

# SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ LIEČBY MBC NA SLOVENSKU

26.-27.09.2024



HOTEL PARTIZÁN, TÁLE



## Co přinesly CDK4/6 inhibitory do léčby HR+/HER2– metastatického karcinomu prsu?

**Markéta Palácová**

Klinika komplexní onkologické péče  
Masarykův onkologický ústav Brno

# Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov  
 Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	AstraZeneca, Eli Lilly, Gilead, MSD
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	AstraZeneca, Gilead, Novartis
Prednášajúci	AstraZeneca, Eli Lilly, Gilead, Leram, MSD, Pfizer, Roche
Akcionár	-
Konzultant/odborný poradca	AstraZeneca, Novartis,
Ostatné príjmy (špecifikovať)	-

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

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

Podujatie podporené spoločnosťou Eli Lilly Slovakia s.r.o., Svätoplukova II. 18892/2A, 821 08 Bratislava, [www.lilly.sk](http://www.lilly.sk)

# osnova

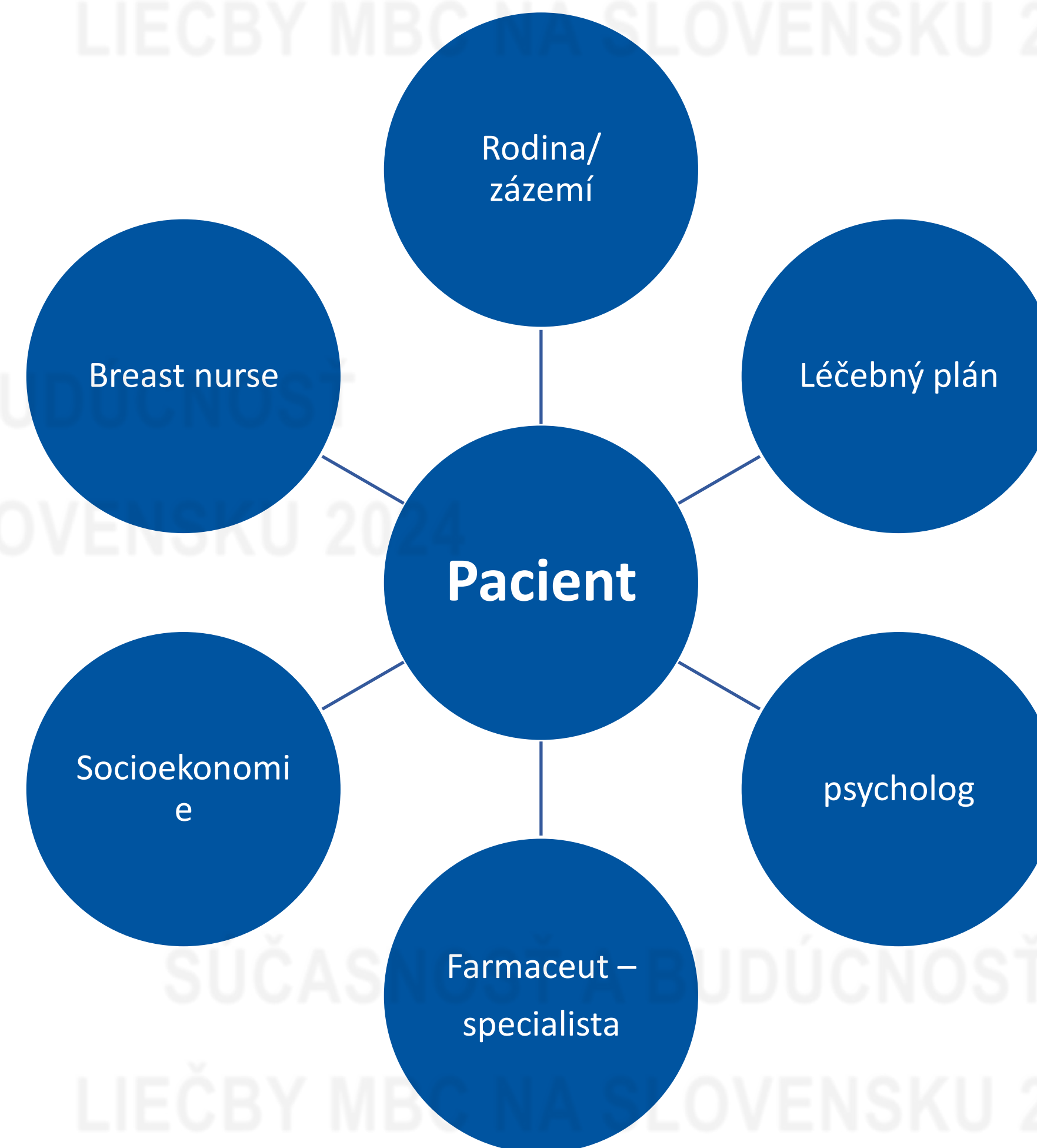
- Základní informace o CDK 4/6 inhibítorech
- Efektivita v jednotlivých liniách
- Toxicita
- Efektivita u genových alterací



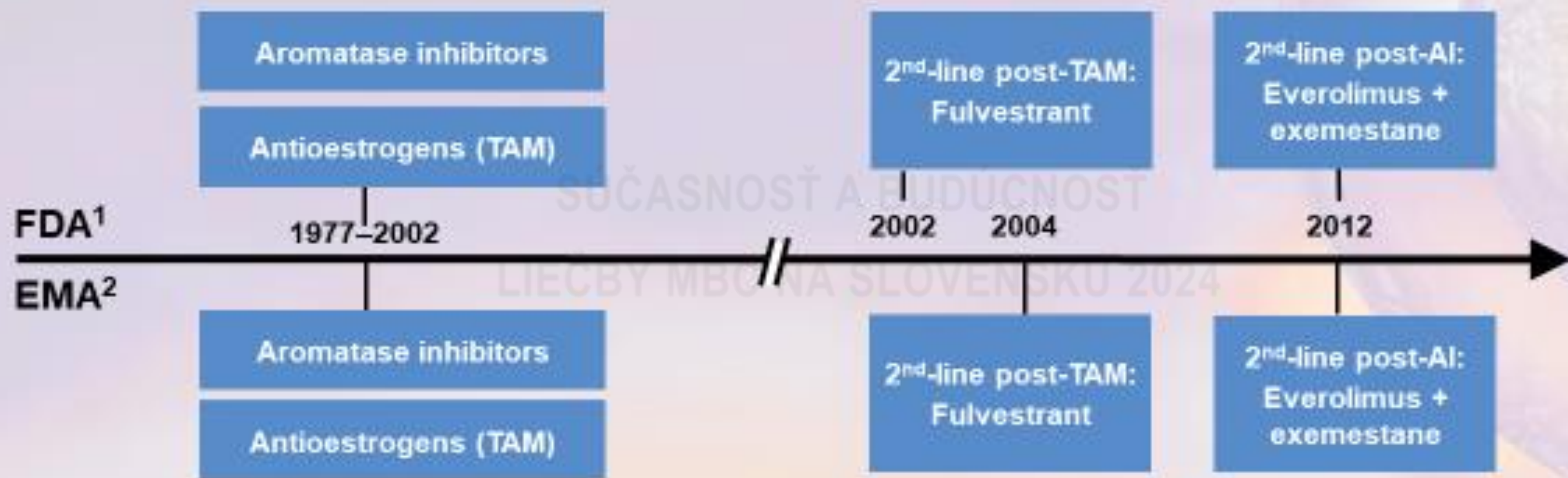
# Zásadní je multidisciplinární přístup – ve snaze podpořit adherenci k léčbě

Zlepšení zkušeností pacienta  
Snaha o dodržování guidelines  
Snaha o podporu adherence  
Maximální přístup k léčbě

- Holistický přístup k pacientovi – s jeho podílem na rozhodování!!



# Pokroky v léčbě HR+/HER2- MBC během posledních 20 let



EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration;  
HR, hormone receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor-2 negative; TAM, tamoxifen  
Everolimus is commercialized in Spain by Novartis.

1. FDA US Food and Drug Administration; [www.fda.gov](http://www.fda.gov);  
2. EMA European Medicines Agency; [www.ema.europa.eu/ema/](http://www.ema.europa.eu/ema/)



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Cancer Treatment Reviews

journal homepage: [www.elsevierhealth.com/journals/ctrv](http://www.elsevierhealth.com/journals/ctrv)



## AI vs. TX v 1. linii pro MBC

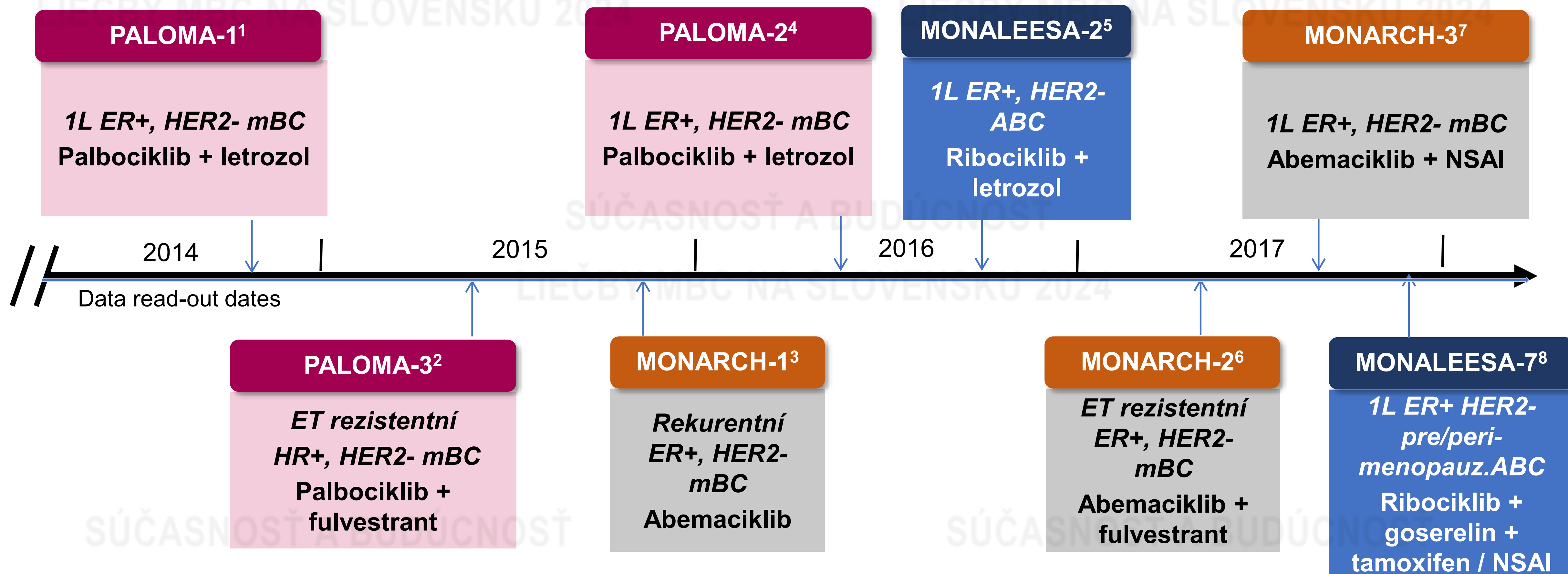
Aromatase inhibitors versus tamoxifen in first-line treatment of hormone receptor-positive breast cancer.

Trial	Treatment	Number of patients	TTP/PFS, months	ORR, %	CBR, %
Bonnetterre et al. <sup>19</sup>	Anastrozole	340	8.2	32.9	56.2
	Tamoxifen	328	8.3	32.6	55.5
Nabholtz et al. <sup>20</sup>	Anastrozole	171	11.1	21.1	59.1
	Tamoxifen	182	5.6	17.0	45.6
Mouridsen et al. <sup>21</sup>	Letrozole	453	9.4	32	50
	Tamoxifen	454	6.0	21	38
Paridaens et al. <sup>22</sup>	Exemestane	182	9.9	46	NR
	Tamoxifen	189	5.8	31	NR
Chernozemsky et al. <sup>23</sup>	Exemestane	83	12	37.4	79.5
	Tamoxifen	84	8.3	29.8	78.6

A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women

Fatima Cardoso<sup>a,\*</sup>, Joachim Bischoff<sup>b,i</sup>, Etienne Brain<sup>c,j</sup>, Ángel Guerrero Zotano<sup>d,k</sup>, Hans-Joachim Lück<sup>e,l</sup>, Vivianne C. Tjan-Heijnen<sup>f,m</sup>, Minna Tanner<sup>g,n</sup>, Matti Aapro<sup>h,o</sup>

# Klinická data CDK 4/6 inhibitorů u HR+/HER2- mBC: 1.linie a následující linie



ABC: pokročilý karcinom prsu; ET: hormonoterapie; NSAI: ne-steroidní inhibitor aromatázy

1. NCT00721409. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); 2. NCT01942135. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov);  
3. NCT02102490. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); 4. NCT01740427. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov);  
5. NCT01958021. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); 6. NCT02107703. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov);  
7. NCT02246621. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); 8. NCT02278120. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

## K dispozíci 3 - CDK4/6 inhibitory

- Palbociclib
- Ribociclib
- Abemaciclib

Všetchny jsou efektivní  
Všetchny jsou zhruba stejně drahé  
Většinově s dobrou tolerancí

# Definice hormonální rezistence

SÚČASNOSŤ A BUDÚCNOSŤ

	<b>Primární rezistence</b>	<b>Sekundární rezistence</b>
<b>Adjuvantní terapie</b>	Relaps v průběhu prvních 2 let adjuvantní endokrinní léčby	Relaps při více než 2 roky probíhající adjuvantní endokrinní léčbě, nebo relaps v průběhu 12 měsíců od ukončení adjuvantní endokrinní léčby
<b>Terapie pro metastatické onemocnění</b>	Progrese onemocnění v průběhu prvních 6 měsíců prvoliniové endokrinní léčby pro metastatické onemocnění	Progrese onemocnění na probíhající endokrinní léčbě po $\geq 6$ měsících od jejího zahájení

# CDK4/6 inhibitory v 1. linii léčby HR+/HER2- MBC

není head-to-head srovnání efektivity CDK4/6 inhibitorů

Studie fáze III	PALOMA-2 <sup>1,2</sup>	MONALEESA-2 <sup>3,4</sup>	MONARCH-2 <sup>†13</sup>	MONARCH-3 <sup>5,6</sup>	MONALEESA-3 <sup>†7-9</sup>	MONALEESA-7 <sup>*10-12</sup>
CDK4/6i	Palbociclib	Ribociclib	Abemaciclib	Abemaciclib	Ribociclib	Ribociclib
hormonoterapie	Letrozol	Letrozol	Fulvestrant	Letrozol nebo anastrozol	Fulvestrant	Tamoxifen, letrozol, nebo anastrozol
Pacienti, N	666	668	669	493	365	672
Pa. populace	Postmeno	Postmeno	Pre/peri/postmeno	Postmeno	Postmeno	Pre/perimeno
mOS, M	53.9 vs 51.2	63.9 vs 51.4	46.7 vs 37.3	66.8 vs 53.7	67.6 vs 51.8	NR vs 40.9
▪ Hazard ratio	0.956; <i>P</i> = 0.3378	0.76; <i>P</i> = 0.004	0.757; <i>P</i> = 0.0137	0.804; <i>P</i> = 0.0664	0.73; <i>P</i> = 0.00455	0.76; <i>P</i> = 0.00973
mPFS, M	27.6 vs 14.5	25.3 vs 16.0	16.4 vs 9.3	28.18 vs 14.76	33.6 vs 19.2	23.8 vs 13.0
▪ Hazard ratio	0.563	0.568	0.553	0.535	0.55 <sup>‡</sup>	0.55
ORR, %	55.3 vs 44.4	52.7 vs 37.1	48.1 vs 21.3	59 vs 44	40.9 vs 28.7 <sup>†</sup>	41 vs 30

\*First-line ET; up to 1 previous CT line permitted in advanced setting (14% had received CT). †Includes first and second line. ‡Descriptive analysis.

1. Finn. NEJM. 2016;375:1925. 2. Rugo. Breast Cancer Res Treat. 2019;174:719. 3. Hortobagyi. NEJM. 2016;375:1738. 4. Hortobagyi. Ann Oncol. 2018;29:1541. 5. Goetz. JCO. 2017;35:3638. 6. Johnston. NPJ Breast Cancer. 2019;5:5. 7. Slamon. JCO. 2018;36:2465. 8. Slamon. NEJM. 2020;382:514. 9. Slamon. ESMO 2019. Abstr LBA7\_PR. 10. Tripathy. Lancet Oncol. 2018;19:904. 11. Hurvitz. ASCO 2019. Abstr LBA1008. 12. Im. NEJM. 2019;381:307. 13. Sledge. J Clin Oncol. 2017;35:2875.

# Efektivita CDK4/6 inhibitorů ve 2.linii: PFS a OS

	PALOMA-3 <sup>[1]</sup>	MONARCH-2 <sup>[2]</sup>	MONALEESA-3 <sup>[3]</sup>
<b>Study design</b>	Phase III 2 <sup>nd</sup> Line	Phase III 1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> Line	Phase III 1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> line
<b>hormonoterapie</b>	Fulvestrant	Fulvestrant	Fulvestrant
<b>CDK4/6 inhibitor</b>	Palbociclib	Abemaciclib	Ribociclib
<b>Pacienti, N</b>	521	669	346
<b>HR</b>	0,46	0,55	0,57
<b>PFS, měsíce</b>	9,5 vs 4,6	16,4 vs 9,3	14,6 vs 9,1
<b>ORR, %</b>	25 vs 11	48,1 vs 21,3	--
<b>OS, měsíce</b>	34,9 vs 28,0	46,7 vs 37,3	67,6 vs 51,8

**Rozdílná populace pacientů**

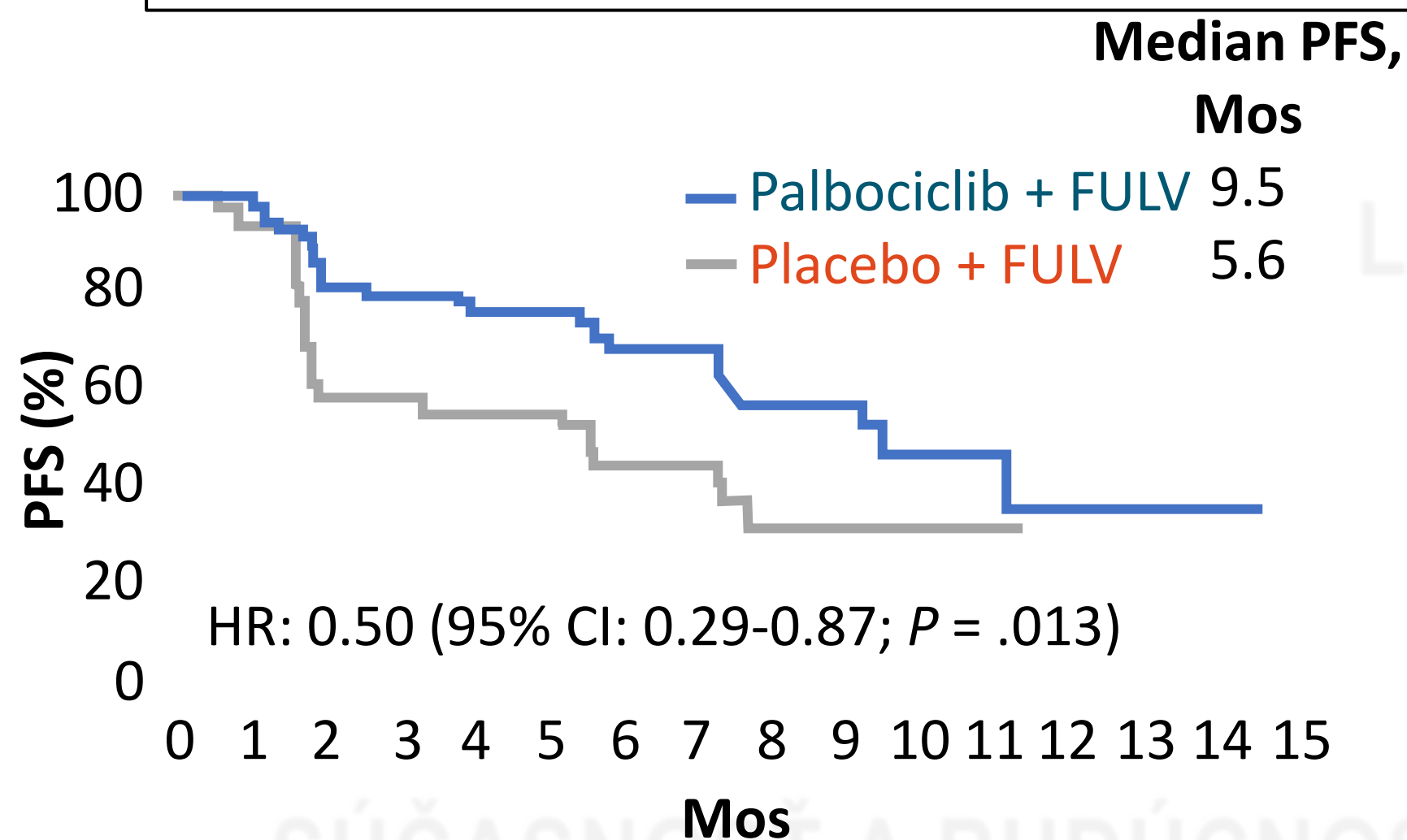
**předchozí HT,  
1 předchozí CHT  
povolena**

**pouze 1 předchozí HT  
Bez předchozí CHT**

# CDK4/6i jsou efektivní také u premenopauzálních pacientek, bez efektu na HT partnera

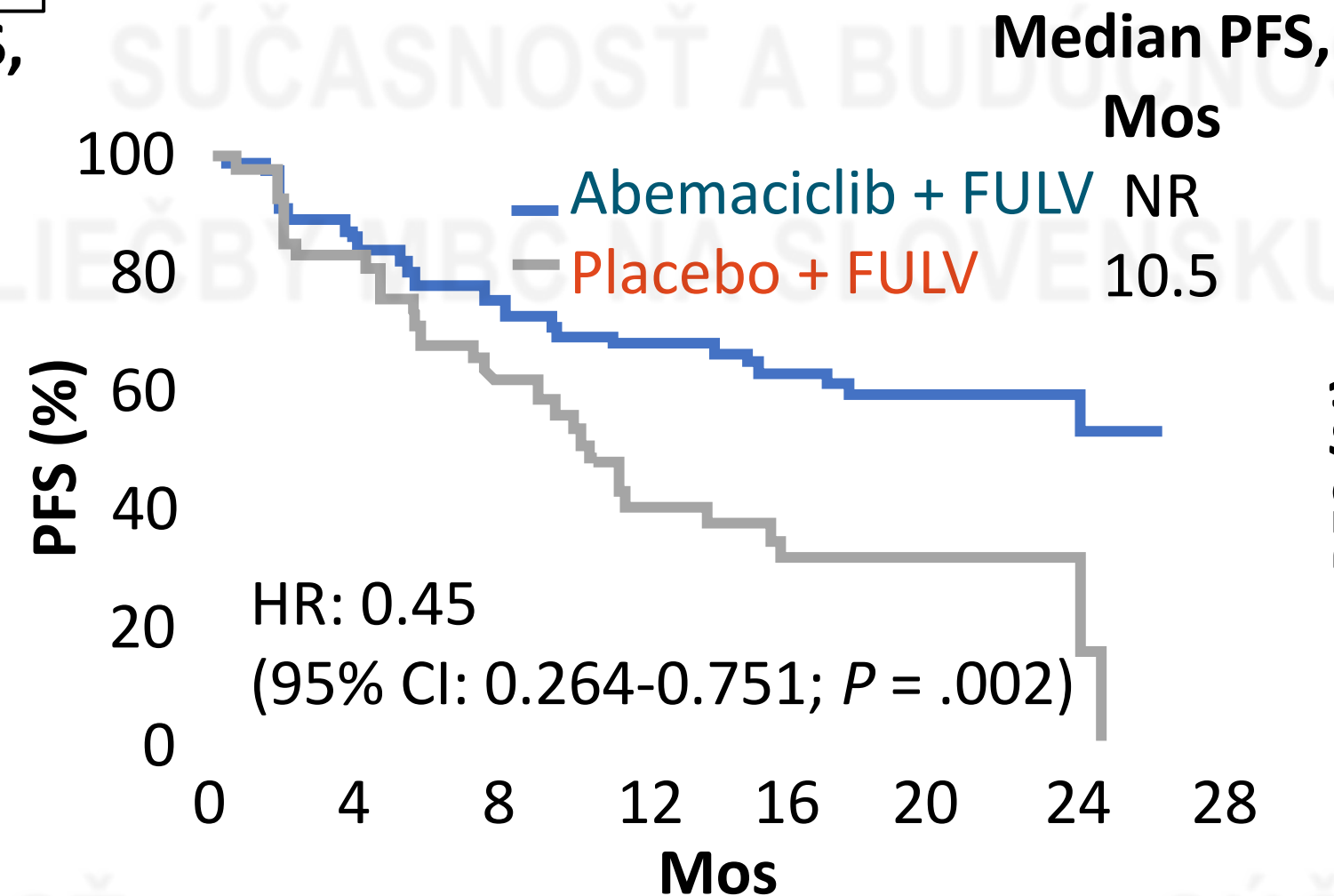
## PALOMA-3<sup>[1]</sup>

- N = 108
- Fulvestrant + goserelin
- HR: 0.50; *P* = .013



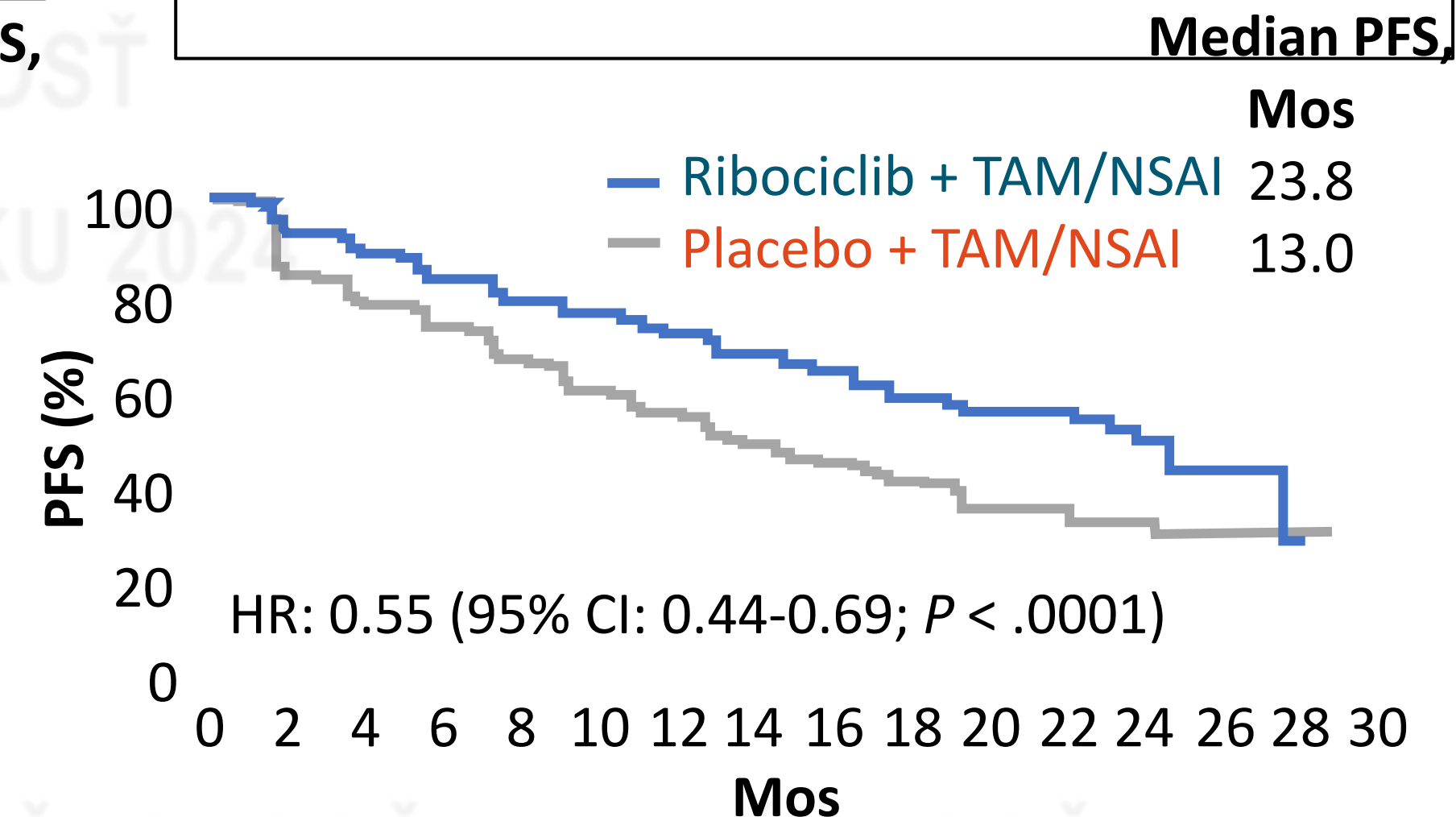
## MONARCH-2<sup>[2]</sup>

- N = 114
- Fulvestrant + GnRH
- HR: 0.45; *P* = .002



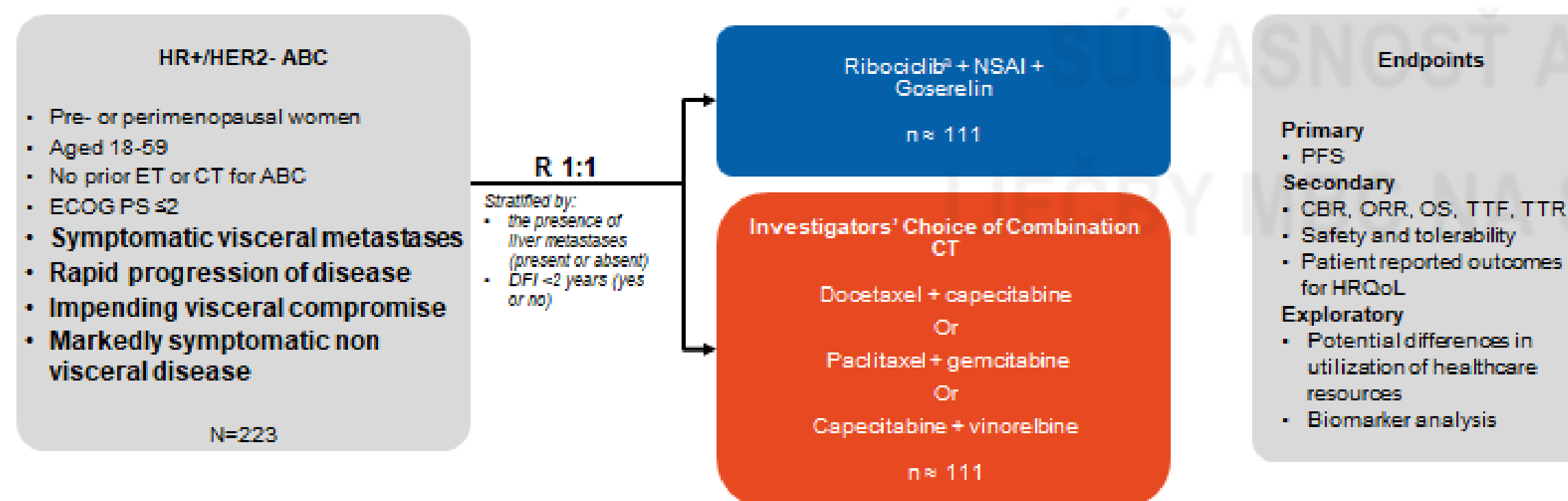
## MONALEESA-7<sup>[3]</sup>

- N = 672
- Tamoxifen or NSAI+ goserelin
- HR: 0.55, *P* = 1x10<sup>-9</sup>



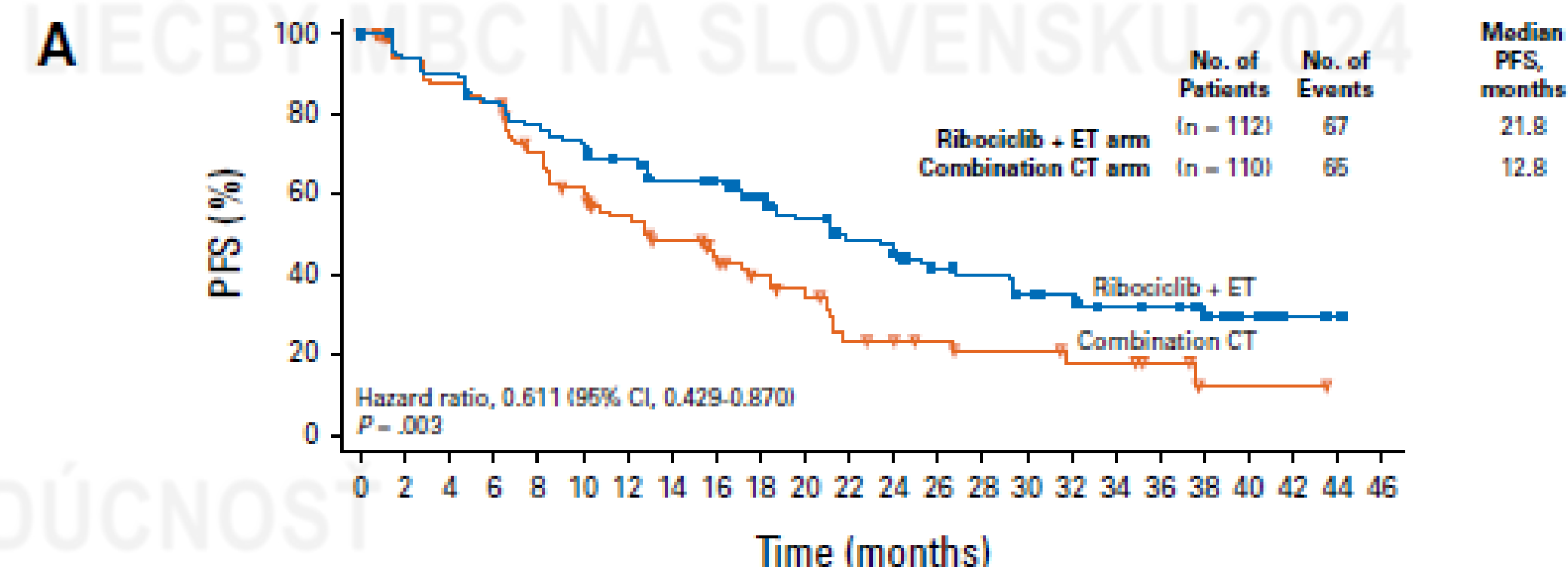
# Probíhající studie Right Choice

## RIGHT Choice: Study Design for Phase II Trial Assessing ribociclib in Hard-to-Treat Patient Population



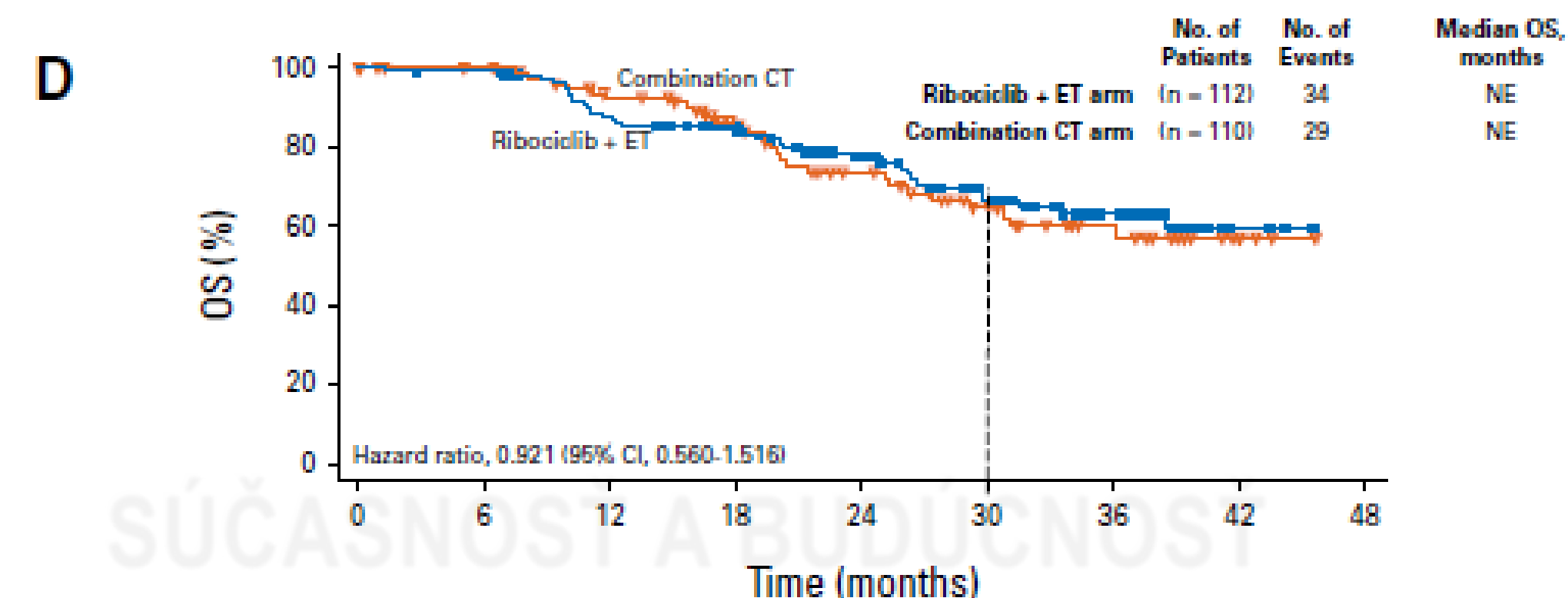
<sup>3</sup> Ribociclib will be administered on a 28-day cycle, combination CT on a 21-day cycle.  
References: 1. Yen-Shen L, et al. *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl\_9):ix9-ix12. 10.1093/annonc/mdz417.2. El Saghir N, et al. ESMO 2019, Poster 4025.

**Medián PFS 21,8M u kombinace ribo/NSAID vs 12,8M u CHT**



**No. at risk**

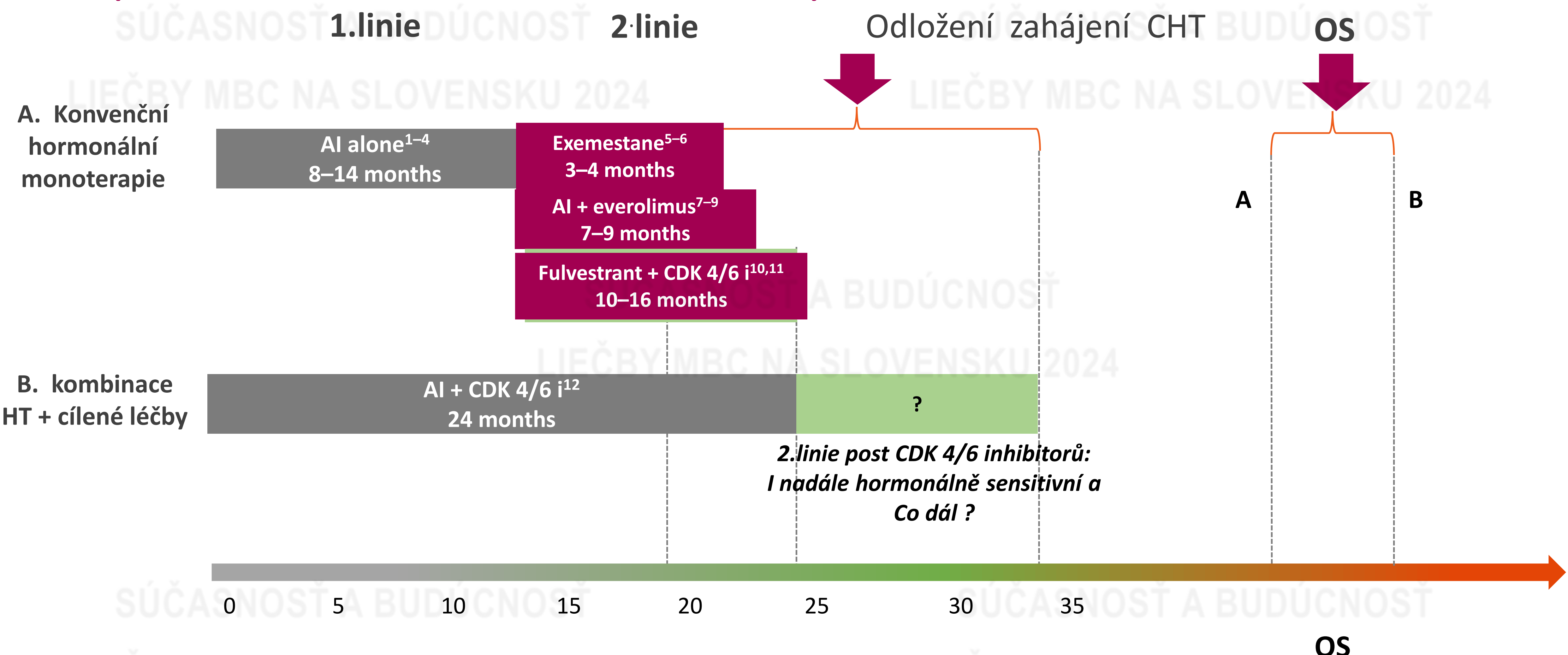
Time (months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46
Ribociclib + ET arm	112	103	99	90	84	79	73	65	63	55	48	41	39	32	30	25	23	19	17	13	6	2	1	0
Combination CT arm	110	90	84	79	63	54	46	38	29	24	21	13	12	10	8	8	6	6	4	1	1	1	0	0



**No. at risk**

Time (months)	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Ribociclib + ET arm	112	110	94	80	63	45	25	3	0
Combination CT arm	110	97	83	65	44	31	19	5	0

# Optimální sekvence HT/cílené léčby u HR+/HER2- mBC



TTP, time to progression

Everolimus is commercialized in Spain by Novartis

1. Bonneterre J, et al. *Cancer*. 2001;92:2247–2258; 2. Mouridsen H, et al. *J Clin Oncol*. 2003;21:2101–2109; 3. Mehta RS, et al. *N Engl J Med*. 2012;367:435–444; 4. Bergh J, et al. *J Clin Oncol*. 2012;30:1919–1925; 5. Chia S, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:1664–1670; 6. Johnston SR, et al. *Lancet Oncol*. 2013;14:989–998; 7. Baselga J, et al. *N Engl J Med*. 2012;366:520–529; 8. Massarweh S, et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;143:325–332; 9. Bachelot T, et al. *J Clin Oncol*. 2012;30:2718–2724; 10. Cristofanilli M, et al. *Lancet Oncol*. 2016;17:425–439; 11. Sledge GW, et al. *J Clin Oncol*. 2017;25:2875–2884; 12. Finn R, et al. *N Engl J Med*. 2016;375:1925–1936

# HR+/HER2- MBC: prví linie léčby

- Preferované režimy

- CDK4/6i + NSAI\* (anastrozol nebo letrozol)
- CDK4/6i + fulvestrant\*

- K dispozici - CDK4/6i

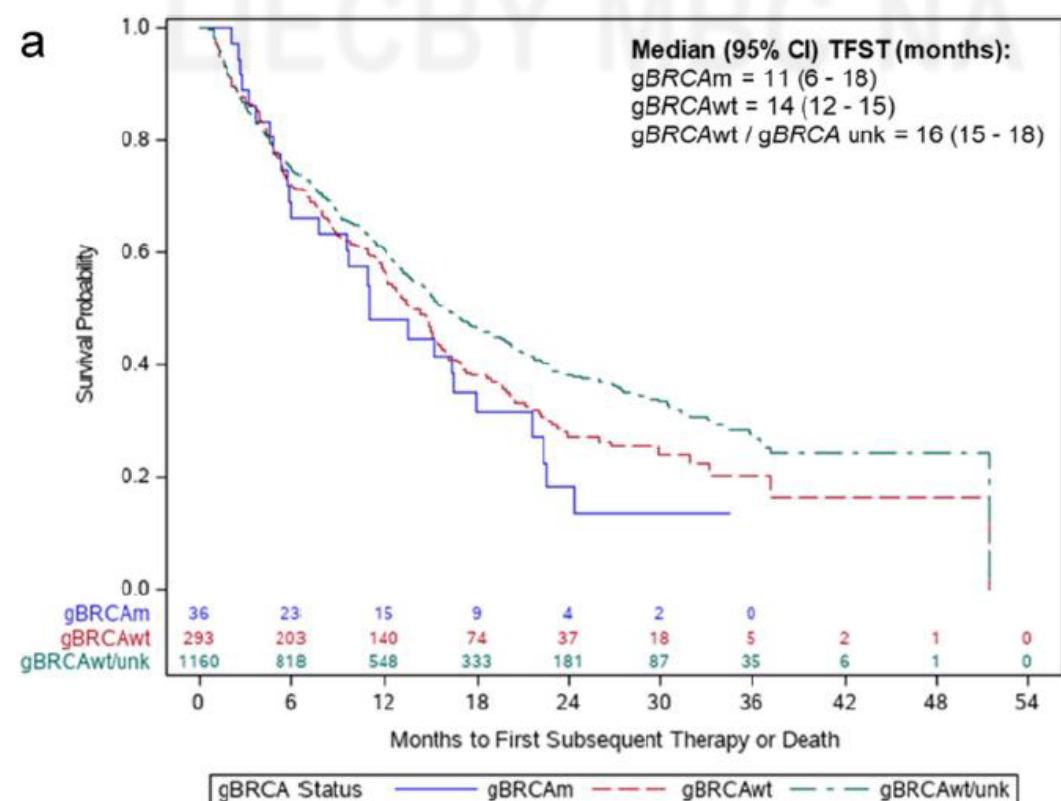
- Palbociclib
- Ribociclib
- Abemaciclib

- Faktory ovlivňující výběr CDK 4/6i

- Data celkového přežití
- Menopauzální status
- Profil toxicity
- Orgánové funkce
- Lékové interakce
- Adherence

Premenopauzální pacientky dostávají GnRH agonistu jako ovariální suprese.

# Efektivita CDK 4/6 u genových alterací



Collins J et al. Oncol Ther 2021.

- MSK-IMPACT: gBRCA2 PVs were significantly associated with inferior PFS (HR 2.17, 95% CI 1.46-3.22,  $p < 0.001$ ) on first line treatment with CDK4/6i-ET.

Safonov A et al. SABCs 2022.

- PADA-1: median PFS with AI+ P was 14.3m (95%IC [10.4-NR]) in BRCA1-2/PALB2 mutation carriers versus 26.7m (95%IC [24.1-29.4]) ( $p=0.056$ ).

Frenel JS et al. ESMO 2020.

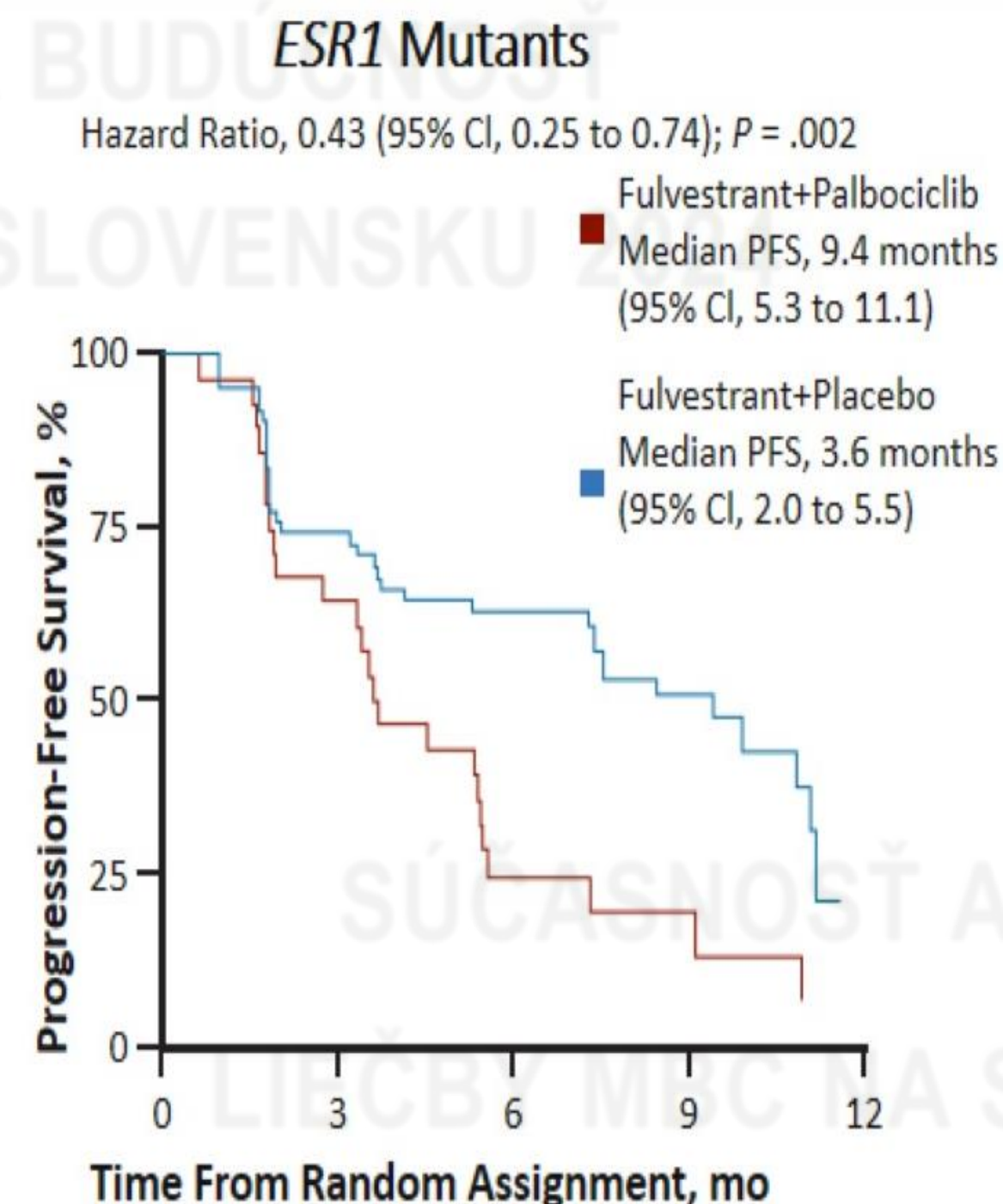
Philippe Aftimos

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use

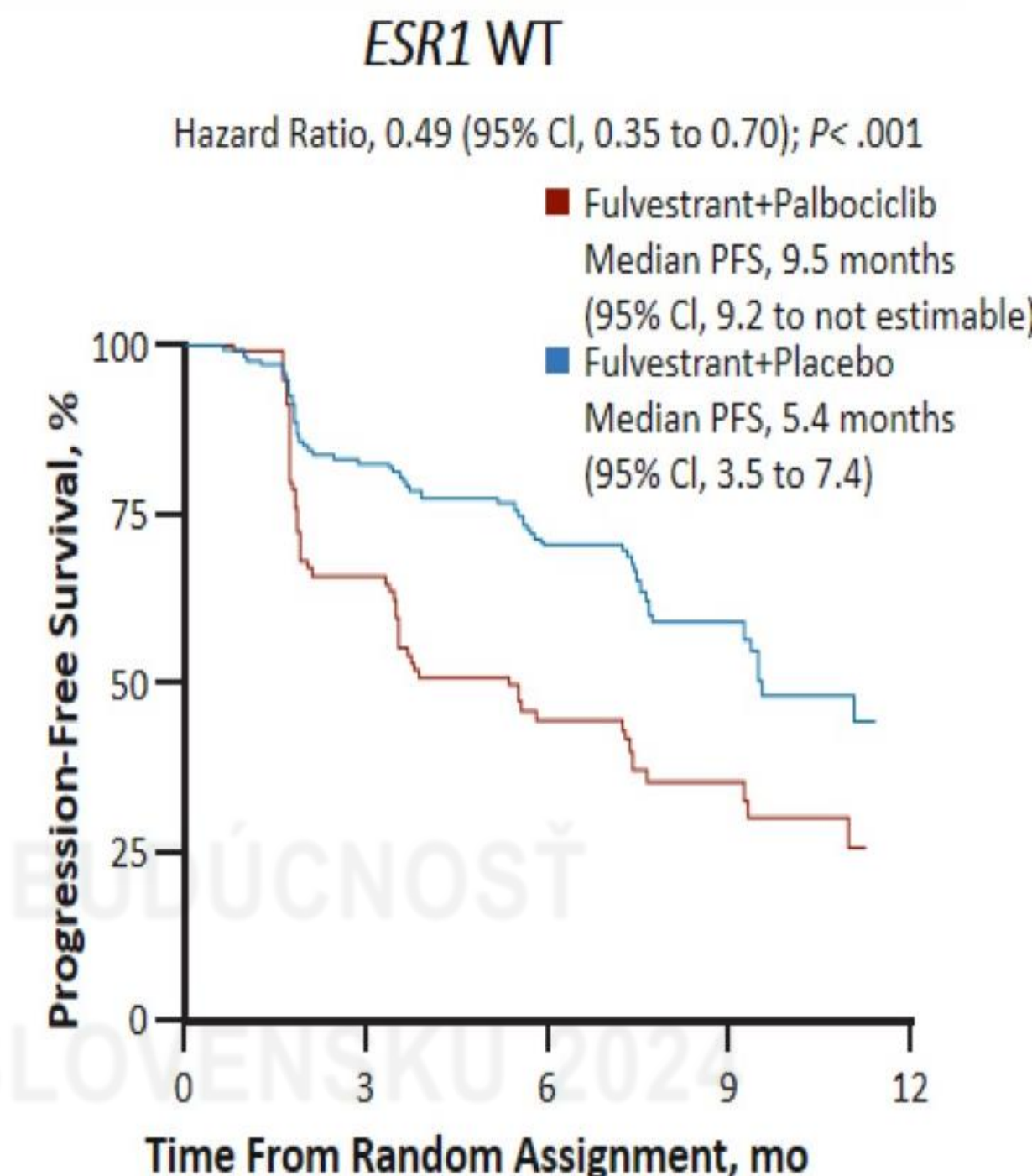
2024 ESMO BREAST CANCER

u nádorů s BRCA mutací je nižší efektivita CDK 4/6 ( předpokládá se rezistence přes Rb1 gen)

ESR1 mutace není spojena s nižší efektivitou CDK 4/6

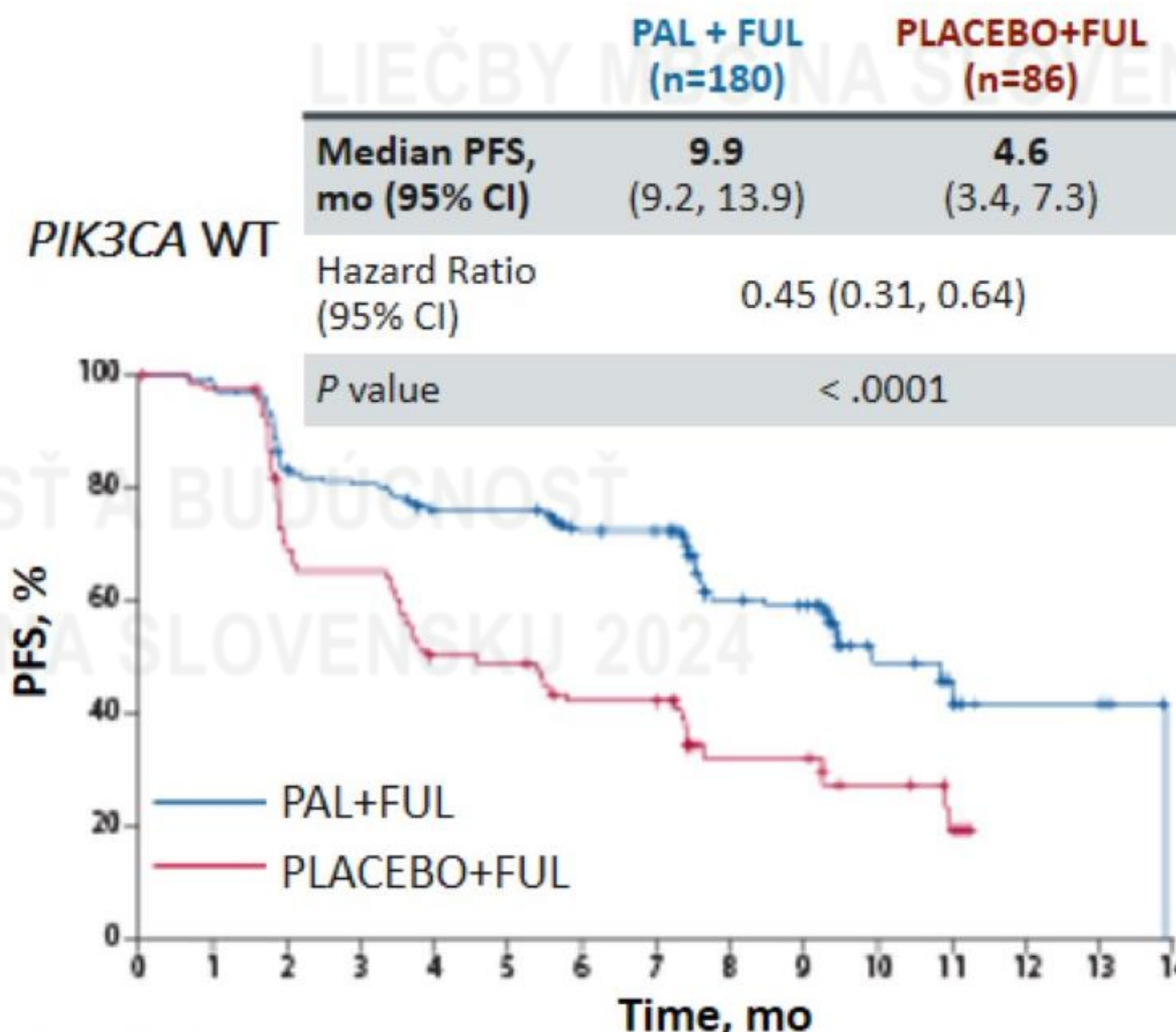
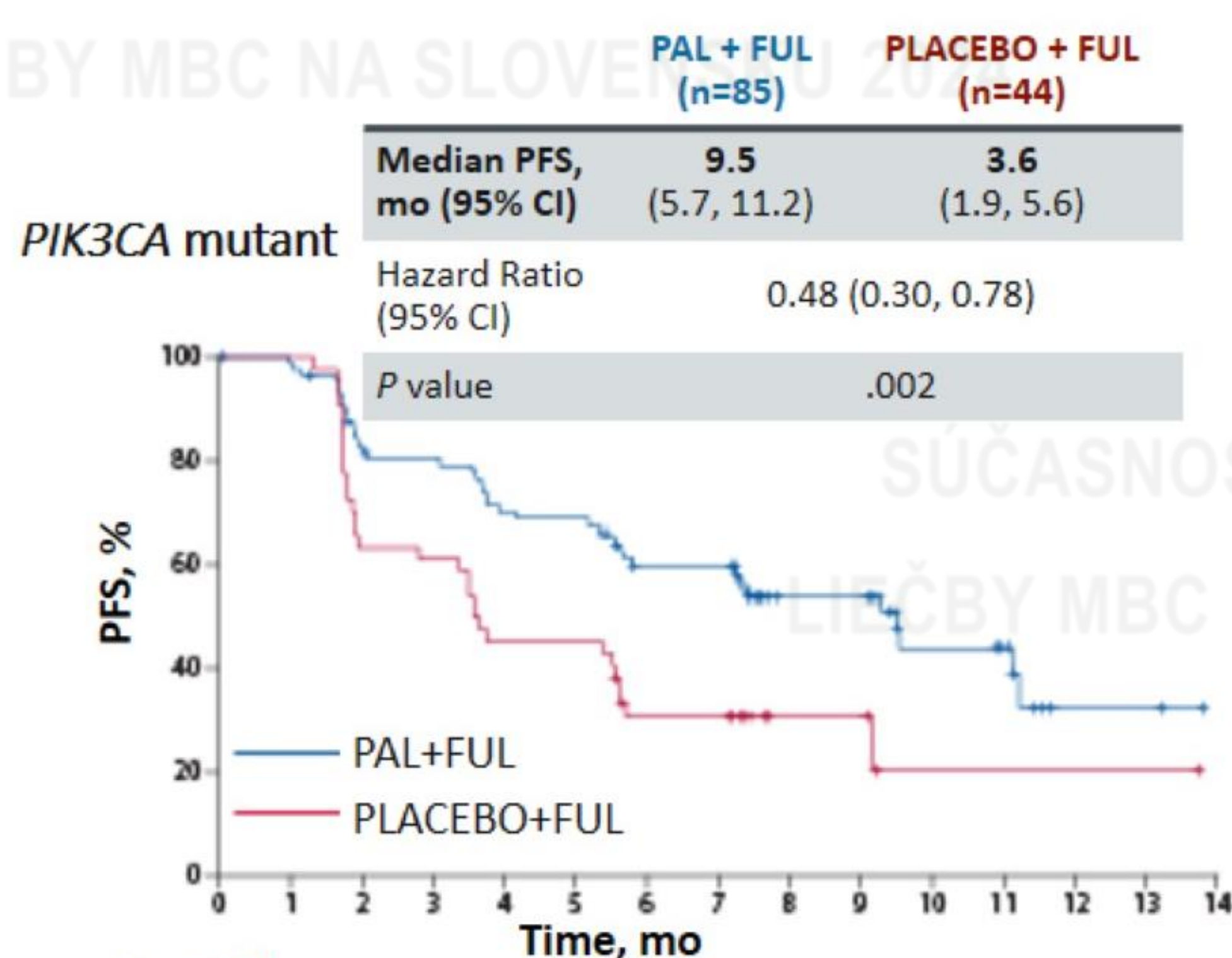


No. at risk (events)	0	3	6	9	12
Fulvestrant+Placebo	28 (10)	18 (11)	6 (1)	3 (2)	0
Fulvestrant+Palbociclib	63 (16)	45 (7)	36 (6)	22 (5)	1



No. at risk (events)	0	3	6	9	12
Fulvestrant+Placebo	92 (30)	57 (18)	35 (6)	16 (3)	0
Fulvestrant+Palbociclib	177 (30)	142 (20)	108 (13)	50 (7)	6

# PIK3CA mutace a efektivita CDK 4/6



PIK3CA mutations do not predict resistance to CDK4 inhibitors.

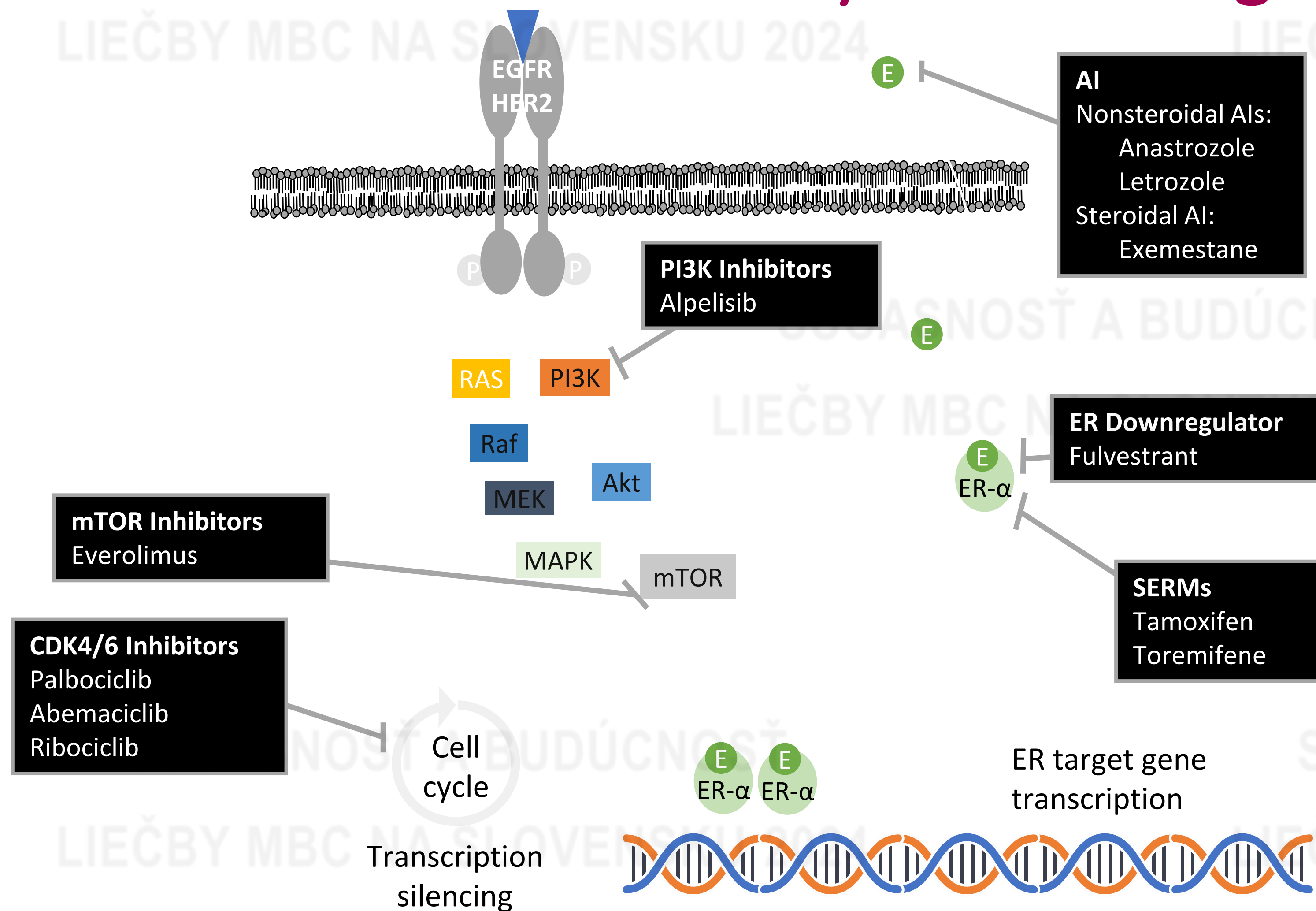
# Klíčové NÚL CDK4/6 inhibitorů: Monitorace a prevence

Průjem	Hepatobiliární Toxicita	QT Prodloužení	Neutropenie	VTE	ILD/ Pneumonitida
Abemaciclib	Abemaciclib		Abemaciclib	Abemaciclib	Abemaciclib
Palbociclib		Ribociclib	Palbociclib		Palbociclib
Ribociclib	Ribociclib		Ribociclib		Ribociclib
<p>Antidiarrheal therapy</p> <p>Increase oral hydration</p> <p>Notify healthcare provider</p>	<p>LFTs before starting tx, Q2W x 2 mo, then:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Abemaciclib, as indicated</li> <li>Ribociclib, at start of cycle x 4 cycles</li> </ul>	<p>ECG before cycle 1, Day 14 of cycle 1, start of cycle 2, then as indicated</p> <p>Electrolytes at start of cycle x 6 cycles, then as indicated</p>	<p>CBC before starting treatment, then:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Abemaciclib, Q2W x 2 mo, QM x 2 mo, then as indicated</li> <li>Palbociclib, Days 1 and 15 of cycles 1-2, then as indicated</li> <li>Ribociclib, Q2W x 2 cycles, start of next 4 cycles, then as indicated</li> </ul>	<p>Monitor for signs and symptoms of thrombosis or pulmonary embolism</p>	<p>Monitor for pulmonary symptoms indicative of ILD or pneumonitis (eg, hypoxia, cough, dyspnea)</p>

# CDK4/6 inhibitor – možné faktory ovlivňující adherenci

	Abemaciclib	Palbociclib	Ribociclib
<b>Tablety</b>	s ET: 150 mg (1 tableta)	125 mg (1 tableta nebo kapsle)	600 mg ( <b>3 tablety</b> )
<b>Dávkování</b>	<b>2x denně</b> x 28 dní; 28denní cyklus	1x denně <b>x 21 dní</b> ; 28denní cyklus	1x denně <b>x 21 dní</b> ; 28denní cyklus
<b>Medikace a jídlo</b>	Bez nebo s jídlem	<b>Kapsle: s jídlem</b> Tablety: s nebo bez jídla	Bez nebo s jídlem
<b>Lék - lék/potravin. interakce</b>	Vynechat grapefruit produkty a silné/střední CYP3A inhibitory/induktory	Vynechat grapefruit produkty a silné CYP3A inhibitory/induktory	Vynechat grapefruit produkty a silné CYP3A inhibitory/induktory <b>Vynechat léky prodlužující QTc interval</b>
<b>Nejčastější NÚL</b>	Neutropenie únava <b>průjem</b> <b>Nevolnost</b>	Neutropenie únava	Neutropenie únava
<b>Monitorace</b>	KO+diff. JT	KO+diff.	<b>KO+diff.</b> JT EKG lonty

# Překonání rezistence u HR+/HER2- MBC: kombinací cílené léčby s antiestrogenem



**~50% of HR+ MBCs do not benefit from ET due to resistance**

## Resistance mechanisms

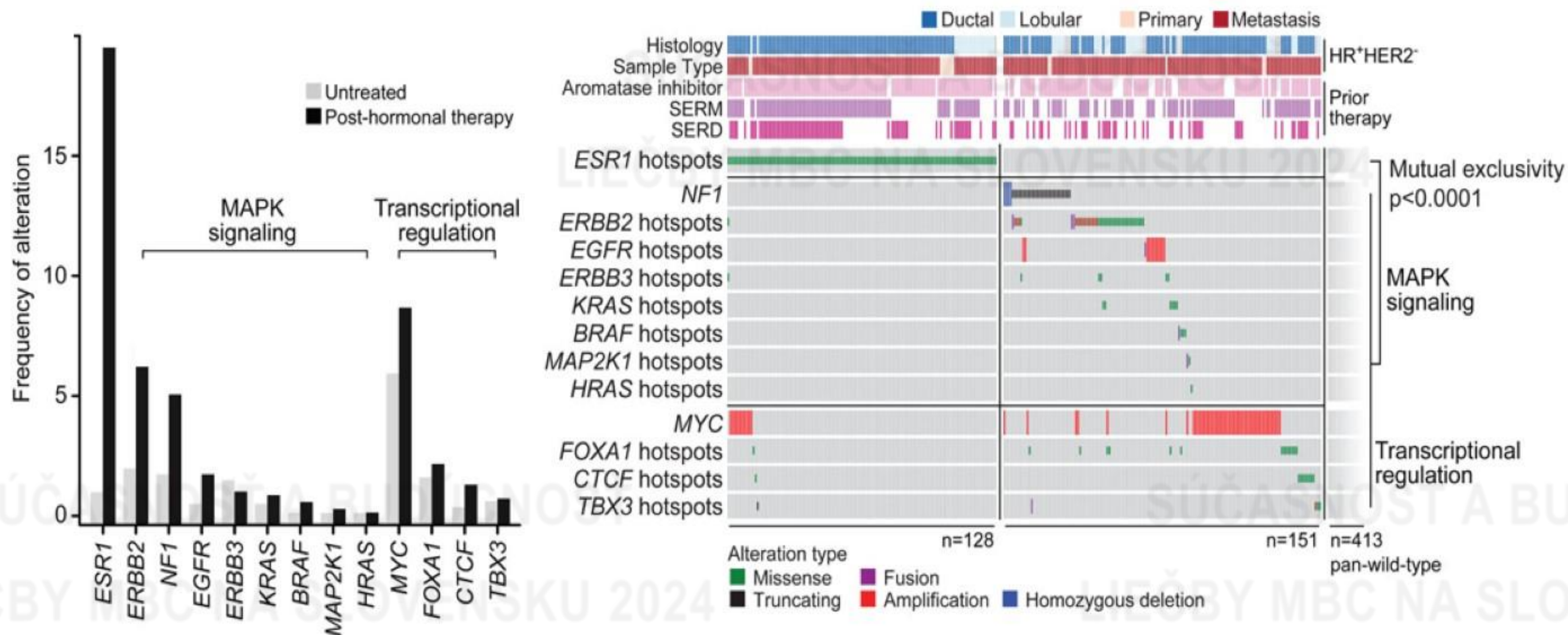
- Loss or alteration of ER expression
- Overexpression or activation of GF receptors
- Activation of downstream signal transduction pathways

Cell cycle regulation  
DNA replication  
Cellular differentiation  
Apoptosis  
Angiogenesis

# Genetic Landscape of Endocrine-Resistant ER+ BC

## Key Findings in Endocrine-Resistant ER+ mBC

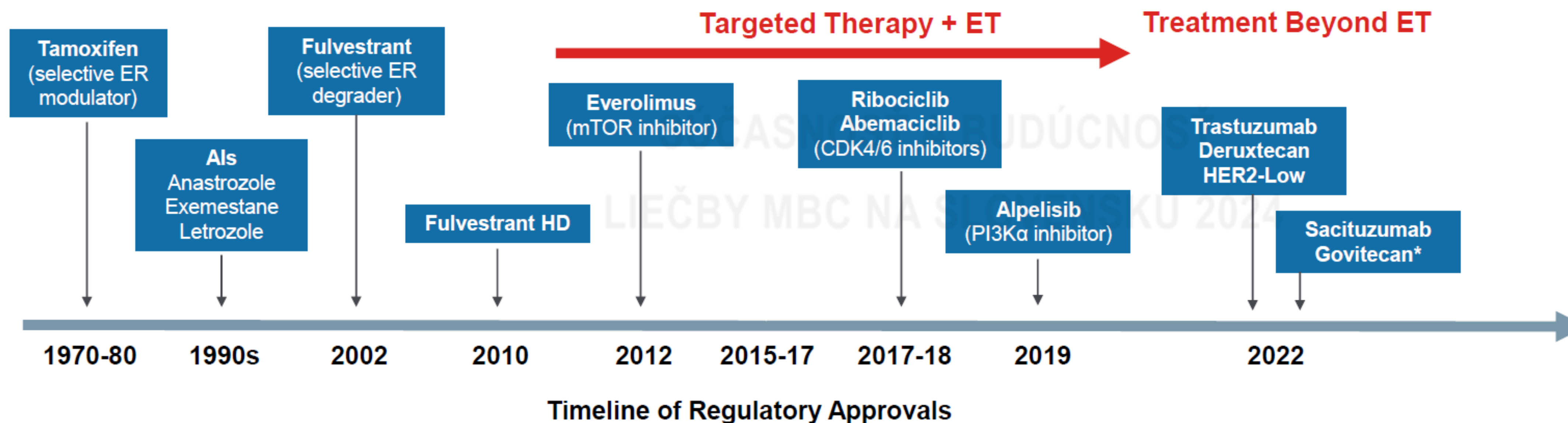
- Mutations in *ESR1* and MAPK signaling most common, but mutually exclusive
- Functional role: mutations are biological determinants of response to subsequent next line of Rx (AI vs SERDs)



N = 1501 hormone receptor-positive HER2-negative tumors; n = 809 Rx-naive tumors, n = 692 post-endocrine Rx.

Razavi P, et al. Cancer Cell. 2018;3:427-438.e6.

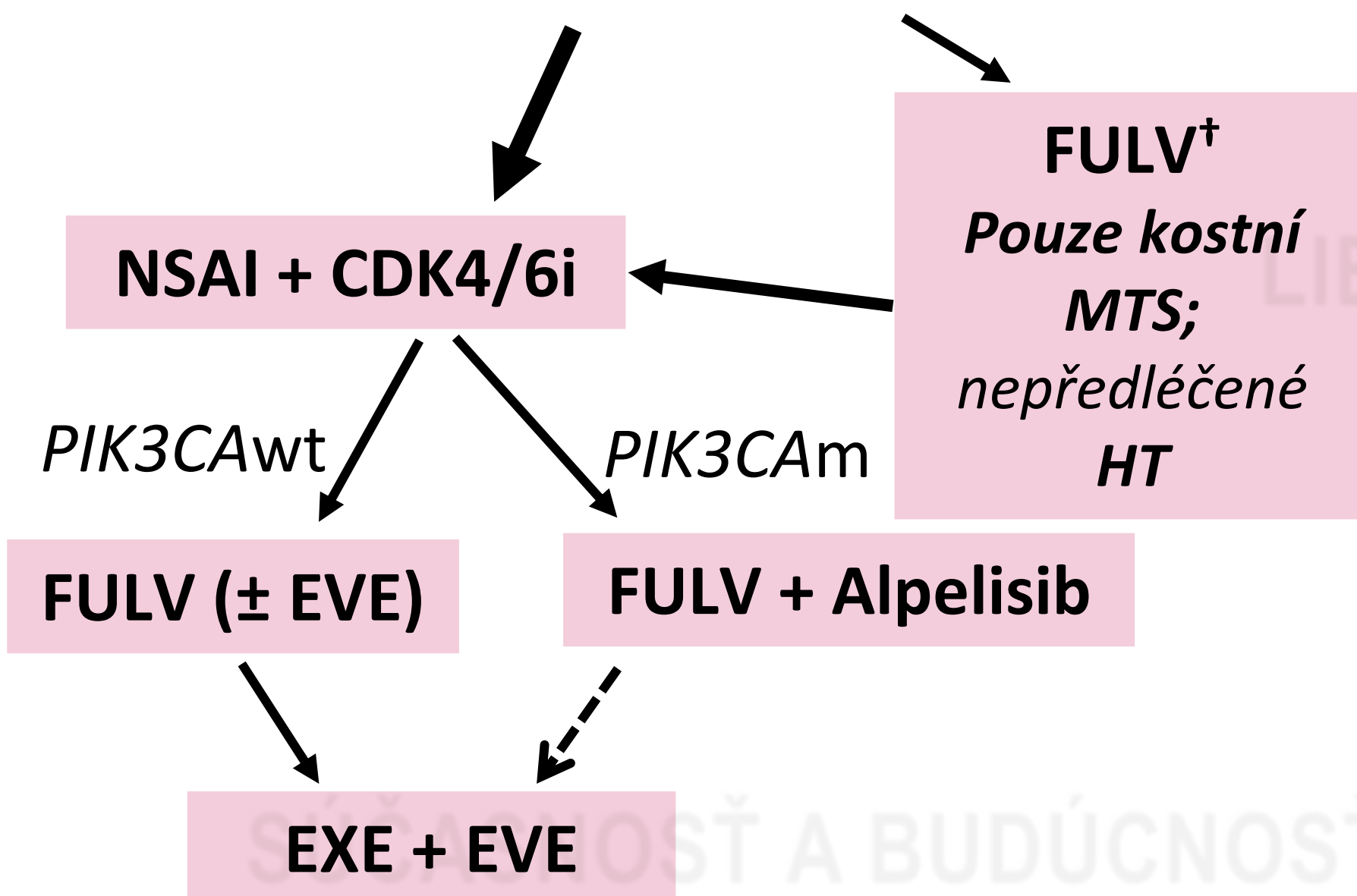
# Jaké máme léčebné možnosti v dalších liniích?



# Sekvence léčby u HR+/HER2- MBC:

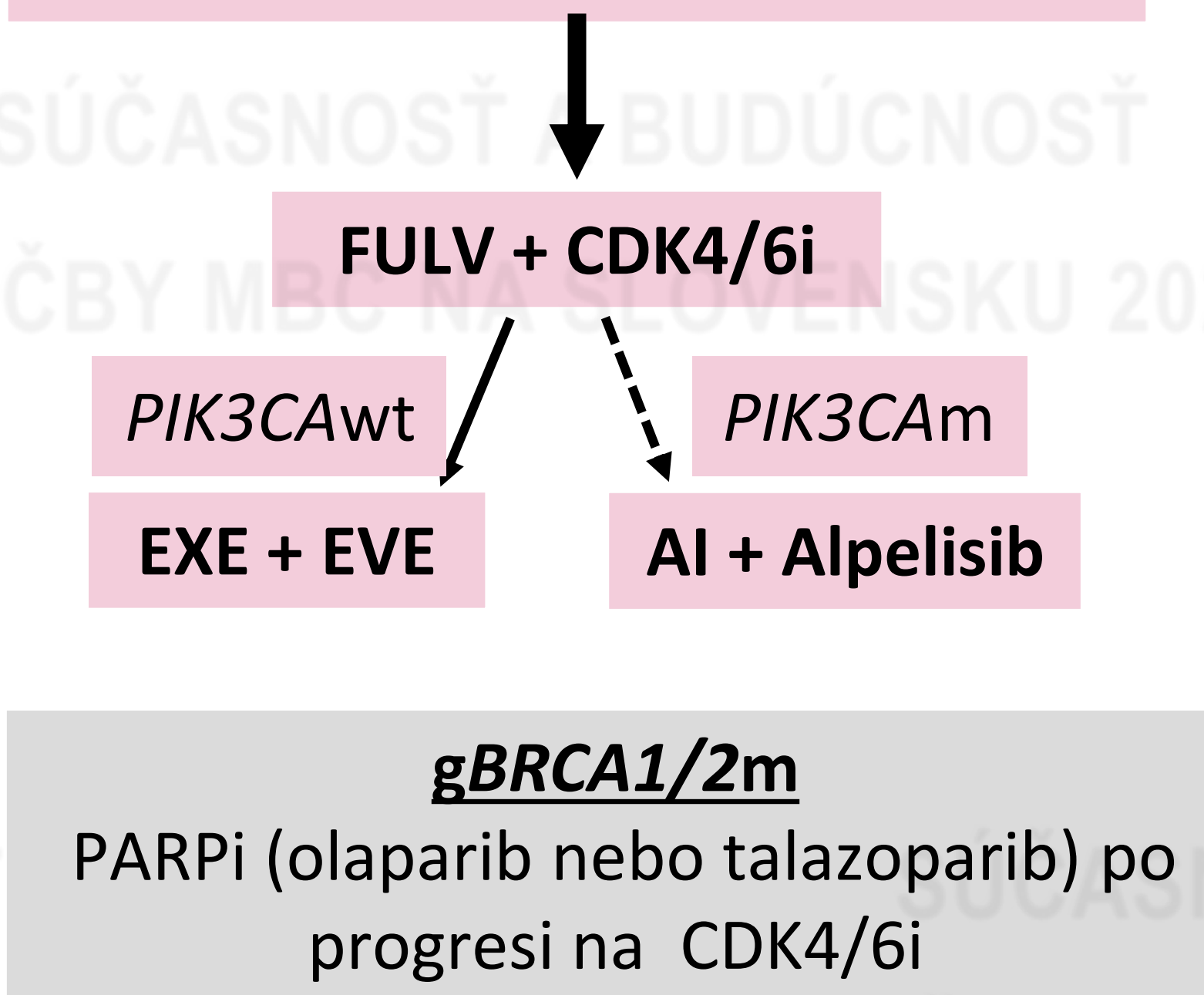
## Vysoce hormon. sensitivní

*HT naivní\**  
Progrese >1 rok po ukončení adjuv. HT



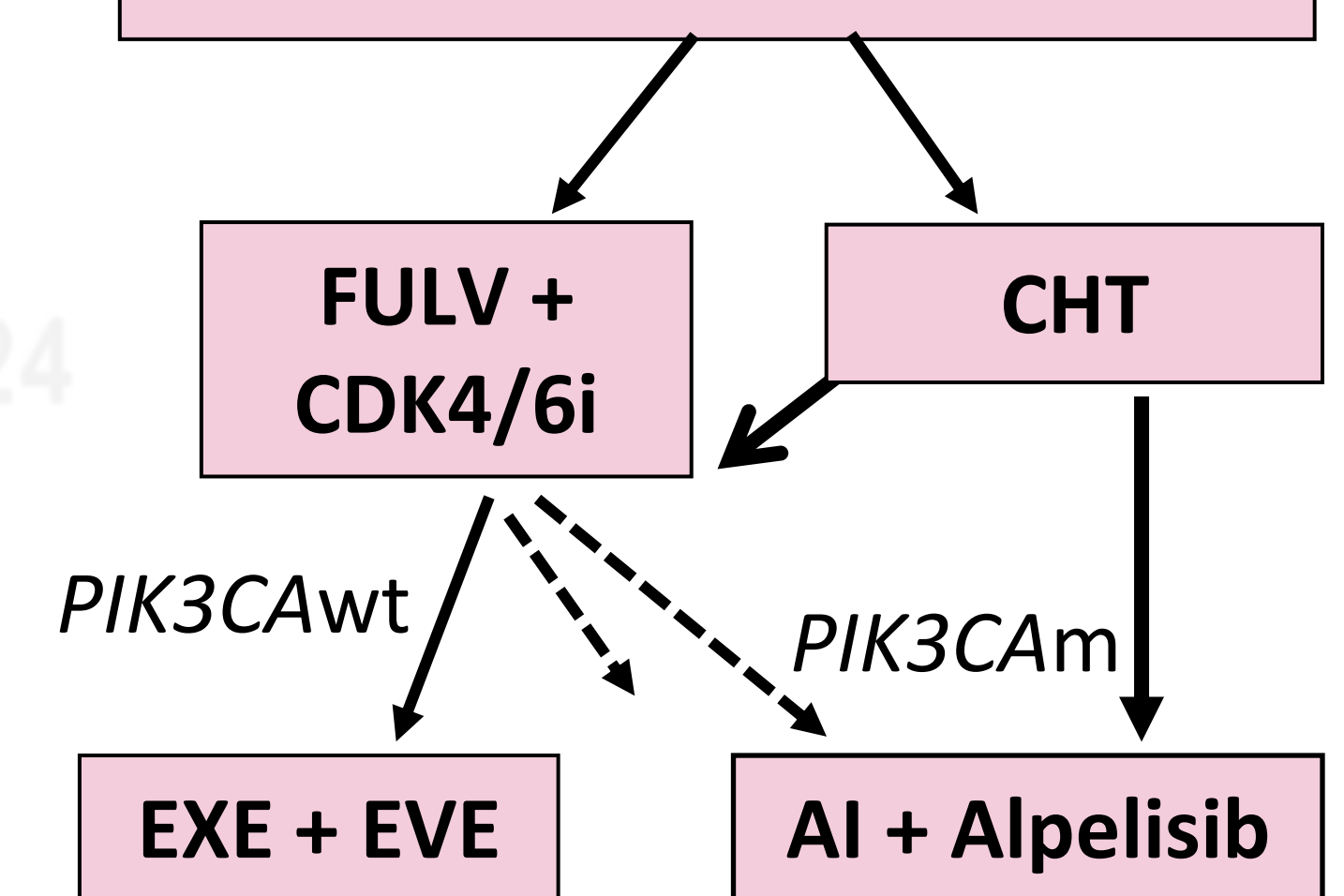
## Středně hormon. sensitivní

Progrese mezi 2-3 rokem od zahájení nebo <1 rok od ukončení adjuv.HT



## Špatně hormon. sensitivní
















Progrese do 2 let od zahájení adjuv. HT



# Závěr

- Kombinace CDK 4/6 inhibitorů s HT je v současné době standardem v 1.linii pro HR+/HER2- mBC ( všechny 3 látky – abemaciclib, palbociclib, ribociclib) prokázaly benefit
- Aktuálně lze již léčit touto kombinací i pacientky s rozsáhlým viscerálním MTS postižením s hrozcí viscer. krizí
- Ve 2.linii palbo+fulvestrant (fulv) (HR:0.37), ribo+fulv (HR:0.48), abema+fulv (HR:0.44), eve+exe (HR:0.42, a u PIK3CA mutací, alpelisib (alp)+fulv (HR:0.39)
- Snahou je posunout podání CHT do vyšších linií
- Bezpečné použití u starších pacientek ( mírně vyšší toxicita, stejná efektivita)
- Limity: sekvence léčby  
rezistence na CDK4/6 (aktivace cDK2, amplifikace CDK6, mutace Rb1 genu)

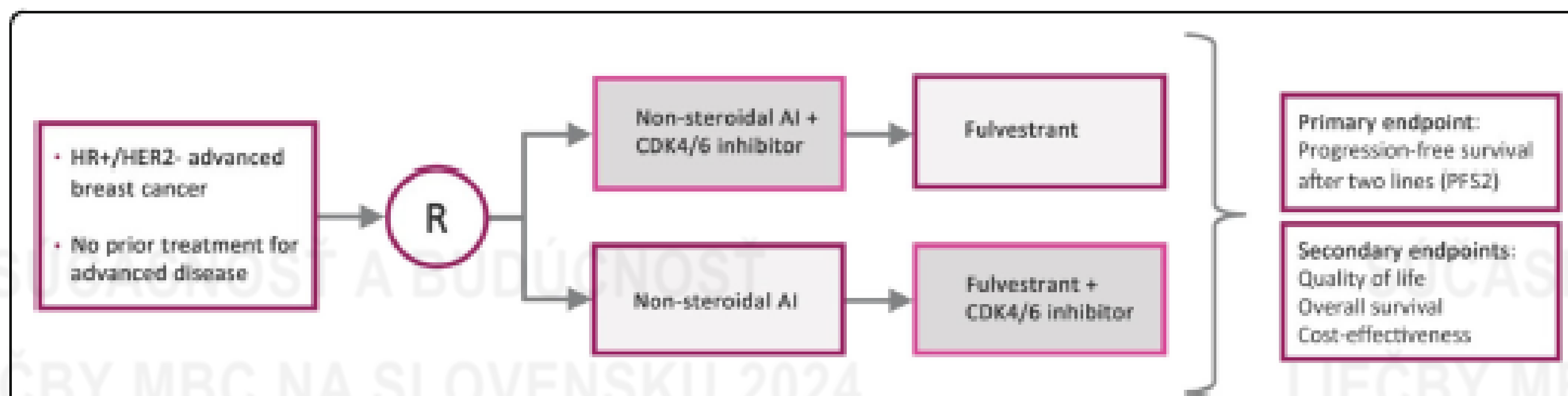
# ESMO - MCBS

Tested Agent(s)	Combined Agent(s)	Control Arm	Treatment Setting	Tumour Type	Tumour Sub-type	Tumour Sub-group	Trial Name	Ref.	Score	Scorecard
Palbociclib	Fulvestrant	Fulvestrant + placebo	Hormone receptor-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with endocrine therapy	Breast Cancer	Breast Cancer	HR+ HER2-	PALOMA-3	 	4	→
Palbociclib	Letrozole	Letrozole + placebo	First-line postmenopausal, ER-positive, HER2-negative locally advanced metastatic breast cancer	Breast Cancer	Breast Cancer	HR+ HER2-	PALOMA-2	 	3	→
Palbociclib	Letrozole	Letrozole (Randomised phase II study)	1st line metastatic HR+ HER2-	Breast Cancer	Breast Cancer	HR+ HER2-	PALOMA-1/TRIO-18		3	→
Ribociclib	Letrozole	Letrozole + placebo	First-line postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer	Breast Cancer	Breast Cancer	HR+ HER2-	MONALEESA-2	 	4	→
Ribociclib	Endocrine therapy	Placebo + endocrine therapy	First-line premenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer	Breast Cancer	Breast Cancer	HR+ HER2-	MONALEESA-7	 	5	→
Abemaciclib	Aromatase inhibitor	Placebo + aromatase inhibitor	First-line locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative	Breast Cancer	Breast Cancer	HR+ HER2-	MONARCH 3	 	3	→
Abemaciclib	Fulvestrant	Fulvestrant + placebo	Second-line locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative	Breast Cancer	Breast Cancer	HR+ HER2-	MONARCH 2	 	4	→
Ribociclib	Fulvestrant	Placebo + fulvestrant	First- or second-line postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer	Breast Cancer	Breast Cancer	HR+ HER2-	MONALEESA-3	 	4	→

# Na čo hľadáme odpoveď?

- Je potreba u každej pacientky s hormonálne senzitivným onemocnením podar CDK 4/6i ?
- Máme prediktívni biomarkery odpovedi na CDK 4/6?
- Jaká je optimální sekvence podání CDK 4/6?

**SONIA studie - PFS231,0M u A vs 26,8 u B – statisticky nesignifikantní, ale klinicky významný**



**Fig. 1** Schematic overview of study design. Non-steroidal AI: non-steroidal aromatase-inhibitor, either letrozole or anastrozole (at the discretion of the treating physician). CDK4/6 inhibitor: type of CDK4/6 inhibitor according to physician's choice and reimbursement policies

# Děkuji za pozornost

