



BRUSTZENTRUM
SÜDBADEN



Evangelisches
Diakoniekrankenhaus
Akad. Lehrkrankenhaus
der Universität Freiburg

Aktuelles von der AGO und vom ASCO

Weiterbildungssymposium des Brustzentrums Südbaden 17.7.2024

- Dr Kerstin Weinand, Diakoniekrankenhaus Freiburg -

Neuerungen von der AGO

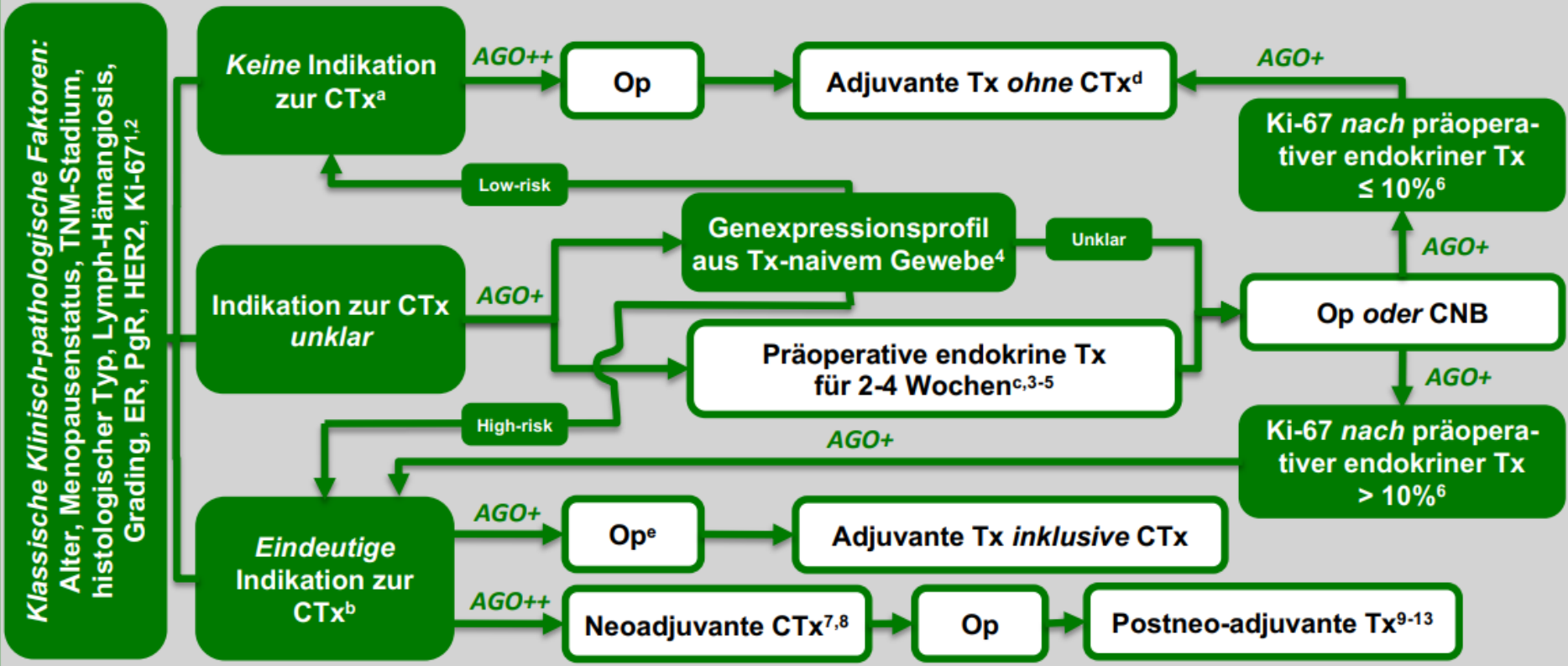
**Neuer Algorithmus: Einschätzung des Risikos beim
frühen Mammakarzinom, HR positiv, HER2 negativ**

Therapie beim frühen HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom: Strategien



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

Guidelines Breast
Version 2024.1D



www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

CNB, Stanzbiopsie (core needle biopsy); CTx, Chemotherapie; ER, Östrogen-Rezeptor; PgR, Progesteron-Rezeptor; HER2, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HR, Hormonrezeptor; Op, Operation; Tx, Therapie; ^az.B. \leq T1c cN0-1 G1-2 Ki-67 \leq 5% *oder* –bei unklarer Situation- Genexpressionsprofil low-risk; ^bz.B. primär inoperabler Tumor *oder* \geq 4 klinisch befallene axilläre Lymphknoten *oder* G3 und Ki-67 \geq 35% *oder* –bei unklarer Situation- Genexpressionsprofil high-risk; ^cendokrine Standardtherapie; ^dsofern postoperativ keine Änderung in Prognosefaktoren; ^esofern noch nicht erfolgt.



2024 ASCO[®]
ANNUAL MEETING



May 31 – June 4, 2024
McCormick Place | Chicago, IL & Online



#ASCO24

- **frühes Mammakarzinom: adjuvante endokrine Therapie bei niedrig positivem Östrogenrezeptor**
- **Metastasiertes Mammakarzinom, HER-2 low: T-DXd (DESTINY-Breast06-Studie: ultra low)**
- **Metastasiertes Mammakarzinom, HR positiv:**
 - **1st line: Inavolisib (INAVO120-Studie: update)**
 - **2nd line: CDK4/6-I. nach CDK4/6-I.? (postMonarch)**

Adjuvante endokrine Therapie bei niedrigen Hormonrezeptor

Einfluss des Verzichts beim Rezeptor niedrigen (1-10%) frühen Mammakarzinom

Choong et al. | 2024 ASCO Annual Meeting | J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 16; abstr 513)



AET-Verzicht bei ER-low eBC

Hintergrund

- ER-low BC (IHC 1-10%) wird als eigenständige Entität angesehen⁴ und ist biologisch dem TNBC ähnlich.
- Die NCCN-Leitlinien weisen auf eine Ungewissheit hinsichtlich des Benefits einer AET bei ER-low BC hin.

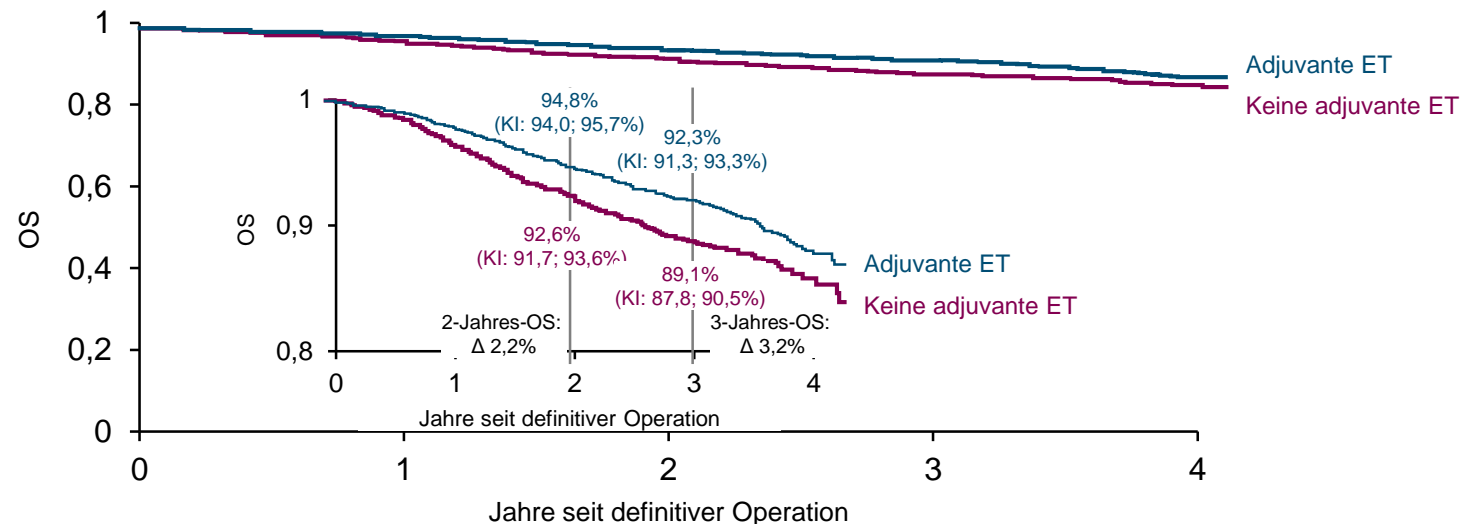
Methodik

- National Cancer Database (NCDB) 2018-2020
 - Im Jahre 2018 wurde erstmals ER % als kontinuierliche Variable angegeben.
 - ER-low wurde als ER 1-10% definiert.
 - 7018 Patientinnen
- **Einschlusskriterien**
 - Weibliche Patientinnen
 - ER-low BC im Stadium I-III mit chirurgischer Resektion und Chemotherapie (NAC ± adjuvante Chemotherapie)



AET-Verzicht bei ER-low eBC

Auswirkungen des AET-Verzichts bei ER-low BC auf das OS



Patientinnen	0	1	2	3	4
Adjuvante ET	3.768	2.924	1.634	418	
Keine adjuvante ET	2.729	1.776	871	204	

- Mit einem medianen Follow-up von 3 Jahren wurden 586 Todesfälle beobachtet.
- Der AET-Verzicht war mit einem signifikant schlechteren OS assoziiert im Vergleich zu Patientinnen mit Beginn einer AET (nach Adjustierung verschiedener Faktoren*) (HR: 1,25; 95% KI: 1,05; 1,48; P=0,01).

*Hinsichtlich Alter, Komorbiditätsscore, Ethnie, Ethnizität, Jahre der Diagnose, PR, HER2, klinisches und pathologisches Staging adjustiert



AET-Verzicht bei ER-low eBC

Explorative Analyse zu den Auswirkungen des ET-Verzichts nach Chemotherapie-Ansprechen

Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie (NAC)	N	Todesfälle, N (%)	OS – ET-Verzicht vs ET-Erhalt HR (95% KI)	
			Nicht adjustiert	Adjustiert ¹
NAC mit pCR	2.165	55 (2,5)	1,11 (0,65; 1,89)	1,06 (0,62; 1,80)
NAC mit Resterkrankung	2.212	338 (15,3)	1,40 (1,13; 1,75)	1,27 (1,01; 1,58)

pCR = 49%

Idee: Testung des endokrinen Ansprechens (MIB-1 Abfall) = endokrine Induktion

¹Hinsichtlich Alter, Komorbiditätsscore, Ethnie, Ethnizität, Jahr der Diagnose, PR, HER2, klinisches und pathologisches Staging adjustiert

DESTINY-Breast06

Trastuzumab Deruxtecan vs. Chemotherapie nach Wahl des Behandlers beim HR positiven, HER-2 low oder ultra low metastasierten Mammakarzinom nach endokriner Vorbehandlung

Curigliano et al. | 2024 ASCO Annual Meeting | J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 17; abstr LBA1000)



DESTINY-Breast06

Targeting von „low“ und „ultralow“ HER2-exprimierenden Tumoren beim mBC

HER2-IHC-Kategorien beim HR+, HER2-negativen (HER2-) mBC (gemäß ASCO/CAP¹)

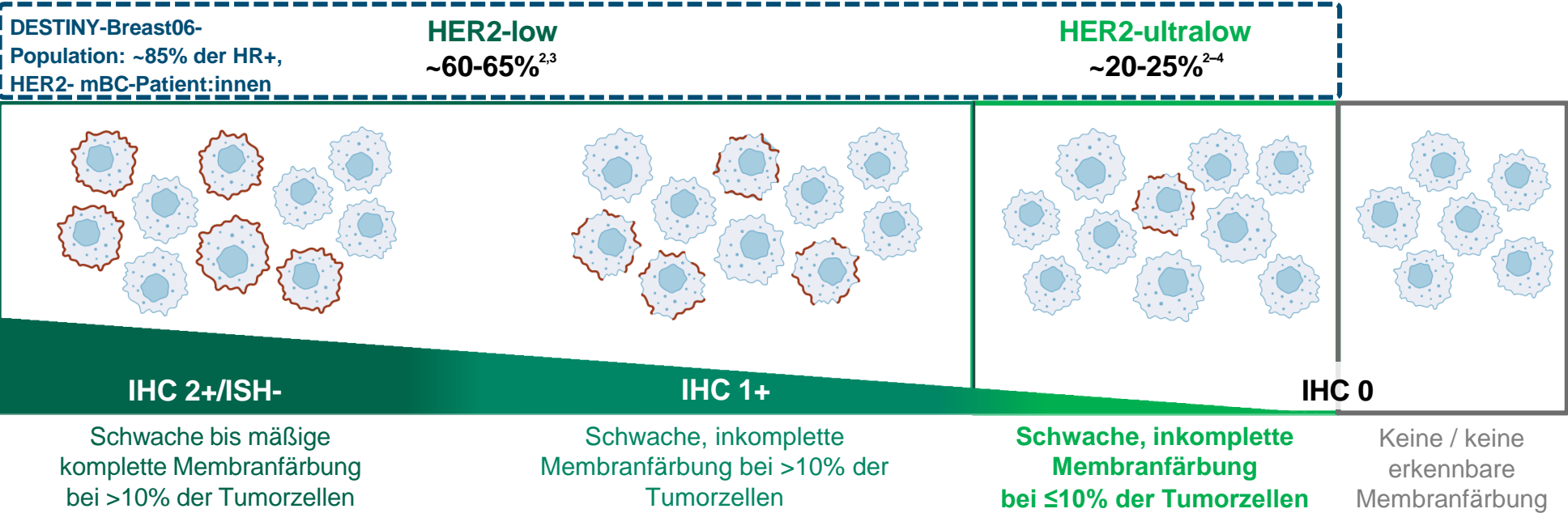
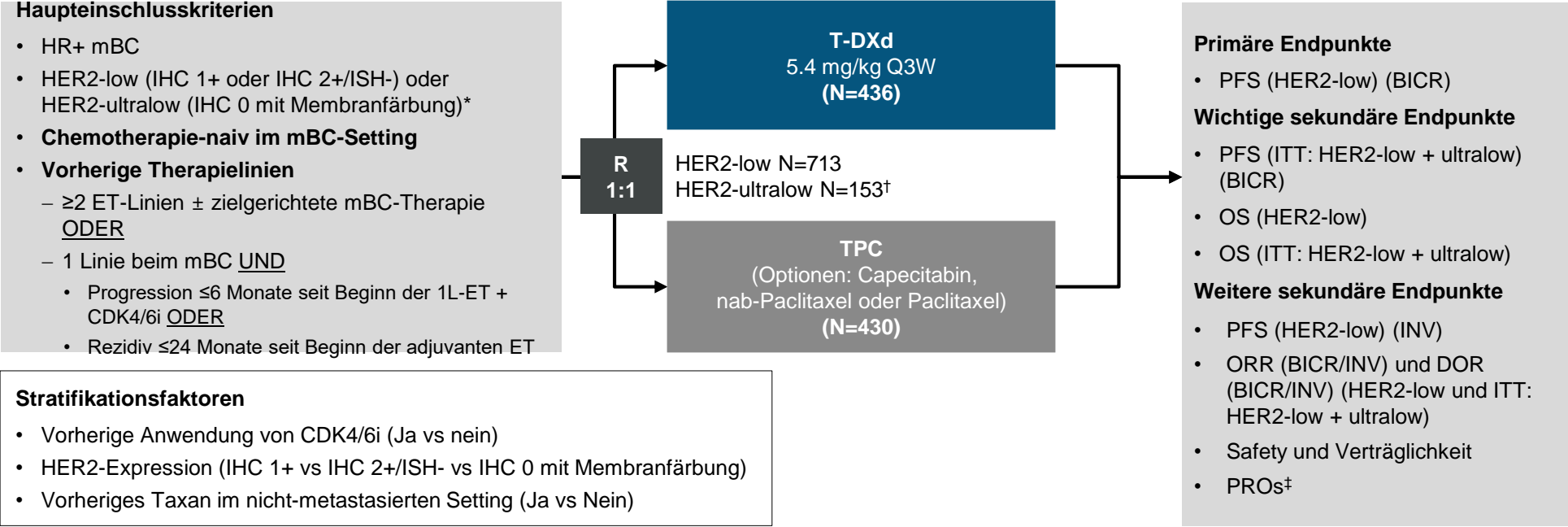


Abbildung adaptiert nach Venetis et al. Front Mol Biosci. 2022;9:834651. CC BY 4.0 Lizenz, verfügbar unter <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
 ASCO/CAP: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists; ISH: *In-situ*-Hybridisierung
 1. Wolff et al. J Clin Oncol. 2023;41:3867-72; 2. Denkert et al. Lancet Oncol. 2021;22:1151-61; 3. Chen et al. Breast Cancer Res Treat. 2023;202:313-23; 4. Mehta et al. J Clin Oncol. 2024;42(Suppl. 16):Abstract e13156



DESTINY-Breast06

Studiendesign: Randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie (NCT04494425)



NCT04494425. Update am 12. April 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04494425> (Zugriff 13. Mai 2024)

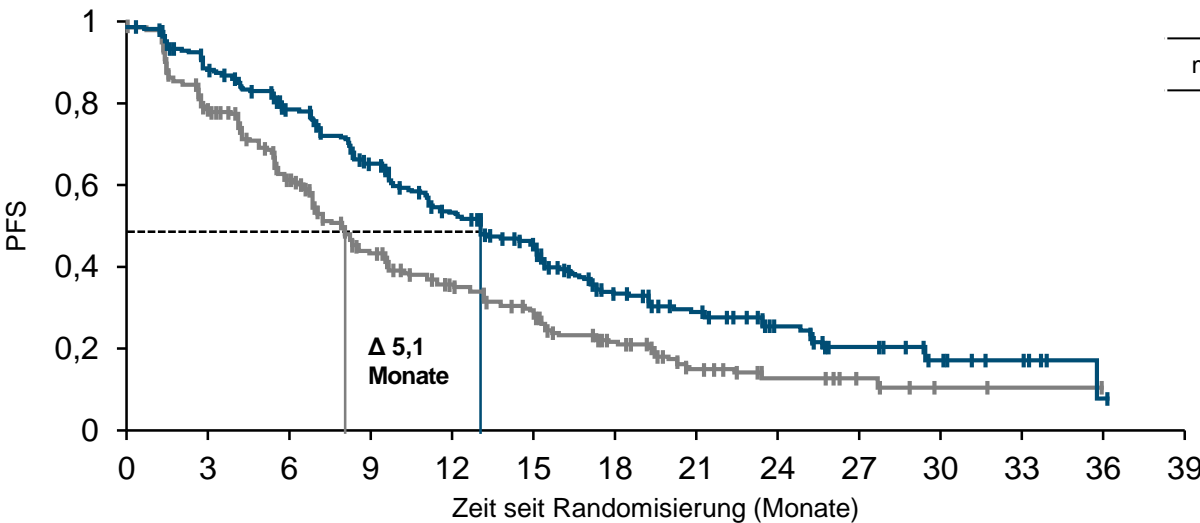
*Die Aufnahme in die Studie erfolgte auf Grundlage einer zentralen HER2-Testung. Der HER2-Status wurde anhand der letzten auswertbaren HER2-IHC-Probe vor der Randomisierung bestimmt. HER2-ultralow war definiert als schwache, inkomplette Membranfärbung bei ≤10% der Tumorzellen (auch bekannt als IHC >0<1+). [†]HER2-ultralow-Status wurde gemäß IRT-Daten bestimmt (Hinweis: Wirksamkeitsanalysen in der HER2-ultralow-Subgruppe basierten auf N=152 gemäß zentraler Labortestdaten). [‡]PROs werden gesondert präsentiert.

CDK4/6i: Cyclin-abhängige Kinase 4/6-Inhibitoren; ET: Endokrine Therapie; IRT: Interactive Response Technology; ISH: *In-situ*-Hybridisierung; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; TPC: Chemotherapie nach Wahl des/der Prüfarztes/-ärztin



DESTINY-Breast06

PFS (BICR) in HER2-low: Primärer Endpunkt



	T-DXd	TPC
mPFS, Monate	13,2	8,1

HR (95% KI): 0,62 (0,51; 0,74)
P<0,0001*

Patient:innen	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
T-DXd	359	310	265	213	163	131	72	49	28	17	10	6	1	0
TPC	354	254	192	118	85	65	37	19	10	6	2	1	1	0

T-DXd zeigte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame PFS-Verbesserung im Vergleich zur Standard-Chemotherapie in Patient:innen mit HER2-low.

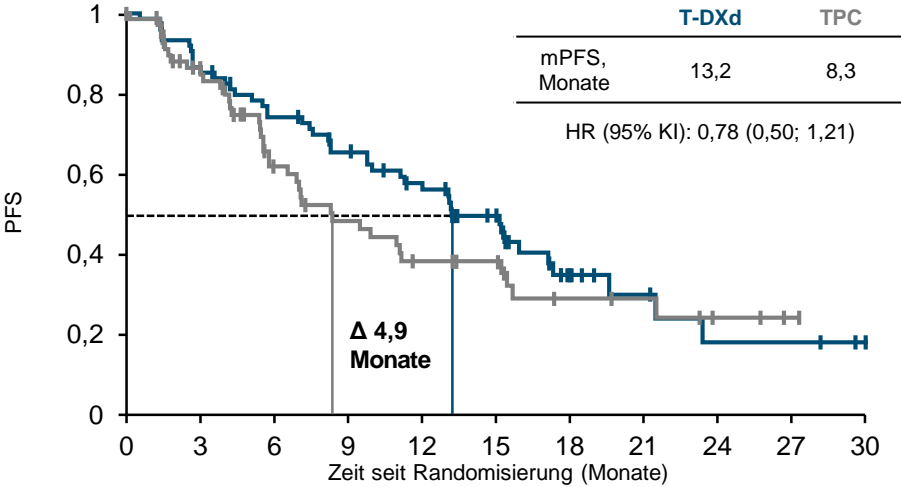
*P-Wert von <0,05 für statistische Signifikanz erforderlich
T-DXd: Trastuzumab deruxtecán; TPC: Chemotherapie nach Wahl des/der Prüfarztes/-ärztin



DESTINY-Breast06

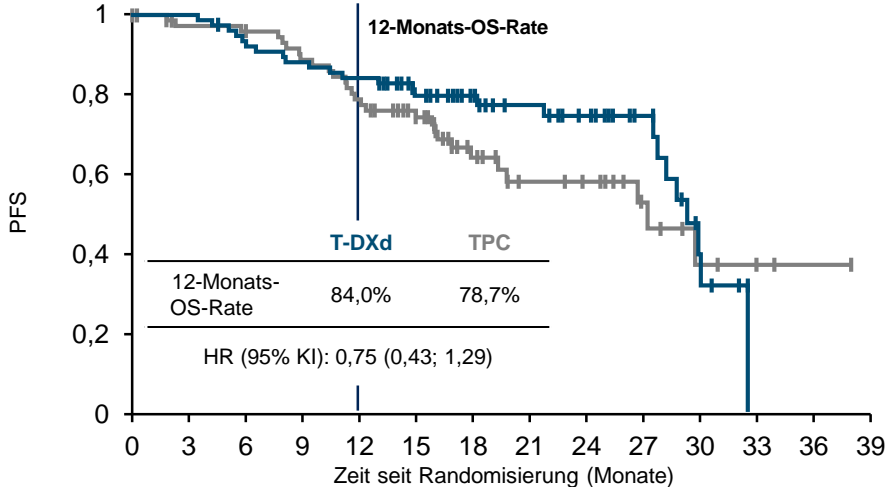
PFS und OS bei HER2-ultralow: Präspezifizierte exploratorische Analyse

PFS (BICR, N=152)



Patient:innen	76	64	53	44	35	24	9	6	3	3	0
T-DXd	76	64	53	44	35	24	9	6	3	3	0
TPC	76	52	32	24	18	14	7	6	3	1	0

OS* (N=152)



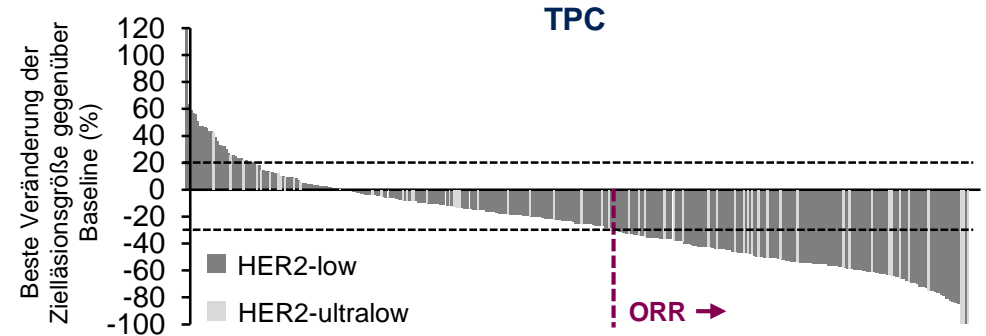
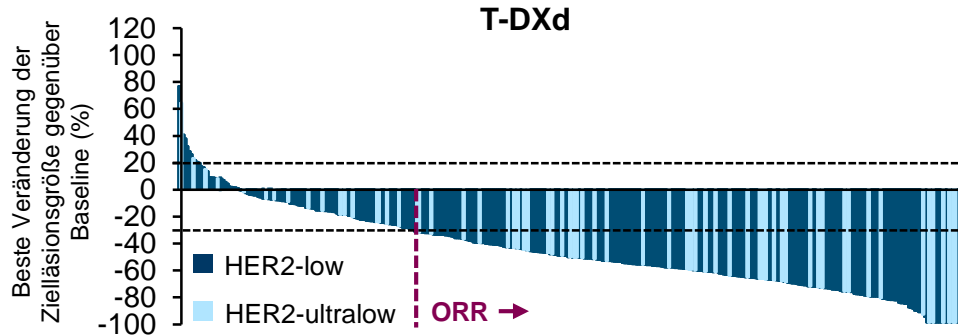
Patient:inne n	76	76	70	66	63	49	36	28	23	15	6	0	0	0
T-DXd	76	76	70	66	63	49	36	28	23	15	6	0	0	0
TPC	76	69	68	62	55	45	25	17	15	9	4	3	1	0

Die Verbesserung des PFS mit T-DXd vs TPC bei HER2-ultralow stimmte mit den Ergebnissen bei HER2-low überein.

*34,9% Datenreife (der Gesamtanzahl für die Population) bei dieser ersten Interimsanalyse. Die mediane Dauer des Follow-Ups betrug 16,8 Monate. T-DXd: Trastuzumab deruxtecán; TPC: Chemotherapie nach Wahl des/der Prüfárztes/-árztin

DESTINY-Breast06

Antitumor-Aktivität



	HER2-low*		ITT		HER2-ultralow*	
	T-DXd (N=359)	TPC (N=354)	T-DXd (N=436)	TPC (N=430)	T-DXd N=76	TPC N=76
Bestätigte ORR, N (%)	203 (56,5)	114 (32,2)	250 (57,3)	134 (31,2)	47 (61,8)	20 (26,3)
Bestes Gesamtansprechen, N (%)						
CR	9 (2,5)	0	13 (3,0)	0	4 (5,3)	0
PR	194 (54,0)	114 (32,2)	237 (54,4)	134 (31,2)	43 (56,6)	20 (26,3)
SD	125 (34,8)	170 (48,0)	148 (33,9)	212 (49,3)	22 (28,9)	42 (55,3)
Klinische Benefitrate, N (%)[†]	275 (76,6)	190 (53,7)	334 (76,6)	223 (51,9)	58 (76,3)	33 (43,4)
Mediane DOR, Monate	14,1	8,6	14,3	8,6	14,3	14,1

ORR basierend auf RECIST v1.1. Ansprechen musste nach 4 Wochen bestätigt werden. *Definition des HER2-low-Status bei der Randomisierung anhand von IRT-Daten und des HER2-ultralow-Status anhand von zentralen Labortestdaten. [†]Definiert als CR + PR + SD mittels BICR in Woche 24.

IRT: Interactive Response Technology; T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; TPC: Chemotherapie nach Wahl des/der Prüf arztes/-ärztin



DESTINY-Breast06

Zukünftige Analysen und Forschungsfragen

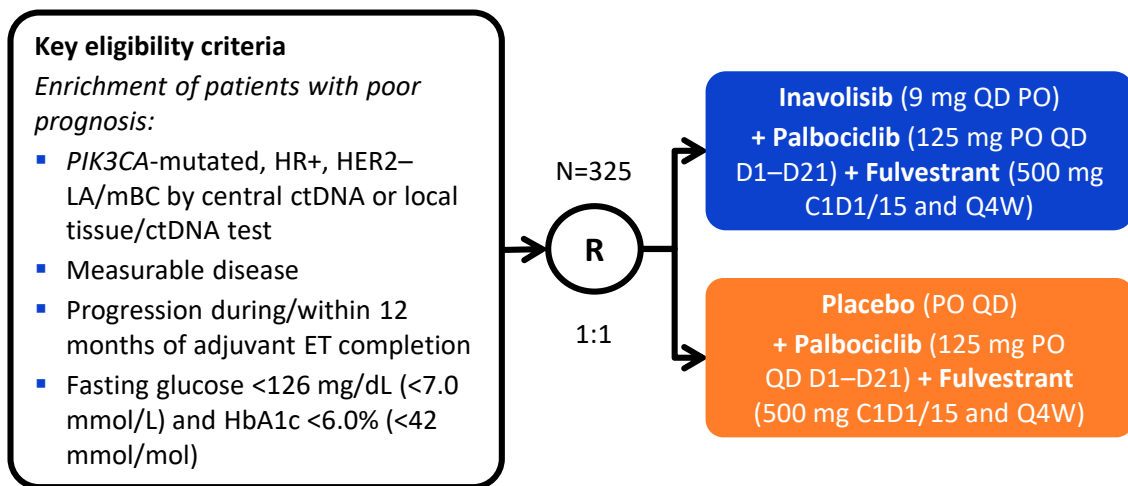
- Klinische Validierung der Diagnostik und der HER2-ultralow-Cutoffs
- Zusätzliche Subgruppenanalysen
- Biomarker und translationale Analysen
- Patient-reported Outcomes
- Identifizierung des unteren Grenzwerts der HER2-Expression bei mBC-Tumoren, bei denen eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit von T-DXd beobachtet wird (DESTINY-Breast15)

T-DXd: Trastuzumab deruxtecan; TPC: Chemotherapie nach Wahl des/der Prüfarztes/-ärztin

1st line Inavolisib vs. Placebo mit Palbociclib und Fulvestrant beim HR positiven metastasierten oder inoperablen Mammakarzinom während oder innerhalb der ersten 12 Monate nach Ende der adjuvanten endokrinen Therapie, randomisierte Phase III-Studie: weitere Analysen

Erste Präsentation: SABCS Dezember 2023 (PFS)

INAVO120 (Phase III) – Study Design



Stratification factors

- For efficacy endpoints and TTCD, hazard ratio were estimated using a Cox proportional hazard model with 95% CI and Kaplan-Meier methodology was used to estimate the medians with the Brookmeyer–Crowley method used for the 95% CI

*Assessed using grouped terms; severity reported per National Cancer Institute CTCAE version 5.0. †Assessed at D1 of C1–3 then D1 of every other C thereafter (5, 7, 9, etc.), at treatment discontinuation, and every 3 months during survival follow-up; baseline completion rates in both arms were >90% for all assessments; post-baseline rates in both arms remain >80% through C15; <50% intent-to-treat sample remaining at C9 in the Inavolisib arm versus C5 in the Placebo arm. ‡Type I error-controlled; hierarchically tested according to a prespecified fixed order of endpoints. §Defined as the time from randomization to the first documentation of a ≥2-point increase from baseline on the “worst pain” item held for at least two consecutive Cs, or an initial increase followed by death or treatment discontinuation within 3 weeks from the last assessment. ||A ≥10-point change was defined as a clinically meaningful difference.

Efficacy endpoints

- PFS by investigator
- OS
- ORR, BOR, CBR, DOR
- Time from randomization to end or discontinuation of next-line treatment, or death from any cause (proxy for PFS2)
- Time from randomization to first subsequent chemotherapy after treatment discontinuation

Safety endpoints

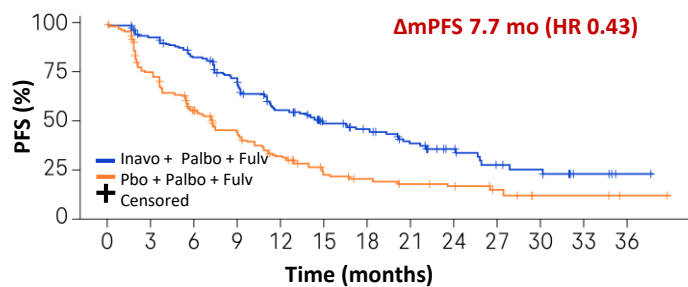
Key selected AEs (hyperglycemia, diarrhea, rash, and stomatitis/mucosal inflammation)*

Patient-reported endpoints†

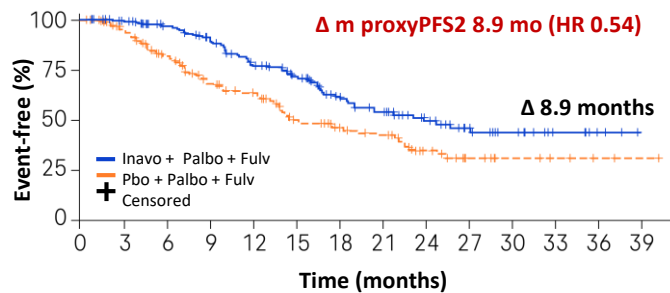
- BPI-SF: TTCD in worse pain‡§
- EORTC QLQ-C30: mean change from baseline in HRQoL, physical functioning, and role functioning||
- PRO-CTCAE: presence, frequency of occurrence, severity, and/or degree of interference with daily function of selected symptomatic treatment toxicities
- An overall bother item: overall bother experienced due to side effects of treatment

INAVO120 (Phase III) – PFS, proxy PFS2, TFSC

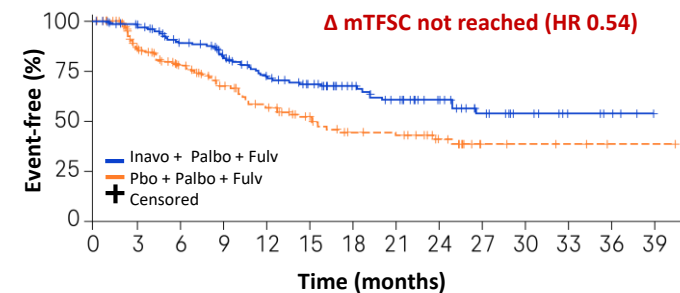
INAVO120 met its primary endpoint with a statistically and clinically meaningful improvement in PFS (15.0 months versus 7.3 months; hazard ratio, 0.43 [95% CI = 0.32, 0.59]; $p < 0.0001$)¹



Time from randomization to end or discontinuation of next-line treatment, or death from any cause (proxy for PFS2)



Time from randomization to first subsequent chemotherapy after treatment discontinuation

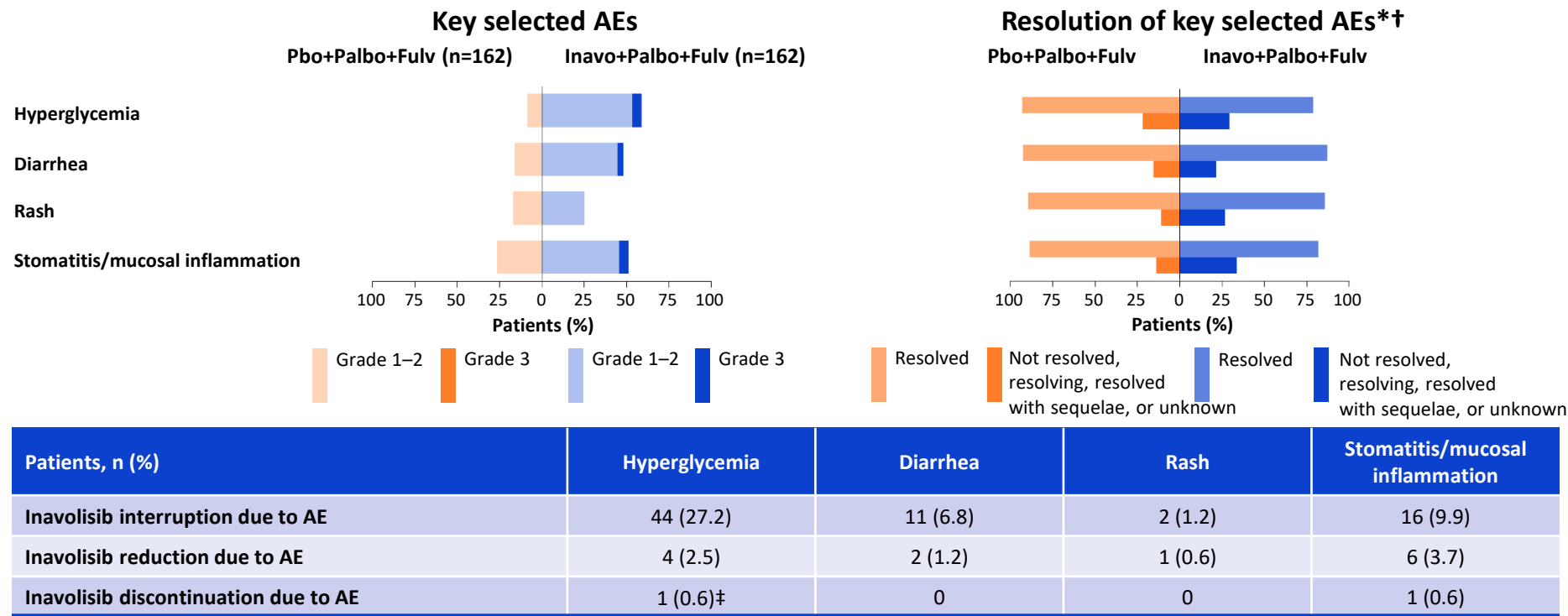


	Inavo+Palbo+Fulv (n=161)	Pbo+Palbo+Fulv (n=164)
No. of events, n (%)	59 (36.6)	80 (48.4)
Median (95% CI), months	24.0 (18.6, NE)	15.1 (13.5, 22.3)
Stratified hazard ratio (95% CI)	0.54 (0.38, 0.77)	

	Inavo+Palbo+Fulv (n=161)	Pbo+Palbo+Fulv (n=164)
No. of events, n (%)	48 (29.28)	68 (41.5)
Median (95% CI), months	NE (24.8, NE)	15.0 (10.6, 24.8)
Unstratified hazard ratio (95% CI)	0.54 (0.37, 0.78)	

¹Jhaveri KL, et al. SABCS 2023 (Abstract GS03-13).

INAVO120 (Phase III) – Safety

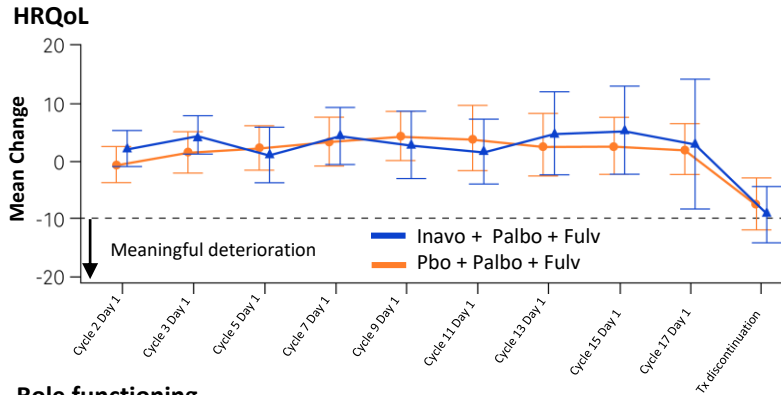


*Majority of key selected AEs had resolved ('resolution' was per investigator decision) by the CCOD; some patients were enrolled close to the CCOD and AE follow-up is ongoing for these patients.

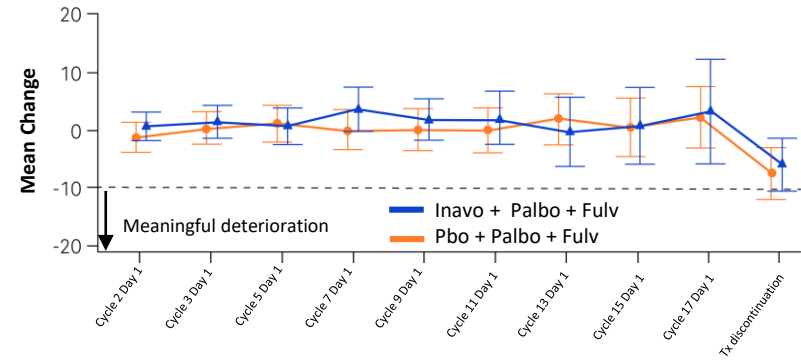
†Denominators are patients with at least one AE (hyperglycemia, Inavo+Palbo+Fulv: n = 95, Pbo+Palbo+Fulv: n = 14; diarrhea, Inavo+Palbo+Fulv: n = 78, Pbo+Palbo+Fulv: n = 26; rash, Inavo+Palbo+Fulv: n = 41, Pbo+Palbo+Fulv: n = 28; and stomatitis/mucosal inflammation, Inavo+Palbo+Fulv: n = 83, Pbo+Palbo+Fulv: n = 43). ‡One patient discontinued due to an AE of Type 2 diabetes in the Inavo+Palbo+Fulv arm, which was not captured under hyperglycemia.

INAVO120 (Phase III) – QoL

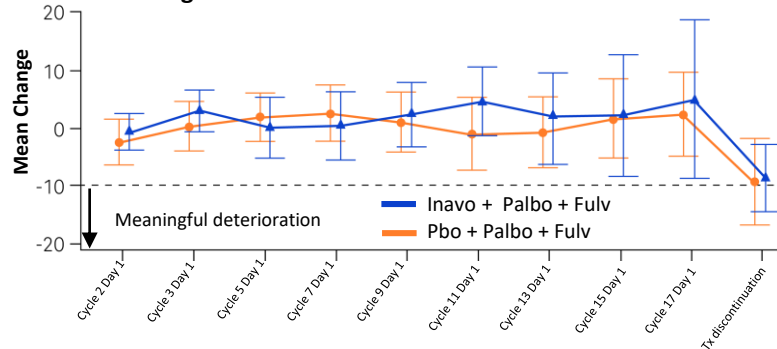
Mean change from baseline in EORTC QLQ-C30 scores



Physical functioning



Role functioning



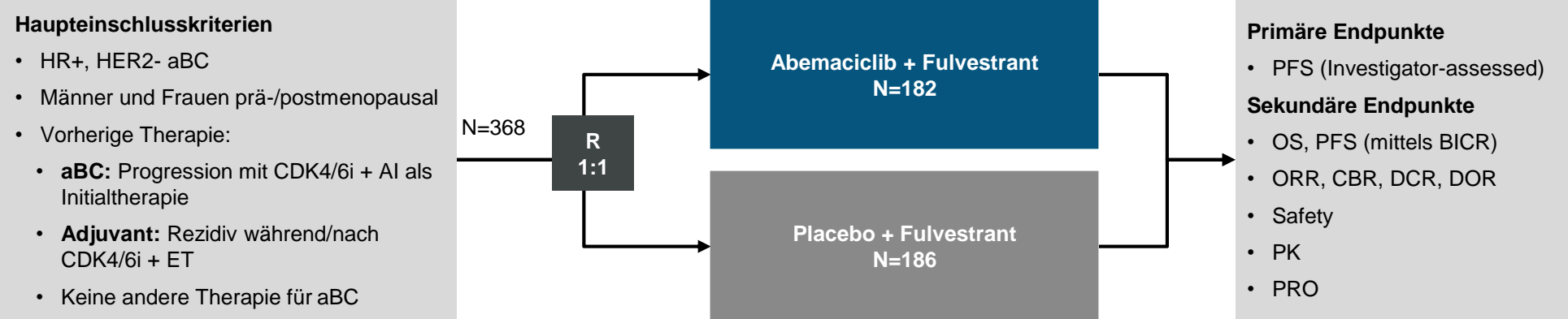
- Patients in both arms maintained baseline levels of HRQoL, physical functioning, and role functioning
- Adding Inavolisib had no detrimental impact on patients' physical functioning, role functioning, and HRQoL

Fulvestrant + Abemaciclib vs Placebo nach Progress unter einer 1st line endokrin basierten Therapie mit CDK4/6-Inhibitor: primäres Outcome der Phase III-Studie



postMONARCH

Studiendesign



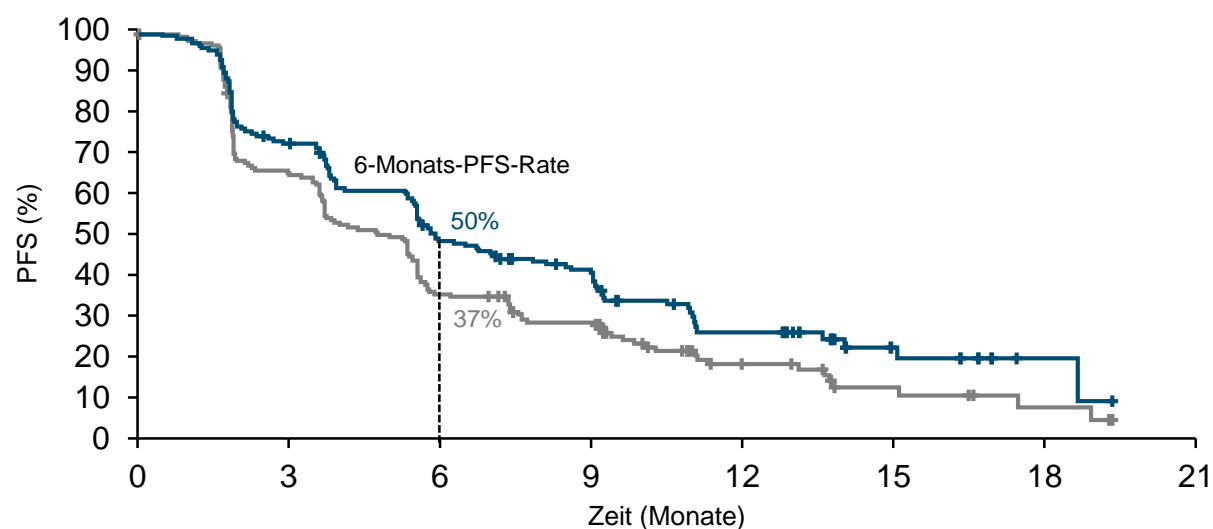
- Stratifiktionsfaktoren**
- Dauer der vorherigen CDK4/6i-Therapie
 - Viszerale Metastasen
 - Geografische Region

- Einschluss von März 2022 bis Juni 2023 in 96 Zentren in 16 Ländern
- In den ersten 12 Monaten alle 8 Wochen Scans, danach alle 12 Wochen
- Primärer Endpunkt geplant bei 251 Ereignissen; Zwischenanalyse geplant bei ~70% der Ereignisse
- Ausgehend von einer HR von 0,70, ~80% Power zum Nachweis der Überlegenheit von Abemaciclib, mit einem kumulativen 2-seitigen Typ-I-Fehler von 0,05
- Biomarker ctDNA Analyse mit GuardantINFINITY-Assay



postMONARCH

Primäre Analyse: PFS (Investigator-assessed)



Patient:innen	0	3	6	9	12	15	18	21
Abe + Ful	182	124	80	61	21	9	2	0
Placebo	186	114	62	47	17	7	3	0

	Abemaciclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Ereignisse, N	117	141
Medianes PFS (95% KI), Monate	6,0 (5,6; 8,6)	5,3 (3,7; 5,6)

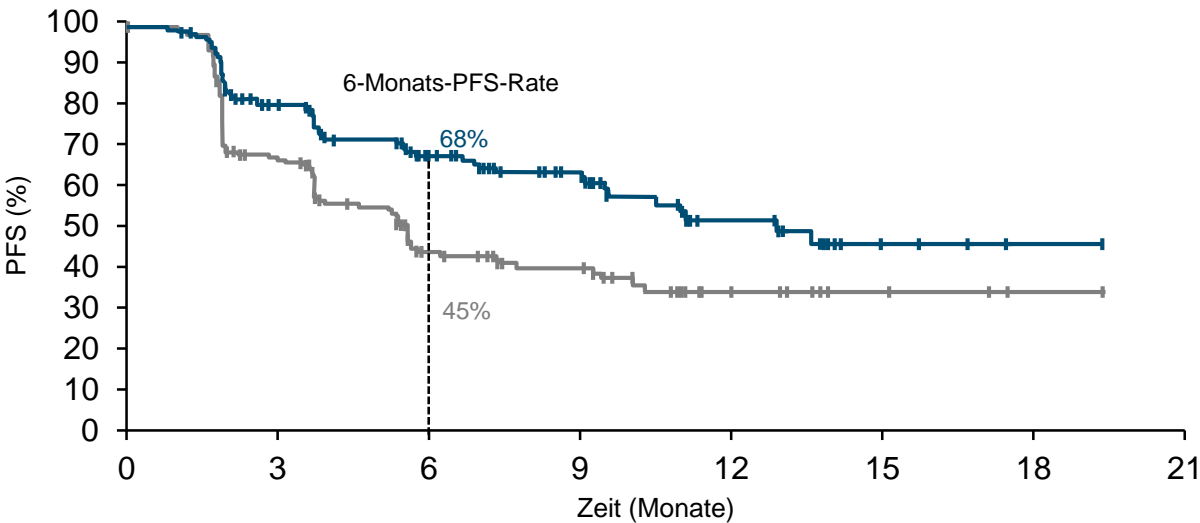
HR (95% KI): 0,73 (0,57; 0,95)
P nominal = 0,02

Abemaciclib führte zu einer Verbesserung des Investigator-assessed PFS und reduzierte das Risiko für ein PFS-Ereignis um 27%.



postMONARCH

Sekundäre Analyse: PFS (mittels BICR = Blinded Independent Central Review))



Patient:innen	0	3	6	9	12	15	18	21
Abe + Ful	182	117	74	54	21	6	1	0
Placebo	186	100	50	39	13	5	1	0

	Abemaciclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Ereignisse, N	60	92
Medianes PFS (95% KI), Monate	12,9 (9,5; NR)	5,6 (3,9; 7,7)

HR (95% KI): 0,55 (0,39; 0,77)
 P nominal = 0,004

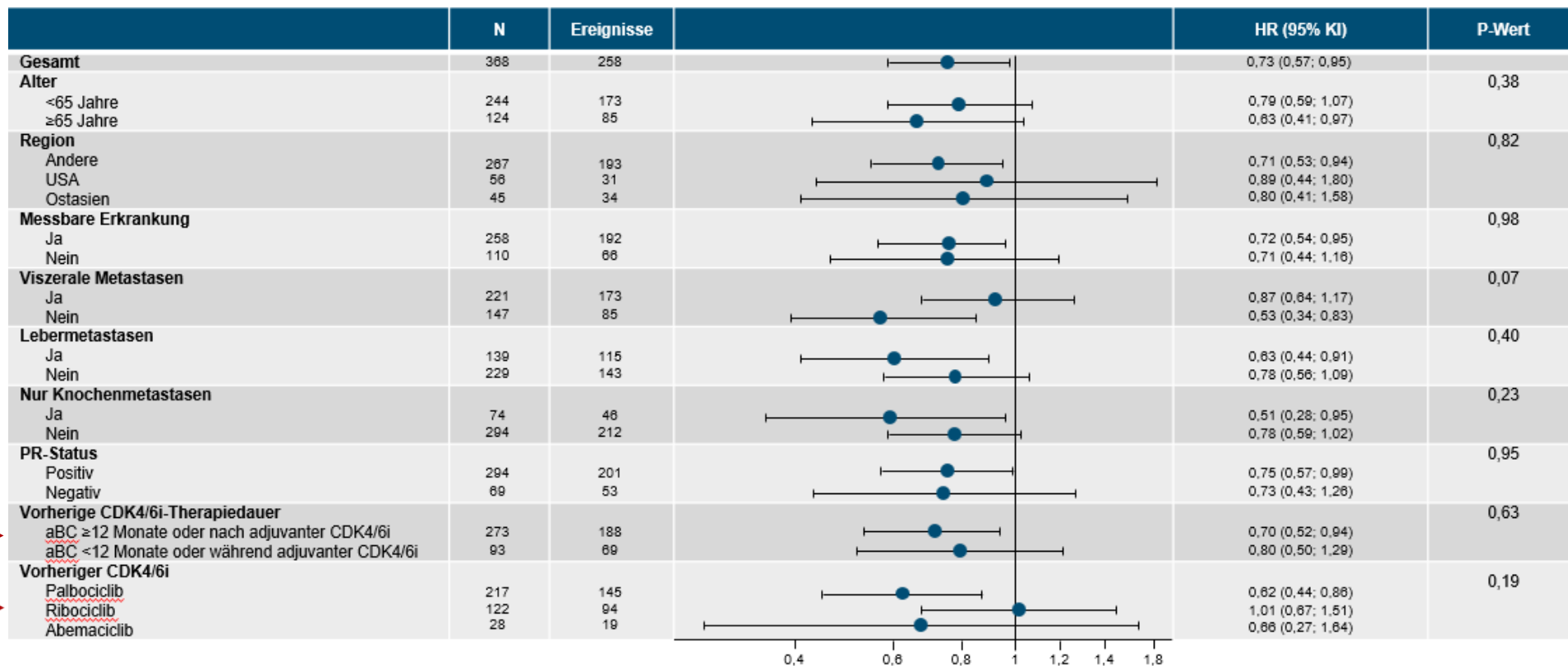
Schätzungen durch informative Zensierung beeinträchtigt.
 Abweichungen von den Ereignissen der Prüfer/innen:
 Abemaciclib-Arm: 51%
 Placebo-Arm: 38%

Abemaciclib führte zu einer Verbesserung des BICR-assessed PFS und reduzierte das Risiko eines PFS-Ereignisses (mittels BICR) um 45%.



postMONARCH

PFS (Investigator-assessed) nach Subgruppen



Einheitliche Wirkung von Abemaciclib in allen Subgruppen



postMONARCH

Zusammenfassung

- postMONARCH ist die erste randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die den Benefit einer fortgesetzten CDK4/6-Inhibition nach Progression unter einem CDK4/6i nachweist.
- Abemaciclib verbesserte das PFS bei Patient:innen mit HR+, HER2- aBC mit Progression nach vorheriger CDK4/6i + ET, obwohl der Kontrollarm besser als erwartet abschnitt.
 - 27%-ige Risikoreduktion für die Entwicklung eines PFS-Ereignisses (HR: 0,73 [0,57; 0,95])
 - Einheitlicher Benefit in mehreren vordefinierten und klinisch relevanten Subgruppen, einschließlich wichtiger Biomarker-Subgruppen
 - Einheitliche Verbesserung bei wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkten, einschließlich PFS mittels BICR und ORR
- Die Safety entsprach dem bekannten Profil von Abemaciclib. Die Abbruchrate war gering.

Einschränkung für die Praxis: Vorbehandlung mit Abemaciclib, weitere zielgerichtete Therapien

Was machen wir draus?

- Tamoxifen auch bei niedrig positivem Rezeptor einsetzen, insbesondere bei non pCR
- TDXd noch nicht bei HER2 ultra low einsetzbar, aber schon mal mit Pathologen beraten
- Inavolisib-Zulassung abwarten (Kostenübernahme beantragen?)
- Bei Progress unter AI mit Palbociclib (oder Ribociclib?): falls Testung auf ESR1- und PIK3CA-Mutation negativ: Fulvestrant + Abemaciclib