

Čo dôležité odznelo na ASCO 2022 v oblasti pokročilého karcinómu prsníka



Radovan Barilla
ONK-Nemocnica
Michalovce
Svet zdravia



Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

~~Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov~~
Nedeklarujem konflikt záujmov

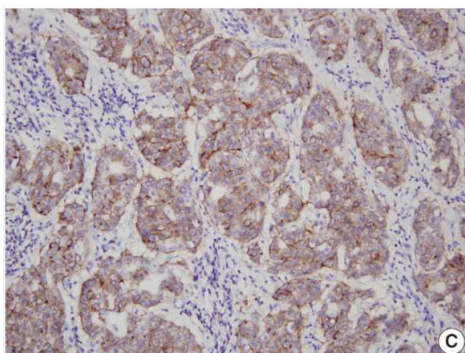
Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Táto prezentácia vznikla za podpory
agentúry We Make Media Slovakia s.r.o.

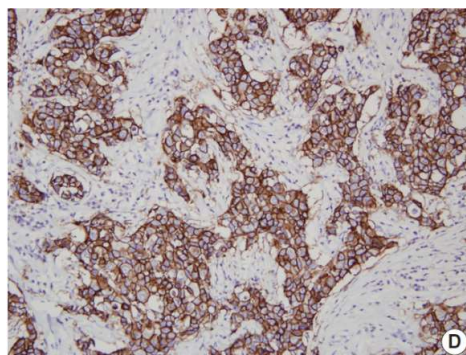


HER2-low a HER2+ karcinóm prsníka

HER2 2+ podľa IHC

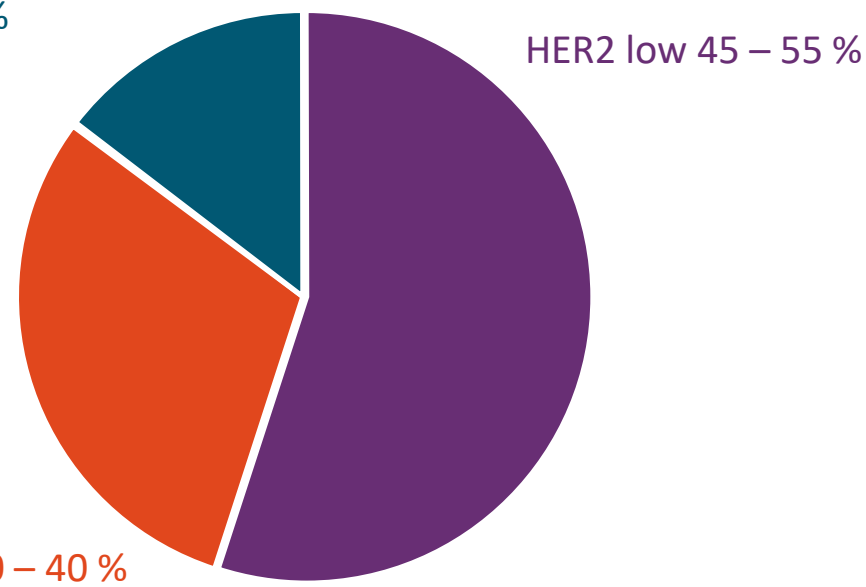


HER2 3+ podľa IHC



HER2+ 15 %

Percento pacientok podľa HER2 expresie

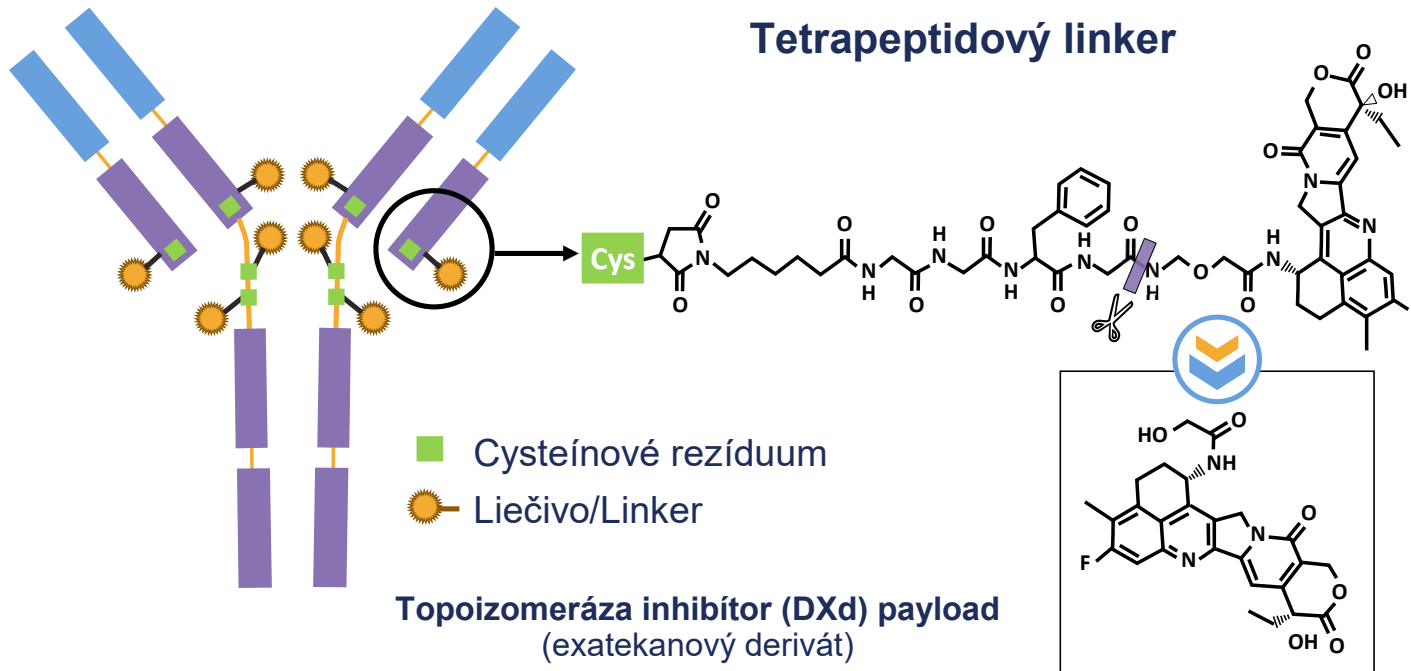


Štúdia DESTINY-Breast 04

- Predpokladá sa, že približne 50 % pacientok s HER2+ metastatickým karcinómom prsníka má nízku mieru expresie HER2¹
- Nízke HER2 je definované ako skóre 1+ podľa IHC alebo 2+ s negatívnym FISH^{1, 2}
 - Pri tomto podtype súčasné terapie zamerané na liečbu HER2 nepreukázali efektívnosť³
 - Možnosti následnej terapie po počiatočnom zlyhaní liečby sú obmedzené^{1, 2}
- Trastuzumab deruxtecan je anti HER2 konjugát – protilátka schválená FDA pre HER2+ metastatický karcinóm prsníka
 - Predbežne pozorovaná efektívnosť aj proti nádorovým bunkám s nízkou expresiou HER2¹
- Súčasné štúdiá porovnávala účinnosť, bezpečnosť preparátu trastuzumab deruxtecan oproti chemoterapii zvolenej investigátorom u pacientok s predliečeným metastatickým karcinómom prsníka s nízkou mierou expresie HER2^{1, 2}

HER2-cielená ADC: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201)

Humanizovaná anti-HER2 IgG1 protilátka s rovnakou sekvenciou aminokyselín ako trastuzumab



- Vysoký pomer linker : protilátka: ~ 8
- Stabilný a selektívny linker-payload
- Vysokopotentný membrána-permeabilný payload s krátkym polčasom

ADC = antibody–drug conjugate; mAb = monoclonal antibody.

Nakada. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2019;67:173. Trail. Pharmacol Ther. 2018;181:126. Ogitani. Cancer Sci. 2016;107:1039.

DESTINY-Breast 04: Štúdia fázy III

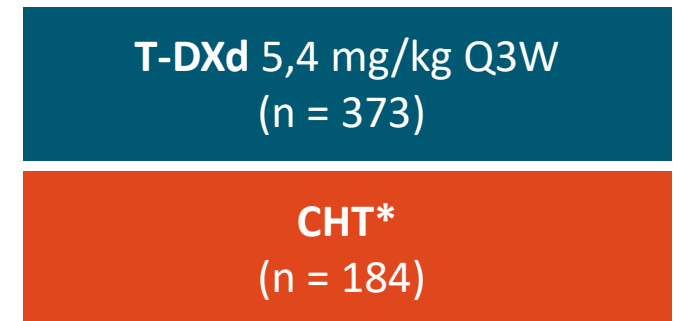
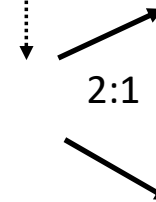
T-DXd vs. CHT pre HER2 nízke mBC

- Multicentrická, randomizovaná, otvorená, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III

*Stratifikované podľa HER2 nízkeho statusu (IHC1+ vs. IHC2+ a FISH-),
počtu predchádzajúcich línií CHT pre metastatické ochorenie (1 vs. 2), HR
status*

(HR+ [s vs. bez predchádzajúceho CDK4/6 inhibítora] vs HR-)

Pacientky s nízkou mierou expresie HER2 (IHC1+ alebo IHC2+/FISH-) neresekovateľným alebo metastatickým BC; 1 – 2 línie CHT na liečbu metastatického karcinómu prsníka alebo s recidívou ≤ 6 mes. po adjuvantnej CHT; ≥ 1 ET, ak HR+; liečené, stabilizované mozgové metastázy povolené (n = 557)



- **Primárny cieľ:** PFS v populácii HR+ pacientok (podľa BICR)
- **Kľúčové sekundárne ciele:** PFS (všetky pacientky), OS u HR+ a u všetkých pacientok, PFS podľa investigátora štúdie, ORR, DoR, účinnosť v populácii HR- pacientok

*Liečba podľa výberu lekára : capecitabine, eribulin, gemcitabine, paclitaxel, alebo nab-paclitaxel.

DESTINY-Breast 04: Základné charakteristiky

Charakteristika	HR+ pacientky		Všetky pacientky	
	T-DXd (n = 331)	CHT (n = 163)	T-DXd (n = 373)	CHT (n = 184)
Medián veku, rok (rozsah)	57 (32 – 80)	56 (28 – 80)	58 (32 – 80)	56 (28 – 80)
Ženy, n (%)	329 (99)	163 (100)	371 (99)	184 (100)
Región, n (%)				
▪ Európa + Izrael	149 (45)	73 (45)	166 (45)	85 (46)
▪ Ázia	128 (39)	60 (37)	147 (39)	66 (36)
▪ Severná Amerika	54 (16)	30 (18)	60 (16)	33 (18)
HER2 status (IHC), n (%)				
▪ 1+	193 (58)	95 (58)	215 (58)	106 (58)
▪ 2+/FISH-	138 (42)	68 (42)	158 (42)	78 (42)
ECOG PS, n (%)				
▪ 0	187 (57)	95 (58)	200 (54)	105 (57)
▪ 1	144 (44)	68 (42)	173 (46)	79 (43)
HR, n (%)				
▪ Pozitívny	328 (99)	162 (99)	333 (89)	166 (90)
▪ Negatívny	3 (1)	1 (1)	40 (11)	18 (10)
Mozgové metastázy, n (%)	18 (5)	7 (4)	24 (6)	8 (4)
Pečeňové metastázy, n (%)	247 (75)	116 (71)	266 (71)	123 (67)
Plúcne metastázy, n (%)	98 (30)	58 (36)	120 (32)	63 (34)

DESTINY-Breast 04: Predošlá terapia

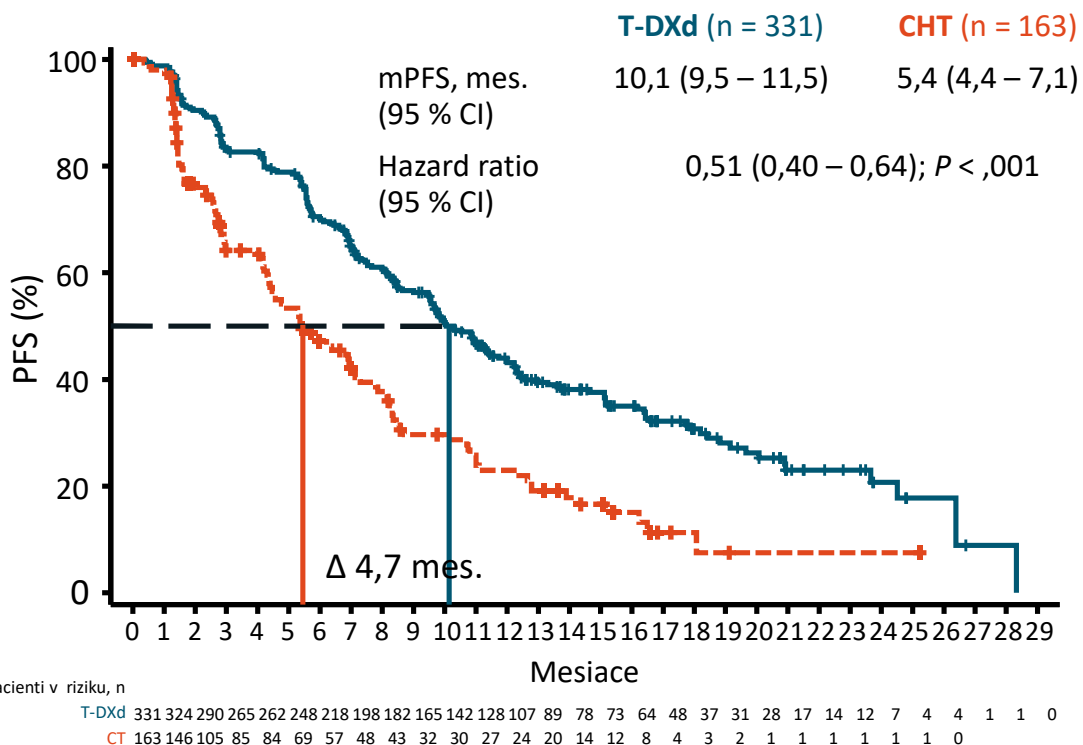
Predošlá liečba	HR+ pacientky		Všetky pacientky	
	T-DXd (n = 331)	CHT (n = 163)	T-DXd (n = 373)	CHT (n = 184)
Medián línie systémovej liečby,* n (rozsah)	3 (1 – 9)	3 (1 – 8)	3 (1 – 9)	3 (1 – 8)
Počet predošlých línií *, n (%)				
▪ 1	23 (7)	14 (9)	39 (10)	19 (10)
▪ 2	85 (26)	41 (25)	100 (27)	53 (29)
▪ ≥ 3	223 (67)	108 (66)	234 (63)	112 (61)
Medián línií chemoterapie,* n (rozsah)	1 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-2)
Počet predošlých línií chemoterapie*, n (%)				
▪ 0	1 (0,3)	1 (0,6)	1 (0 – 3)	1 (0,5)
▪ 1	203 (61,3)	93 (57,1)	221 (59,2)	100 (54,3)
▪ 2	124 (37,5)	69 (42,3)	145 (38,9)	83 (45,1)
▪ ≥ 3	3 (0,9)	0	6 (1,6)	0
Medián línií ET,* n (rozsah)	2 (0 – 7)	2 (0 – 6)	2 (0 – 7)	2 (0 – 6)
Počet predošlých línií ET,* n (%)				
▪ 0	28 (8)	17 (10)	60 (16)	34 (18)
▪ 1	105 (32)	49 (30)	108 (29)	51 (28)
▪ 2	110 (33)	53 (33)	115 (31)	54 (29)
▪ ≥ 3	88 (37)	44 (27)	90 (24)	45 (24)
Predošlá cielená liečba, n (%)	259 (78)	132 (81)	279 (75)	140 (76)
▪ CDK 4/6 inhibítor	233 (70)	115 (71)	239 (64)	119 (65)

* metastatické ochorenie

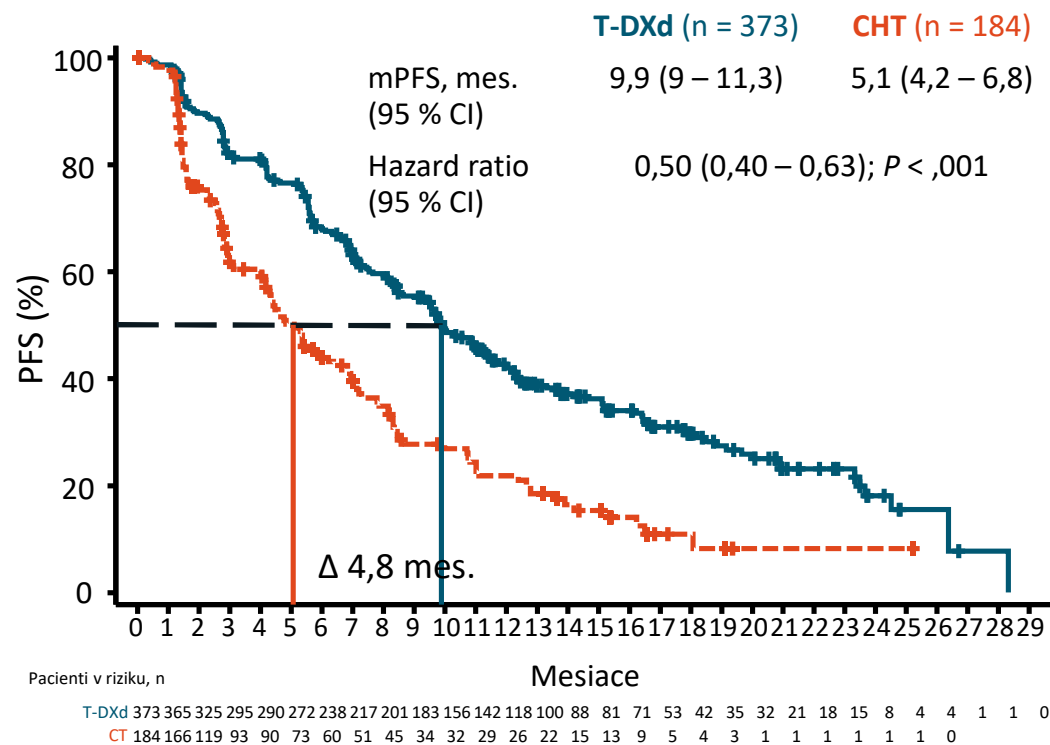
Modi. ASCO 2022. Abstr LBA3. Modi. NEJM. 2022;[Epub].

DESTINY-Breast 04: PFS

Pacientky s HR+ karcinómom

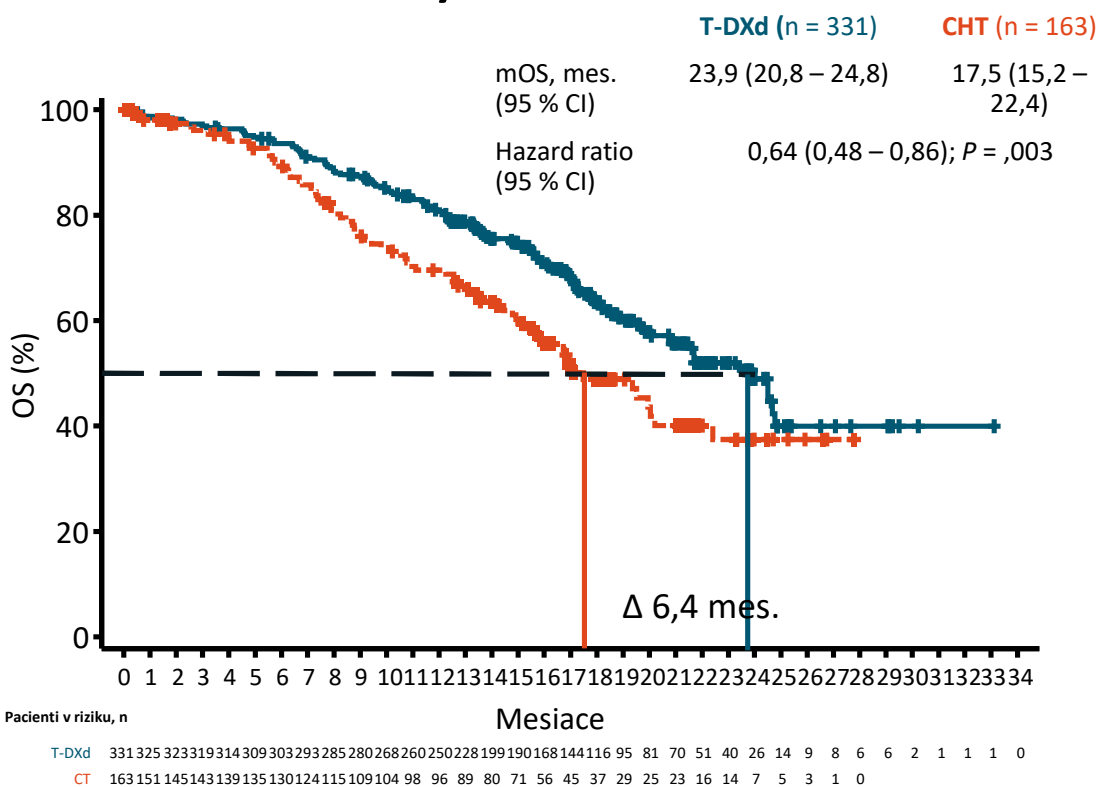


Všetky pacientky

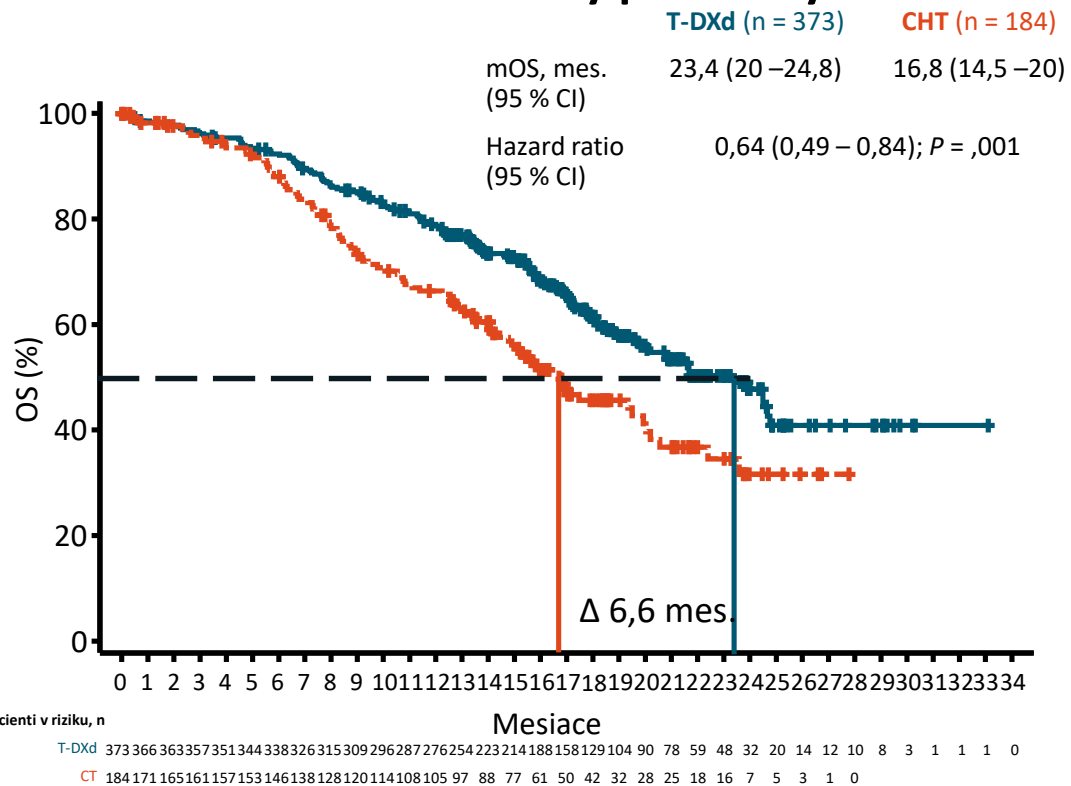


DESTINY-Breast 04: OS

Pacientky s HR+ karcinómom



Všetky pacientky



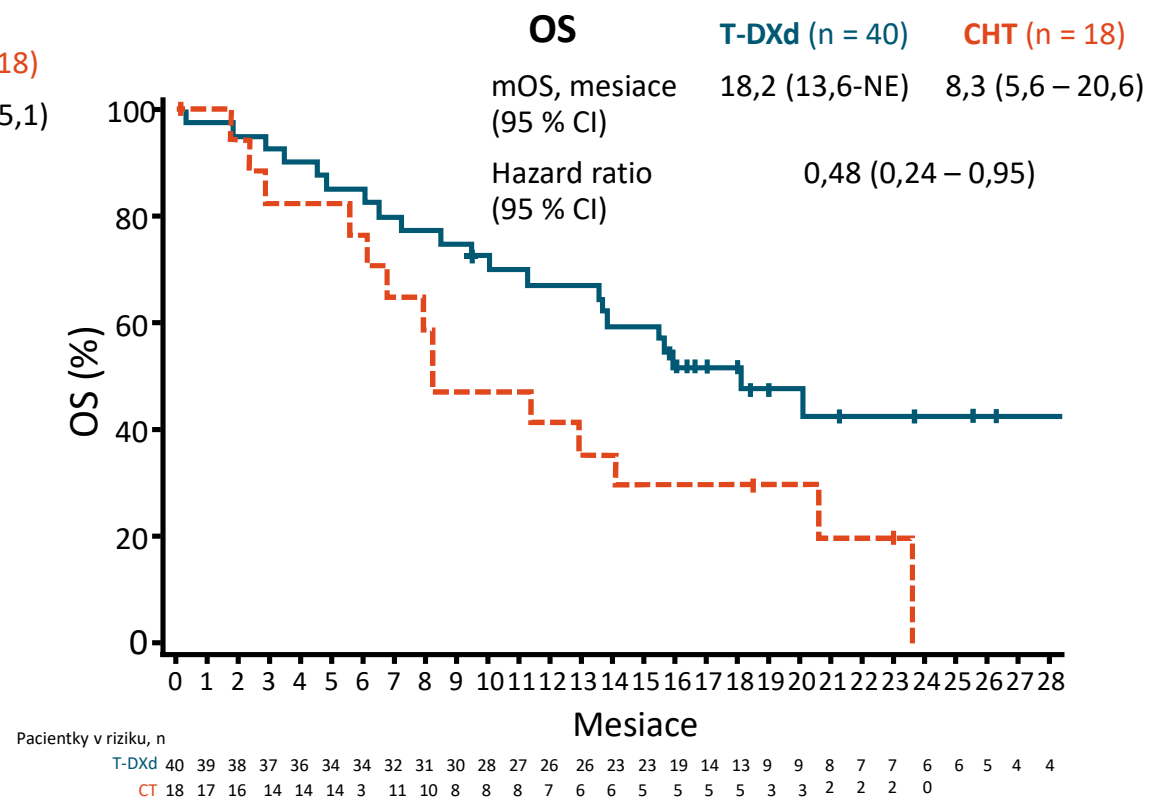
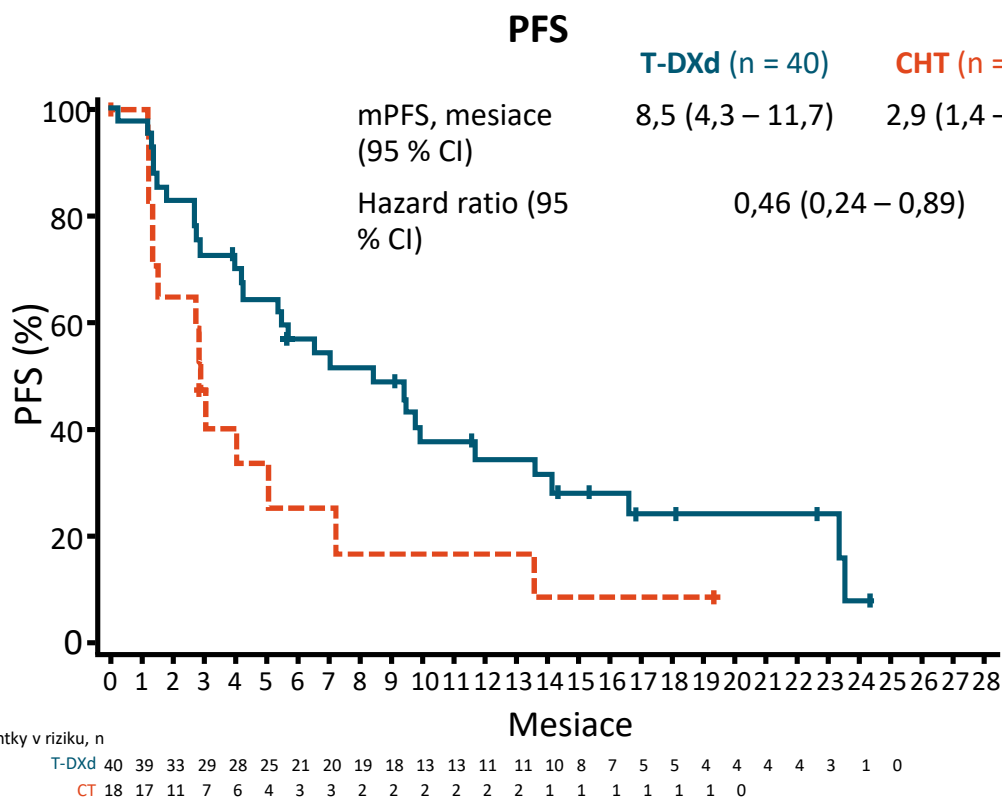
Modi. ASCO 2022. LBA3. Modi. NEJM. 2022;[Epub].

DESTINY-Breast 04: PFS podľa podskupiny u pacientok s HR+ karcinómom

	Počet udalostí/ pacientok		Medián PFS, mes. (95 % CI)		HR pre progresiu ochorenia alebo úmrtie (95 % CI)	
	T-DXd	CHT	T-DXd	CHT		
Predošlé inhibítory CDK 4/6						
▪ Áno	149/233	74/115	10 (8,3 – 11,4)	5,4 (4 – 7,8)		0,55 (0,42 – 0,73)
▪ Nie	60/96	35/47	11,7 (9,5 – 17,7)	5,9 (4,3 – 8,2)		0,42 (0,28 – 0,64)
IHC status						
▪ IHC 1+	119/192	66/96	10,3 (8,6 – 12,3)	5,3 (4,1 – 7,8)		0,48 (0,35 – 0,65)
▪ IHC 2+/FISH-	92/139	44/67	10,1 (8,2 – 12,2)	5,9 (4,3 – 7,9)		0,55 (0,38 – 0,80)
Predošlé línie chemoterapie pri metastatickom ochorení						
▪ 1	129/203	63/93	10,9 (8,5 – 12,3)	6,8 (4,5 – 8,2)		0,54 (0,40 – 0,73)
▪ ≥ 2	81/127	47/69	9,9 (8,3 – 11,7)	4,6 (2,8 – 6,2)		0,47 (0,33 – 0,68)
Vek			9,8 (8,4 – 11,3)			
▪ < 65 rok	170/260	79/120	12 (9,5 – 14,7)	5,4 (4,1 – 7,8)		0,51 (0,39 – 0,67)
▪ ≥ 65 rok	41/71	31/43		5,6 (4,3 – 10,8)		0,47 (0,29 – 0,77)
Rasa						
▪ Biela	100/156	43/78	10 (8,5 – 12,2)	7,1 (4 – 10)		0,64 (0,44 – 0,91)
▪ Ázijská	83/131	54/66	11 (8,4 – 13,6)	4,8 (4,2 – 6,4)		0,40 (0,28 – 0,56)
▪ Iné	25/37	11/16	6 (5,4 – 10,5)	7 (1,4 – 11)		0,83 (0,41 – 1,69)
Región						
▪ Ázia	81/128	48/60	10,9 (8,4 – 14,7)	5,3 (4,2 – 6,8)		0,41 (0,28 – 0,58)
▪ Európa a Izrael	90/149	44/73	10,8 (8,5 – 13)	7,1 (3 – 10,7)		0,62 (0,43 – 0,89)
▪ Severná Amerika	40/54	18/30	8,5 (6,3 – 11,3)	4,5 (2,9 – 8,2)		0,54 (0,30 – 0,97)
ECOG stav						
▪ 0	116/187	55/95	10,9 (9,5 – 13)	7 (4,2 – 8,5)		0,56 (0,40 – 0,77)
▪ 1	95/144	55/58	9,7 (7,3 – 11,5)	4,6 (2,9 – 6,2)		0,45 (0,32 – 0,64)
Viscerálne ochorenie						
▪ Áno	196/298	100/146	9,8 (8,5 – 11,1)	5,8 (4,4 – 7,1)		0,54 (0,42 – 0,69)
▪ Nie	15/33	10/17	17,9 (10,9 – 26,4)	4,5 (1,6 – 12,4)		0,23 (0,09 – 0,55)

V prospech T-DXd V prospech CHT

DESTINY-Breast 04: Analýza PFS a OS u pacientok s HR-karcinómom



DESTINY-Breast 04: Bezpečnosť

Toxicita terapie	T-DXd (n = 371)	CHT (n = 172)
Medián trvania liečby, mesiace (rozsah)	8,2 (0,2 – 33,3)	3,5 (0,3 – 17,6)
NÚ, n (%)	369 (100)	169 (98)
▪ Stupeň ≥ 3	195 (53)	116 (67)
Závažné NÚ	103 (28)	43 (25)
NÚ spojené s ukončením liečby	60 (16)	14 (8)
NÚ spojené s prerušeným dávkovaním	143 (39)	72 (42)
NÚ spojené so znížením dávkovania	84 (23)	66 (38)
NÚ spojené s úmrtím	14 (4)	5 (3)

NÚ súvisiace s liekmi, % (v ≥ 20 % pacientok)	T-DXd (n = 371)		CHT (n = 172)	
	Všetky stupne	Stupeň ≥ 3	Všetky stupne	Stupeň ≥ 3
Nevoľnosť	73	4,6	23,8	0
Únava	47,7	7,5	42,4	4,7
Alopécia	38	0	33	0
Zvracanie	34	1,3	9,9	0
Neutropénia	33,2	13,7	51,2	40,7
Anémia	33,2	8,1	22,7	4,7
Znížený apetít	28,6	2,4	16,3	1,2
Trombocytopenia	23,7	5,1	9,3	0,6
Transaminázy zvýšené	23,5	3,2	22,7	8,1
Leukopénia	23,2	6,5	31,4	19,2
Hnačka	22,4	1,1	18	1,7
Zápcha	21,3	0	12,8	0

- LVEF dysfunkcia u 17 (4,6 %) s T-DXd
- Výskyt ILD/pneumonitídy s T-DXd: 45 pacientok (12,1 %)
 - Stupeň 1 – 13 (3,5 %), stupeň 2 – 24 (6,5 %), stupeň 3 (1,3 %) a stupeň 5 – 3 (0,8 %)

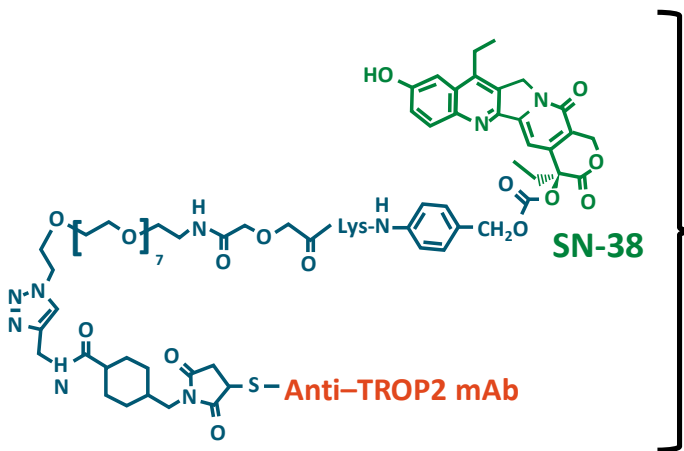
DESTINY-Breast 04: Závěry

- U pacientok s prediečeným neresekovateľným alebo HER2 – low metastatickým karcinómom prsníka trastuzumab deruxtecan výrazne zlepšil prežívanie v porovnaní s chemoterapiou zvolenou investigátorom
 - Medián PFS – 9,9 vs. 5,1 mesiaca: HR: 0,50; $P < ,001$
 - Medián OS – 23,4 vs. 16,8 mesiaca: HR: 0,64; $P = ,001$
- Benefit bol pozorovaný vo všetkých podskupinách, bez ohľadu na HER2 IHC expresiu a bez ohľadu na použitie inhibítora CDK4/6
- Bezpečnostný profil preparátu trastuzumab deruxtecan bol v súlade s predchádzajúcimi údajmi
- Investigátori dospeli k záveru, že výsledky predurčujú trastuzumab deruxtecan ako štandardnú liečbu pri prediečenom HER2 low metastatickom karcinóme prsníka

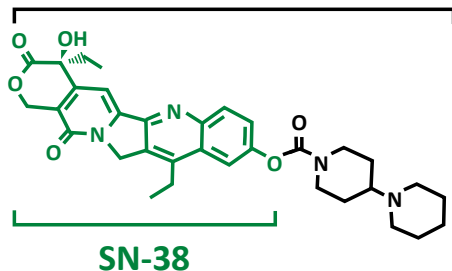
ŠťpTROPICS-02: Pozadie

- Pre HR+/HER2 MBC je dnes štandardom sekvenčná ET + targetová liečba¹
 - Preferovaná liečba po 1. línii ET + CDK4/6 inhibítoroch nie je jasne definovaná
- Pre ochorenie rezistentné na ET sa odporúča monochemoterapia¹
 - Použitie je obmedzené nižšou efektivitou, toxicitou a vplyvom na kvalitu života
- Sacituzumab govitecan je prvý konjugát proti targetu Trop-2
 - Schválené FDA pre pacientky s TNBC po ≥ 2 predchádzajúcich terapiách (≥ 1 pre metastatické ochorenie)
 - Efektivita u predliečených HR+/HER2- MBC hlásená v IMMU-132-01 fáze I/II štúdie²
- Štúdia TROPICS-2 porovnávala sacituzumab govitecan s liečbou zvolenou investigátorom u pacientok s HR+/HER2- MBC po predchádzajúcej liečbe ET, CDK4/6 inhibítormi, a CHT³

Sacituzumab Govitecan (IMMU-132): TROP2-Targetovaná protilátka konjugát



Irinotecan (Topoizomeráza I inhibítor)
Irinotecan

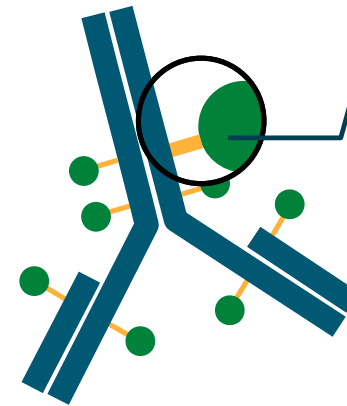


SN-38 Payload

- Potentnejší 136× ako materský irinotecan
- Unikátne zloženie zlepšuje solubilitu, selektívne dopraví SN-38 do nádorovej bunky

Humanizovaná RS7 protilátka

- Cielená na TROP2, antigén exprimovaný na viacerých epitelových nádoroch vrátane mTNBC (88 %)
- Typ: hRS7 IgG1k



Linker pre SN-38

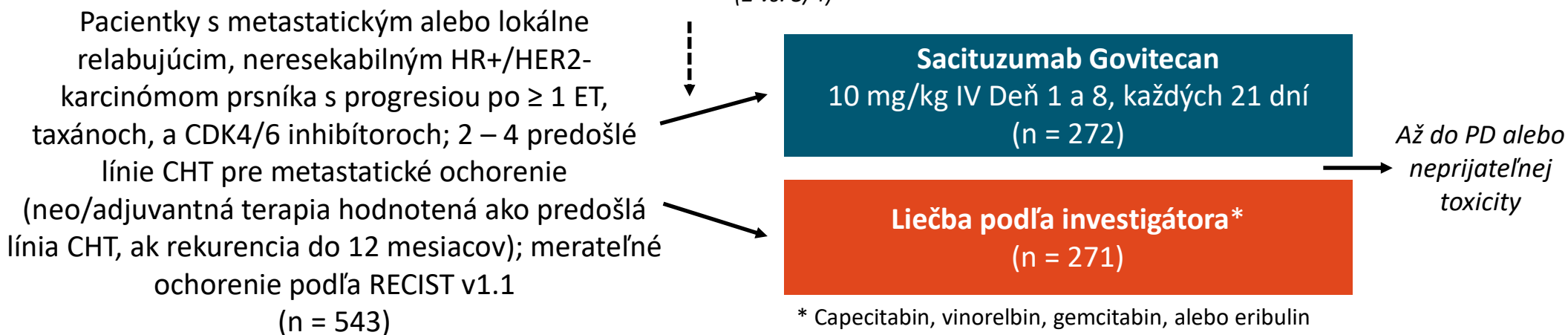
- Výhodný pomer drug-to-antibody ratio (7.6:1)
- pH-senzitívny linker umožní rýchle uvoľnenie SN-38 v nádorovej bunke

Bystander effect: V kyslom nádorovom mikroprostredí je SN-38 uvoľňovaný z anti-TROP2 protilátky do TROP2+ bunky

TROPiCS-02: Dizajn štúdie

- Randomizovaná, multicentrická, otvorená štúdia fázy III

Stratifikácia podľa prítomnosti viscerálnych metastáz (áno vs. nie), ET metastatickej choroby ≥ 6 mes. (áno vs. nie), predošlé terapeutické línie (2 vs. 3/4)



- **Primárny cieľ:** PFS (BICR)
- **Sekundárne ciele:** OS, ORR, DoR, CBR (LIR and BICR), PRO, bezpečnosť

TROPiCS-02: Základné charakteristiky

Charakteristika	Sacituzumab Govitecan (n = 272)	Voľba lekára (n = 271)	Charakteristika	Sacituzumab Govitecan (n = 272)	Voľba lekára (n = 271)
Žena, n (%)	270 (99)	268 (99)	Časový medián od diagnózy MBC po randomizáciu, mes. (rozsah)	48,5 (1,2 – 243,8)	46,6 (3 – 248,8)
Medián veku, roky (rozsah)	57 (29 – 86)	55 (27 – 78)	Predošlá CHT v neo/adjuvantná liečba, n (%)	173 (64)	184 (68)
▪ < 65 rokov, n (%)	199 (73)	204 (75)	Predošlé použitie ET pri MBC ≥ 6 mes., n (%)	235 (86)	234 (86)
▪ ≥ 65 rokov, n (%)	73 (37)	67 (25)	Predošlé použitie CDK4/6 inhibítorov, n (%)	161 (59)	166 (61)
Rasa/etnicita, n (%)			▪ ≤ 12 mes.	106 (39)	102 (38)
▪ Biela	184 (68)	178 (66)	▪ > 12 mes.	5 (2)	3 (1)
▪ Čierna	8 (3)	13 (5)	▪ Neznáme		
▪ Ázijská	11 (4)	5 (2)	Medián predošlých režimov CHT pre MBC, n (rozsah)	3 (0 – 8)	3 (1 – 5)
▪ Iné	69 (25)	75 (28)			
ECOG PS, n (%)					
▪ 0	116 (43)	126 (46)			
▪ 1	156 (57)	145 (54)			
Viscerálne MTS úvodne, n (%)	259 (95)	258 (95)			
Pečeňové MTS, n (%)	229 (84)	237 (87)			
De novo MBC, n (%)	78 (29)	60 (22)			

Rugo. ASCO 2022. Abstr LBA1001.

TROPiCS-02: PFS podľa BICR

BICR analýza	Sacituzumab Govitecan (n = 272)	Voľba lekára (n = 271)
Medián PFS, mes (95 % CI)	5,5 (4,2 – 7)	4 (3,1 – 4,4)
▪ Stratifikovaný hazard ratio (95 % CI)		0,66 (0,53 – 0,83)
▪ Stratifikovaný log-rank <i>P</i> hodnota		,0003
6-mes. PFS, % (95 % CI)	46,1 (39,4 – 52,6)	30,3 (23,6 – 37,3)
9-mes. PFS, % (95 % CI)	32,5 (25,9 – 39,2)	17,3 (11,5 – 24,2)
12-mes. PFS, % (95 % CI)	21,3 (15,2 – 28,1)	7,1 (2,8 – 13,9)

- Benefit PFS pre sacituzumab govitecan pozorovaný vo všetkých podskupinách vrátane:
 - pacientky s ≥ 3 predošlou CHT pre metastatické ochorenie,
 - pacientky s viscerálnymi metastázami,
 - pacientky vo veku ≥ 65 rokov.

TROPiCS-02: OS v ITT populácii

OS u ITT populácie (prvá plánovaná priebežná analýza)	Sacituzumab Govitecan (n = 272)	Voľba lekára (n = 271)
Medián OS, mes (95 % CI) ▪ Stratifikovaný hazard ratio (95 % CI) ▪ Stratifikovaný log-rank <i>P</i> hodnota	13,9 (12,7 – 15,4)	12,3 (10,8 – 14,2)
Udalosti, n	149	144

- OS data v rámci uvedenej analýzy nie sú zrelé
- Sledovanie prebieha

TROPiCS-02: Liečebná odpoveď

BICR analýza	Sacituzumab Govitecan (n = 272)	Voľba investigátora (n = 271)
ORR, n (%)	57 (21)	38 (14)
▪ ORR (nominálna hodnota <i>P</i>)		1,63 (,03)
Najlepšia odpoveď, n (%)		
▪ CR	2 (1)	0
▪ PR	55 (20)	38 (14)
▪ SD	142 (52)	106 (39)
— SD ≥ 6 mesiacov	35 (13)	21 (8)
▪ PD	58 (21)	76 (28)
▪ NE	15 (6)	51 (19)
CBR, n (%)	92 (34)	59 (22)
▪ OR (nominálna hodnota <i>P</i>)		1,84 (,002)
Medián DoR, mes (95 % CI)	7,4 (6,5 – 8,6)	5,6 (3,8 – 7,9)

TROPiCS-02: Toxicita

Toxicita, n (%)	Sacituzumab Govitecan (n = 268)	Voľba lekára (n = 249)
Stupeň ≥ 3 toxicity navodenej liečbou	198 (74)	149 (60)
TEAEs vedie k d/c	17 (6)	11 (4)
TEAEs vedúce k oneskoreniu dávky	178 (66)	109 (44)
TEAEs vedúce k zníženiu dávky	89 (33)	82 (33)
TE SAEs	74 (28)	47 (19)
TEAEs vedúce k úmrtiu	6 (2)	0
▪ Súvisiace s liečbou	1 (< 1)*	0

* TEAE súvisiace s liečbou vedúce k úmrtiu, analýza zahŕňala septický šok spôsobený neutropenickou kolitídou.

- Najčastejšie prejavy SAEs ($\geq 2\%$):
 - Sacituzumab govitecan: hnačka (5 %), febrilná neutropénia (4 %), neutropénia (3 %), neutropenická kolitída (2 %)
 - Liečba podľa investigátora: febrilná neutropénia (4 %), pneumónia (2 %), nevoľnosť (2 %), dspnoe (2 %)

TROPiCS-02: Klíčové TRAEs

TRAEs, n (%)	Sacituzumab Govitecan (n = 268)		Voľba lekára (n = 249)	
	Vš. stupne	Stupeň ≥ 3	Vš. stupne	Stupeň ≥ 3
Hematologické				
▪ Neutropénia	188 (70)	136 (51)	134 (54)	94 (38)
▪ Anémia	91 (34)	17 (6)	62 (25)	8 (3)
▪ Leukopénia	37 (14)	23 (9)	23 (9)	13 (5)
▪ Lymfopénia	31 (12)	10 (4)	25 (10)	8 (3)
▪ Febrilná neutropénia	14 (5)	14 (5)	11 (4)	11 (4)
Gastrointestinálne				
▪ Hnačka	152 (57)	25 (9)	41 (16)	3 (1)
▪ Nevoľnosť	148 (55)	3 (1)	77 (31)	7 (3)
▪ Zvracanie	50 (19)	1 (< 1)	30 (12)	4 (2)
▪ Zápcha	49 (18)	0	36 (14)	0
▪ Bolesť brucha	34 (13)	2 (1)	17 (7)	0
Iné				
▪ Alopécia	123 (46)	0	41 (16)	0
▪ Únava	100 (37)	15 (6)	73 (29)	6 (2)
▪ Asténia	53 (20)	5 (2)	37 (15)	2 (1)
▪ Znížený apetít	41 (15)	1 (< 1)	34 (14)	1 (< 1)
▪ Neuropatia	23 (9)	3 (1)	38 (15)	6 (2)

- Intersticiálna choroba pľúc:
 - Sacituzumab govitecan 0 % verus voľba lekára 1 %
- Žiadne srdcové zlyhanie súvisiace s liečbou alebo dysfunkcia ľavej komory
- HRQoL vyššia pri liečbe sacituzumab govitecan ($P = ,005$)
 - Oneskorené zhoršenie únavy a celkového zdravotného stavu

TROPiCS-02: Závěry

- U pacientok s HR+/HER2- pokročilým karcinómom prsníka, predtým liečených endokrinnou liečbou, CDK4/6 inhibítormi, a ≥ 2 CHT režimami pre metastatické ochorenie sacituzumab govitecan v porovnaní s liečbou zvolenou investigátormi zlepšil
 - Medián PFS podľa BICR: 5,5 vs. 4 mes. (hazard ratio: 0,66; 95 % CI: 0,53 – 0,83; $P = ,0003$)
- OS dáta ešte nie sú zrelé
- Toxicita preparátu sacituzumab govitecan je manažovateľná a v súlade s predchádzajúcimi údajmi
- HRQoL vyššia pri sacituzumab govitecan ($P = ,005$)
 - Oneskorené zhoršenie únavy a celkového zdravotného stavu
- Investigátori dospeli k záveru, že sacituzumab govitecan by mal byť zvažovaný ako potenciálna možnosť liečby u ťažko predliečených pacientok s HR+/HER2- MBC

Štúdia PALOMA-2: Finálna analýza OS

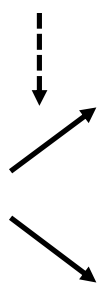
- Palbociclib: inhibítor CDK4/6 schválený FDA pre HR+/HER2- pokročilý karcinóm prsníka v kombinácii s inhibítorom aromatáz ako úvodná liečba u postmenopauzálnych žien alebo v kombinácii s fulvestrantom u žien, ktoré predtým podstúpili endokrinnú liečbu a mali progresiu ochorenia
- PALOMA-1: otvorená, randomizovaná štúdia fázy II: 10-mesačné zlepšenie PFS v skupine palbociclib + letrozol oproti samotnému letrozolu (HR: 0,49; P = ,0004)¹
- PALOMA-2: randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III porovnávajúca 1. líniu palbociclib + letrozol verus placebo + letrozol pri HR+/HER2- pri pokročilom karcinóme prsníka
 - Primárna analýza: medián PFS 24,8 mesiaca v skupine palbociclib + letrozol
14,5 mesiaca v skupine placebo + letrozol (HR: 0,58; P < ,001)²
- Súčasná štúdia uvádza konečnú analýzu OS PALOMA-2, po mediáne sledovania 90 mesiacov³

PALOMA-2: Finálna analýza OS: Dizajn štúdie

- Multicentrická, dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia fázy III

*Stratifikácia podľa MTS lokality (viscerálne vs. neviscerálne),
Interval bez ochorenia (novodiagnostikované metastázy; ≤ 12 mesiacov vs. > 12 mesiacov),
predchádzajúca neoadjuvantná alebo adjuvantná hormonálna liečba (áno vs. nie)*

Ženy po menopauze
s HR+/HER2- pokročilým
karcinómom prsníka;
žiadna predchádzajúca
liečba pokročilého
ochorenia; ECOG PS 0-2
(n = 666)



**Palbociclib 125 mg QD (3 týždne liečba, 1 týždeň bez liečby)
+ Letrozol 2,5 mg denne
(n = 444)**

**Placebo QD (3 týždne liečba, 1 týždeň bez liečby)
+ Letrozol 2,5 mg každý denne
(n = 222)**

- **Primárny cieľ:** PFS podľa investigátora*
- **Sekundárne ciele:** OS,* odpoveď, bezpečnosť, biomarkery, pacientmi hlásené výsledky

* PFS: Štúdia schopná detegovať ~44 % zvýšenie mediánu PFS z 9 mesiacov (placebo) na 13 mesiacov (palbociclib), za predpokladu HR 0,69 v prospech palbociclib (90 % výkon na detekciu 1-stranného $\alpha = 0,025$).

* OS: Za predpokladu mediánu OS 34 – 46 mesiacov (placebo), 390 udalostí potrebných na detekciu HR $\leq 0,74$ (80 % výkon na detekciu 1-stranného $\alpha = 0,025$).

PALOMA-2: Finálna analýza OS: Základné charakteristiky

Charakteristika	Palbociclib + Letrozol (n = 444)	Placebo + Letrozol (n = 222)
Medián veku, rok (rozsah)	62 (30 – 89)	61 (28 – 88)
ECOG PS, %		
▪ 0/1/2	257 (58)/178 (40)/9 (2)	102 (46)/117 (53)/3 (1)
Miesto ochorenia, %		
▪ Viscerálne	214 (48)	110 (50)
▪ Neviscerálne	230 (52)	112 (50)
Disease free interval, %		
▪ > 12 mesiacov od konca adjuvancie po recidívu	179 (40)	93 (42)
▪ ≤ 12 mesiacov od konca adjuvancie po recidívu	98 (22)	48 (22)
▪ Novozistené metastázy	167 (38)	81 (37)
Predchádzajúca endokrinná liečba, %		
▪ Áno	250 (56)	126 (57)
▪ Nie	194 (44)	96 (43)
Predchádzajúca systémová liečba, %		
▪ Žiadna	167 (38)	81 (37)
▪ Chemoterapia	213 (48)	109 (49)
▪ Endokrinná liečba	250 (56)	126 (57)

PALOMA-2: Finálna analýza OS: OS v ITT populácii

Výsledky	Palbociclib + Letrozol (n = 444)	Placebo + Letrozol (n = 222)	HR (95% CI)
Plánovaná ITT Analýza* Medián OS v ITT populácii, mesiac (95 % CI)	53,9 (49,8 – 60,8)	51,2 (43,7 – 58,9)	0,956 (0,777 – 1,777); P = ,3378
Post hoc analýza citlivosti Medián OS (s výnimkou pacientok s chýbajúcimi dátami o prežívaní [†]), mesiac (95 % CI)	51,6 (46,9 – 57,1)	44,6 (37 – 52,3)	0,869 (0,706 – 1,069)
Medián trvania liečby, mesiac	22	13,8	--
Prerušená štúdiová liečba, n (%)	399 (90)	217 (98)	--
Časový medián chemoterapie, mesiac (95 % CI)	38,1 (34,1 – 42,2)	29,8 (24,7 – 34,8)	0,730 (0,607 – 0,879)

* Medián sledovania: 90 mesiacov.

† Údaje o prežívaní chýbajú v 13 % pacientok v skupine palbociclib verus 21 % v skupine s placebom

PALOMA-1 a PALOMA-2 Kombinovaná analýza OS	Palbociclib + Letrozol (n = 444)	Placebo + Letrozol (n = 222)	HR (95 % CI)
ITT Analýza Medián OS, mesiac (95 % CI)	51,8 (47,8 – 56,9)	46,8 (38,8 – 52,3)	0,934 (0,780 – 1,120)
Podskupina s DFI > 12 mesiacov Medián OS, mesiac (95 % CI)	64 (49,2 – 73,4)	44,6 (37 – 53,2)	0,736 (0,551 – 0,982)

PALOMA-2: Finálna analýza OS: OS podľa podskupín

Podskupinové kategórie	Podskupiny	Pacientky, n (%)	HR (95% CI)
Všetky	Podskupina	666 (100)	0,956 (0,777 – 1,177)
Vek	< 65 rokov	404 (60,7)	1,007 (0,772 – 1,314)
	≥ 65 rokov	262 (39,3)	0,871 (0,624 – 1,216)
Región	Severná Amerika	267 (40,1)	0,866 (0,630 – 1,191)
	Európa	307 (46,1)	1,128 (0,826 – 1,542)
	Ázia/Pacifik	92 (13,8)	0,744 (0,408 – 1,358)
ECOG PS	0	359 (53,9)	1,297 (0,933 – 1,803)
	1/2	307 (51,4)	0,807 (0,611 – 1,066)
Disease free interval	novovzn. metastázy	248 (37,2)	1,193 (0,836 – 1,701)
	≤ 12 mesiacov od konca adjuvancie do recidívy	146 (21,9)	1,021 (0,662 – 1,577)
	> 12mesiacov od konca adjuvancie do recidívy	272 (40,8)	0,728 (0,528 – 1,005)
Predošlá endokrinná terapia	Áno	376 (56,5)	0,801 (0,612 – 1,046)
	Nie	290 (43,5)	1,197 (0,858 – 1,669)
Predošlá chemoterapia	Áno	322 (48,3)	0,869 (0,651 – 1,159)
	Nie	344 (51,7)	1,046 (0,774 – 1,414)

Podskupinové kategórie	Podskupina	Pacienti, n (%)	HR (95 % CI)
Lokality MTS	Viscerálne	324 (48,6)	0,916 (0,687 – 1,221)
	Neviscerálne	342 (51,4)	0,992 (0,734 – 1,342)
Skelet (bez iných MTS)	Áno	151 (22,7)	0,712 (0,462 – 1,097)
	Nie	515 (77,3)	1,029 (0,811 – 1,305)
Počet MTS lokalít	1	204 (30,6)	0,879 (0,603 – 1,283)
	2	169 (25,4)	0,938 (0,587 – 1,500)
	≥3	293 (44)	1,045 (0,777 – 1,404)

PALOMA-2: Finálna analýza OS:

Systemová liečba po ukončení štúdiovej terapie

Systemová liečba po ukončení štúdiovej liečby	Palbociclib + Letrozol (n = 444)	Placebo + Letrozol (n = 222)
Akokoľvek systemová liečba po ukončení štúdie, n (%)	322 (81)	190 (88)
Endokrinná liečba, n (%)	262 (66)	161 (74)
▪ Fulvestrant	168 (42)	101 (46)
▪ Exemestan	127 (32)	76 (35)
▪ Anastrozol/letrozol	72 (18)	48 (22)
▪ Tamoxifen	54 (14)	27 (12)
Chemoterapia, n (%)	221 (55)	134 (62)
▪ Capecitabin	151 (38)	94 (43)
▪ Taxány	127 (32)	77 (36)
▪ Antracyklíny	74 (18)	32 (15)
CDK4/6 inhibítor, n (%)	47 (12)	58 (27)
▪ Palbociclib	35 (9)	52 (24)
▪ Abemaciclib	12 (3)	5 (2)
▪ Ribociclib	2 (1)	3 (1)
mTOR inhibítor	109 (27)	55 (25)

PALOMA-2: Finálna analýza OS: Toxicita

Najčastejšie NÚ zo všetkých príčin vyskyt. sa u $\geq 20\%$	Palbociclib + Letrozol (n = 444)			Placebo + Letrozol (n = 222)		
	Akýkoľ. stupeň	G3	G4	Akýkoľ. stupeň	G3	G4
Neutropénia	82	56	13	6	1	< 1
Infekcie	64	7	2	46	3	0
Leukopénia	43	26	1	3	0	0
Artralgia	41	1	0	40	< 1	0
Únava	41	3	0	29	1	0
Nevoľnosť	38	< 1	0	27	2	0
Alopécia	34	0	0	16	0	0
Stomatitída	33	1	0	15	0	0
Hnačka	30	2	0	23	1	0

Najčastejšie NÚ zo všetkých príčin vyskyt. sa v ≥ 20 %	Palbociclib + Letrozol (n = 444)			Placebo + Letrozol (n = 222)		
	Všetky	G3	G4	Všetky	G3	G4
Kašeľ	29	< 1	0	22	0	0
Anémia	28	7	< 1	10	2	0
Bolesti chrbta	26	2	0	23	0	0
Bolesti hlavy	24	< 1	0	28	2	0
Obstipácia	24	< 1	0	16	< 1	0
Návaly tepla	22	0	0	31	0	0
Boleť v končatine	22	< 1	0	19	1	0
Raš	22	1	0	13	< 1	0
Nazofaryngitída	21	0	0	11	0	0
Trombocytopénia	21	2	< 1	2	0	0

PALOMA-2: Finálna analýza OS: Závery

- U postmenopauzálnych pacientok s HR+/HER2- pokročilým karcinómom prsníka pridanie palbociclibu k letrozolu v prvej línii významne predĺžilo PFS a ORR¹
- V tejto finálnej analýze sa u pacientok s palbociclibom nepozorovalo zlepšenie OS s palbociclibom²
 - Medián OS > 50 mesiacov pozorovaný v oboch skupinách
- Bezpečnostný profil palbociclib + letrozol zachovaný pri dlhodobom užívaní
- Možné vysvetlenie je, že vysoký počet pacientok s chýbajúcimi údajmi o prežívaní, najmä v skupine s placebom, obmedzuje interpretáciu údajov o OS v tejto štúdii

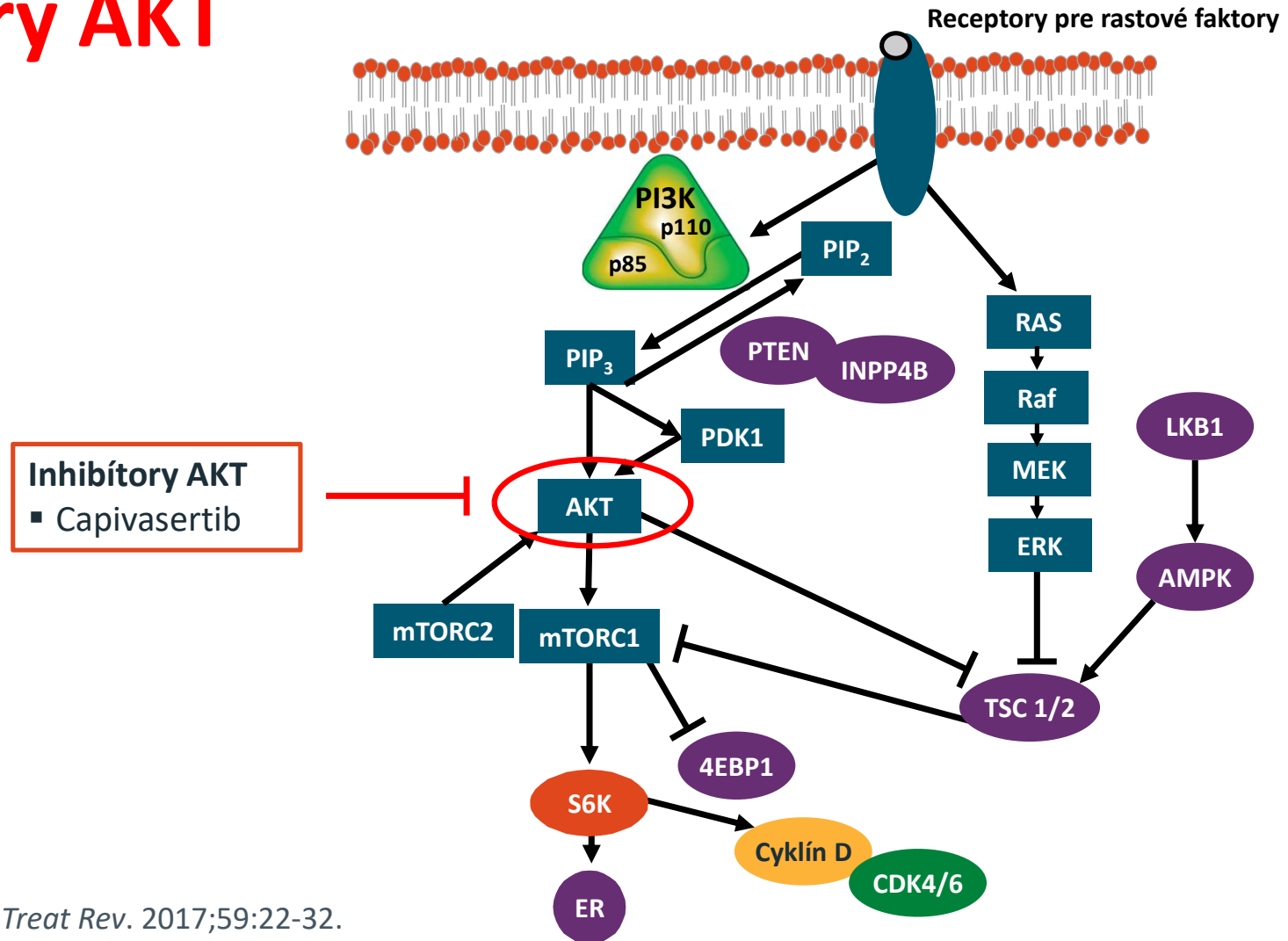
Štúdia FAKTION

- Alterácia dráhy PI3K/AKT/PTEN sa pozoruje asi v > 50 % of ER+ pokročilých karcinómov prsníka¹
- Capivasertib je selektívny a potentný inhibítor 3 izoforiem AKT (AKT1, AKT2, a AKT3)²
- Štúdia FAKTION fázy II hodnotila pridanie capivasertibu k fulvestrantu u pacientok s HR+/HER2- neresekovateľným, lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka po relapse alebo progresii na inhibítore aromatáz (IA)^{1, 3}
 - V čase primárnej analýzy capivasertib predĺžil medián PFS v porovnaní s placebom: 10,3 verzus 4,8 mesiaca (HR: 0,58; 95 % CI: 0,39 – 0,84; $P = ,0044$)¹
 - Súčasná analýza uvádza aktuálne výsledky PFS a zrelého OS, ako aj výsledky bezpečnosti a sekundárnu analýzu výsledkov podľa alterácie dráhy PI3K/AKT/PTEN^{3, 4}

1. Jones. Lancet Oncol. 2020;21:345. 2. Shariati. Expert Opin Investig Drugs. 2019;28:977.

3. Jones. ASCO 2022. Abstr 1005. 4. Howell. Lancet Oncol. 2022;[online].

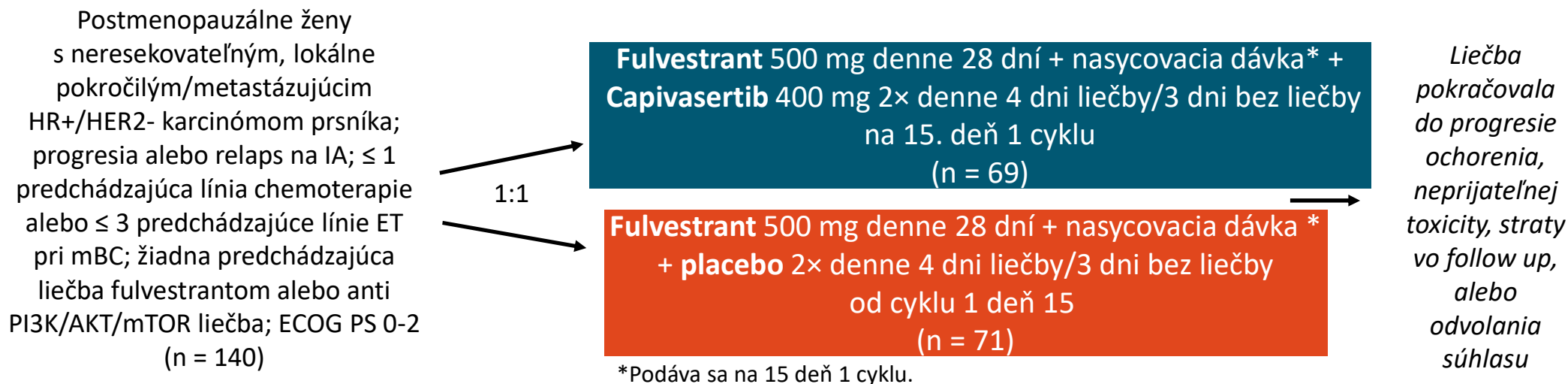
Inhibitory AKT



Brufsky AM, et al. *Cancer Treat Rev.* 2017;59:22-32.
Brufsky AM, Dickler MN. *Oncologist.* 2018;23:528-539.

FAKTION: Dizajn štúdie

- Multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy II^{1, 2}



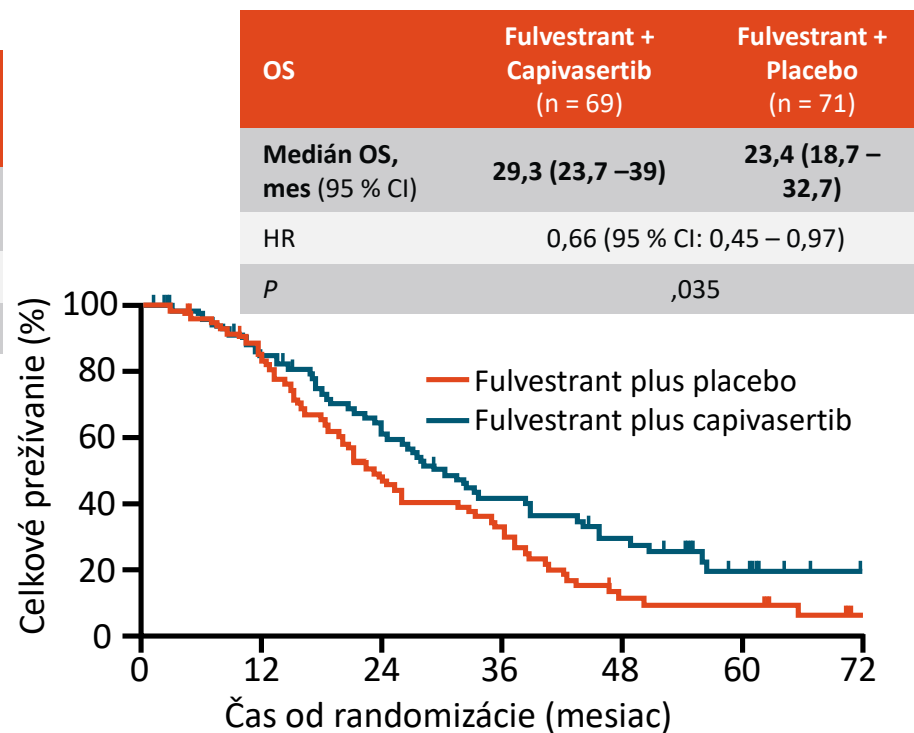
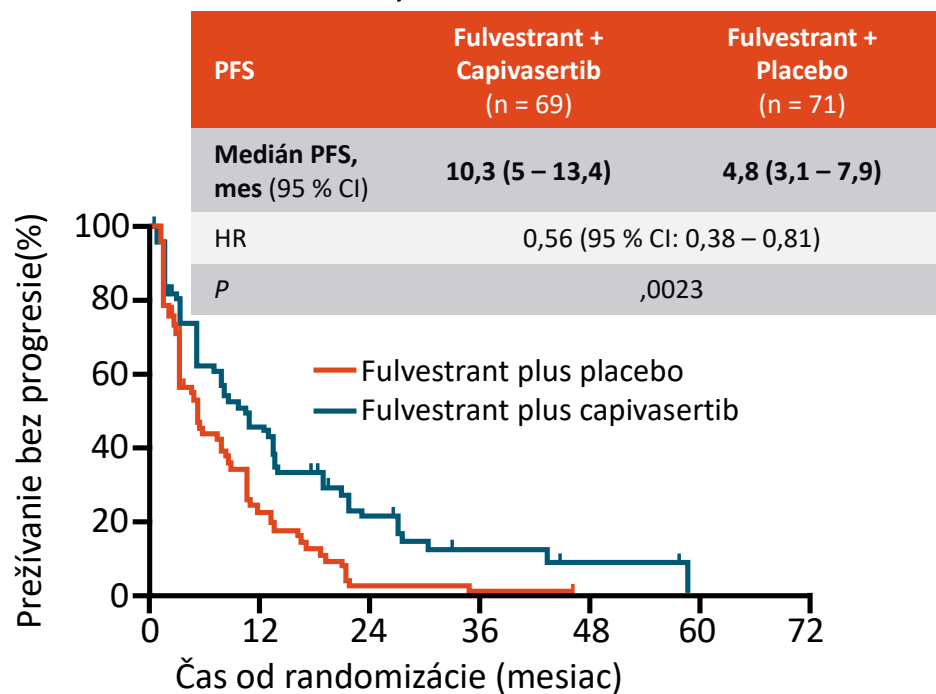
- **Primárny cieľ:** PFS hodnotené investigátorom v ITT populácii
- **Sekundárne ciele:** bezpečnosť a toxicita, ORR, CBR, OS v ITT populácii a u pacientov so zmenami dráhy PI3K/AKT/PTEN
Sekundárna analýza hodnotila PFS, OS podľa genómového profilu (aktivačné mutácie *PIK3CA*, mutácia *AKT1* E17K, bez zmeny *PTEN*)

FAKTION: Základné charakteristiky (ITT populácia)

Charakteristika	Fulvestrant + Capivasertib (n = 69)	Fulvestrant + Placebo (n = 71)
Medián veku, rok (IQR)	62 (55 – 68)	61 (53 – 68)
ECOG PS, n (%)		
▪ 0	42 (61)	49 (69)
▪ 1	25 (36)	17 (24)
▪ 2	1 (1)	2 (3)
Histologický podtyp, n (%)		
▪ Invazívny ductálny karcinóm	57 (83)	58 (82)
▪ Invazívny lobárny karcinóm	4 (6)	12 (17)
▪ Zmiešané	5 (7)	0
Štádium IV ochorenia, n (%)	68 (99)	68 (96)
Medián počtu MTS lokalít, n (IQR)	2 (2-3)	2 (1-3)
Viscerálne ochorenie, n (%)	49 (71)	47 (66)
Merateľné ochorenie, n (%)	49 (71)	50 (70)
Predch. adjuvantná endokrinná terapia, n (%)	60 (87)	65 (92)
▪ 0 línií	9 (13)	6 (8)
▪ 1 línia	39 (57)	45 (63)
▪ ≥ 2 línie	20 (29)	20 (28)
Predchádzajúca adjuvantná chemoterapia, n (%)	36 (52)	42 (59)

FAKTION: Aktualizované PFS a zrelé OS dáta v ITT populácii

- Medián sledovania: 58,5 mesiaca



Pac. v riziku (cenzurované)

Fulvestrant plus placebo	71(6)	14(6)	2(6)	1(7)	0(7)	0(7)	0(7)
Fulvestrant plus capivasertib	69(6)	29(10)	11(13)	4(14)	2(15)	0(15)	0(15)

71(5)	55(6)	30(6)	21(8)	6(8)	5(11)	1(12)
69(1)	57(4)	39(6)	25(9)	15(14)	6(19)	1(20)

FAKTION: Aktualizovaná analýza bezpečnosti^{1, 2}

Toxicita Výsledok, n (%)	Fulvestrant + Capivasertib (n = 69)			Fulvestrant + Placebo (n = 71)		
	Stupeň 1/2	Stupeň 3	Stupeň 4	Stupeň 1/2	Stupeň 3	Stupeň 4
Hnačka	47 (68)	10 (14)	0	22 (31)	2 (3)	1 (1)
Raš	23 (33)	14 (20)	0	14 (19)	0	0
Hyperglykémia	27 (39)	3 (4)	0	9 (13)	0	0
Zvracanie	26 (38)	2 (3)	0	15 (21)	0	0
Infekcie	24 (35)	3 (4)	1 (1)	10 (14)	2 (3)	0
Orálna mukozitída	11 (16)	0	0	5 (7)	0	0
Únava	40 (58)	1 (1)	0	39 (55)	3 (4)	0
Bolesti chrbta	15 (22)	0	0	10 (14)	2 (3)	0
Hypertenzia	41 (59)	22 (32)	0	45 (63)	18 (25)	0
Nevolnosť	39 (57)	0	0	36 (51)	0	0

1. Jones. ASCO 2022. Abstr 1005. 2. Howell. Lancet Oncol. 2022;[online].

FAKTION: Sekundárna analýza

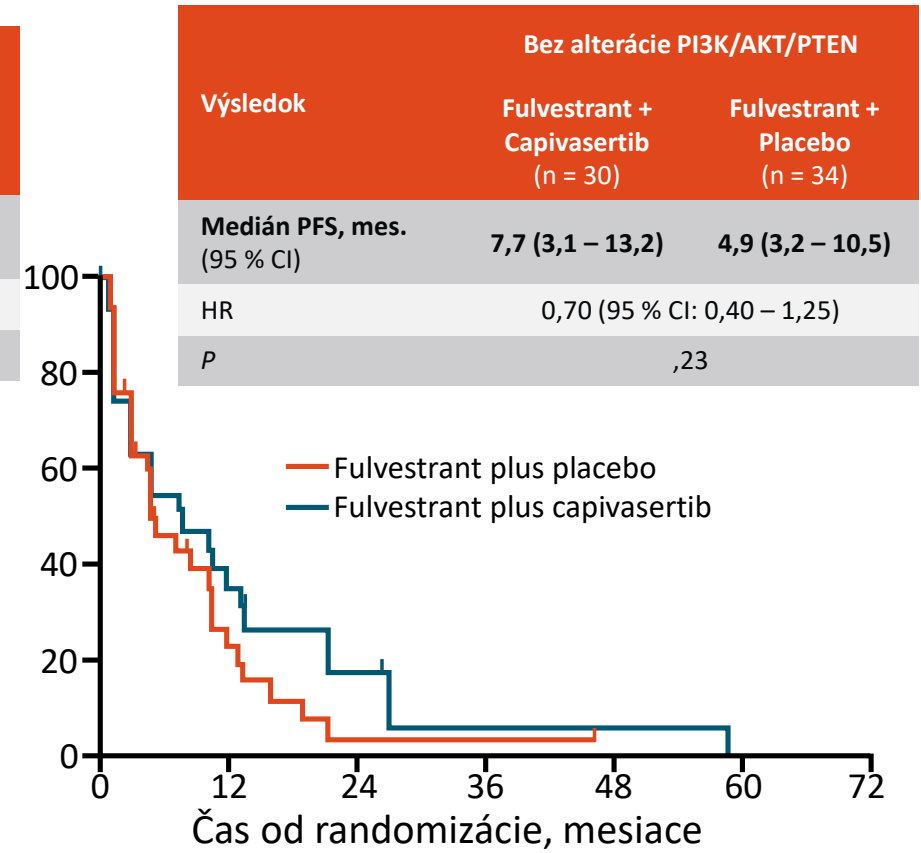
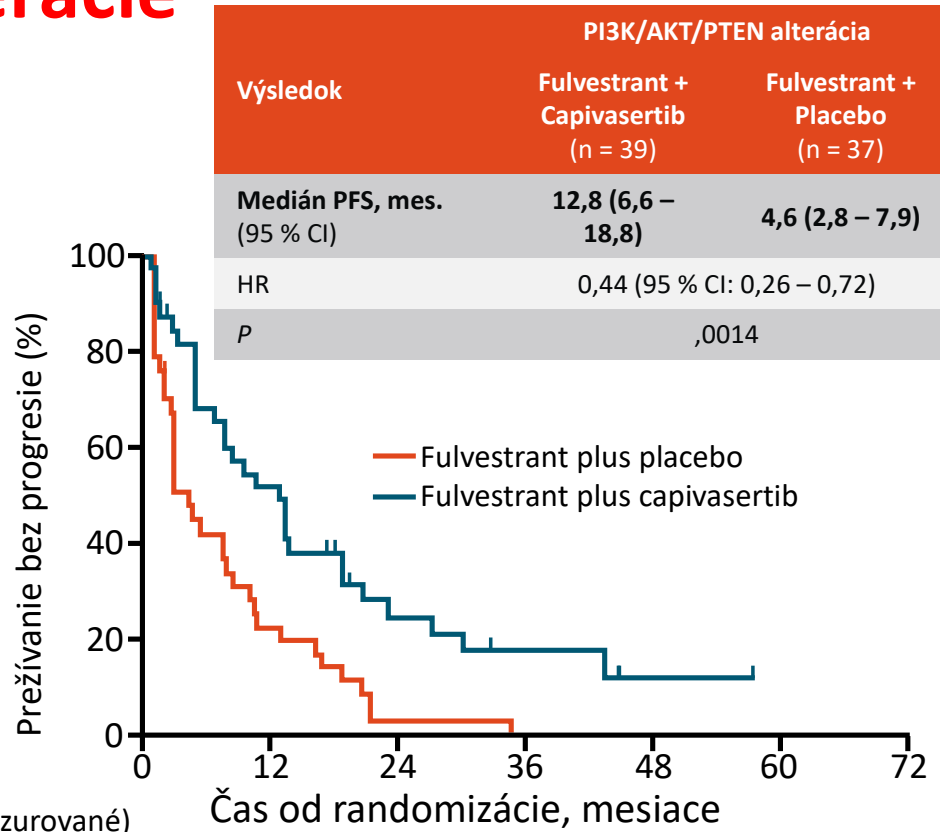
- Vopred špecifikovaná sekundárna analýza hodnotila pacientky podľa genómového profilu
 - Pacientky s alteráciou: aktivačná mutácia *PIK3CA*, mutácia *AKT1* E17K alebo zmeny *PTEN*
 - Pacientky bez alterácie: bez aktivačnej mutácie *PIK3CA*, bez mutácie *AKT1* E17K, žiadne zmeny *PTEN*
- Zo 140 pacientok sa testovanie NGS vykonalo na pôvodne odobratých vzorkách tkaniva a/alebo plazmy u 112 (80 %) pacientok
- U 28 (20 %) pacientok nebola k dispozícii žiadna ďalšia vzorka tkaniva alebo plazmy na NGS testovanie
 - Na zaradenie pacientok do podskupiny s alterovanou signálnou dráhou boli použité výsledky ddPCR sekvenovania, ak ≥ 90 % mutácií *PIK3CA/AKT1* bolo tiež pozitívnych pri NGS
 - Miera zhody medzi ddPCR a NGS: 97 %
- Rozšírené testovanie identifikovalo alteráciu signálnej dráhy pri 20/81 (25 %) nádoroch, ktoré boli pôvodne hodnotené ako karcinómy bez uvedenej alterácie

FAKTION: Základné charakteristiky pre podskupiny s alteráciou PI3K/AKT/mTOR s vs. bez alterácie

Charakteristika	Alterácia signálnej dráhy		Bez alterácie signálnej dráhy	
	Fulvestrant + Capiwasertib (n = 39)	Fulvestrant + Placebo (n = 37)	Fulvestrant + Capiwasertib (n = 30)	Fulvestrant + Placebo (n = 34)
Medián veku, roky (IQR)	60 (55 – 69)	62 (56 – 68)	62 (57 – 68)	60 (52 – 67)
ECOG PS, n (%)				
▪ 0	25 (64)	25 (68)	17 (57)	24 (71)
▪ 1	14 (36)	9 (24)	11 (37)	8 (24)
▪ 2	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)
Histologický podtyp, n (%)				
▪ Invazívny ductálny karcinóm	33 (85)	31 (84)	24 (80)	27 (79)
▪ Invazívny lobulárny karcinóm	2 (5)	5 (14)	2 (7)	7 (21)
▪ Zmiešaný	3 (8)	0	2 (7)	0
Štádium IV ochorenia, n (%)	38 (97)	35 (95)	30 (100)	33 (97)
Viscerálne postihnutie, n (%)	30 (77)	24 (65)	19 (63)	23 (68)
Predošlá adjuvantná ET, n (%)				
▪ 0 línii	6 (15)	2 (5)	3 (10)	4 (12)
▪ 1 línia	22 (56)	26 (70)	17 (57)	19 (56)
▪ ≥ 2 línie	11 (28)	9 (24)	9 (30)	11 (32)
Predošlá adjuvantná chemoterapia, n (%)	20 (51)	21 (57)	16 (53)	21 (62)

Howell. Lancet Oncol. 2022;[online].

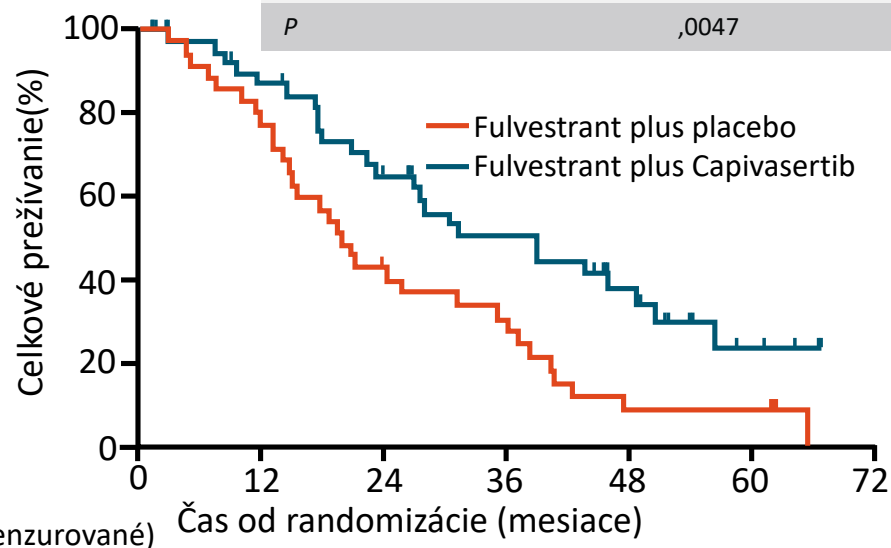
FAKTION: PFS v skupine s alteráciou PI3K/AKT/mTOR s vs. bez alterácie



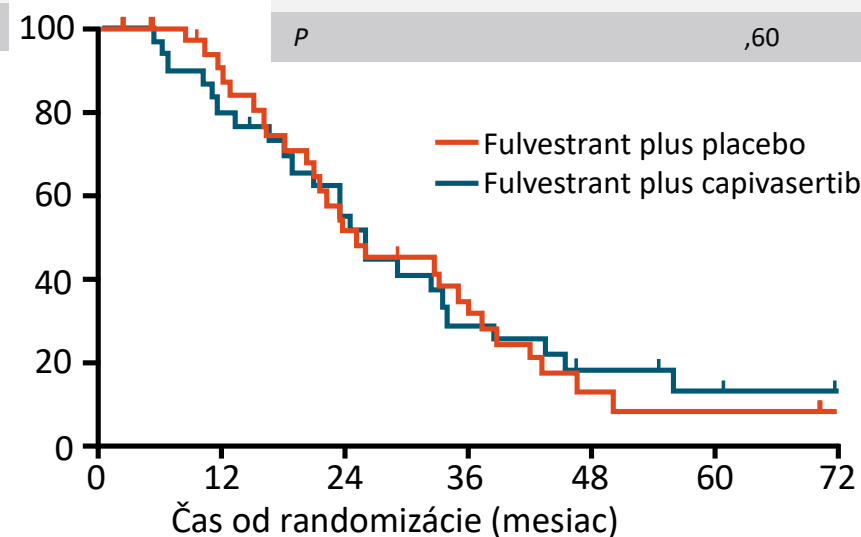
Fulvestrant plus placebo	37(1)	8(1)	1(1)	0(1)	0(1)	0(1)	0(1)	34(5)	6(5)	1(5)	1(6)	0(6)	0(6)	0(6)
Fulvestrant plus Capivasertib	39(2)	19(5)	7(7)	3(8)	1(9)	0(9)	0(9)	30(4)	10(5)	4(6)	1(6)	1(6)	0(6)	0(6)

FAKTION: OS v skupine s alteráciou PI3K/AKT/mTOR s vs. bez alterácie

Výsledok	PI3K/AKT/PTEN alterácia	
	Fulvestrant + Capiasertib (n = 39)	Fulvestrant + Placebo (n = 37)
Medián OS, mes. (95 % CI)	38,9 (23,3 – 50,7)	20 (14,8 – 31,4)
HR	0,46 (95 % CI: 0,27 – 0,79)	
P	,0047	



Výsledok	Bez alterácie PI3K/AKT/PTEN	
	Fulvestrant + Capiasertib (n = 30)	Fulvestrant + Placebo (n = 34)
Medián OS, mes. (95 % CI)	26 (18,4 – 33,8)	25,2 (20,3 – 36,2)
HR	0,86 (95 % CI: 0,49 – 1,52)	
P	,60	



Fulvestrant plus placebo	37(2)	27(3)	14(3)	10(3)	3(3)	3(5)	0(5)	34(3)	28(3)	16(3)	11(5)	3(5)	2(6)	1(7)
Fulvestrant plus capivasertib	39(1)	33(3)	23(4)	17(7)	10(11)	3(14)	0(14)	30(0)	24(1)	16(2)	8(2)	5(3)	3(5)	1(6)

FAKTION: Závery

- U postmenopauzálnych pacientok s pokročilým HR+/HER2- karcinómom prsníka kombinácia Fulvestrant + Capivasertib zlepšila OS v porovnaní s Fulvestrantom ako monoterapiou
 - Medián OS: 29,3 verzus 23,4 mesiaca (HR: 0,66; 95 % CI: 0,45 – 0,97; $P = ,035$)
- Benefit PFS a OS spojený s Capivasertibom bol pozorovaný predovšetkým u pacientok s pokročilým karcinómom prsníka s alteráciou dráhy PI3K/AKT/PTEN
 - Medián PFS: 12,8 vs. 4,6 mesiaca (prispôsobené HR: 0,44; 95 % CI: 0,26 – 0,72; $P = ,0014$)
 - Medián OS: 39,8 vs. 20 mesiacov (prispôsobené HR: 0,46; 95 % CI: 0,27 – 0,79; $P = ,0047$)
- Investigátori dospeli k záveru, že je potrebný ďalší výskum Capivasertibu vrátane hodnotenia sledovania u pacientok predtým liečených inhibítormi CDK4/6
- Prebiehajúca štúdia fázy III CAPItello-291 hodnotí liečbu Capivasertib + Fulvestrant pri HR+/HER2- metastatickom karcinóme prsníka po recidíve alebo progresii pri alebo po liečbe inhibítorom aromatáz (NCT04305496)

Štúdia MAINTAIN

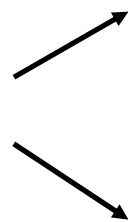
- ET + inhibítory CDK4/6 je preferovanou liečbou pre HR+/HER2- recidivujúci, neresekovateľný alebo metastatický karcinóm prsníka¹
- Ukázalo sa, že Ribociclib + endokrinná terapia predlžuje PFS a OS pri HR+/HER2- pokročilom karcinóme prsníka vo viacerých fázach III štúdií²⁻⁴
- Údaje z observácií naznačujú, že u niektorých pacientok s HR+ metastatickým karcinómom prsníka, predtým predliečených inhibítormi CDK4/6, klinický benefit pri ich opätovnom nasadení pretrváva⁵
- Štúdia MAINTAIN hodnotila možnosť pokračovania liečby Ribociclibom a zmenu endokrinnéj liečby u pacientok s neresekovateľným alebo metastatickým HR+/HER2- karcinómom prsníka⁶

1. NCCN. Clinical guidelines in oncology: breast cancer. v.3.2022. nccn.org. 2. Slamon. Ann Oncol. 2021;32:1015. 3. Hortobagyi. Ann Oncol. 2018;29:1541. 4. Lu. Clin Cancer Res. 2022;28:851. 5. Wander. J Natl Compr Canc Netw. 2021;1. 6. Kalinsky. ASCO 2022. Abstr LBA1004.

MAINTAIN: Dizajn štúdie

- Multicentrická, randomizovaná, placebom-kontrolovaná štúdia fázy II

Dospelé pacientky s HR a/alebo PR $\geq 1\%$; HER2-mBC a progresiou na endokrinnú terapiu a CDK4/6i; ≤ 1 CHT línia pre mBC; ECOG PS 0 alebo 1; po menopauze (alebo pred menopauzou s GnRH agonistom); stabilizované MTS mozgu povolené
(n = 120)



Ribociclib 600 mg denne 3 týždne, 1 týždeň bez liečby + switch endokrinné terapie*
(n = 60)

Placebo + switch endokrinné terapie*
(n = 59)

* Pacientky s progresiou na IA pre mBC a bez predchádzajúcej liečby fulvestrantom dostávali fulvestrant
Po úprave protokolu pacientky, u ktorých došlo k progresii pri predchádzajúcom fulvestrante, dostávali exemestan

- **Primárny cieľ:** PFS (hodnotené miestne per RECIST v 1.1)
- **Hlavné sekundárne ciele:** ORR, CBR, bezpečnosť, odpoveď nádoru

MAINTAIN: Základné charakteristiky

Charakteristika	Ribociclib (n = 60)	Placebo (n = 59)
Pacienti, n (%)	60 (100)	58 (99)
Medián veku, rok (IQR)	55 (48 – 67)	59 (52 – 65)
Rasa/etnicita, n (%)		
▪ Biela	46 (77)	42 (71)
▪ Čierna	5 (8)	8 (14)
▪ Ázijská	5 (8)	2 (3)
▪ Iné	4 (7)	7 (12)
ECOG PS, n (%)		
▪ 0	40 (67)	38 (64)
▪ 1	20 (33)	21 (36)
Metastázy novo diagnostikované pri diagnóze,* n (%)	21 (35)	32 (54)
Viscerálne metastázy, n (%)	36 (60)	35 (59)
Len MTS skeletu, n (%)	13 (22)	9 (15)
≥ 2 predošlé ET pre mBC, n (%)	11 (18)	11 (19)
CHT pre mBC, n (%)	4 (7)	7 (12)

Charakteristika	Ribociclib (n = 60)	Placebo (n = 59)
Predošlé CDK4/6i, n (%)		
▪ Palbociclib	52 (87)	51 (88)
▪ Ribociclib	6 (10)	8 (14)
▪ Abemaciclib	2 (3)	0 (0)
Medián trvania liečby CDK4/6i, mesiace (IQR)	15,5 (12 – 21)	17 (11 – 23,5)
Predošlý CDK4/6i trvanie, n (%)		
▪ ≤ 12 mesiacov	18 (30)	21 (36)
▪ > 12 mesiacov	42 (70)	38 (64)
Predošlé CDK4/6i pri metastatickej chorobe, n (%)	60 (100)	59 (100)
Následná terapia po progresii na CDK4/6i, n (%)	1 (2)	6 (10)

*P = .035.

MAINTAIN: PFS

Ribo + ET
(n = 60)

Placebo + ET
(n = 59)

mPFS, mesiace (95 % CI)

5,29 (3,02 – 8,12)

2,76 (1,66 – 3,25)

HR (95 % CI)

0,57 (0,39 – 0,95); P = ,006

6-mesačný PFS, % (95 % CI)

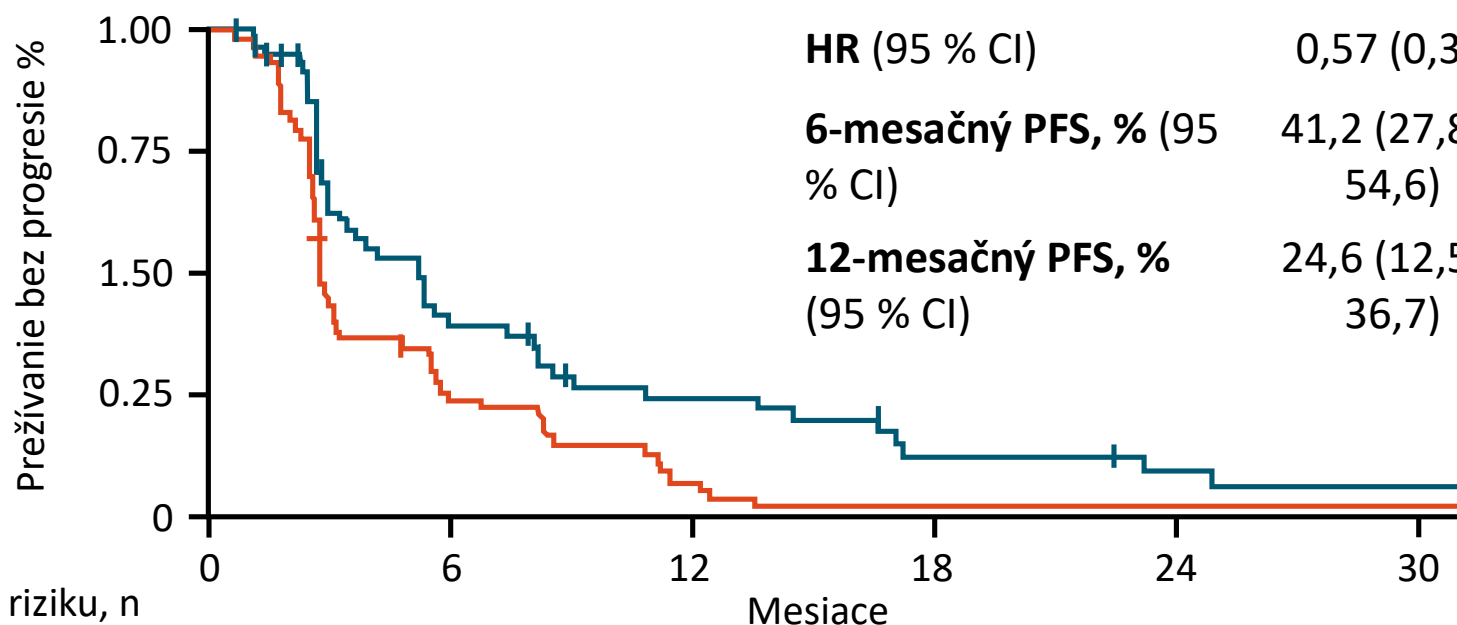
41,2 (27,8 – 54,6)

23,9 (12,8 – 35)

12-mesačný PFS, % (95 % CI)

24,6 (12,5 – 36,7)

7,4 (0,4 – 14,3)



Pac. v riziku, n

Placebo

59

13

4

1

1

1

Ribociclib

60

21

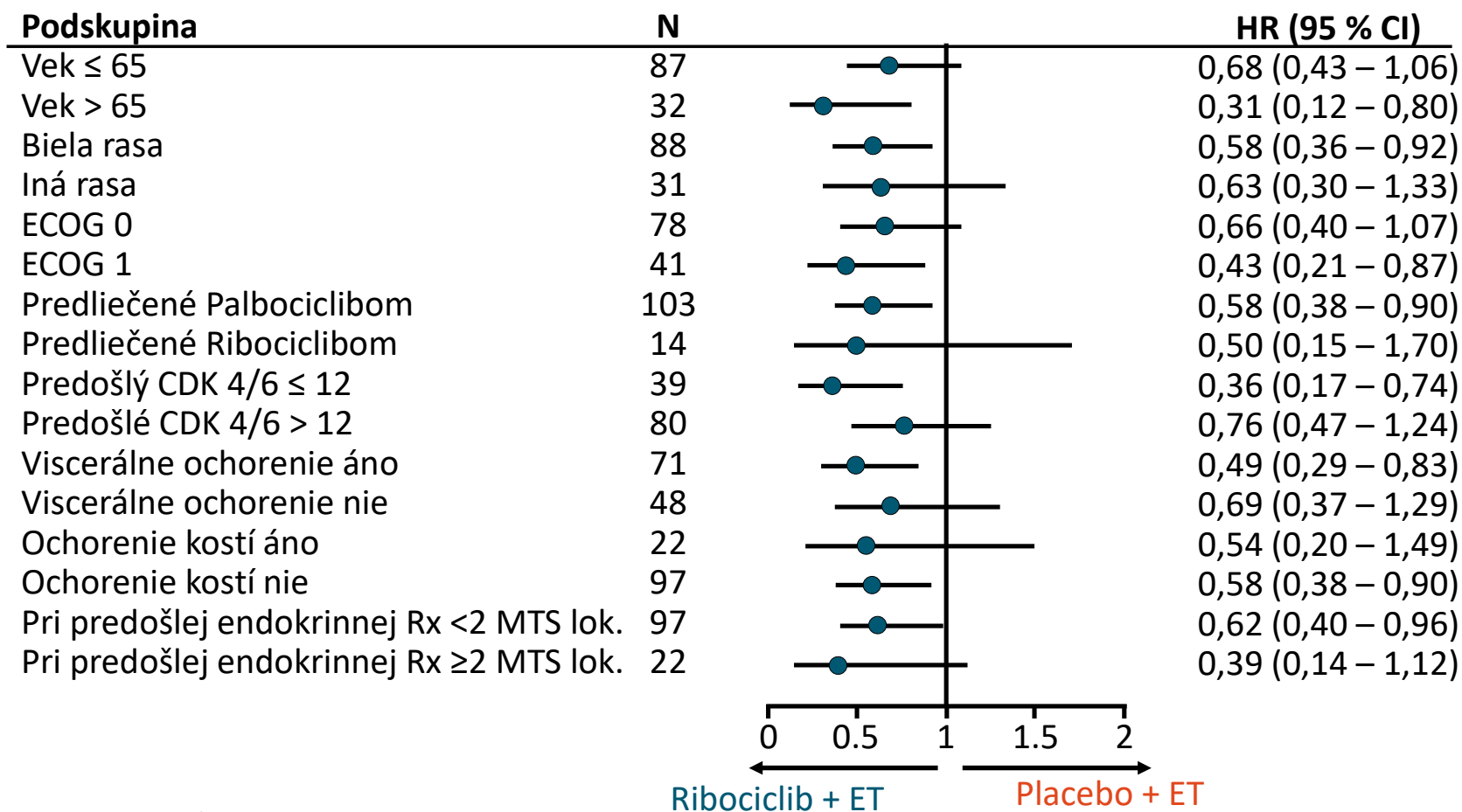
11

5

3

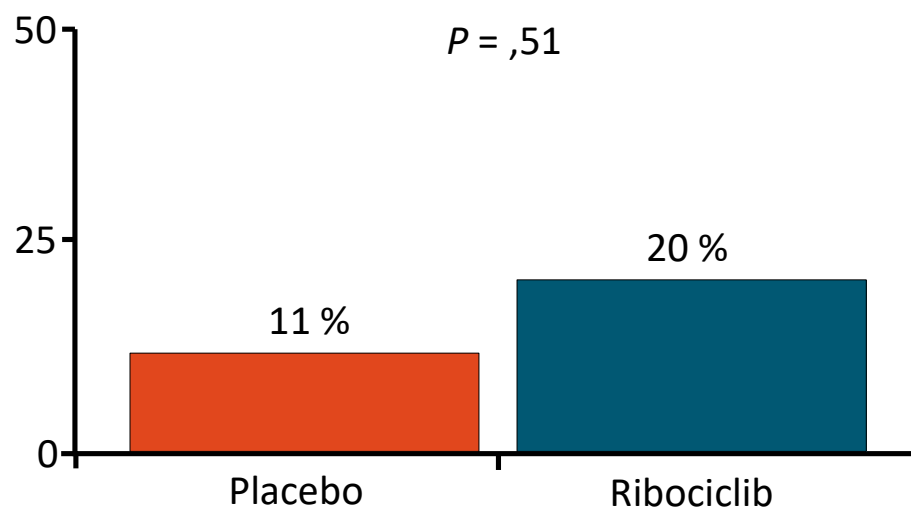
2

MAINTAIN: PFS podľa podskupín

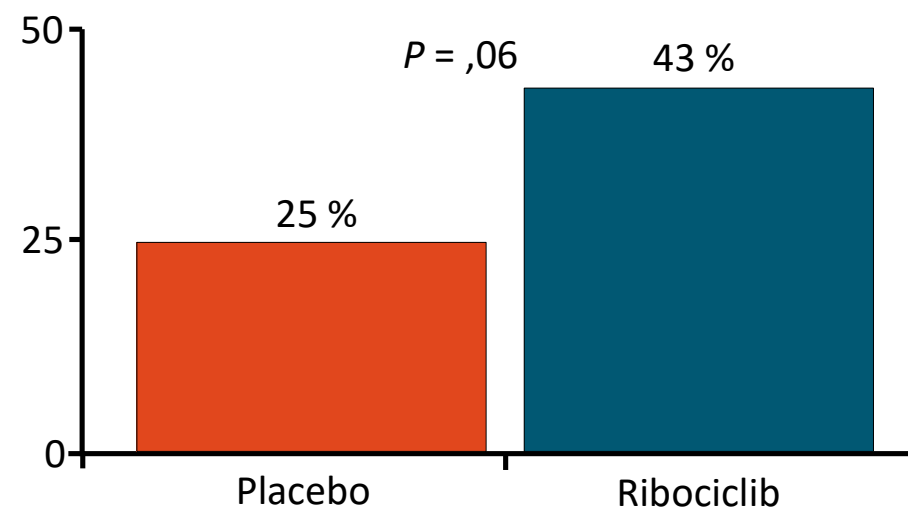


MAINTAIN: Výsledky

Liečebná odpoveď (n = 70)



Miera klinického benefitu (n = 105)



Charakteristika	Placebo (n = 35)	Ribociclib (n = 35)
CR, n (%)	0 (0)	2 (6)
PR, n (%)	4 (11)	5 (14)
Medián DoR, mes (IQR)	14,8 (6,7 – 21,3)	18,8 (11,4 – 50,2)

Charakteristika	Placebo (n = 57)	Ribociclib (n = 49)
CR/PR/SD ≥ 24 týždeň, n (%)	14 (25)	21 (43)

MAINTAIN: Toxicita liečby

Toxicita liečby, n (%)	Ribociclib (n = 60)			Placebo (n = 59)		
	Všetky stupne	Stupeň 3	Stupeň 4	Všetky stupne	Stupeň 3	Stupeň 4
Hematologické						
▪ Neutropénia	43 (72)	23 (38)	1 (2)	9 (15)	0 (0)	1 (2)
▪ Anémia	14 (23)	1 (2)	0 (0)	13 (22)	1 (2)	0 (0)
▪ Trombocytopenia	15 (25)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	0 (0)	0 (0)
Nehematologické						
▪ ALT zvýšené	10 (17)	0 (0)	0 (0)	12 (20)	1 (2)	0 (0)
▪ AST zvýšené	15 (25)	1 (2)	0 (0)	17 (29)	4 (7)	0 (0)
▪ Zvracanie	9 (15)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	0 (0)	0 (0)
▪ Únava	20 (33)	1 (2)	0 (0)	19 (32)	0 (0)	0 (0)
▪ Bolesti hlavy	5 (8)	0 (0)	0 (0)	6 (10)	0 (0)	0 (0)
▪ Hnačka	9 (15)	0 (0)	0 (0)	6 (10)	0 (0)	0 (0)
▪ Pneumonitída	2 (3)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
▪ Infekcia	6 (10)	3 (5)	0 (0)	3 (5)	0 (0)	0 (0)

- Úmrtia súvisiace s liečbou (n = 3)

- Ribociclib skupina: 1 sepsa, neutropénia a progresia ochorenia, 1 ochorenie zahŕňajúce pneumóniu bez horúčky, bez neutropénie;
- placebo: 1 s pneumóniou (bez horúčky, bez neutropénie)

MAINTAIN: Závery

- Ribociclib a zmena endokrinnej liečby zlepšili PFS v porovnaní s liečbou placebo + zmena endokrinnej liečby u pacientok s neresekovateľným alebo metastatickým karcinómom prsníka HR+/HER2-, ktoré progredovali na endokrinnej terapii s predchádzajúcim inhibítorom CDK4/6
 - Medián PFS: 5,29 verus 2,76 mesiaca (HR: 0,57; 95 % CI: 0,39 – 0,95; $P = ,006$)
- Zistené zlepšenie miery klinického benefitu pri podávaní Ribociclibu
 - 43 % verus 25 % ($P = ,06$)
- Investigátori dospeli k záveru, že Ribociclib + zmenená endokrinná terapia zlepšili výsledky po progresii na inhibítore CDK4/6 so zvládnuteľným profilom toxicity