

# Rola cyklin zależnych od kinaz w leczeniu hormonozależnego raka piersi

Tadeusz Pieńkowski  
Klinika Onkologii i Hematologii CMPK  
Klinika Onkologii i Hematologii CSKMSWiA  
2019



21.

ON THE TREATMENT  
OF  
INOPERABLE CASES OF CARCINOMA  
OF THE MAMMA.

*SUGGESTIONS FOR A NEW METHOD OF TREATMENT,  
WITH ILLUSTRATIVE CASES.*

BY  
GEORGE THOMAS BEATSON,  
B.A. (CANTAB), M.D. (EDINBURGH),  
SURGEON TO THE GLASGOW CANCER HOSPITAL; ASSISTANT SURGEON, GLASGOW  
WESTERN INFIRMARY; AND EXAMINER IN SURGERY TO THE  
UNIVERSITY OF EDINBURGH.



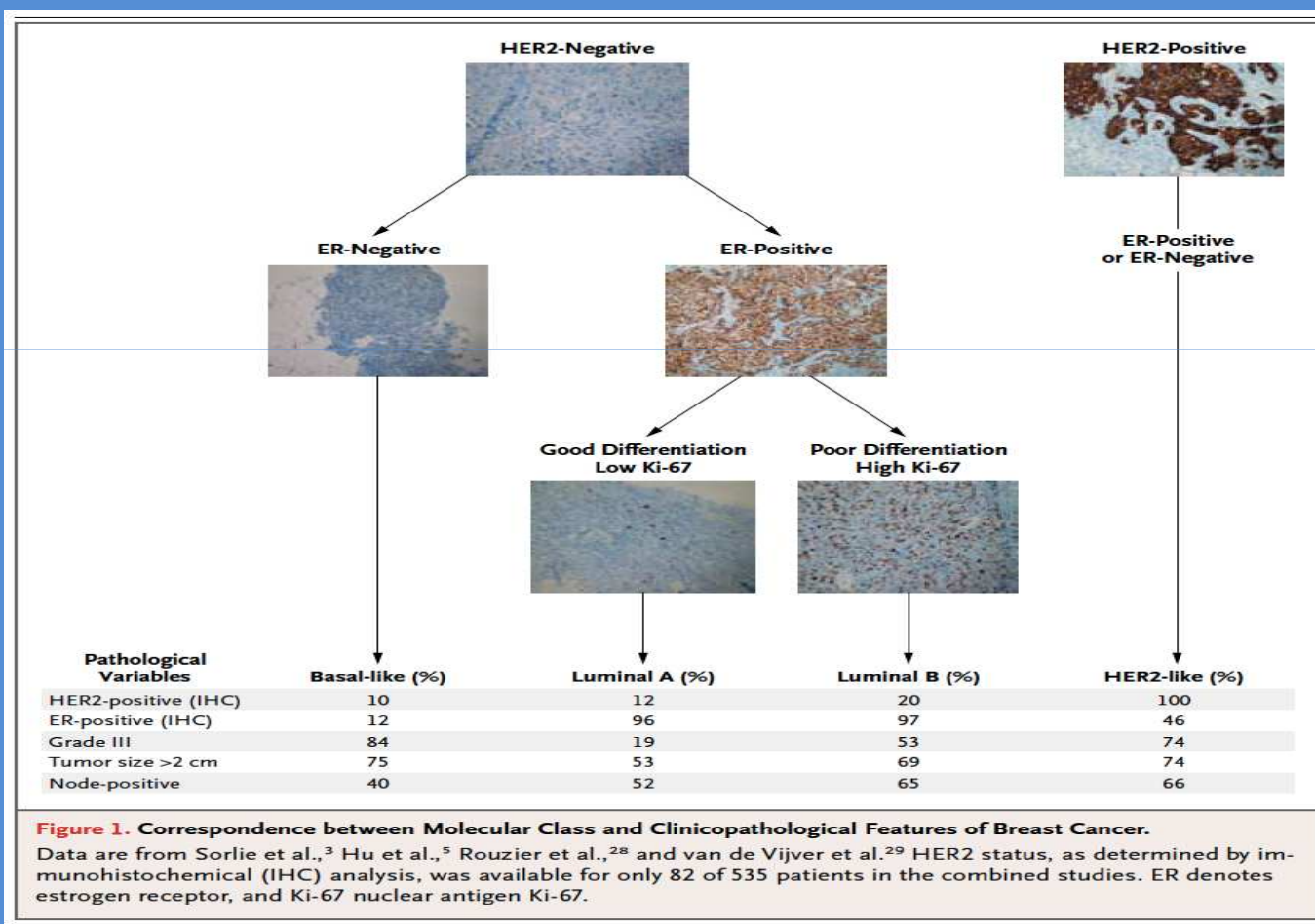
*(Read before the Edinburgh Medico-Chirurgical Society, 20th May, 1896.)*

GLASGOW:  
PRINTED BY ALEX. MACDOUGALL, 68 MITCHELL STREET.  
1896.

MOLECULAR ORIGINS OF CANCER

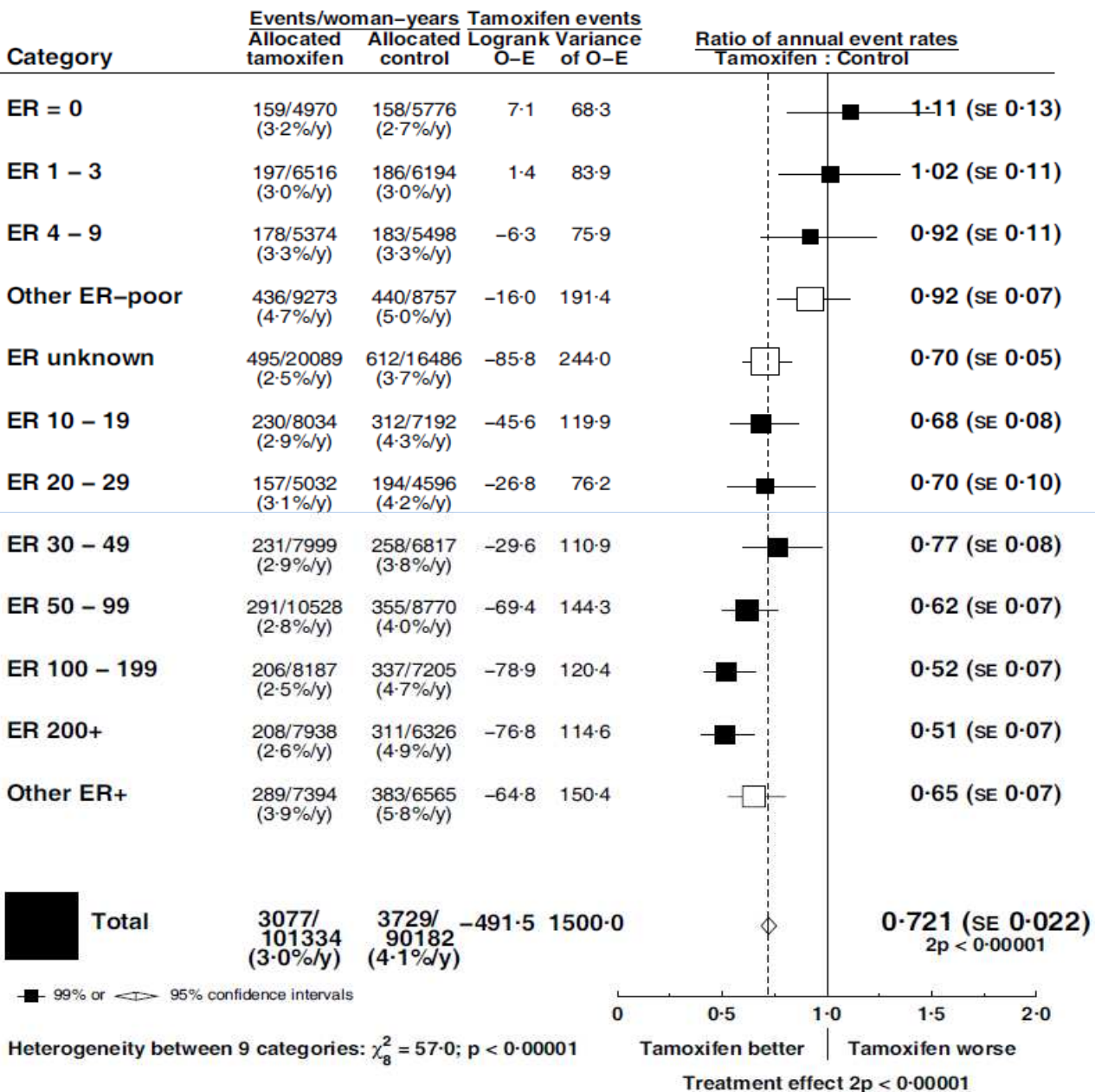
Gene-Expression Signatures  
in Breast Cancer

Christos Sotiriou, M.D., D.Phil., and Lajos Pusztai, M.D., D.Phil.



# 2010 EBCTCG Zawartość ER

## RECURRENCE in trials of tamoxifen for about 5 years versus the same management, but no tamoxifen



# Uogólniony rak piersi

## Hormonoterapia

- Dodatni wynik badania ER lub PgR
- Odpowiedź – do 60% ER(+) i PgR(+)
- Odpowiedź – ok 30% ER(+) lub PgR(+)
- Odpowiedź – do 10% ER(-) i PgR(-)
- Mediana przeżycia jest dłuższa gdy ER(+) i PgR (+) vs ER(+) lub PgR (+) 800 vs 600 dni
- Istotne znaczenie korzyści klinicznej
- Leczenie do progresji

# Wskazania do leczenia hormonalnego

- Leczenie hormonalne jest wskazane u wszystkich chorych na uogólnionego raka piersi który zawiera ER z wyjątkiem sytuacji zagrażających bezpośrednio życiu chorych, znacznych dolegliwości lub podejrzenia hormonooporności

# Hormonoterapia

- Leczenie do niewątpliwej progresji
- Leczenie sekwencyjne
- Duże znaczenie korzyści klinicznej
- Ocena wg kryteriów RECIST 1.1
- Pozorna progresja ( *tumor flare* )

Opisane przy przerzutach do układu kostnego i tkanek miękkich gwałtowne nasilenie dolegliwości, powiększenie zmian, czasami hiperkalcemia. Predykcyjny czynnik dobrej odpowiedzi klinicznej. Opisany po tamoksyfenu i toremifenu

# Hormonoterapia

- Predykcyjne znaczenie obecności i stopnia ekspresji ER i PgR
- Hormonoterapia – leczenie do progresji
- Nie zalecane kojarzenie z chemioterapią
- Znaczenie predykcyjne odpowiedzi na pierwsze leczenie hormonalne
- Kojarzenie z innymi lekami blokującymi przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych



# Hormonooporność

## Definicja ESMO

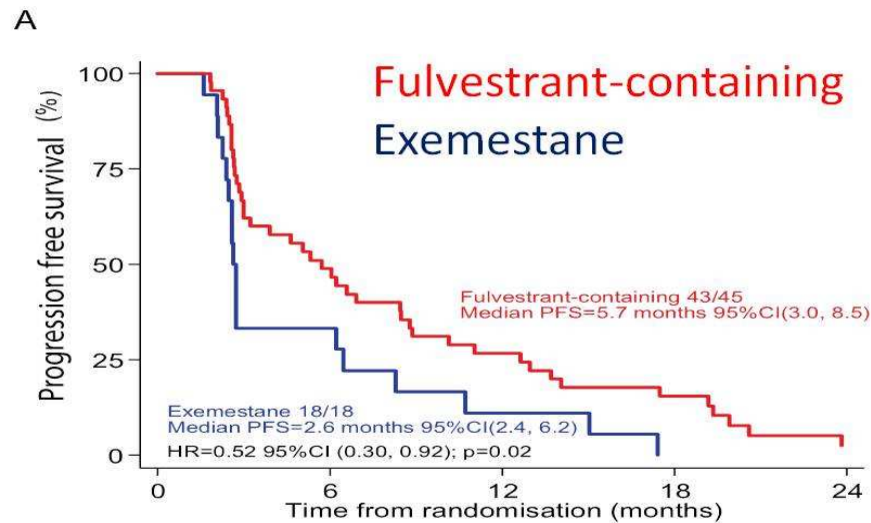
- Oporność pierwotna – nawrót w ciągu pierwszych dwóch lat uzupełniającej hormonoterapii lub ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia hormonoterapii pierwszego rzutu w leczeniu choroby uogólnionej
- Oporność nabyta – nawrót po dwóch pierwszych latach hormonoterapii a uzupełniającej lub nawrót po co najmniej 6 miesiącach leczenia hormonalnego pierwszego rzutu choroby uogólnionej
- Cardoso F. et al, Ann Oncol 2014; Hart et al, Nat. Rev. Clin. Oncol 2015; Clarke et al, Molecular and Cellular Endocrinology, 2015; Fedele e al, Crit Rev in Oncology/Hematology 2012; Giuliano M, et al, Breast 2011; Garcia-Becerra et al, Int J Mol Sci 2012; Jeselsohn R, Clin Cancer Res 2014; Robinson et al. Nat Genet 2013; Toy W, et al, Nat Genet 2013

# Oporność na hormonoterapie

- Utrata receptora ER
- Mutacja receptora
- Aktywacja genu ERS1
- Zaburzenia funkcjonowania ko-aktywatorów i ko-represorów
- Aktywacja szlaku PI3K/AKT/mTor
- Krzyżowe przekazywanie sygnałów przez pobudzenie receptorów EGFR, HER2, IGFR1
- Aktywacja promotorów cyklu komórkowego (MYC lub Cykliny D1)

# Progression free survival in SoFEA by *ESR1* mutation status

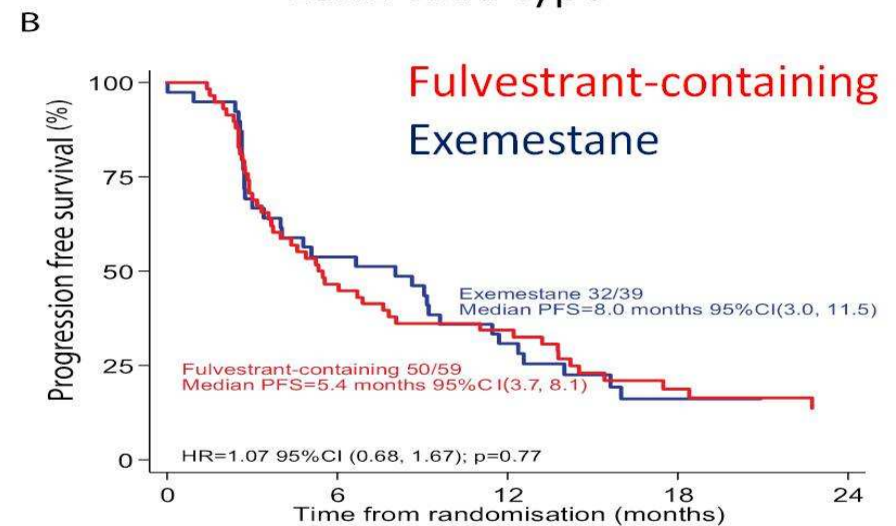
*ESR1* Mutant



Number at risk (events)		0	6	12	18	24			
Exemestane	18	(12)	6	(4)	2	(2)	0	(0)	0
Fulvestrant-containing	45	(23)	22	(10)	12	(5)	6	(5)	1

HR = 0.52 95% CI 0.30 – 0.92, p = 0.02

*ESR1* Wild type



Number at risk (events)		0	6	12	18	24			
Exemestane	39	(18)	21	(9)	12	(5)	5	(0)	3
Fulvestrant-containing	59	(31)	27	(7)	19	(8)	8	(2)	5

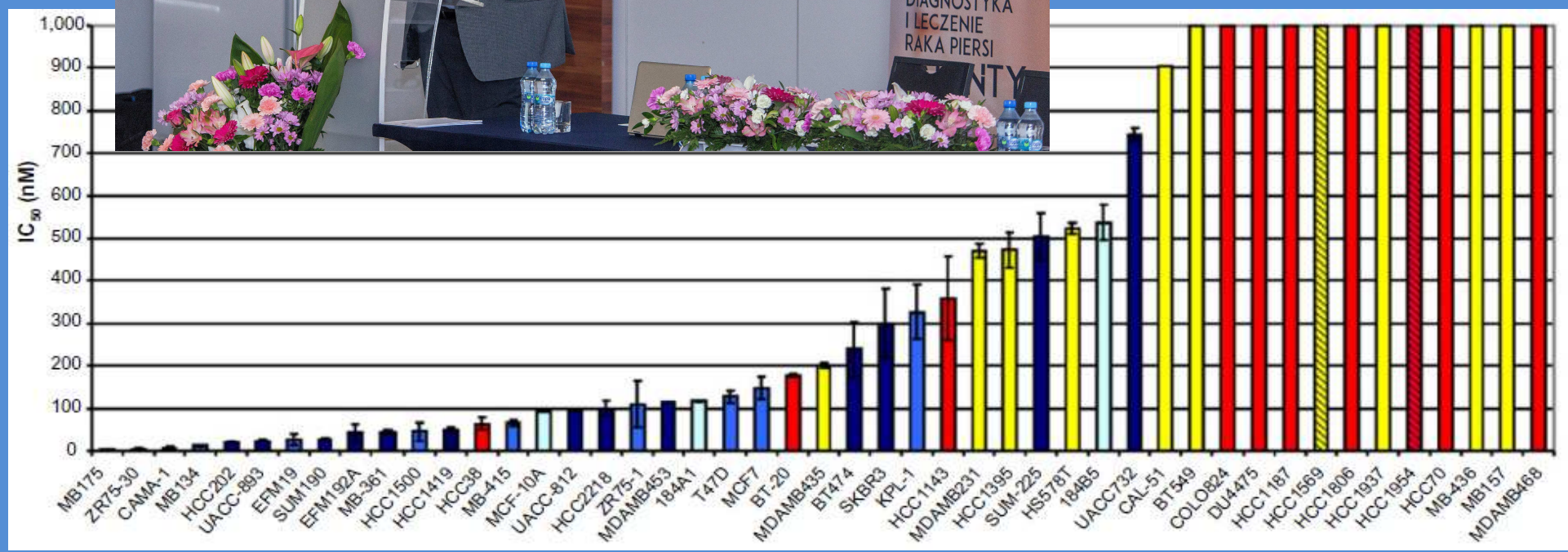
HR = 1.07 95% CI 0.68 – 1.67, p = 0.77

Interaction effect for treatment p = 0.07

Fribbens, O'Leary et al JCO 2016



Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. Breast Cancer Res. 2009



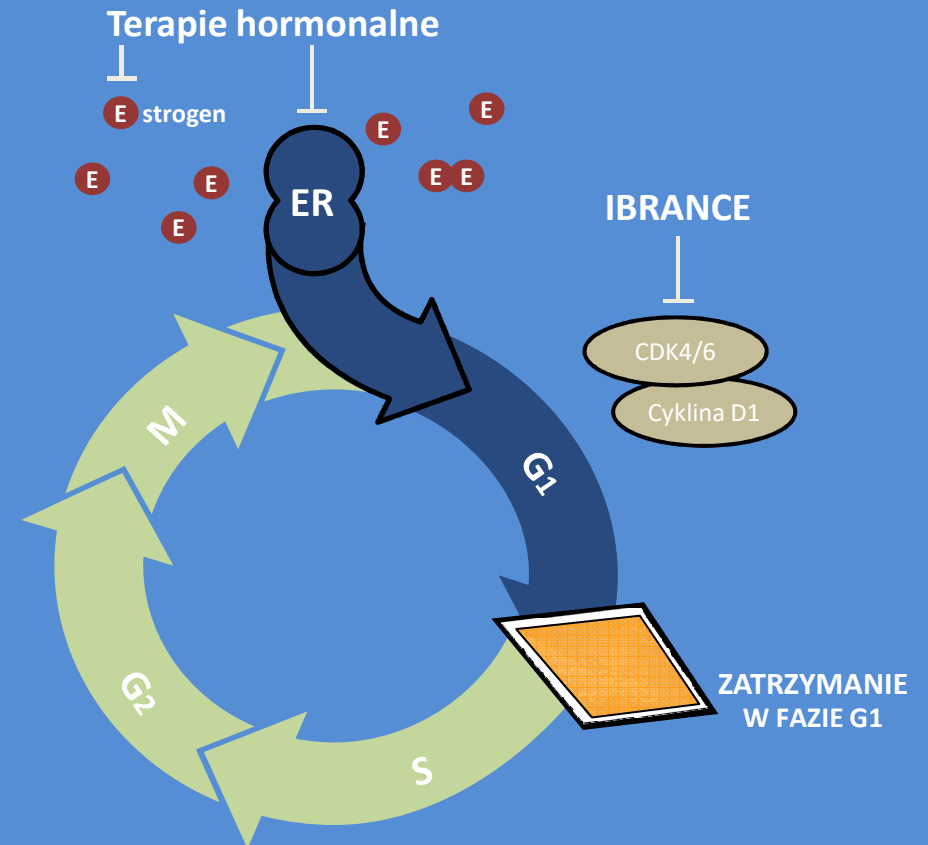
## Zależne od cyklin inhibitory kinazy 4/6

- Szlak przewodzi sygnały związane z ER powoduje wzrost proliferacji
- Palbocyklib in vitro – hamuje proliferację komórek raka piersi z ER zatrzymując przejście z fazy G1 do fazy S
- Skuteczne leczenie w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem



# Palbocyclib to pierwszy w swojej klasie inhibitor CDK4/6 działający synergistycznie z HT<sup>1-3</sup>

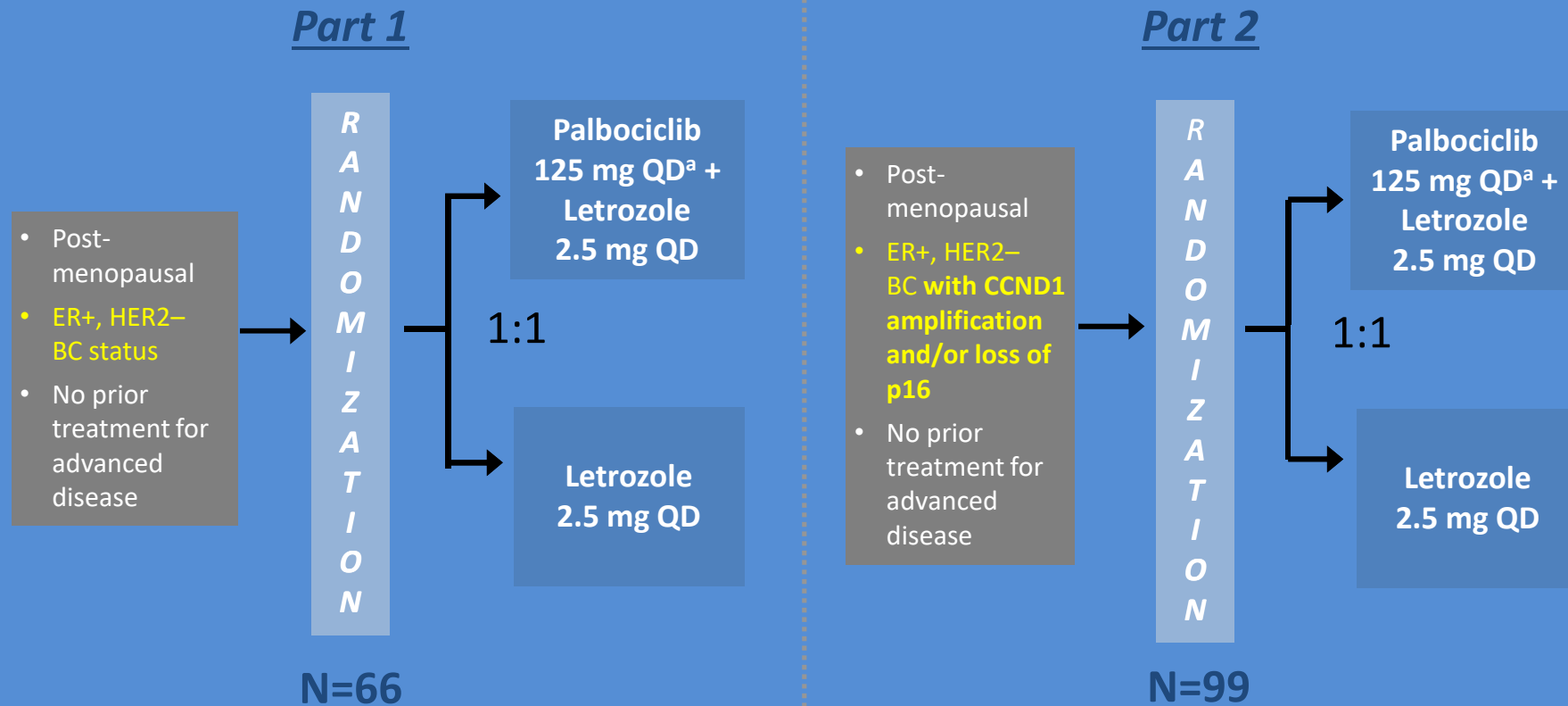
- W raku piersi ER+ obecność estrogenów powoduje nadmiernie aktywną sygnalizację prowadzoną przez białka w jądrze komórkowym<sup>4,5</sup>.
- Zwiększona aktywność białka CDK4/6, prowadzi do inicjacji przejścia z fazy G1 do fazy S, co może prowadzić w komórce do utraty kontroli nad proliferacją<sup>4,6</sup>.
- Skojarzenie palbocyclibu i HT skutkuje silniejszym i utrzymującym się zatrzymaniem cyklu komórkowego w porównaniu z samą HT<sup>2-3</sup>.
- Palbocyclib współdziała przeciwproliferacyjnie z HT na drodze synergistycznego hamowania elementów znajdujących się zarówno na wcześniejszych, jak i późniejszych etapach szlaku<sup>2-3</sup>.



CDK = kinaza cyklinozależna (ang. cyclin-dependent kinase); ER+ = dodatni pod względem receptora estrogenowego (ang. estrogen receptor); HT = terapia hormonalna

1. McCain J. P i T. 2015;40(8):511–520.
2. Rocca A i wsp. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(3):407-420.
3. Cadoo KA i wsp. Breast Cancer (Dove Med Press). 2014;6:123-133.
4. Prall OW i wsp. J Biol Chem. 1997;272:10882-10894.
5. Altucci L i wsp. Oncogene. 1996;12(11):2315-2324.
6. Weinberg RA. pRb and control of the cell cycle clock. The Biology of Cancer. Wyd. 2. Nowy Jork, NY: Garland Science; 2014.

# PALOMA-1: Phase 2 Study of ER+, HER2– Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer



## Key Eligibility Criteria

- Measurable disease (RECIST 1.0) or bone-only disease
- ECOG PS of 0 or 1
- Adequate blood counts and organ function
- No prior/current brain metastases

<sup>a</sup> Schedule is 3 weeks on and 1 week off

- About a third of pts received prior endocrine therapy and half received chemotherapy in adjuvant setting (12 month washout from endocrine therapy required)

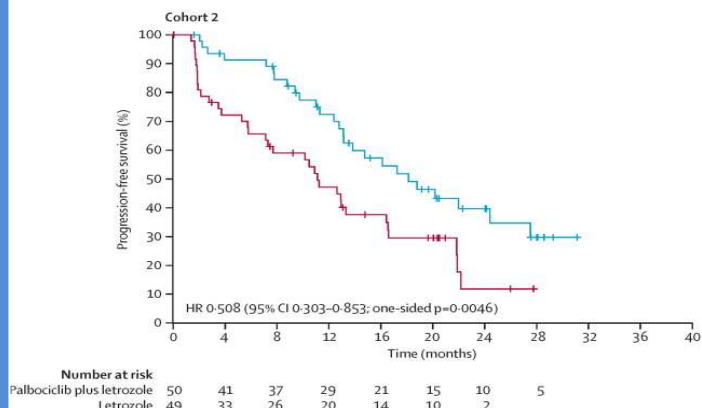
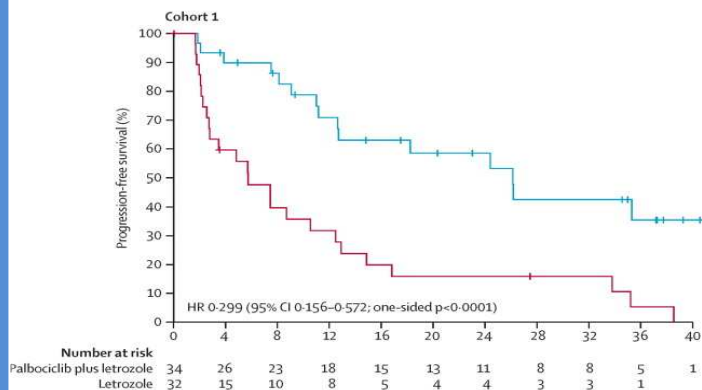
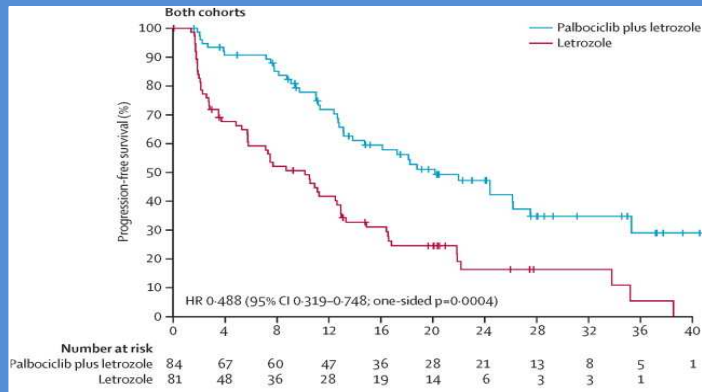
# PALOMA-1: Results

Dose: 125 mg PO QD x 21 days, every 28 days

Response rate: 36% vs 27%

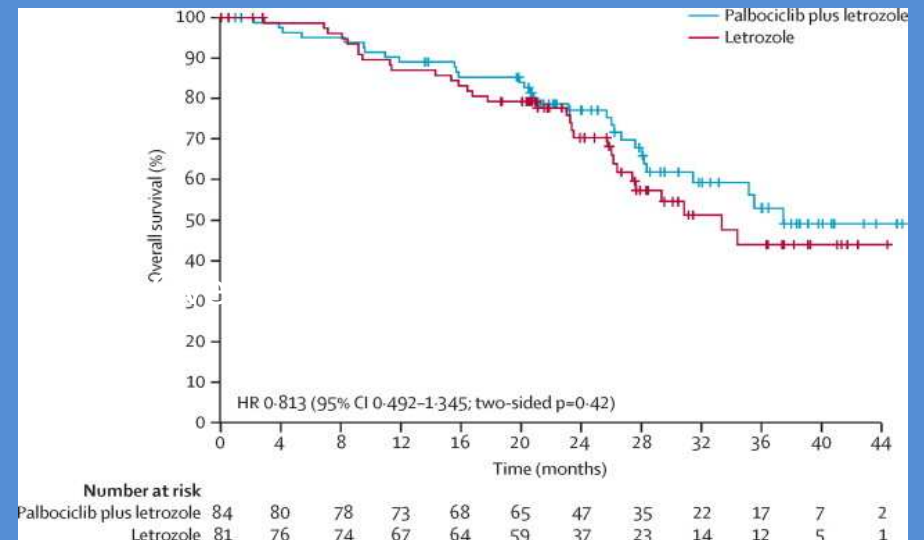
Median PFS: 20 vs 10 months (p = 0.0004)

Median OS: 37.5 vs 33 months (p = 0.42)



*Unselected  
(PFS 26 vs 6 mo)*

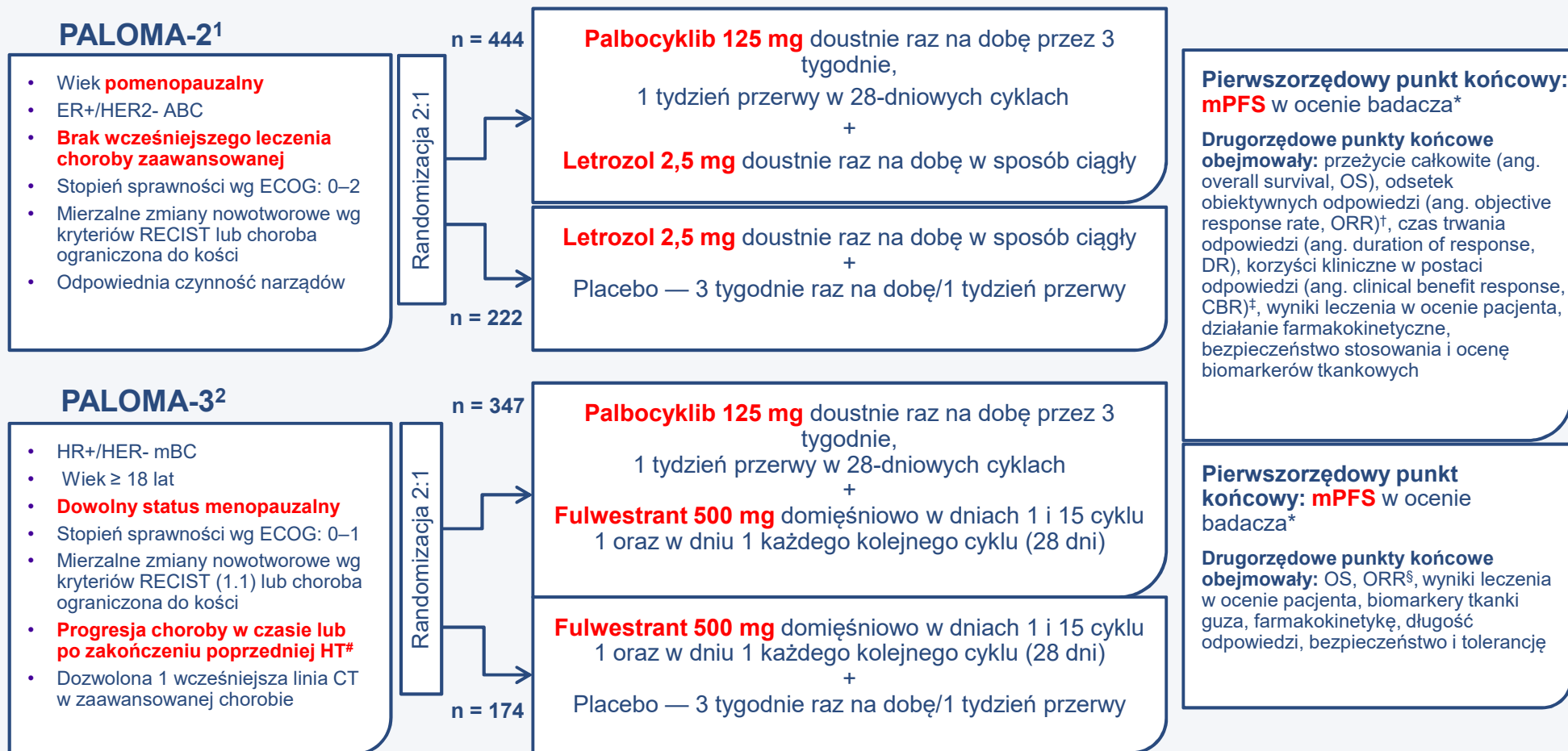
*Cyclin D amp  
and/or P16 loss  
(PFS 18 vs 11 mo)*



Finn RS, et al. Lancet Oncology. 2015



# Lek IBRANCE oceniano w dwóch badaniach klinicznych III fazy<sup>1,2</sup>



\*Ocena na podstawie kryteriów RECIST (1.1)<sup>1,2</sup>. <sup>†</sup>Definiowano jako potwierdzoną odpowiedź całkowitą (ang. complete response, CR) lub odpowiedź częściową (ang. partial response, PR)<sup>1</sup>. <sup>‡</sup>Definiowano jako potwierdzoną odpowiedź całkowitą, odpowiedź częściową lub stabilizację choroby przez ≥ 24 tygodnie<sup>1</sup>. <sup>#</sup>Definiowano jako progresję podczas lub w ciągu 1 miesiąca po zakończeniu wcześniej stosowanej ET w kontekście choroby przerzutowej lub progresję podczas ET adjuwantowej lub w ciągu 12 miesięcy od jej odstawienia. 21% pacjentek nie było wcześniej leczone z powodu choroby przerzutowej (w leczeniu 1. linii)<sup>2</sup>. <sup>§</sup>Definiowano jako potwierdzoną CR lub PR<sup>2</sup>.

C = chemioterapia; ECOG = Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej (ang. Eastern Cooperative Oncology Group); ER+/HER2- mBC = rak piersi z przerzutami dodatni pod względem receptora estrogenowego, ujemny pod względem receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer); HT = terapia hormonalna (ang. endocrine therapy); HR+/HER2- mBC = rak piersi z przerzutami dodatni pod względem receptora hormonalnego, ujemny pod względem receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer); mPFS = mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. median progression-free survival); PALOMA = trwające badania dotyczące stosowania palbociclibu w leczeniu raka piersi (ang. PALbociclib: Ongoing trials in the Management of breast cAncer); RECIST = kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

# W badaniach PALOMA-2 i 3 brała udział różnorodna grupa chorych na HR+/HER2- zaawansowanego raka piersi<sup>1,2</sup>

	<b>PALOMA-2 (badanie III fazy)<sup>1</sup></b> <b>100% leczonych 1. linii</b> IBRANCE + LET w por. z PLA + LET (N = 666)	<b>PALOMA-3 (badanie III fazy)<sup>2</sup></b> <b>21% leczonych w 1. linii</b> IBRANCE + FUL w por. z PLA + FUL (N = 521)
<b>Status menopauzalny</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• W wieku przed- i okołomenopauzalnym*</li> <li>• Wiek pomenopauzalny</li> </ul>	✓	✓ ✓
<b>Wrażliwość na HT</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wrażliwość na AI</li> <li>• Oporność na HT</li> </ul>	✓	✓
<b>Umiejscowienie zmian chorobowych</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zajęcie narządów trzewnych</li> <li>• Zajęcie narządów nietrzewnych</li> <li>- Kości</li> </ul>	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓

\*Kobiety w wieku przed-/okołomenopauzalnym włączone do badania PALOMA-3 otrzymywały agonistę LHRH, goserelinę, przez co najmniej 4 tygodnie przed badaniem oraz przez cały czas trwania badania<sup>2</sup>.

**AI** = inhibitor aromatazy (ang. aromatase inhibitor); **HT** = terapia hormonalna; **FUL** = fulwestrant; **HR+/HER2-** = rak piersi dodatni pod względem receptora hormonalnego, ujemny pod względem receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer); **LET** = letrozol; **PALOMA** = trwające badania dotyczące stosowania palbocyciklibu w leczeniu raka piersi (ang. PALbociclib: Ongoing trials in the Management of breast cAncer); **PLA** = placebo.

1. Finn R.S. i wsp. N. Engl. J. Med. 2016;375(20):1925-1936. 2. Cristofanilli M. i wsp. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439.

# Badanie III fazy PALOMA2

- Wiek **pomenopauzalny**
- ER+/HER2- ABC
- **Brak wcześniejszego leczenia choroby zaawansowanej**
- Stopień sprawności wg ECOG: 0–2
- Mierzalne zmiany nowotworowe wg kryteriów RECIST lub choroba ograniczona do kości
- Odpowiednia czynność narządów

Randomizacja 2:1

n = 444

**Palbocyklib 125 mg** doustnie raz na dobę przez 3 tygodnie,  
1 tydzień przerwy w 28-dniowych cyklach  
+  
**Letrozol 2,5 mg** doustnie raz na dobę w sposób ciągły

n = 222

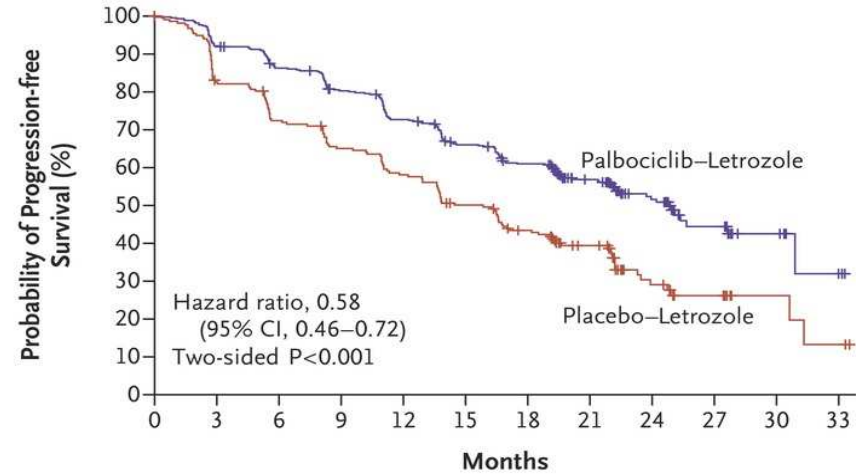
**Letrozol 2,5 mg** doustnie raz na dobę w sposób ciągły  
+  
Placebo — 3 tygodnie raz na dobę/1 tydzień przerwy

**Pierwszorzędowy punkt końcowy: mPFS**  
w ocenie badacza\*

**Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały:** przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR)<sup>†</sup>, czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DR), korzyści kliniczne w postaci odpowiedzi (ang. clinical benefit response, CBR)<sup>‡</sup>, wyniki leczenia w ocenie pacjenta, działanie farmakokinetyczne, bezpieczeństwo stosowania i ocenę biomarkerów tkankowych

# Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer

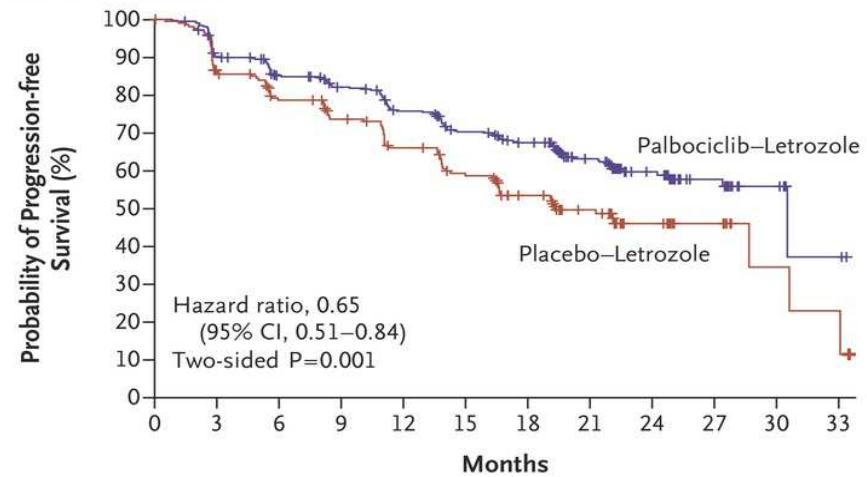
## A Investigator Assessment



### No. at Risk

Palbociclib-Letrozole	444	395	360	328	295	263	238	154	69	29	10	2
Placebo-Letrozole	222	171	148	131	116	98	81	54	22	12	4	2

## B Central Assessment

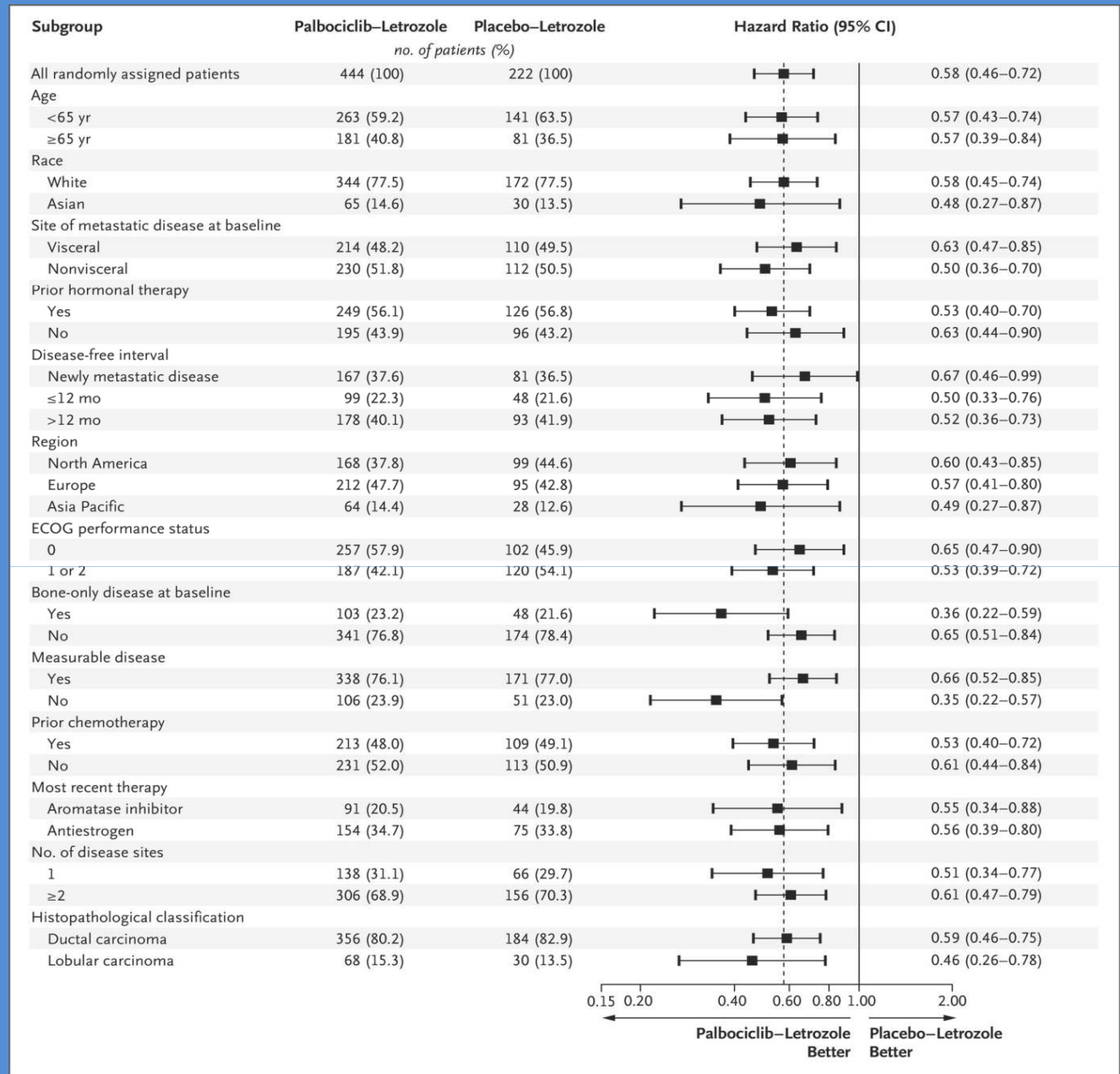


### No. at Risk

Palbociclib-Letrozole	444	384	344	319	281	252	228	149	68	31	9	2
Placebo-Letrozole	222	167	144	131	111	94	76	49	22	12	3	2

Finn R , Martin M, Rugo H  
N Engl J Med 2016

# Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer



# Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer

**Table 3. Best Overall Response in the Intention-to-Treat Population.**

Variable	Palbociclib– Letrozole (N = 444)	Placebo– Letrozole (N = 222)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
All randomly assigned patients — no.	444	222		
Rate of objective response — % (95% CI)*	42.1 (37.5–46.9)	34.7 (28.4–41.3)	1.40 (0.98–2.01)	0.06
Rate of clinical benefit response — % (95% CI)†	84.9 (81.2–88.1)	70.3 (63.8–76.2)	2.39 (1.58–3.59)	<0.001
Median duration of response — mo (95% CI)	22.5 (19.8–28.0)	16.8 (14.2–28.5)‡		
Patients with measurable disease — no.§	338	171		
Rate of objective response — % (95% CI)*	55.3 (49.9–60.7)	44.4 (36.9–52.2)	1.55 (1.05–2.28)	0.03
Rate of clinical benefit response — % (95% CI)†	84.3 (80.0–88.0)	70.8 (63.3–77.5)	2.23 (1.39–3.56)	<0.001
Median duration of response — mo (95% CI)	22.5 (19.8–28.0)	16.8 (15.4–28.5)		

\* Rate of objective response was defined as the percentage of patients who had a confirmed complete response or a partial response.

† Rate of clinical benefit response was defined as the percentage of patients who had a confirmed complete response, a partial response, or stable disease for 24 weeks or more.

‡ One patient with bone-only disease at baseline was included; all other patients had measurable disease at baseline.

§ Measurable disease was defined according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1.<sup>8</sup>



# Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer

**Table 2. Adverse Events from Any Cause That Occurred in at Least 10% of the Patients in Either Study Group in the AS-Treated Population.**

Adverse Event	Palbociclib–Letrozole (N = 444)			Placebo–Letrozole (N = 222) <sup>2</sup>		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4 <sup>†</sup>	Any Grade	Grade 3	Grade 4
	number of patients (percent)					
Any adverse event	439 (98.9)	276 (62.2)	60 (13.5)	212 (95.5)	49 (22.1)	5 (2.3)
Neutropenia <sup>‡</sup>	353 (79.5)	249 (56.1)	46 (10.4)	14 (6.3)	2 (0.9)	1 (0.5)
Leukopenia <sup>§</sup>	173 (39.0)	107 (24.1)	3 (0.7)	5 (2.3)	0	0
Fatigue	166 (37.4)	8 (1.8)	0	61 (27.5)	1 (0.5)	0
Nausea	156 (35.1)	1 (0.2)	0	58 (26.1)	4 (1.8)	0
Arthralgia	148 (33.3)	3 (0.7)	0	75 (33.8)	1 (0.5)	0
Alopecia <sup>¶</sup>	146 (32.9)	0	0	35 (15.8)	0	0
Diarrhea	116 (26.1)	6 (1.4)	0	43 (19.4)	3 (1.4)	0
Cough	111 (25.0)	0	0	42 (18.9)	0	0
Anemia <sup>  </sup>	107 (24.1)	23 (5.2)	1 (0.2)	20 (9.0)	4 (1.8)	0
Back pain	96 (21.6)	6 (1.4)	0	48 (21.6)	0	0
Headache	95 (21.4)	1 (0.2)	0	58 (26.1)	4 (1.8)	0
Hot flush	93 (20.9)	0	0	68 (30.6)	0	0
Constipation	86 (19.4)	2 (0.5)	0	34 (15.3)	1 (0.5)	0
Rash <sup>**</sup>	79 (17.8)	4 (0.9)	0	26 (11.7)	1 (0.5)	0
Asthenia	75 (16.9)	10 (2.3)	0	26 (11.7)	0	0
Thrombocytopenia <sup>††</sup>	69 (15.5)	6 (1.4)	1 (0.2)	3 (1.4)	0	0
Vomiting	69 (15.5)	2 (0.5)	0	37 (16.7)	3 (1.4)	0
Pain in extremity	68 (15.3)	1 (0.2)	0	39 (17.6)	3 (1.4)	0
Stomatitis	68 (15.3)	1 (0.2)	0	13 (5.9)	0	0
Decreased appetite	66 (14.9)	3 (0.7)	0	20 (9.0)	0	0
Dyspnea	66 (14.9)	5 (1.1)	0	30 (13.5)	3 (1.4)	0
Insomnia	66 (14.9)	0	0	26 (11.7)	0	0
Dizziness	63 (14.2)	2 (0.5)	0	33 (14.9)	0	0
Nasopharyngitis	62 (14.0)	0	0	22 (9.9)	0	0
Upper respiratory tract infection	59 (13.3)	0	0	25 (11.3)	0	0
Dry skin	55 (12.4)	0	0	13 (5.9)	0	0
Pyrexia	55 (12.4)	0	0	19 (8.6)	0	0
Myalgia	53 (11.9)	0	0	20 (9.0)	0	0
Urinary tract infection	53 (11.9)	5 (1.1)	0	17 (7.7)	0	0
Abdominal pain	50 (11.3)	4 (0.9)	0	12 (5.4)	0	0
Peripheral edema	50 (11.3)	0	0	14 (6.3)	0	0
Dysgeusia	45 (10.1)	0	0	11 (5.0)	0	0
Dyspepsia	41 (9.2)	0	0	27 (12.2)	1 (0.5)	0
Anxiety	36 (8.1)	0	0	25 (11.3)	0	0

\* One death secondary to lower respiratory tract infection and pulmonary embolism occurred in the placebo–letrozole group and was believed to be treatment related.

<sup>†</sup> Grade 4 events that were reported in the palbociclib–letrozole group but not shown in the table were increased alanine aminotransferase level, increased blood creatinine level, febrile neutropenia, pulmonary embolism, acute kidney injury, hyperuricemia, acute pancreatitis, pathologic fracture, pericardial effusion, sepsis, increased amylase level, aortic valve stenosis, pulmonary edema, staphylococcal bacteremia, thrombotic cerebral infarction, urosepsis, and increased lipase level; these grade 4 events were reported in one patient each, except for increased lipase level, which was reported in two patients.

<sup>‡</sup> Neutropenia was categorized according to the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) preferred terms neutropenia and neutrophil count decreased. Febrile neutropenia was reported in 1.8% of patients in the palbociclib–letrozole group and in no patients in the placebo–letrozole group.

<sup>§</sup> Leukopenia was categorized according to the MedDRA preferred terms leukopenia and white blood cell count decreased.

<sup>¶</sup> In the palbociclib–letrozole group, 30.2% of the patients had grade 1 alopecia and 2.7% had grade 2. In the placebo–letrozole group, 14.9% of patients had grade 1 alopecia and 0.9% had grade 2.

<sup>||</sup> Anemia was categorized according to the MedDRA preferred terms anemia, hematocrit decreased, and hemoglobin decreased.

<sup>\*\*</sup> Rash was categorized according to the MedDRA preferred terms dermatitis, dermatitis acneiform, rash, rash erythematous, rash maculopapular, rash papular, rash pruritic, and toxic skin eruption.

<sup>††</sup> Thrombocytopenia was categorized according to the MedDRA preferred terms platelet count decreased and thrombocytopenia.

# Badanie Paloma -2

## Wybrane toksyczności

Adverse Event	Palbociclib-Letrozole (N=444)			Placebo-Letrozole (N=222)*		
	Any Grade	Grade 3	Grade 4†	Any Grade	Grade 3	Grade 4
	<i>number of patients (percent)</i>					
Any adverse event	439 (98.9)	276 (62.2)	60 (13.5)	212 (95.5)	49 (22.1)	5 (2.3)
Neutropenia‡	353 (79.5)	249 (56.1)	46 (10.4)	14 (6.3)	2 (0.9)	1 (0.5)
Leukopenia§	173 (39.0)	107 (24.1)	3 (0.7)	5 (2.3)	0	0
Fatigue	166 (37.4)	8 (1.8)	0	61 (27.5)	1 (0.5)	0
Nausea	156 (35.1)	1 (0.2)	0	58 (26.1)	4 (1.8)	0
Arthralgia	148 (33.3)	3 (0.7)	0	75 (33.8)	1 (0.5)	0
Alopecia¶	146 (32.9)	0	0	35 (15.8)	0	0
Diarrhea	116 (26.1)	6 (1.4)	0	43 (19.4)	3 (1.4)	0
Cough	111 (25.0)	0	0	42 (18.9)	0	0
Anemia	107 (24.1)	23 (5.2)	1 (0.2)	20 (9.0)	4 (1.8)	0
Back pain	96 (21.6)	6 (1.4)	0	48 (21.6)	0	0
Headache	95 (21.4)	1 (0.2)	0	58 (26.1)	4 (1.8)	0
Hot flush	93 (20.9)	0	0	68 (30.6)	0	0
Constipation	86 (19.4)	2 (0.5)	0	34 (15.3)	1 (0.5)	0
Rash**	79 (17.8)	4 (0.9)	0	26 (11.7)	1 (0.5)	0
Asthenia	75 (16.9)	10 (2.3)	0	26 (11.7)	0	0



# Badanie III fazy PALOMA3

- HR+/HER- mBC
- Wiek  $\geq 18$  lat
- **Dowolny status menopauzalny**
- Stopień sprawności wg ECOG: 0–1
- Mierzalne zmiany nowotworowe wg kryteriów RECIST (1.1) lub choroba ograniczona do kości
- **Progresja choroby w czasie lub po zakończeniu poprzedniej HT#**
- Dozwolona 1 wcześniejsza linia CT w zaawansowanej chorobie

**Pierwszorzędowy punkt końcowy: mPFS** w ocenie badacza\*

**Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały:** OS, ORR<sup>§</sup>, wyniki leczenia w ocenie pacjenta, biomarkery tkanki guza, farmakokinetykę, długość odpowiedzi, bezpieczeństwo i tolerancję

Randomizacja 2:1

n = 347

**Palbocyclib 125 mg** doustnie raz na dobę przez 3 tygodnie,  
1 tydzień przerwy w 28-dniowych cyklach

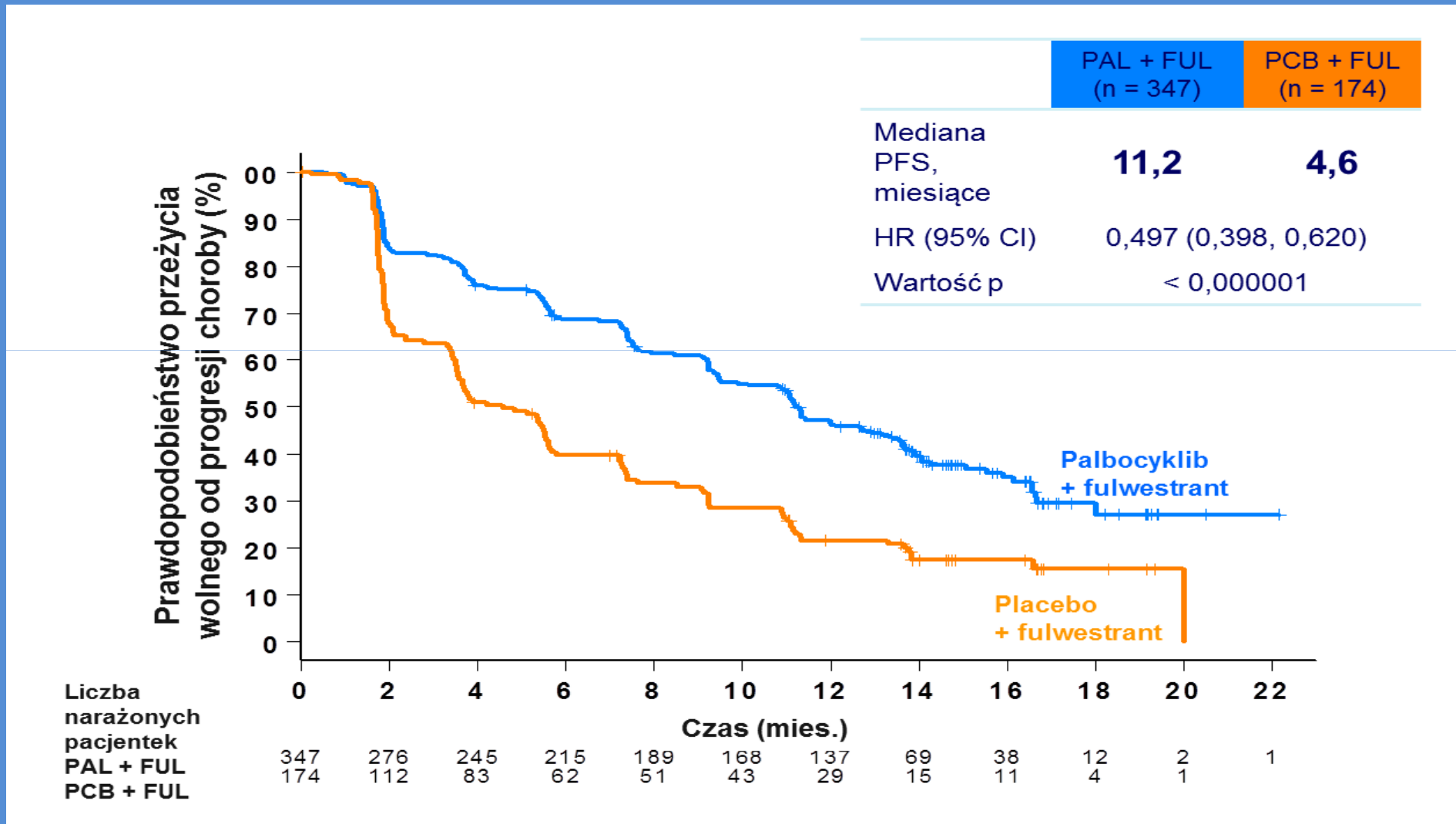
+  
**Fulwestrant 500 mg** domięśniowo w dniach 1 i 15 cyklu 1 oraz w dniu 1 każdego kolejnego cyklu (28 dni)

n = 174

**Fulwestrant 500 mg** domięśniowo w dniach 1 i 15 cyklu 1 oraz w dniu 1 każdego kolejnego cyklu (28 dni)

+  
Placebo — 3 tygodnie raz na dobę/1 tydzień przerwy

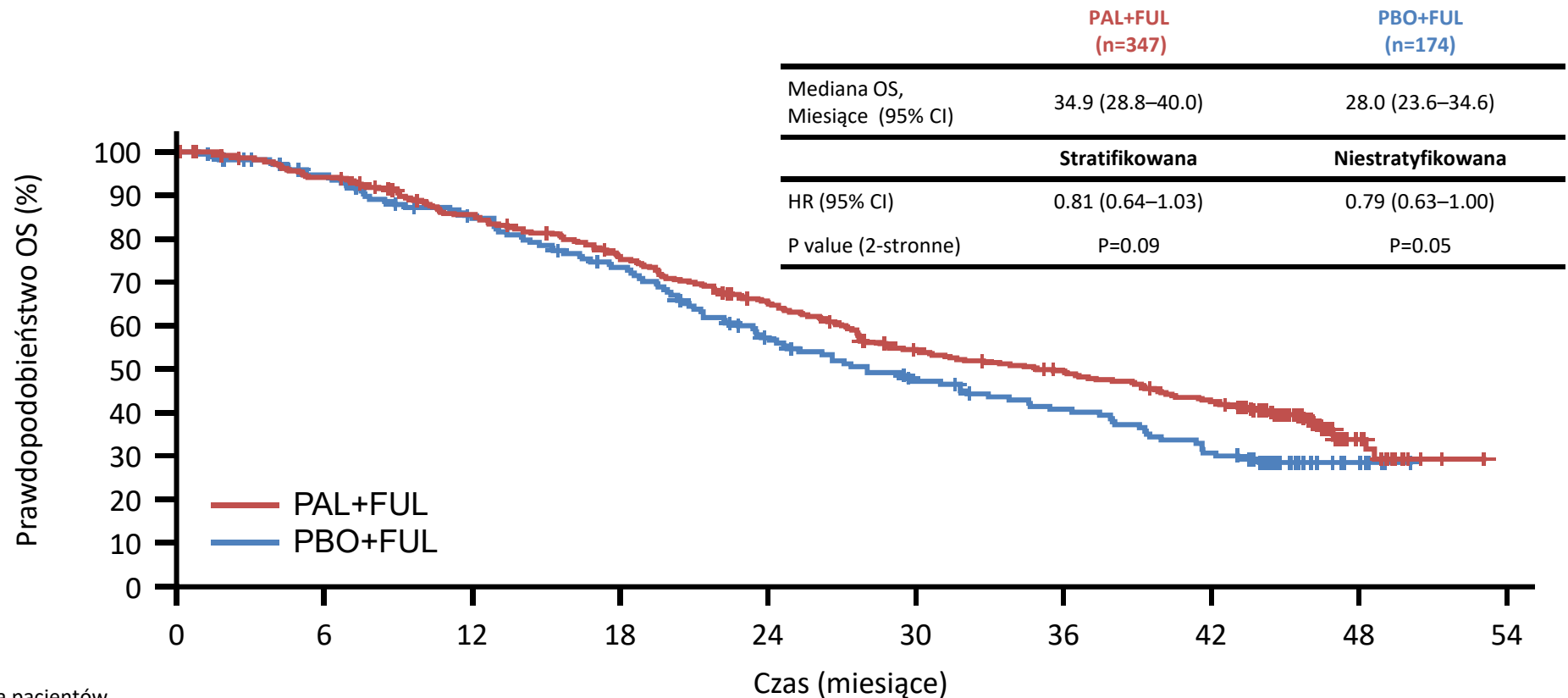
# Palbocyklib + fulwestrant powoduje poprawę mPFS u pacjentek uprzednio leczonych hormonalnie. PALOMA-3\*1,2



Dane odcięto w dniu 23 października 2015 r.

1. Turner NC, et al. Poster presented at SABCS 2016 (Abstract P4-22-06)  
 2. ChPL IBRANCE (marzec 2017)

# OS w PALOMA-3 (ITT)



Liczba pacjentów

PAL+FUL	347	321	286	247	209	165	148	126	17
PBO+FUL	174	155	135	115	86	68	57	43	7

- **Różnica całkowita mediany OS w populacji wyniosła 6.9 miesiąca dla ramienia otrzymującego palbocyklib w porównaniu do ramienia otrzymującego placebo.**

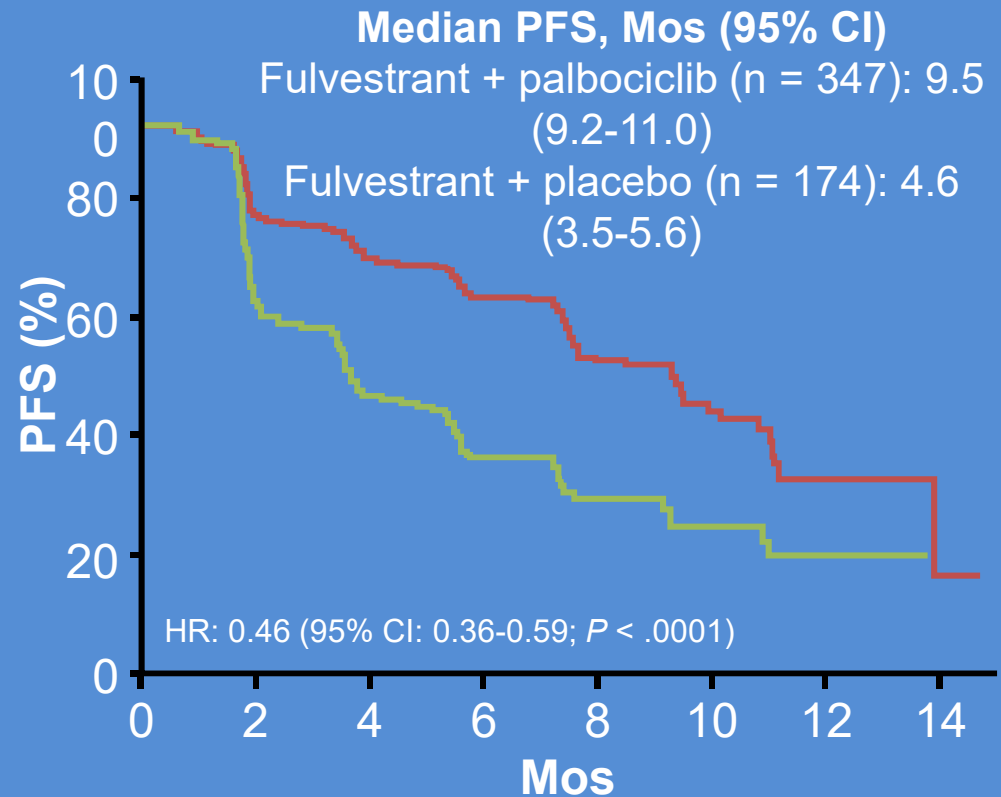
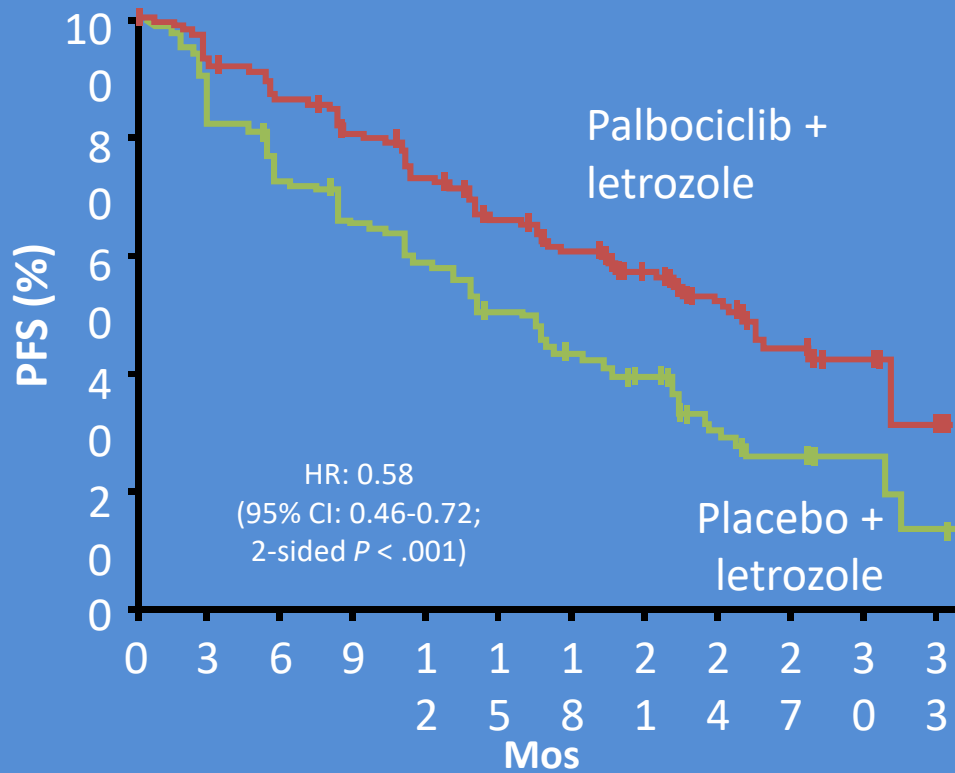
FUL=fulwestrant; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; OS=przeżycie całkowite, overall survival; PAL=palbocyklib; PBO=placebo.

Turner, et al. N Engl J Med 2018

# Palbociclib + Endocrine Therapy in ER+/HER2- MBC: Phase III Experience

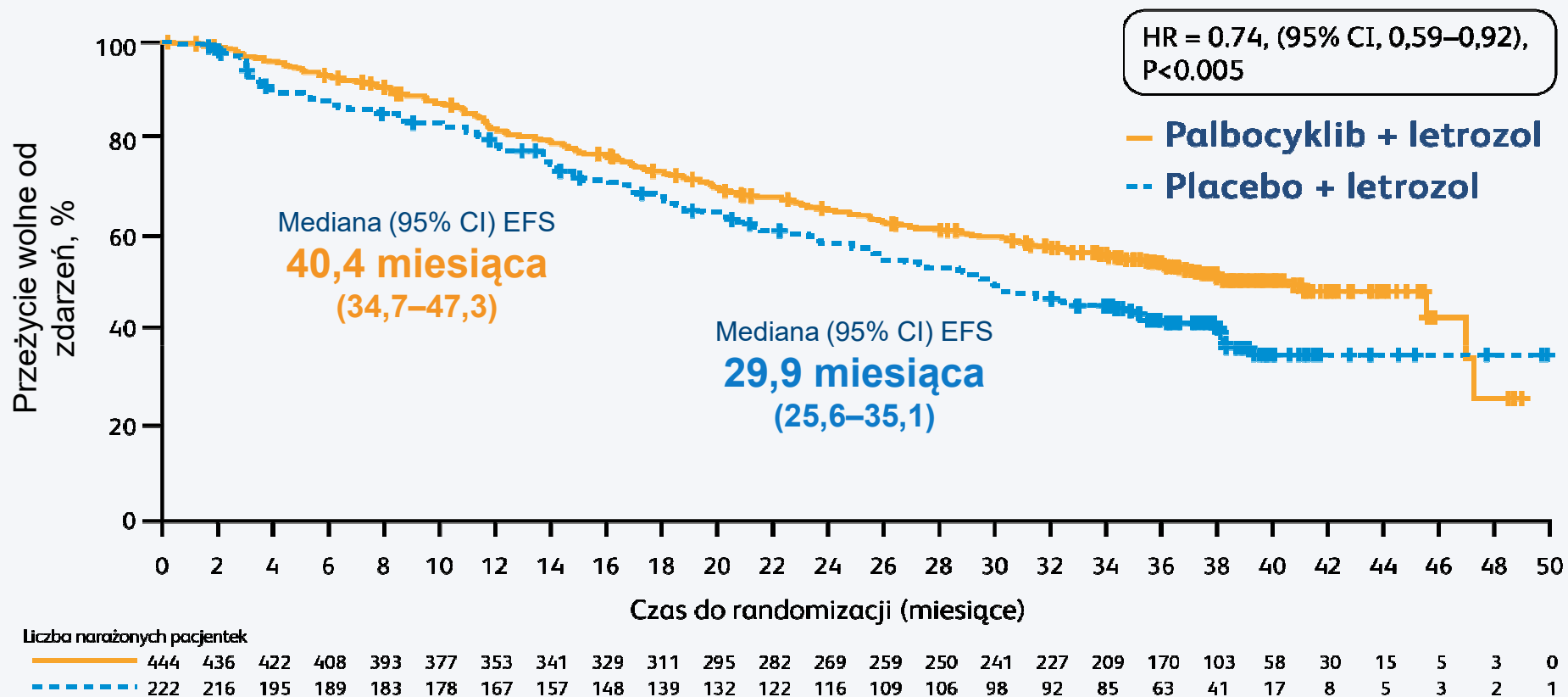
**PALOMA-2: No Prior Systemic Therapy**

**PALOMA-3: PD After Endocrine Therapy**



Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375:1925-1936.  
 Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17:425-439.

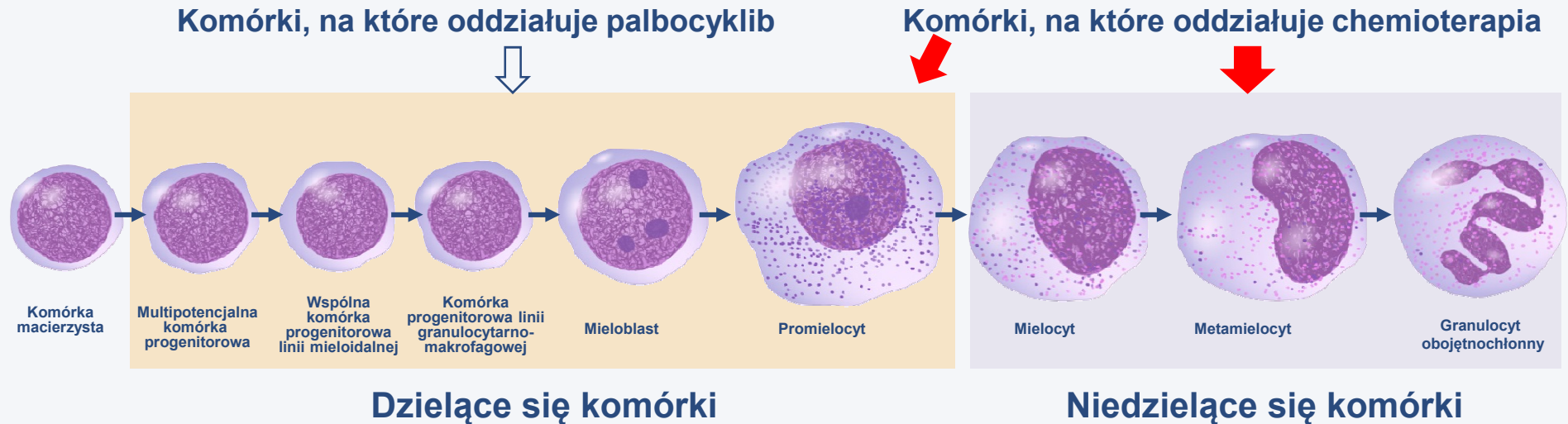
# Czas do włączenia pierwszej chemioterapii



EFS= Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival).

Rugo, H.S., Finn, R.S., Diéras, V. et al. Breast Cancer Res Treat (2019).

# Neutropenia wywołana przez palbocyklikb różni się od neutropenii obserwowanej w przypadku chemioterapii<sup>1-4</sup>



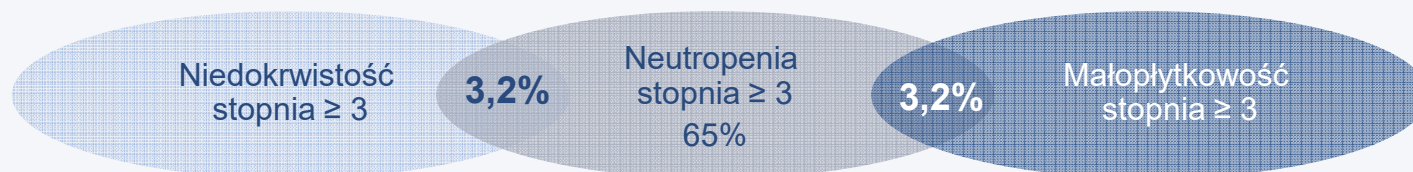
	Neutropenia wywołana stosowaniem palbocyklikbu <sup>1,2</sup>	Neutropenia wywołana chemioterapią <sup>2-4</sup>
Mechanizm	Zatrzymanie cyklu komórkowego, jednak bez obumarcia proliferujących prekursorów granulocytów obojętnochłonnych	Uszkodzenie DNA i apoptoza proliferujących prekursorów granulocytów obojętnochłonnych
Odwracalność	Szybki powrót do stanu wyjściowego	Opóźniony powrót do stanu wyjściowego

1. Johnson SM i wsp. J Clin Invest. 2010;120:2528–2536. 2. Hu W i wsp. Clin. Cancer Res. 2015;22(8):2000-2008. 3. Helleday T i wsp. Nat. Rev. Cancer. 2008;8:193–204. 4. Curtin NJ. Nat. Rev. Cancer. 2012;12:801-817.

# Neutropenia wywołana przez palbocyklikb różni się od neutropenii obserwowanej w przypadku chemioterapii<sup>1-5</sup>

## Neutropenia wywołana stosowaniem palbocyklikbu :

- Rzadko wiąże się z gorączką ( $\leq 1,8\%$ )<sup>1-3</sup>.
- Może być skutecznie kontrolowana za pomocą modyfikacji dawki, bez potrzeby stosowania czynników wzrostu i bez niekorzystnego wpływu na skuteczność<sup>3</sup>.
- Schemat dawkowania 3:1 produktu leczniczego IBRANCE<sup>FK32</sup> obejmuje 1-tygodniowy okres regeneracji, który umożliwia przywrócenie funkcji komórek szpiku kostnego przy utrzymaniu zahamowania wzrostu komórek nowotworowych dzięki jednoczesnemu stosowaniu HT<sup>4,5</sup>.
- Rzadko wiąże się z pancytopenią<sup>3</sup>.



HT = terapia hormonalna.

1. Finn R.S. i wsp. N. Engl. J. Med. 2016;375(20):1925-1936. 2. Cristofanilli M. i wsp. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. 3. Verma S i wsp. Oncologist. 2016;21:1165-1175. 4. Charakterystyka produktu leczniczego IBRANCE®. 5. Hu W, Sung T, Jessen BA i wsp. Clin. Cancer Res. 2015;22(8):2000-2008.

## Slajd 31

---

**FK32**

**palbocykl**

Fryzik, Katarzyna; 25.05.2017



## ODSTĘP QTc W BADANIU PALOMA-2: PODSUMOWANIE

- Leczenie skojarzeniem palbocyclibu i letrozolu nie skutkowało w klinicznie istotnym stopniu wydłużeniem odstępu QTc u pacjentek z HR+/HER2- zaawansowanym rakiem piersi<sup>1</sup>.
  - W populacji do oceny QTc średnie dostosowane czasowo zmiany w zakresie QTcF, QTcS i QTcB względem wartości początkowej wynosiły < 10 ms we wszystkich punktach czasowych w okresie przeprowadzania oceny QTc<sup>1</sup>.
  - W populacji oceny bezpieczeństwa u < 1% pacjentek otrzymujących skojarzenie palbocyclibu i letrozolu po punkcie początkowym odnotowano maksymalną bezwzględną średnią wartość QTcF lub QTcS  $\geq 500$  ms<sup>1</sup>.
  - W analizie relacji między ekspozycją a odpowiedzią na leczenie skojarzenie palbocyclibu i letrozolu wydawało się nie mieć zależnego od stężenia wpływu na częstość akcji serca<sup>1</sup>.
- Sugeruje to, że wydłużenie QT **nie jest efektem klasy** inhibitorów CDK4/6, lecz działaniem konkretnej cząsteczki<sup>1</sup>, w związku z tym, że rybocyclib wydłuża odstęp QT w sposób zależny od dawki<sup>2</sup>.
- Ograniczeniem tego badania był brak zastosowania wyższych od terapeutycznych dawek palbocyclibu<sup>1</sup>. Jednak prowadzono badania z wykorzystaniem dawek palbocyclibu 225 mg QD, w których wykazano, że QTcS nie ulega wydłużeniu o więcej niż 10 ms (1-stronny 90% CI)<sup>3</sup>.

1. Durairaj et al. Anticancer Drugs. 2018 Mar;29(3):271-280. 2. Informacja o produkcie leczniczym Kisqali obowiązująca w Stanach Zjednoczonych, 2017

3. Zheng J et al. AACR 2015 (Abstrakt P5-19-16)

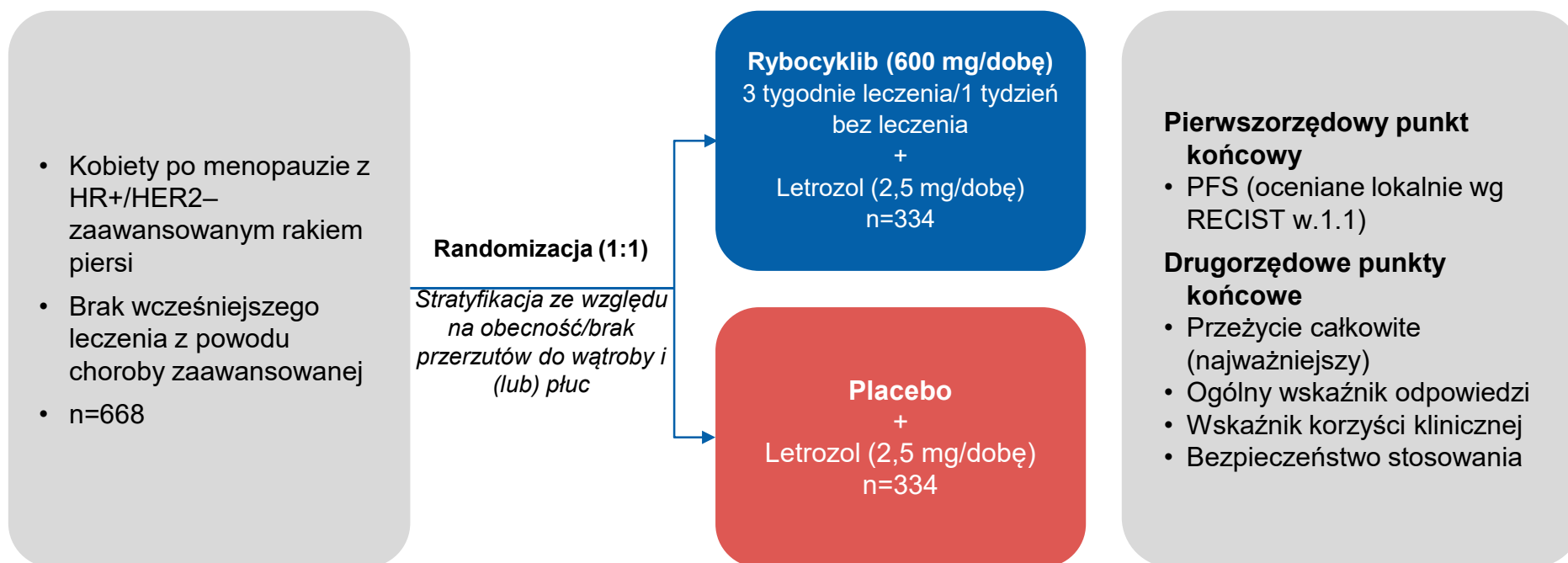
**CDK4/6** = kinaza zależna od cyklin (ang. cyclin-dependent kinase); **CI** = przedział ufności (ang. confidence interval); **EKG** = elektrokardiogram; **HER2-** = bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (ang. human epidermal growth factor receptor 2-negative); **HR+** = z obecnością receptorów hormonalnych (ang. hormone receptor-positive); **QD** = raz na dobę; **QTc** = skorygowany odstęp QT (ang. corrected QT interval); **QTcB** = odstęp QT skorygowany z użyciem wzoru Bazetta; **QTcF** = odstęp QT skorygowany z użyciem wzoru Fridericia; **QTcS** = odstęp QT skorygowany z użyciem wzoru swoistego dla badania.

# Projekt MONALEESA

## > 2000 chorych na zaawansowanego HR+/HER2- raka piersi

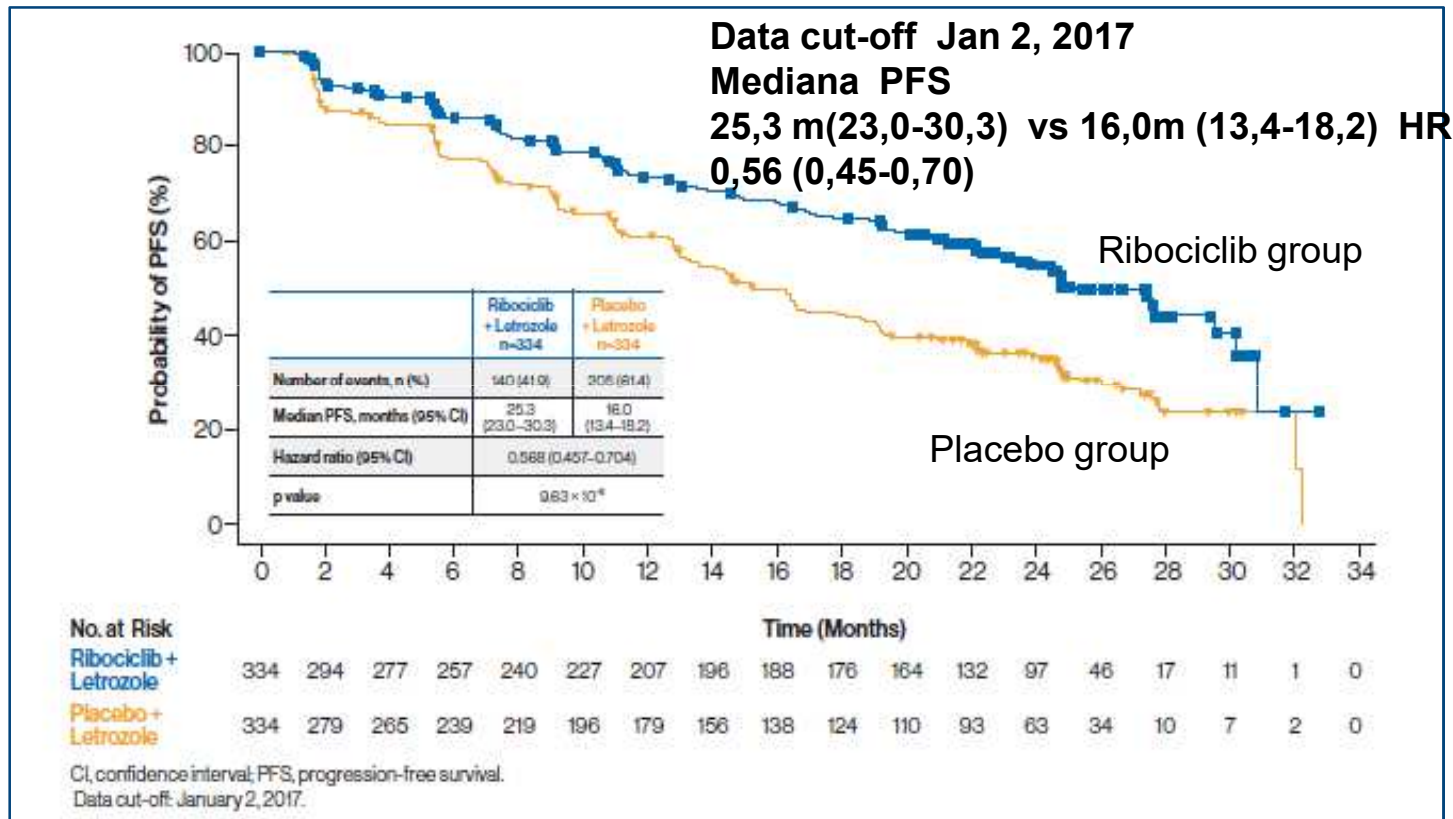
Rybocyklib (LEE-011)			
Badanie	MONALEESA-2	MONALEESA-3	MONALEESA-7
Wskazanie	1. linia	1. lub 2. linia	1. linia
Stan menopauzalny	po	po	przed
Liczba chorych	667	660	660
Hormonoterapia	letrozol	fulvestrant	anastrozol lub letrozol lub tamoksyfen
Główny punkt końcowy	PFS	PFS	PFS

# MONALEESA-2: Podwójnie ślepe, kontrolowane placebo badanie III fazy z rybocyklibem w skojarzeniu z letrozolem



- Oceny guza były wykonywane co 8 tygodni przez 18 miesięcy, a następnie co 12 tygodni

# Pierwszorzędowy punkt końcowy ASCO 2017



Hortobagyi G, Stemmer S, Burris H, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole in hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer. Presented at the 53rd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), June 4, 2017, Chicago, Illinois (abstract #1038).

# Hematologiczne zdarzenia niepożądane

Bez względu na związek z badanym leczeniem

Zdarzenie niepożądane ≥5% w każdej z grup, %	Rybocyklib + Letrozol n=334			Placebo + Letrozol n=330		
	Wszystkie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie	Stopień 3	Stopień 4
Neutropenia	74	50	9,6	5,2	0,9	0
Leukopenia	33	20	1,2	3,9	0,6	0
Niedokrwistość	19	0,9	0,3	4,5	1,2	0
Limfopenia	11	5,7	1,2	2,1	0,9	0
Małopłytkowość	9	0,6	0	0,6	0	0

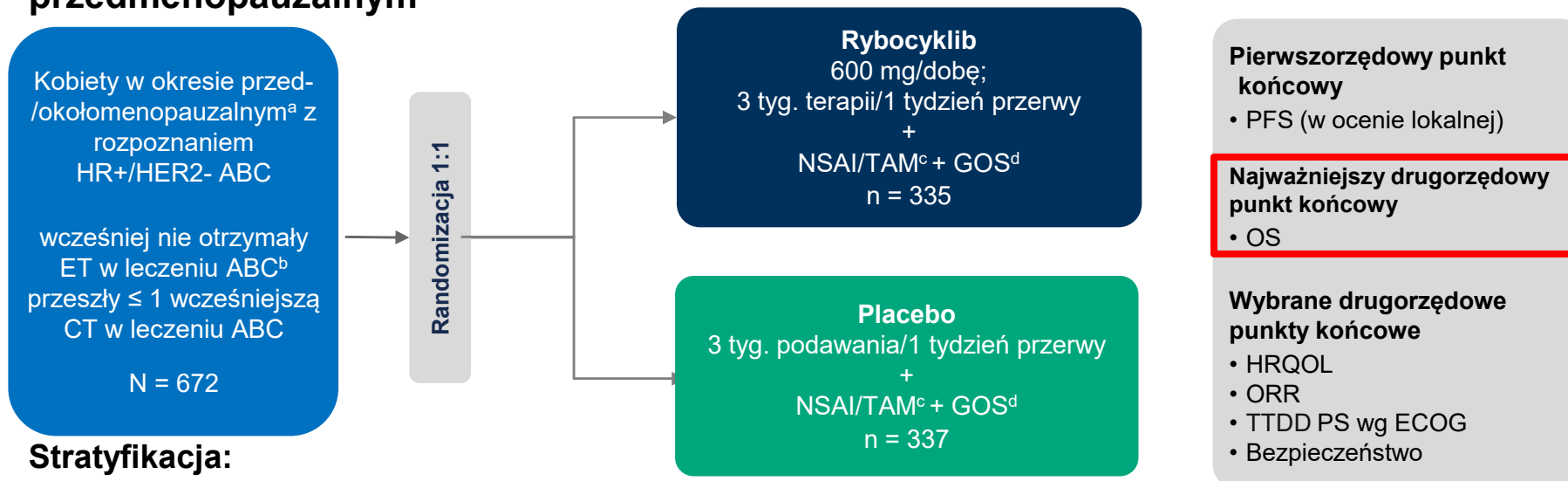
- Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 5 (1,5%) pacjentek w grupie leczonej rybocyklibem w porównaniu z żadną pacjentką w grupie otrzymującej placebo.

# Zdżenia niepożądane rybocyklibu łatwo poddają się leczeniu i wymagają minimalnego monitorowania

Działanie niepożądane	Kryterium leczenia	Postępowanie	Monitorowanie
Neutropenia	ANC 500-1000/mm <sup>3</sup> (stopień 3.)	Wstrzymać podawanie leku do czasu ustąpienia objawu w przypadku stopnia 3+, następnie wznowić od tego samego poziomu. Zmniejszyć dawkę, jeżeli działanie toksyczne wystąpi ponownie lub jeżeli pacjentka ma gorączkę.	Morfologia na początku, co 2 tygodnie przez pierwsze 2 cykle, na początku 4. kolejnych cykli, następnie wg wskazań klinicznych.
Toksyczne działania na wątrobę i drogi żółciowe	Zwiększenie aktywności AspAT/AlAT >5x GGN (stopień 3.)	Wstrzymać podawanie leku do czasu powrotu do poziomu wyjściowego, następnie wznowić. Zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie w przypadku ponownego pojawienia się stopnia 3+.	Badanie prób wątrobowych na początku, co 2 tygodnie przez pierwsze 2 cykle, na początku 4 kolejnych cykli, następnie wg wskazań klinicznych.
Wydłużenie odstępu QT	EKG z QTcF >480 ms	Wstrzymać podawanie leku do ustąpienia wydłużenia QTcF, następnie wznowić. Zmniejszyć dawkę jeżeli QTcF >480 ms wystąpi ponownie.	EKG na początku, w dniu 14. pierwszego cyklu, na początku kolejnego cyklu, następnie wg wskazań klinicznych

# Plan badania MONALEESA-7

Pierwsze badanie fazy III oceniające stosowanie inhibitora CDK4/6 wyłącznie u pacjentek w okresie przedmenopauzalnym



## Stratyfikacja:

- przerzuty do wątroby/płuca (tak/nie)
- przebyta chemioterapia (tak/nie)
- terapia skojarzona (NSAI/TAM)

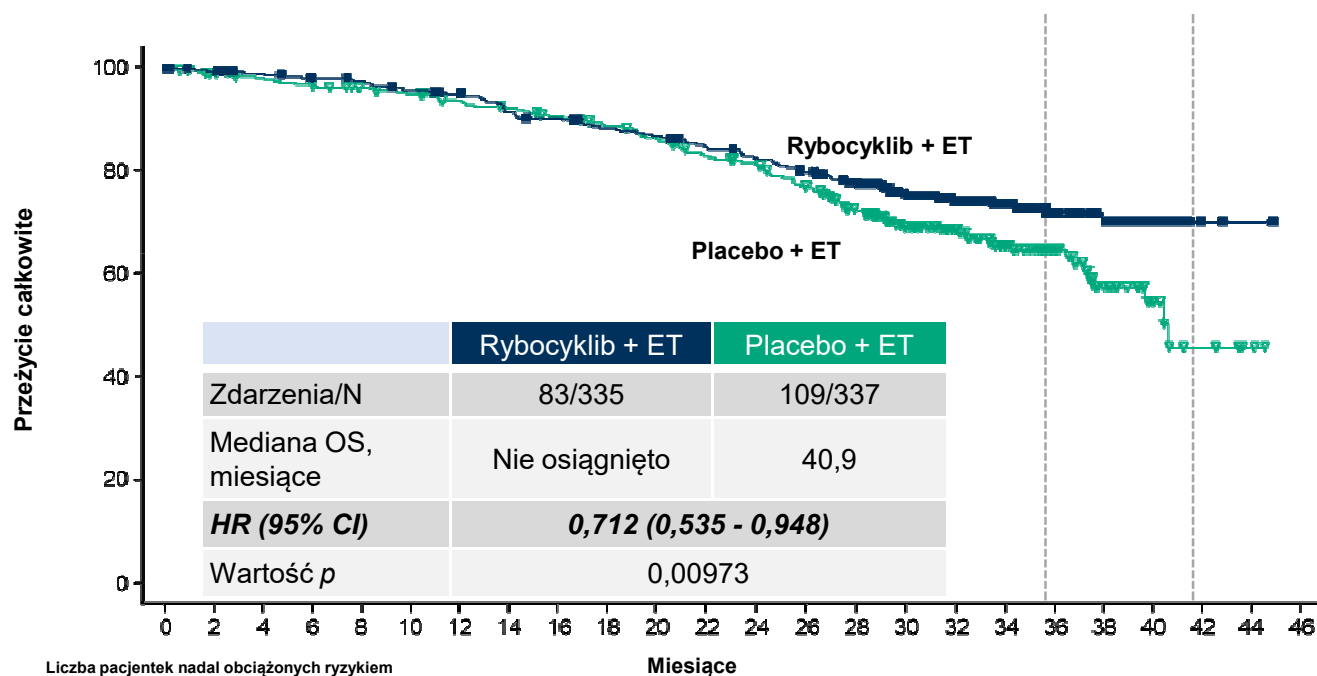
ANA – anastrozol; CT – chemioterapia; PS wg ECOG (ang. *performance status*, *Eastern Cooperative Oncology Group*) – stan sprawności wg Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej; FSH (ang. *follicle-stimulating hormone*) – hormon folikulotropowy; GOS – goserelina; HRQOL (ang. *health-related quality of life*) – jakość życia związana ze stanem zdrowia; NSAI (ang. *nonsteroidal aromatase inhibitor*) – niesteroidowy inhibitor aromatazy; ORR (ang. *objective response rate*) – odsetek odpowiedzi obiektywnych; TAM – tamoksyfen; TTDD (ang. *time to definitive deterioration*) – czas do definitywnego pogorszenia.

<sup>a</sup> Okres przedmenopauzalny zdefiniowano w następujący sposób: pacjentka miała ostatnią miesiączkę w okresie ≤ 12 minionych miesięcy **lub** stosowała TAM lub toremifen przez ≤ 14 dni, stężenie FSH i estradiolu w osoczu musiało być w zakresie wartości prawidłowych dla okresu przedmenopauzalnego **lub**, w przypadku indukowanego braku miesiączki, stężenie FSH i estradiolu w osoczu musiało być w zakresie wartości prawidłowych dla okresu przedmenopauzalnego. Okres okołomenopauzalny zdefiniowano w następujący sposób: ani okres przedmenopauzalny, ani okres pomenopauzalny (przebyta dwustronna ovariectomia, wiek ≥ 60 lat lub stężenie FSH i estradiolu w osoczu w zakresie wartości prawidłowych dla okresu pomenopauzalnego). Pacjentki nie mogły być w wieku ≥ 60 lat. <sup>b</sup> Dopuszczano udział pacjentek, które przyjmowały NSAI/TAM ± GOS przez ≤ 14 dni. <sup>c</sup> TAM i NSAI podawano doustnie codziennie. Dawka TAM to 20 mg, dawka LET to 2,5 mg, a dawka ANA to 1 mg. <sup>d</sup> GOS 3,6 mg podawano w podskórnym wstrzyknięciu.

**Piśmiennictwo:** 1. Im SA i wsp., N Engl J Med. 2019; Jun 4. doi: 10.1056/NEJMoa1903765

# Przeżycie całkowite

- Zmniejszenie ryzyka zgonu o  $\approx 29\%$
- Wartość  $p$  wynosząca 0,00973 przekroczyła granicę przewagi skuteczności klinicznej



Estymacja metodą Kaplana-Meiera	Rybocyclib + ET	Placebo + ET
36 miesięcy	71,9%	64,9%
<b>42 miesiące</b>	<b>70,2%</b>	<b>46,0%</b>

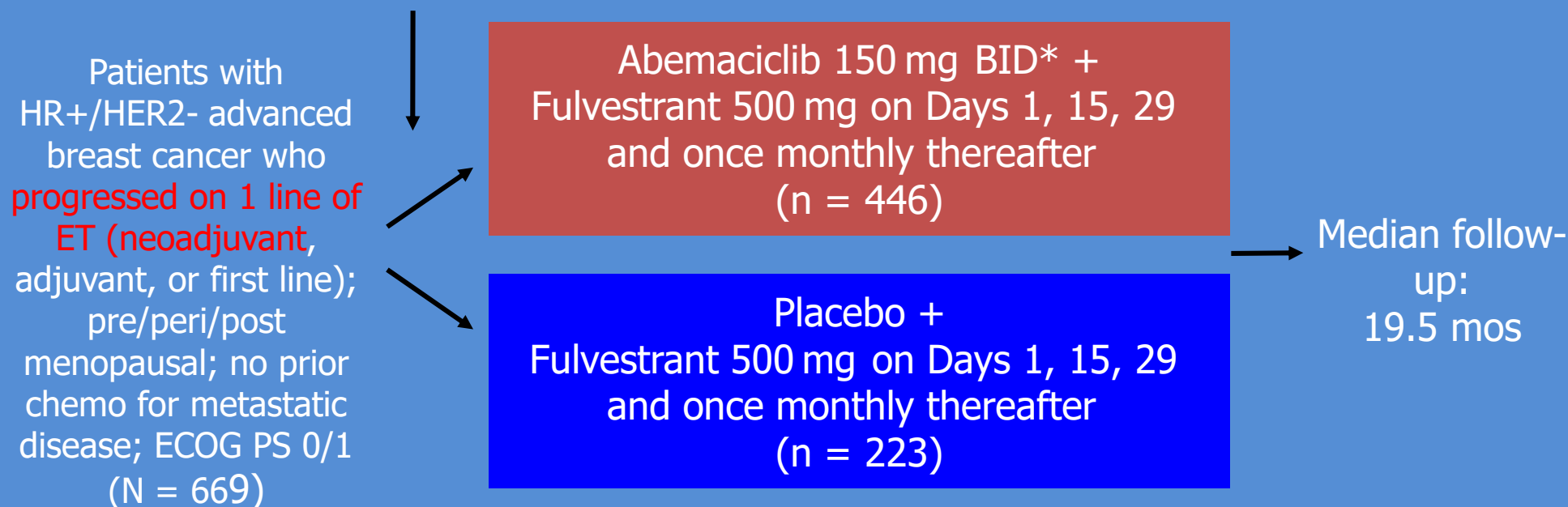
	Liczba pacjentek nadal obciążonych ryzykiem																							
	Miesiące																							
Rybocyclib	335	330	325	320	316	309	304	292	287	279	274	266	258	249	236	193	155	110	68	43	25	7	3	0
Placebo	337	330	325	321	314	309	301	295	288	280	272	258	251	235	210	166	122	92	62	33	19	7	2	0

Piśmiennictwo: 1. Im SA i wsp., N Engl J Med. 2019; Jun 4. doi: 10.1056/NEJMoa1903765



# Badanie III fazy MONARCH 2

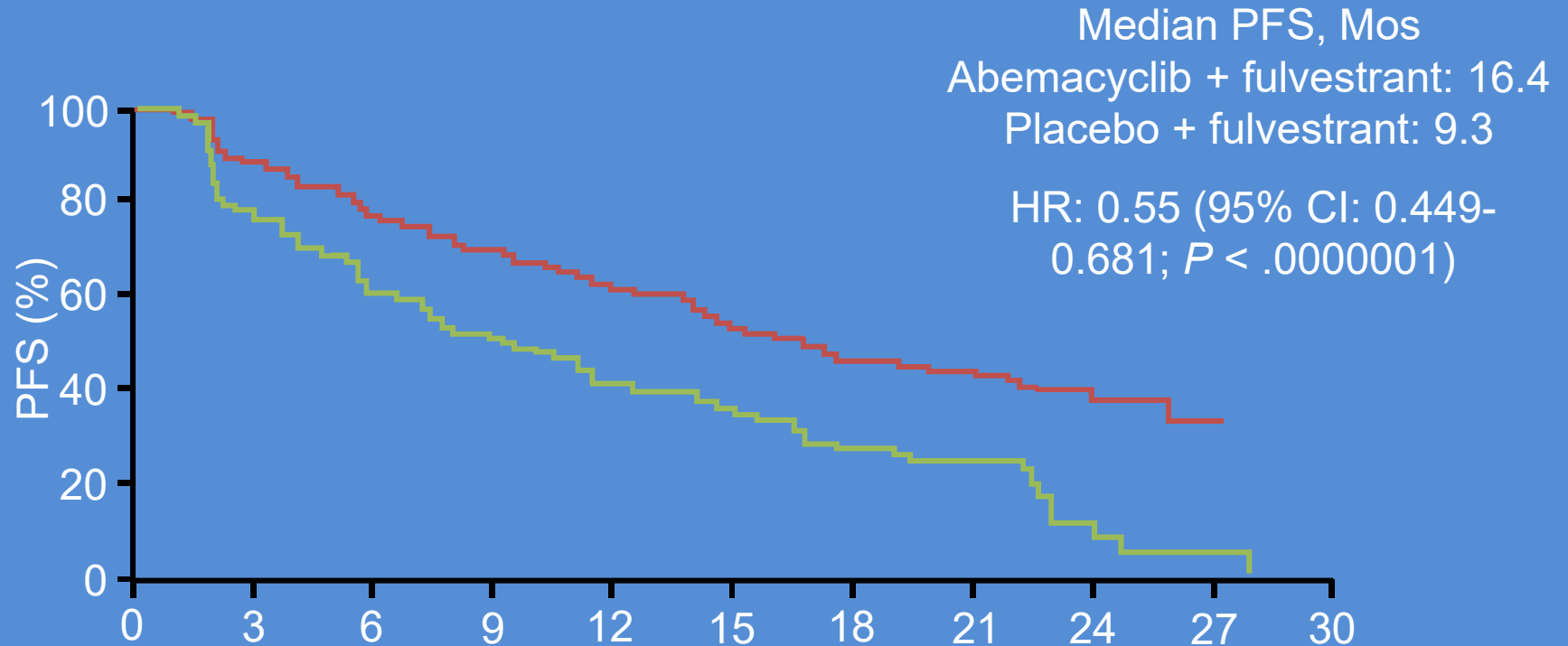
*Stratified by metastatic site,  
ET resistance (primary vs secondary)*



\*Dose reduced from 200 mg to 150 mg after 178 pts enrolled.

- Primary endpoint: PFS (investigator assessed)
- Secondary endpoints: OS, ORR, clinical benefit rate, safety

# Abemacyklib+ fulvestrant vs placebo + fulvestrant in second line treatment of advanced breast cancer. MONARCH 2

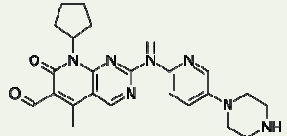
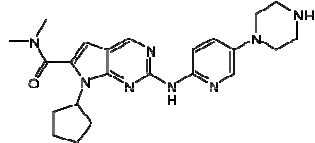
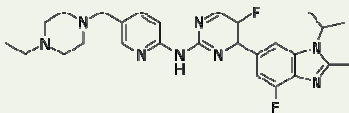


Patients at risk:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Abemacyklib	44	367	314	281	234	171	101	65	32	2	0
Placebo	6	165	123	103	80	61	32	13	4	1	0
	22										
	3										

- PFS benefit with addition of abemacyklib to fulvestrant observed across all pt subgroups, except those with nonvisceral soft tissue metastases
- ORR, abemacyklib cohort vs placebo cohort: 35.2% vs 16.1%

# Toksyczności

Compound <sup>1,2</sup>	Dosing schedule <sup>3-5</sup>	Primary toxicities <sup>3-5</sup>	CDK4/6 in vitro IC 50 (nM) <sup>1</sup>
Palbocycylib 	3 wks on/ 1 wk off	Neutropenia / myelotoxicity	CDK4 (cyclin D1): 10 CDK6 (cyclin D2): 15
Rybocycylib 	3 wks on/ 1 wk off	Neutropenia / myelotoxicity Hepatotoxicity QT prolongation	CDK4 (cyclin D1): 10 CDK6 (cyclin D2): 39
Abemacycylib 	Continuous	Diarrhoea Neutropenia / myelotoxicity Creatinine increased	CDK4 (cyclin D1): 2 CDK6 (cyclin D1): 5

CDK, cyclin-dependent kinase; EMA, European Medical Association; FDA, Federal Drugs Administration; IC 50, concentration leading to half-maximal inhibition

1. O'Leary B, et al. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:417–30; 2. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>; 3. Palbociclib EU SmPC, May 2017; 4. Ribociclib EU SmPC, August 2017; 5. Abemaciclib US Prescribing Information, September 2017; 6. <https://www.fda.gov/>

## Hematologiczne działania niepożądane

	Palbocyklib + LET (n=444)			placebo + LET (n=222)			Rybocyklib + LET (n=334)			placebo + LET (n=330)			Abemacyklib+NSAI (n=327)			placebo + NSAI (n=161)		
	Total %	G3 %	G4 %	Total %	G3 %	G4 %	Total %	G3 %	G4 %	Total %	G3 %	G4 %	Total %	G3 %	G4 %	Total %	G3 %	G4 %
<b>Neutropenia</b>	79.5	56.1	10.4	6.3	0.9	0.5	74.3	49.7	9.6	5.2	0.9	0	41.3	19.6	1.5	1.9	0.6	0.6
<b>Leukopenia</b>	39.0	24.1	0.7	2.3	0	0	32.9	19.8	1.2	3.9	0.6	0	20.8	7.3	0.3	2.5	0	0.6
<b>Niedokrwistość</b>	24.1	5.2	0.2	9.0	1.8	0	18.6	0.9	0.3	4.5	1.2	0	28.4	5.8	0	5.0	1.2	0

Finn RS i wsp. N Engl J Med. 2016; Hortobagyi GN et al. N Engl J Med 2016; Goetz MP, et al. J Clin Oncol 2017

# QT Prolongation Management and Monitoring

Treatment Criterion	Management	Monitoring
ECGs with QTcF >480 msec	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt dose</li> <li>If QTcF prolongation resolves to &lt;481 msec, resume treatment at the same dose level</li> <li>If QTcF <math>\geq</math>481 msec recurs, interrupt dose until QTcF resolves to &lt;481 msec, then reduce dose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Assess ECGs prior to treatment initiation</li> <li>Initiate treatment only in patients with QTcF &lt;450 msec</li> <li>Repeat ECGs at ~Day 14 of Cycle 1, at the beginning of Cycle 2, then as clinically indicated</li> <li>Monitor serum electrolytes and review of prohibited concomitant medication</li> </ul>
ECGs with QTcF >500 msec	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrupt dose if QTcF &gt;500 msec on <math>\geq</math>2 separate ECGs (within the same visit)</li> <li>If QTcF prolongation resolves to &lt;481 msec, resume treatment at lower dose</li> <li>Permanently discontinue if QTcF interval prolongation is either &gt;500 msec or &gt;60 msec change from baseline AND associated with any of the following: Torsades de Pointes, polymorphic ventricular tachycardia, unexplained syncope, or signs/symptoms of serious arrhythmia</li> </ul>	



# NCCN Guidelines Version 3.2019

## Invasive Breast Cancer

### SYSTEMIC TREATMENT OF RECURRENT OR STAGE IV (M1) DISEASE: ER AND/OR PR POSITIVE; HER2 NEGATIVE<sup>d</sup>

