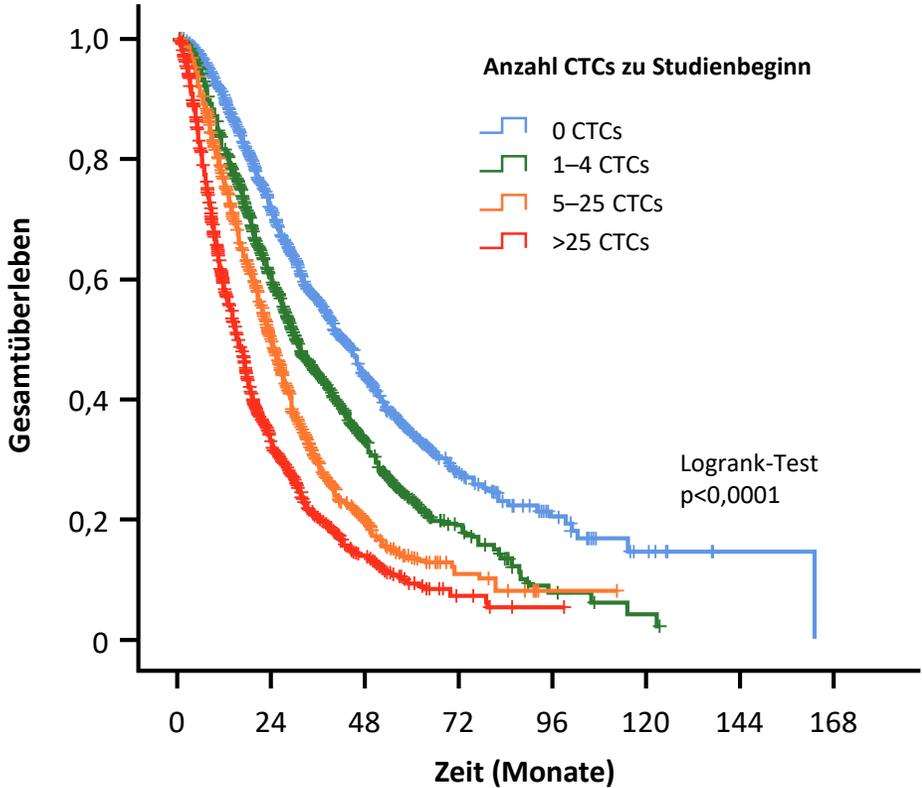
# **Clinical utility of serial circulating tumor cell (CTC) enumeration as early treatment monitoring tool in metastatic breast cancer (MBC) - a global pooled analysis with individual patient data**

W. Janni, T. C. Yab, D. F. Hayes, M. Cristofanilli, F-C. Bidard, M. Ignatiadis, M. M. Regan, C. Alix-Panabières, W. E. Barlow, C. Caldas, L. A. Carey, L. Dirix, T. Fehm, J. A. Garcia-Saenz, P. Gazzaniga, D. Generali, L. Gerratana, R. Gisbert-Criado, W. Jacot, Z. Jiang, E. Lianidou, M. J. M. Magbanua, L. Manso, D. Mavroudis, V. Müller, E. Munzone, K. Pantel, J-Y. Pierga, B. Rack, S. Riethdorf, H. S. Rugo, K. Sideras, S. Sleijfer, J. Smerage, J. Stebbing, L. W. M. M. Terstappen, J. Vidal-Martínez, R. Zamarchi, K. Giridhar, T. W. P. Friedl, M. C. Liu



# Klinischer Nutzen serieller CTC-Auszählung bei MBC

## Gesamtüberleben gemäß CTC-Zahl zu Studienbeginn



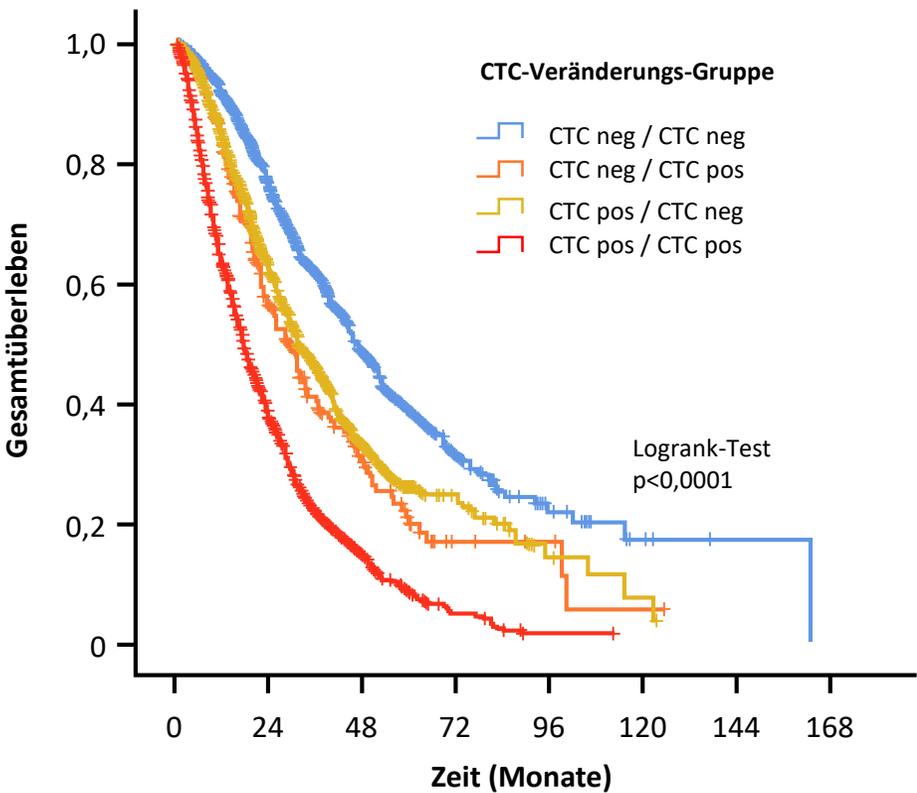
Alle CTC-Gruppen

	Medianes OS (Monate)	Hazard-Ratio	95% KI	p-Wert
0 CTCs (N=1058)	43,04	Referenz		
1-4 CTCs (N=950)	30,55	1,44	1,27; 1,63	<0,0001
5-25 CTCs (N=931)	24,16	2,01	1,78; 2,26	<0,0001
>25 CTCs (N=938)	15,44	3,01	2,67; 3,39	<0,0001



# Klinischer Nutzen serieller CTC-Auszählung bei MBC

## Gesamtüberleben gemäß Veränderung des CTC-Status vom Studienbeginn bis zum ersten Follow-Up



Alle CTC-Veränderungs-Gruppen

	Medianes OS (Monate)	Hazard-Ratio	95% KI	p-Wert
neg/neg (N=772)	47,05	Referenz		
neg/pos (N=286)	29,67	1,74	1,43; 2,10	<0,0001
pos/neg (N=1054)	32,20	1,52	1,32; 1,74	<0,0001
pos/pos (N=1765)	17,87	3,15	2,78; 3,57	<0,0001

Anmerkung: Grenzwert für CTC-Positivität ≥1 CTC



# Klinischer Nutzen serieller CTC-Auszählung bei MBC

Gesamtüberleben gemäß Veränderung des CTC-Status vom Studienbeginn bis zum ersten Follow-Up – Vergleich zwischen den Subtypen

Nur zu Studienbeginn CTC-positive Gruppen (d.h. mit vs ohne CTC-Ansprechen)

	Hazard-Ratio (95% KI)		
	Luminal-like	HER2-Typ	Triple-negativ
pos/pos	Referenz	Referenz	Referenz
pos/neg	0,47 (0,41; 0,54)	0,54 (0,42; 0,69)	0,41 (0,32; 0,52)

Anmerkung: Grenzwert für CTC-Positivität  $\geq 1$  CTC

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



# PD-L1 as Biomarker (in metastatic setting)

Two different PD-L1 companion diagnostics approved in US

	Score	IHC Assay	Grading	FDA Indication mTNBC
	Immune cell score (IC)	Ventana SP142	% of tumor area covered by area of PD-L1+ immune cells	Atezolizumab (IC ≥ 1%) 41% in IMpassion130
	Combined positive score (CPS)	Dako 22c3	Total number of PD-L1-positive cells (tumor cells, lymphocytes, and macrophages) divided by the total number of tumor cells x 100	Pembrolizumab (CPS ≥ 10) 37% in KEYNOTE-355

Retrospective comparison of SP142 and 22c3 assays in IMpassion130 (biomarker evaluable = 614 pts):

Rates of PD-L1 positivity vary by assay and threshold, analytic and clinical concordance suboptimal, clinical dilemma (see commentary Salgado et al, Lancet Oncol 2020)