

AKTUÁLNÍ SITUACE NA POLI CDK_{4/6} INHIBITORŮ

T. Svoboda



MOŽNOSTI LÉČBY POKROČILÉHO/METASTATICKÉHO CA PRSU V 1. LINII DLE ASCO 2017

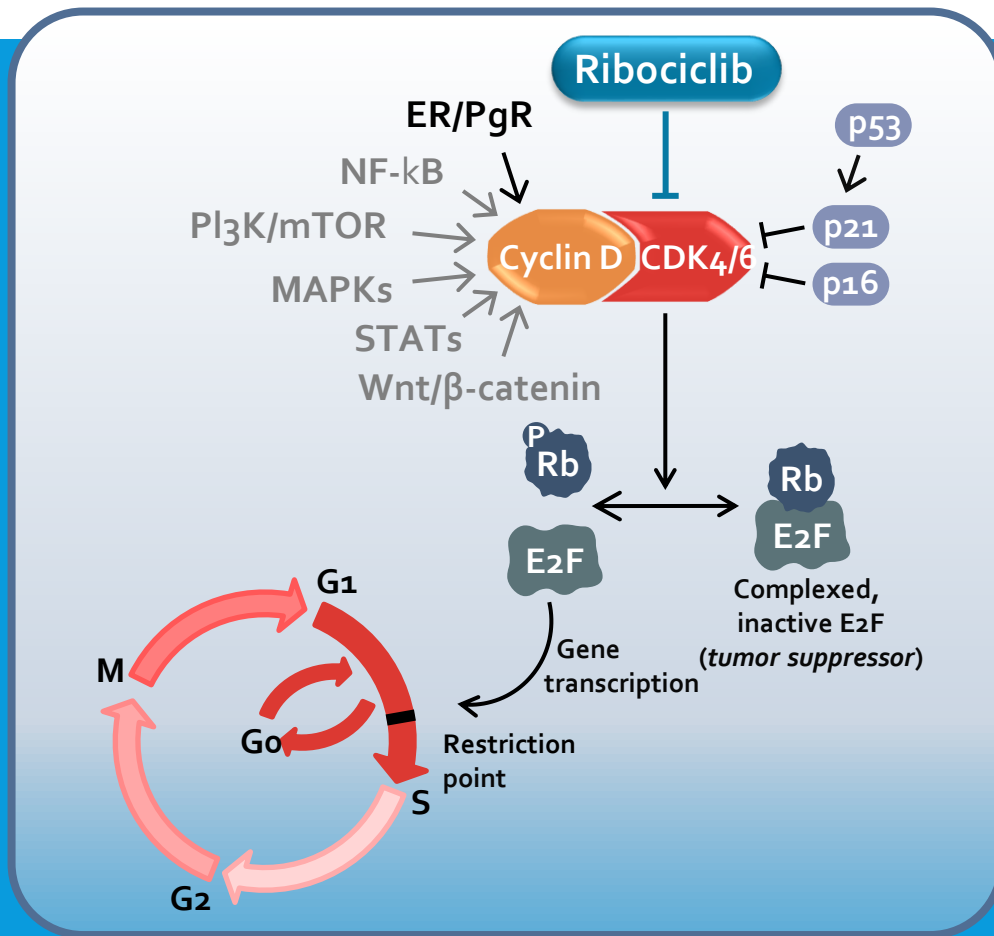
Studie	Léčba	Výsledky	HR (95% CI); P hodnota
MONALEESA-2 ¹	Ribociclib + letrozol vs Placebo + letrozol	Median PFS: NR (CI: 19,3-NR) vs 14.7 měs Výsledky konzistentní napříč všemi podskupinami	HR = 0.556 (0.429-0.720) P = 0.00000329
PALOMA-2 ²	Palbociclib + letrozol vs Placebo + letrozol	Median PFS: 24.8 měsíce vs 14.5 měsíce Výsledky konzistentní napříč všemi podskupinami	HR = 0.58 (0.46-0.72) P < 0.0001
MONARCH-3 ⁴	Abemaciclib + NSAI vs Placebo + NSAI	Výsledky studie dosud nepublikovány	—
FALCON ³	Fulvestrant vs Anastrozol	Median PFS 16.6 vs 13.8 months Lepší výsledky u pacient BEZ viscerálních metastáz. PFS u pacientů s viscerálními metastázami NEsignifikantní	HR = 0.797 (0.637-0.999) P = 0.0486

HR, hazard ratio; NR, not reached; NSAI, nonsteroidal aromatase inhibitor; PFS, progression-free survival; OS, overall survival.

1. Hortobagyi G, et al. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-1748; 2. Finn RS et al. ASCO 2016.

Abstract 507 [oral]; 3. Ellis M, et al. ESMO 2016. Abstract LBA14 [oral]; 4. [www.clinicaltrials.gov\(NCT02246621\)](http://www.clinicaltrials.gov/NCT02246621).

MECHANISMUS ÚČINKU CDK4/6 INHIBITORŮ U HR+ KARCINOMU PRSU^{1,2}



- Vazbou tumor-supresorového proteinu Rb na transkripční faktor E2F dochází k inaktivaci tohoto transkripčního faktoru, který reguluje geny nezbytné pro pokračování buněčného cyklu - přechod z G1 fáze do S fáze - přes tzv. restriční bod
- Fosforylace Rb pomocí komplexu Cyklin D/CDK4/6 (cyklin dependentní kinázy) vede k odpojení E2F z vazby na Rb, aktivovaný E2F umožňuje transkripci genů pro pokračování buněčného cyklu
- V nádorových buňkách BC bývá zvýšená exprese a aktivita CDK4/6 a bývá přítomna řada mutací genů vedoucích ke zvýšení produkce cyklinu D, CDK4/6 a snížení exprese CDK4/6 inhibitoru p16
- Ribociclib (LEE011) je perorální selektivní inhibitor CDK4/6. Inhibicí CDK4/6 je zabráněno vzniku komplexu cyklin D-CDK4/6

Tím je zabráněno fosforylaci Rb a aktivaci E2F, a tedy pokračování buněčného cyklu a proliferaci nádorových bb.

SROVNÁVACÍ DATA

- **Studie PEARL:** kombinace s palbo- vs. capecitabin – účinnost stejná, stejně febr. neutropenií a mukositid, u CHT více hand-foot, zvracení, únavy, průjmu a 4x větší riziko ukončení léčby
(Martin et al., SABCS 2019)
- **Studie IRIS:** redukce dávky dle předpokládané toxicity – u CDK4/6i v USA nezahajuje plnou dávkou 25% pacientek, v Německu jen 1-3%
(Taylor-Stokes et al., Breast 2019)

NEPŘÍMÉ POROVNÁNÍ TOXICITY CDK4/6

- **V 1.linii** neutropenie všech gradů 2x častější u palbo- a ribo- proti abema-, febrilní dokonce 5-6x častější
- U abema- výrazně více průjmů G3-4 proti palbo- (9% vs. 1%)
- U abema- hlášeny TEN komplikace, u ostatních ne
- Ke snížení dávky přistoupeno ve stejném % u všech
- Nutnost ukončení léčby u palbo- (PALOMA2) v 9,7%, u ribo- (MONALEESA 2 a 7) v 7,5%, resp. 3,6% a u abema- v MONARCH3 v 19,6% (*Finn RS et al., N Engl J Med 2016; Hortobagyi G et al., N Engl J Med 2016; Tripathy D et al., Lancet Oncol 2018; Goetz MP et al., J Clin Oncol 2017*)
- **Ve 2.linii** výsledky velmi podobné (*Brufsky, ESMO 2020*)

MONITORING U CDK_{4/6}

- U všech KO+dif. á 2 týdny 2 cykly, pak při zahájení dalšího, od 5. měsíce u abema- a 7. měsíce u palbo-/ribo- možno v klinicky indikovaných případech
- Prvních 6. cyklů u ribo- a 4 cyklů u abema- doporučeno kontrolovat JT
- Pro riziko prodloužení QT intervalu u ribo- 1x měsíčně elektrolyty a 2x měsíčně EKG po 2 cykly
- U všech myslet na možnost intersticiálního poškození plic, při dušnosti a únavě indikovat CT plic

DOPORUČENÝ MONITORING CDK4/6 - CZ

Vyžadované monitorinky u přípravku IBRANCE^{®1}

Toxicita	Monitoring	IBRANCE [®]
Kardiovaskulární	Kontrola EKG	-
	Kontrola elektrolytů	-
	Kontrola hluboké žilní trombózy a plicní embolie	-
Jaterní	Jaterní testy	-
Gastrointestinální	Kontrola průjmu	-
Hematologická	Kontrola krevního obrazu	Vyžadováno

Vyžadované monitorinky u ribociklibu²

Toxicita	Monitoring	Ribociklib
Kardiovaskulární	Kontrola EKG	Vyžadováno
	Kontrola elektrolytů	Vyžadováno
	Kontrola hluboké žilní trombózy a plicní embolie	-
Jaterní	Jaterní testy	Vyžadováno
Gastrointestinální	Kontrola průjmu	-
Hematologická	Kontrola krevního obrazu	Vyžadováno

Vyžadované monitorinky u abemaciklibu²

Toxicita	Monitoring	Abemaciklib
Kardiovaskulární	Kontrola EKG	-
	Kontrola elektrolytů	-
	Kontrola hluboké žilní trombózy a plicní embolie	Vyžadováno
Jaterní	Jaterní testy	Vyžadováno
Gastrointestinální	Kontrola průjmu	Vyžadováno
Hematologická	Kontrola krevního obrazu	Vyžadováno

SROVNÁNÍ TOXICITY LÉČIV SKUPINY CDK_{4/6}

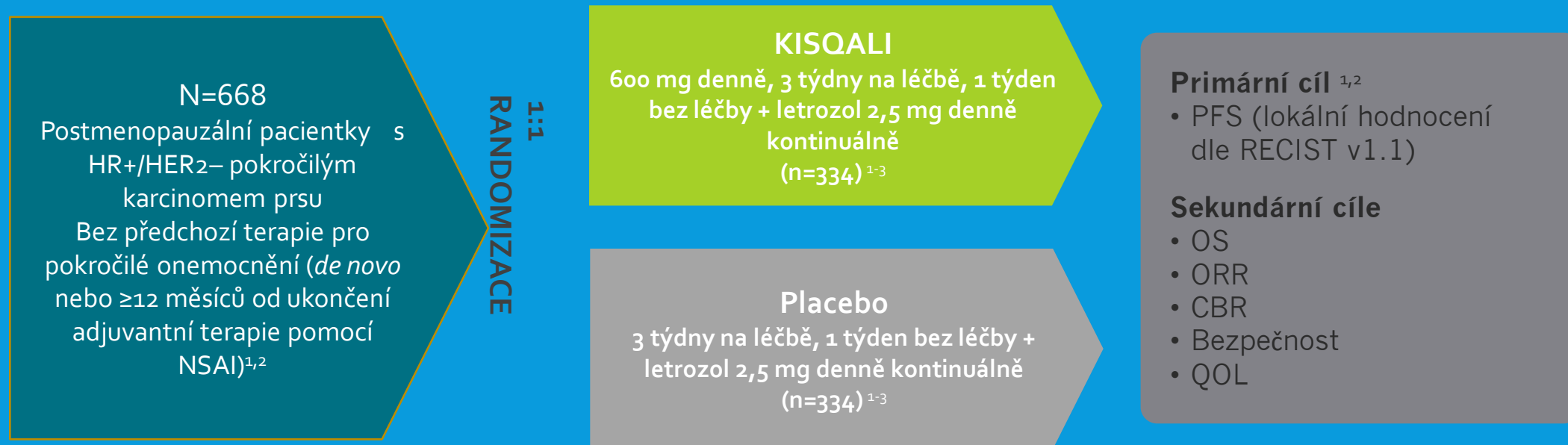
	Palbociclib (Pal-2)		Ribociclib (Mon-2)		Abemaciclib	
Nežádoucí účinky (%)	všechny	G3/4	všechny	G3/4	všechny	G3/4
Leukopenie	40.3	24.3/0.9	32.9		25.7	8.5/0.3
Neutropenie	75-80% (50-55%)				45.1	22.9/2.5
Anémie	26.4	5.6/0.2	21.3	1.8/0.6	30.1	7.0/0.1
Trombocytopenie	19.6	19	9.0	0.6/0	14.3	2.2/1.0
Infekce	62.6	6.5/0.9	50	3.6/0.6	43.6	5.2/1.0
Únava	39.6	2.3/0	41.3	2.7/0.3	40.5	2.3/0
Průjem	28.4	1.4/0	38.3	2.4/0	84.6	11.7/0
Nevolnost	37.2	0.2/0	53.3	2.4/0	43.5	2.1/0
Zvracení	16.9	0.9/0	33.5	3.6/0	27.7	1.2/0
Nechutenství	16.9	0.7/0	20.7	1.5/0	26.6	1.3/0
Stomatitida	15.3		12.3			
Elepace ALT/AST	≈10	1.2-3.0/0	20.1	8.4/1.8	≈15	2.9-4.8/0-1
Atrálie	37.6	0.9/0	33.2	0.6/0.3		
Prodloužení QTc	G2: 1.6	G3: 0.2	G2: 3.6-6	G3: 0.5-1.7		
Alopecie	33.6	0	34.4	0	20.7	0/0
Vyrážka	19.8	0.9/0	22.2	1.5/0	12.9	1.0/0

DLOUHODOBÉ POZOROVÁNÍ U CDK₄/6 (PALBO-)

- Kumulativní bezpečnostní data z PALOMA1-3: kombinovaná léčba proti samostatné HT spojena s 30x více neutropenií, 20x více trombopenií a 17x více leukopenií, signifikantně více všech sledovaných NÚ, jen podobný počet průjmů, zvracení, TEN či plicních embolií (*Finn RS et al., SABCS 2019*)
- Studie MADELINE: s palbo-, zaměření na QoL v případě neutropenie vs. bez ní, ta nebyla změněna (*Richardson D et al., J Clin Oncol 2020*)
- U CDK₄/6 v kombinaci s HT není zhoršena kvalita života, spíše je trend k jejímu zlepšení, ale není statisticky významný (např. u palbo- v 1. i 2.linii studie POLARIS (*Rocque G et al., SABCS 2019*))
- V 5ti letém sledování nebyla u palbo- zjištěna žádná kumulativní ani pozdní toxicita (*Brufsky, ESMO 2020*)

MONALEESA-2

STUDIE FÁZE III - 1. LINIE LÉČBY POKROČILÉHO HR+/HER2– KARCINOMU PRSU U POSTMENOPAUZÁLNÍCH PACIENTEK^{1,2}

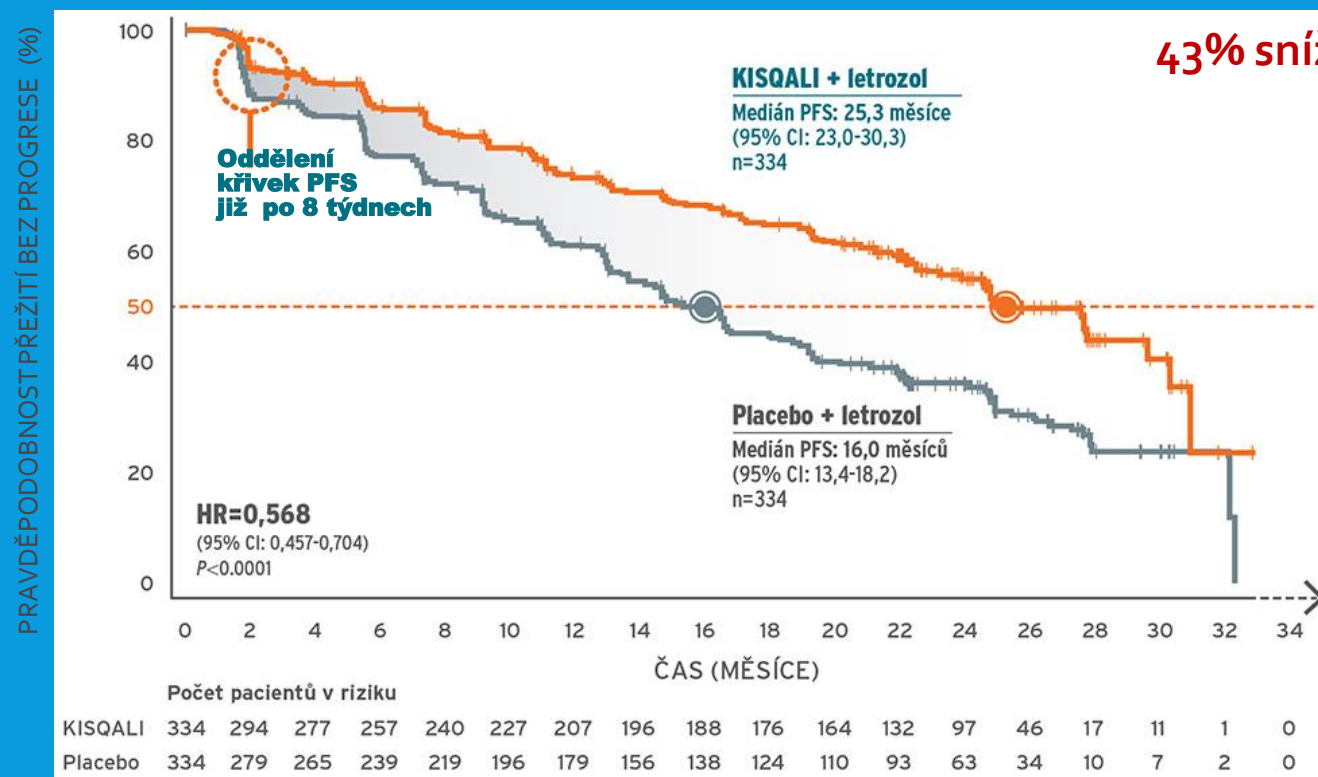


CBR, míra klinického benefitu; ORR, celková léčebná odpověď; OS celkové přežití; QOL, kvalita života; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

MONALEESA-2

KISQALI (RIBOCICLIB) + LETROZOL PROKÁZAL MEDIÁN PFS 25,3 MĚSÍCŮ^{1,2}

ÚČINNOST (PFS)

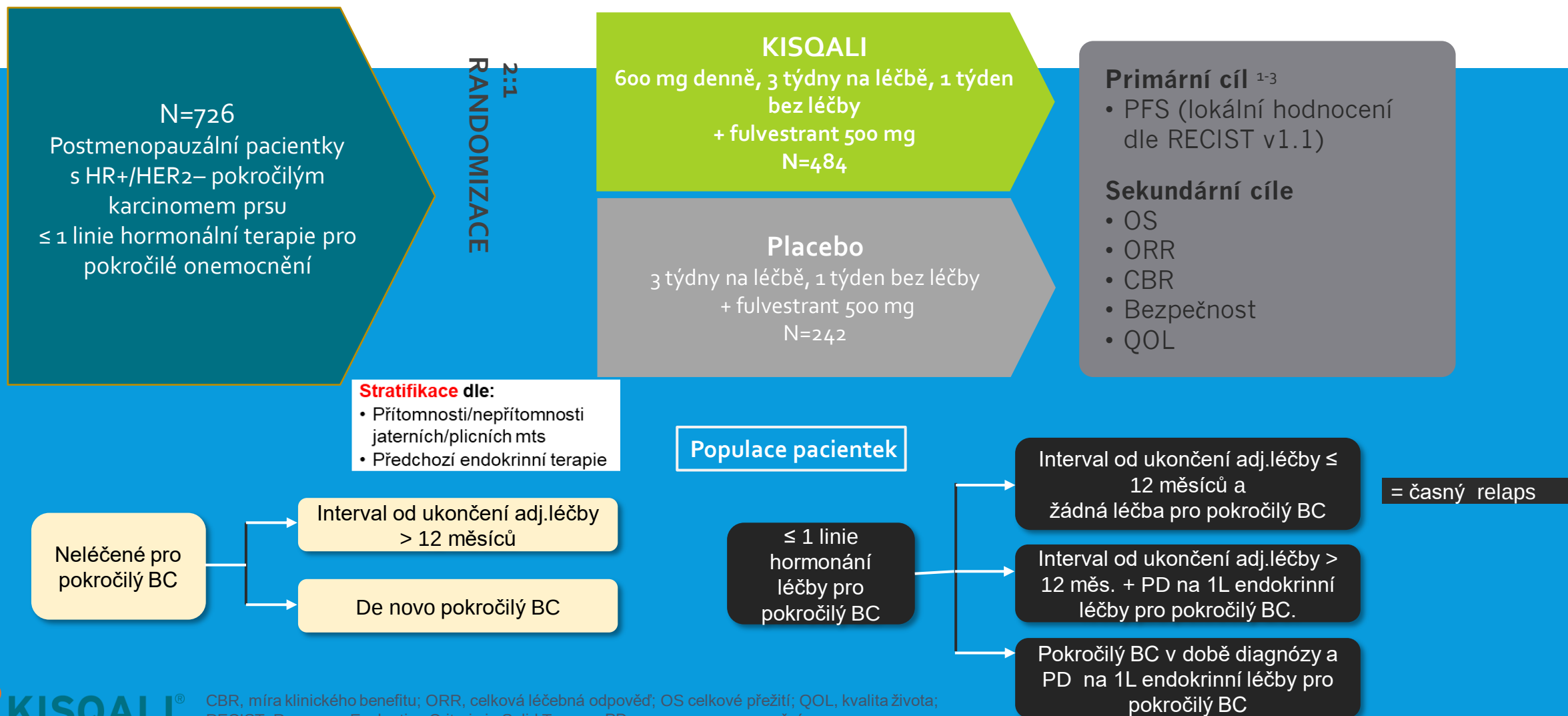


V kohortě EU byl medián PFS 27,6 měsíců v rameni KISQALI + letrozol (n=150) a 16,5 měsíců v rameni s placebem + letrozol (n=146) (HR=0,56 [95% CI: 0,41-0,78])²

1. KISQALI; Souhrn údajů o přípravku, www.sukl.cz; 2. Hortobagyi GN et al.; Updated results from Monaleesa-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer; *Annals of Oncology* 29:1541-1547, 2018

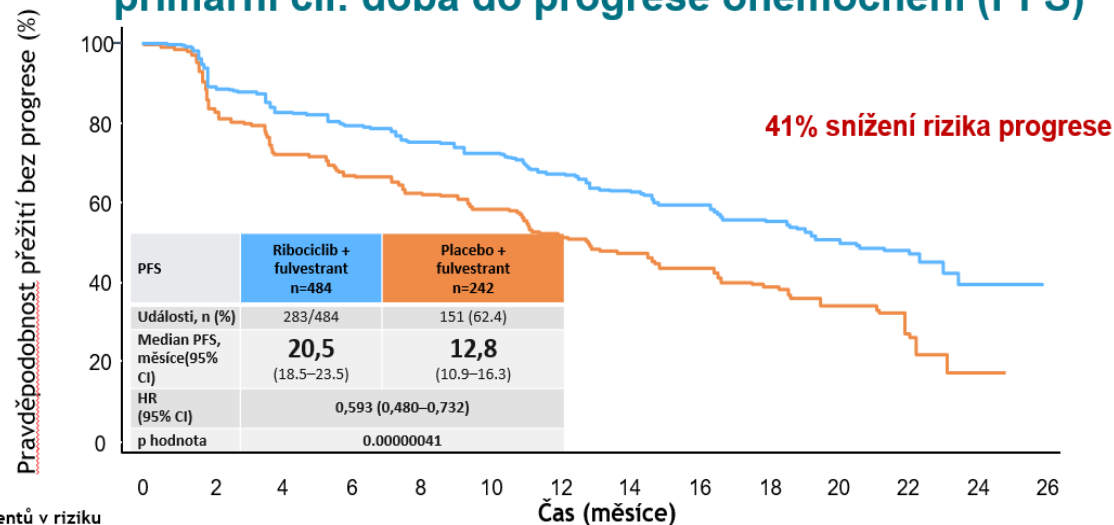
MONALEESA-3

STUDIE FÁZE III - 1. NEBO 2. LINIE LÉČBY POKROČILÉHO HR+/HER2- KARCINOMU PRSU U POSTMENOPAUZÁLNÍCH PACIENTEK^{1,2}



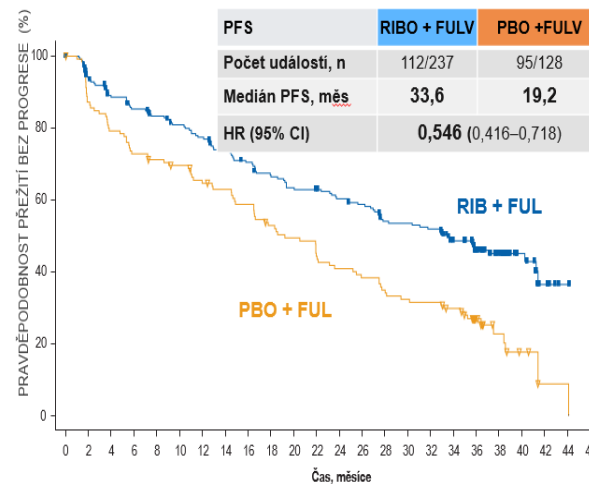
MONALEESA-3

primární cíl: doba do progresse onemocnění (PFS)

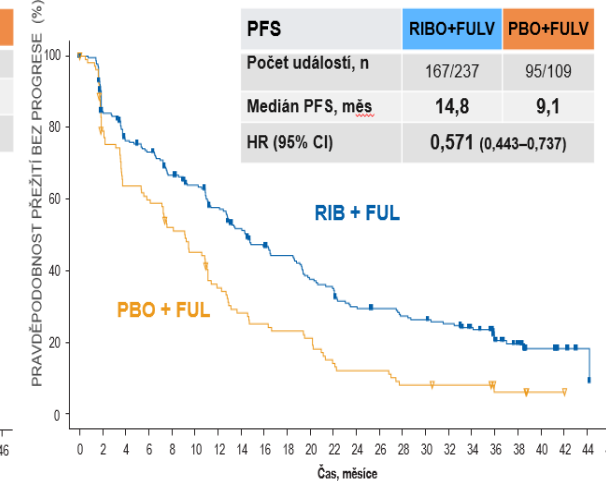


MONALEESA-3: PFS podle předléčenosti

První linie (pozdní relaps/de novo)

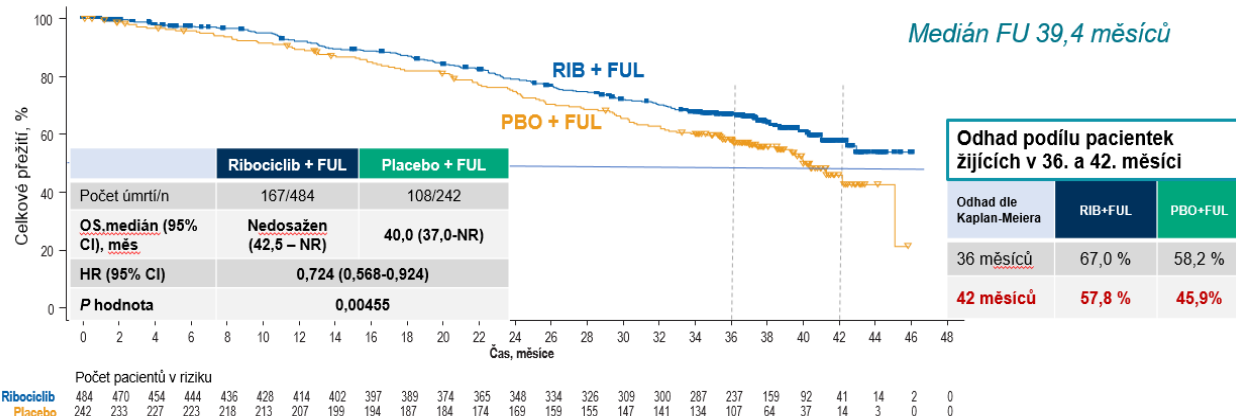


Časný relaps a druhá linie



MONALEESA-3 Celkové přežití (OS)

28% snížení relativního rizika úmrtí v rameni s ribociclibem



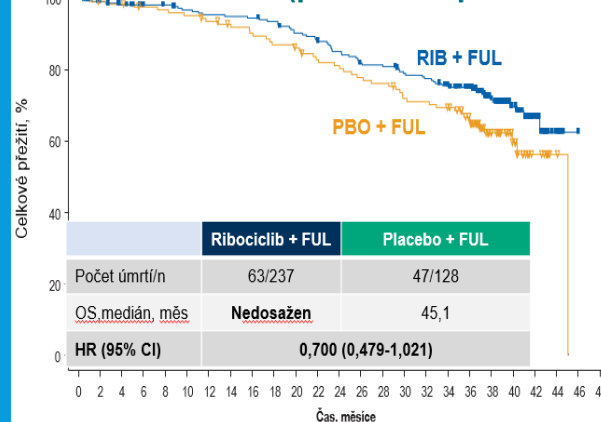
Hranice p-hodnoty pro dosažení superiority v rámci předem specifikované interim analýzy byla $P < 0,01129$

→ **Dosaženo statistické významnosti**

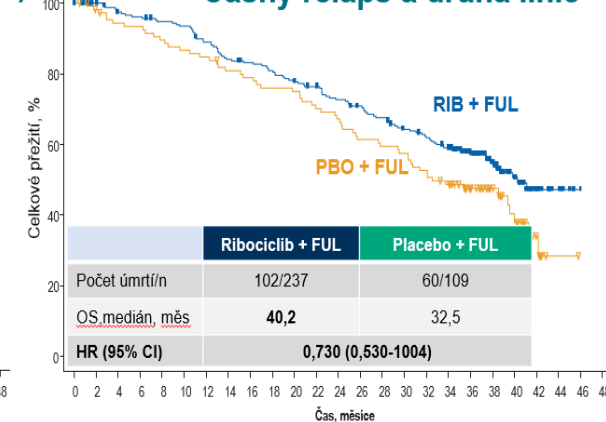
MONALEESA-3 Celkové přežití (OS) dle linie léčby

- konzistence s celkovou populací

První linie (pozdní relaps/de novo)



Časný relaps a druhá linie



MONALEESA-7

STUDIE FÁZE III - LÉČBA 1. LINIE* POKROČILÉHO HR+/HER2– KARCINOMU PRSU U PREMENOPAUZÁLNÍCH PACIENTEK¹



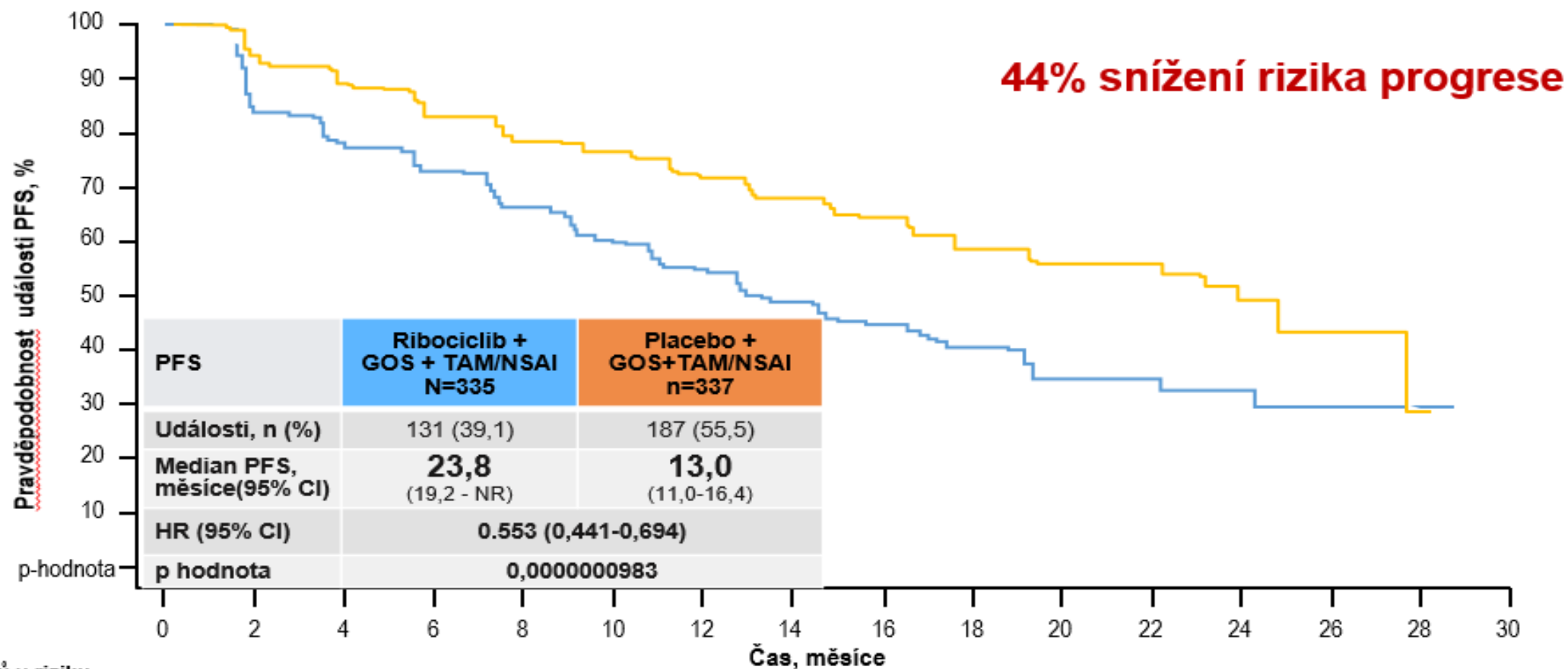
*1 linie CHT byla povolena

- *Přítomnost/absence jaterních a/nebo plicních metastáz*
- *Předchozí CHT pro mBC*
- *Typ HT*

^a Hormonální léčba: tamoxifen (20 mg/den) nebo NSAI (letrozol 2,5 mg nebo anastrozol 1 mg/den), v závislosti na předchozí (neo)adjuvantní léčbě

MONALEESA - 7

Primární cíl – doba do progrese onemocnění (PFS)



Počet pacientů v riziku

Ribociclib + GOS + TAM/NSAI	335	301	284	264	245	235	219	178	136	90	54	40	20	3	1	0
Placebo + GOS + TAM/NSAI	337	273	248	230	207	183	165	124	94	62	31	24	13		1	0

MONALEESA-7

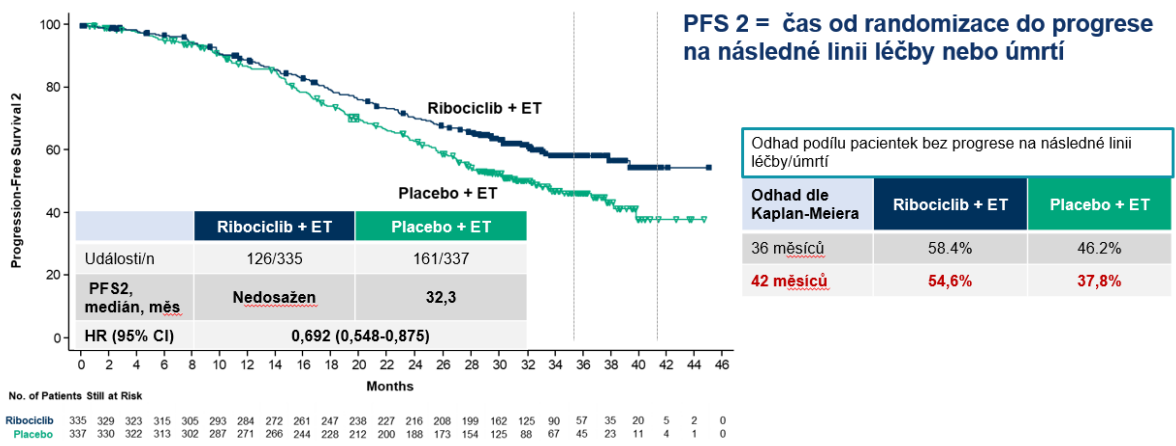
PFS podle typu HT v kombinaci^{1,2}

	Tamoxifen		NSAI	
	Ribociclib n = 87	Placebo n = 90	Ribociclib n = 248	Placebo n = 247
Počet příhod, n	39	55	92	132
Medián PFS, měsíce (95% CI)	22,1 (16,6-24,7)	11,0 (9,1-16,4)	27,5 (19,1-NR)	13,8 (12,6-17,4)
HR (95% CI)	0,585 (0,387-0,884)		0,569 (0,436-0,743)	

Indikace schválena pro kombinaci s NSAI

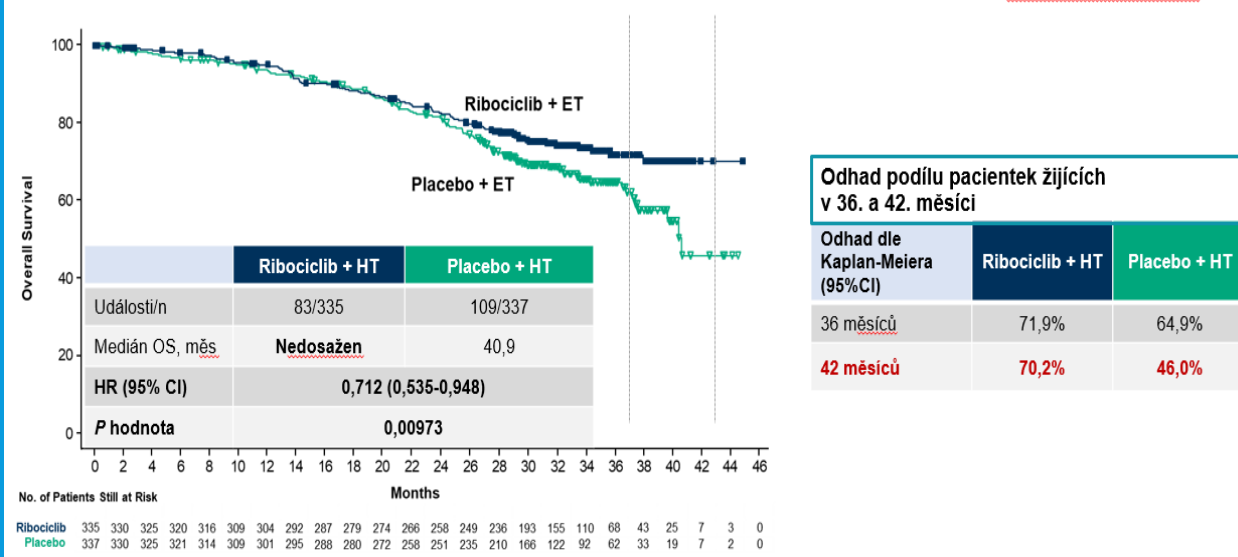
MONALEESA-7

PFS 2 „Čas do druhé progresse“



MONALEESA-7 Celkové přežití (OS)

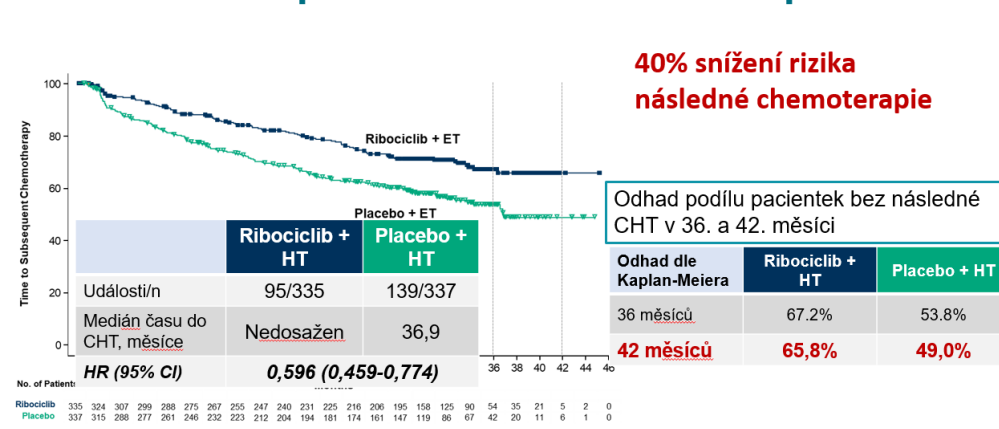
29% snížení relativního rizika úmrtí v rameni s ribociclibem



Hranice p-hodnoty pro dosažení superiority v rámci předem specifikované interim analýzy byla $P \leq 0,01018$

Dosaženo statistické významnosti

Čas do první následné chemoterapie



Im SA, Lu Ys, Bardia A et al; Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer; NEJM 2019

CDK4/6 U KARCINOMU PRSU - ZÁVĚR

- V kombinaci s HT standardem léčby HR+ a HER2- tumorů
- Toxicita všech přijatelná, známá a zvládnutelná i přes odlišnosti mezi léčivy
- Ribociclib významně prodlužuje dobu do progresu a významně oddaluje dobu do zahájení CHT
- Ribociclib má jako první a dosud jediný data o zlepšení OS ve 2 studiích III.fáze v 1. i 2. linii , proto schválena úhrada
- Ribociclib má nejjednodušší dávkování při potřebě redukce, netřeba jiných tbl