

# Rola mutacji BRCA 1/2 w leczeniu pacjentek z rakiem piersi

Tadeusz Pieńkowski

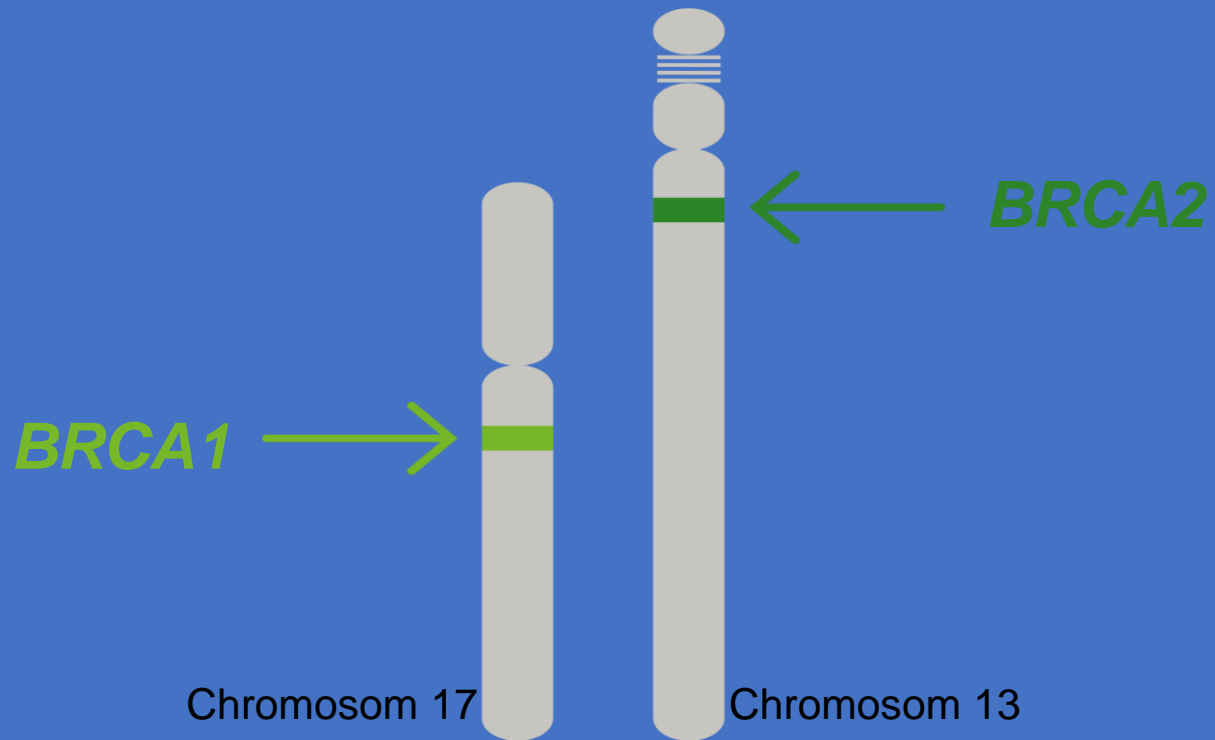
Klinika Onkologii i Hematologii CSKMSWiA

Klinika Onkologii i Hematologii CMKP

Warszawa 2019



# Uszkodzenie genów *BRCA1* i *BRCA2* może prowadzić do rozwoju nowotworów



*BRCA1* i *BRCA2*<sup>1,2</sup> są genami supresorowymi (przeciwnowotworowymi). Kodowane przez te geny białka odgrywają ważną rolę m.in. w naprawie uszkodzeń powstających w DNA<sup>3,4</sup>. Dlatego mutacje (uszkodzenia) tych genów, a przez to brak aktywności produkowanych przez nie białek, mogą być przyczyną rozwoju nowotworów złośliwych, w przypadku genów *BRCA1* i 2, głównie raka piersi i raka jajnika<sup>5,6,7</sup>.

1. Miki et al. Science 266: 66-71, 1994.
2. Wooster et al. Nature 378: 789-792, 1995. Note: Erratum: Nature 379: 749 only, 1996.
3. Wang et al Genes Dev. 23: 729-739, 2009.
4. Yoshida K, Miki Y. Cancer Sci. 2004; 95: 866-71.
5. Futreal et al. Science. 1994; 266: 120-2. 5.
6. Lancaster et al. Nat Genet. 1996; 13: 238-40.
7. Rebbeck, et al. JAMA. 2015 Apr 7; 313 (13): 1347-61.

# Mutacje *BRCA* wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworu złośliwego

Ryzyko wystąpienia raka piersi i raka jajnika w ciągu całego życia jest znacznie zwiększone wśród kobiet będących nosicielkami mutacji w genie *BRCA1* lub *BRCA2*

## Ryzyko rozwoju raka w ciągu całego życia

	Ogólna populacja kobiet	Kobiety będące nosicielkami mutacji <i>BRCA1</i>	Kobiety będące nosicielkami mutacji <i>BRCA2</i>
Rak piersi	12,4% <sup>1</sup>	65% <sup>3</sup> (95% CI 44-78)	45% <sup>3</sup> (95% CI 31-56)
Rak jajnika	1,3% <sup>2</sup>	39% <sup>3</sup> (95% CI 18-54)	11% <sup>3</sup> (95% CI 2,4-19)

CI=przedział ufności

1. SEER Stat Fact Sheets: Breast cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>; 2. SEER Stat Fact Sheets: Ovary Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>; 3. Balmaña J, et al. Ann Oncol 2011;22(Suppl. 6):vi31-vi34

# **BRCA1m są ściśle związane z występowaniem TNBC, a BRCA2m z HR+/HER2- rakiem piersi**

Potrójnie ujemny rak piersi jest głównym podtypem raka u osób z dziedziczną mutacją *BRCA1*<sup>1</sup>

**60-80%**

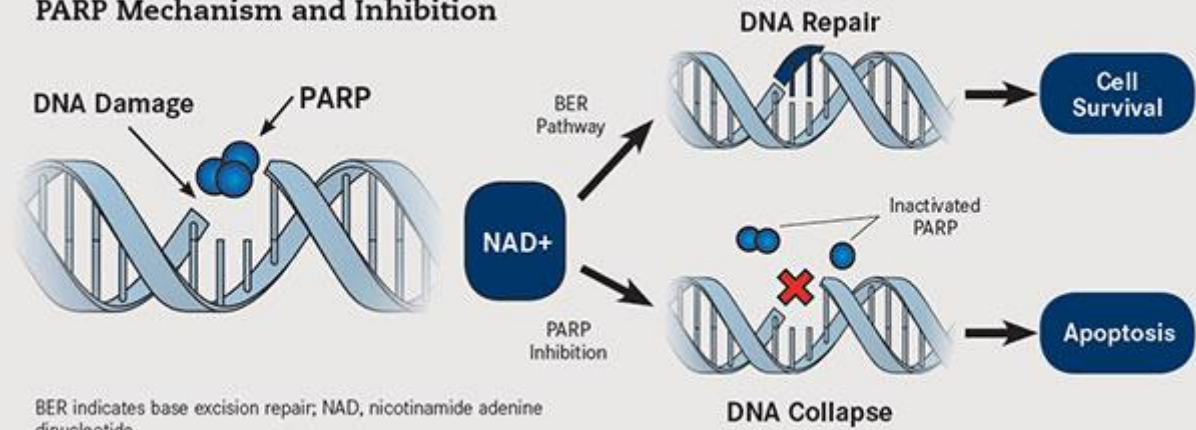
guzów u kobiet będących nosicielkami mutacji *BRCA1* ma potrójnie ujemny fenotyp<sup>3</sup>

Większość złośliwych nowotworów piersi u nosicieli dziedzicznej mutacji *BRCA2* jest HR+/HER2-<sup>2,4</sup>

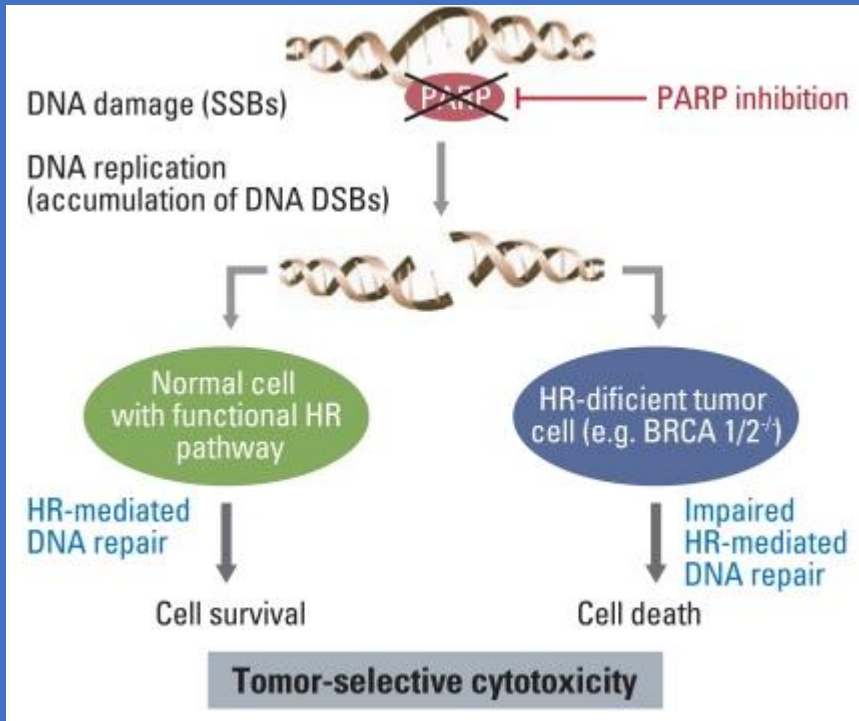
**>75%**

przypadków raka piersi u kobiet z mutacjami *BRCA2* może być sklasyfikowane jako luminalny A lub luminalny B<sup>2,5</sup>

### PARP Mechanism and Inhibition



BER indicates base excision repair; NAD, nicotinamide adenine dinucleotide.



# OlympiAD to badanie III fazy porównujące olaparyb z TPC w leczeniu HER2-ujemnego rozsialego raka piersi z gBRCAm<sup>1</sup>

- gBRCAm mBC
- TNBC lub HER2-ujemny, ER/PR-dodatni
- ≤2 wcześniejsze linie chemioterapii z powodu mBC
- Wcześniejsze leczenie musiało obejmować stosowanie antracykliny i taksanu
- Progresja nowotworu z obecnością receptorów hormonalnych (HR+) podczas ≥1 terapii hormonalnych lub pacjent nie kwalifikuje się do terapii hormonalnej
- U pacjentów, którzy otrzymali terapię związkami platyny powinny być spełnione następujące warunki:
  - Brak dowodów na progresję choroby podczas leczenia z powodu choroby zaawansowanej
  - Przynajmniej 12 miesięcy przerwy pomiędzy leczeniem (neo)adjuwantowym a randomizacją
- Stan sprawności wg ECOG 0-1
- Przynajmniej jedna zmiana możliwa do oceny wg RECIST w. 1.1

Badanie prowadzone w 19 krajach świata i około 141 ośrodkach<sup>1</sup>

**Randomizacja**  
**2:1**  
N=302<sup>4</sup>

Stratyfikacja względem<sup>2</sup>

- Wcześniejszych schematów chemioterapii z powodu rozsialego raka piersi
- Obecności lub braku receptorów hormonalnych (HR)
- Wcześniejszego leczenia związkami platyny

**Olaparyb**  
300mg\* po bid

**Leczenie wybrane przez lekarza (TPC)**

Pierwszorzędowy punkt końcowy

- PFS (RECIST 1.1, niezależna ocena)

Drugorzędowe punkty końcowe

- OS
- PFS2
- ORR
- PFS, PFS2 i OS na podstawie badania gBRCAm testem Myriad
- HRQoL (EORTC-QLQ-C30)
- Bezpieczeństwo stosowania i tolerancja

\* W postaci tabletek (2 tabletki dwa razy na dobę)

M=rozsiały rak piersi, HER2=ludzki naskórkowy czynnik wzrostu 2, TNBC=potrójnie ujemny rak piersi, TPC=leczenie wybrane przez lekarza, OS=przeżycie całkowite, PFS=przeżycie wolne od progresji choroby, PFS2=przeżycie wolne od drugiej progresji choroby 2, ORR=odsetek obiektywnych odpowiedzi, HRQoL=jakość życia związana ze stanem zdrowia, FSI=pierwszy pacjent w badaniu, RECIST= Kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych, ER=receptor estrogenowy, PR=receptor progesteronowy, ECOG PS= stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group, gBRCAm=dziedziczna mutacja BRCA; po=doustnie

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02000622>; 2. Robson et al. Poster OT1-1-04, San Antonio Breast Cancer Symposium 2014;

4. Robson et al. N Engl J Med. 2017; 377:523-533

# Początkowa charakterystyka pacjentów była na ogół dobrze wyważona<sup>1</sup>

*Mediana wieku pacjentów wynosiła 44 lata, a stan sprawności był na ogół dobry<sup>1</sup>*

		Olaparyb n=205 n (%)	TPC n=97 n (%)	Łącznie n=302 n (%)
<b>Mediana wieku (min., maks.)</b>		44 (22, 76)	45 (24, 68)	44 (22, 76)
<b>Mężczyźni</b>		5 (2,4)	2 (2,1)	7 (2,3)
<b>Stan sprawności wg ECOG</b>	<b>0</b>	148 (72,2)	62 (63,9)	210 (69,5)
	<b>1</b>	57 (27,8)	35 (36,1)	92 (30,4)
<b>Rasa</b>	<b>Biała</b>	134 (65,4)	63 (64,9)	202 (66,9)
	<b>Żółta</b>	66 (32,2)	28 (28,9)	94 (31,1)
	<b>Inna</b>	5 (2,4)	6 (6,2)	11 (3,6)

Adaptacja za zgodą<sup>1,2</sup>



# Początkowa charakterystyka z uwzględnieniem czynników stratyfikacji była dobrze wyważona pomiędzy grupami terapeutycznymi<sup>1</sup>

*Obserwowano równy podział pacjentów na HR+ i TNBC. Około dwie trzecie pacjentów otrzymywały wcześniej chemioterapię z powodu choroby rozsianej, a blisko jedna trzecia pacjentów otrzymywała wcześniej terapię związkami platyny z powodu raka piersi<sup>1</sup>*

		Olaparyb n=205 n (%)	TPC n=97 n(%)	Łącznie n=302 n (%)
<b>Wcześniejsze otrzymywanie chemioterapii z powodu mBC</b>	Tak	146 (71,2)	69 (71,1)	215 (71,2)
	Nie	59 (28,8)	28 (28,8)	87 (28,8)
<b>Obecność receptorów hormonalnych</b>	HR+	103 (50,2)	49 (50,5)	152 (50,3)
	TNBC	102 (49,8)	48 (49,5)	150 (49,7)
<b>Wcześniejsze otrzymywanie terapii związkami platyny z powodu raka piersi</b>	Tak	60 (29,3)	26 (26,8)	86 (28,4)
	Nie	145 (71)	71 (73)	216 (71,5)

# Inne początkowe cechy choroby były również dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi<sup>1</sup>

*U większości pacjentów występowały przynajmniej dwie zmiany przerzutowe, a w chwili randomizacji stwierdzano progresję choroby<sup>1</sup>*

		Olaparyb n=205 n (%)	TPC n=97 n(%)	Łącznie n=302 n (%)
Liczba lokalizacji przerzutów	1	46 (22,4)	25 (25,8)	71 (23,5)
	2 lub więcej	159 (77,6)	72 (74,2)	231 (76,5)
Lokalizacja zmian przerzutowych	Tylko kości i narządy ruchu	16 (7,8)	6 (6,2)	22 (7,3)
	OUN	17 (8,3)	8 (8,2)	25 (8,3)
Obecność mutacji BRCA	BRCA1	117 (57,1)	51 (52,6)	168 (55,6)
	BRCA2	84 (41,0)	46 (47,4)	130 (43,0)
	Obie	4 (1,9)	0	4 (1,3)
BC z przerzutami <i>de novo</i>		26 (12,7)	12 (12,4)	38 (12,6)
Progresja choroby w chwili randomizacji		159 (77,6)	73 (75,3)	232 (76,8)

Adaptacja za zgodą<sup>1,2</sup>

# Okolo 30% pacjentów otrzymywało badane leczenie jako pierwszą linię chemioterapii z powodu choroby rozsianej<sup>1</sup>

		Olaparib n=205 n (%)	TPC n=97 n(%)	Total n=302 n (%)
<b>Wcześniej otrzymana terapia hormonalna*†</b>	<b>Adjuwantowa/neoadjuwantowa</b>	71 (68,9)	36 (73,5)	107 (70,4)
	<b>Z powodu przerzutów</b>	66 (64,1)	28 (57,1)	94 (61,8)
	<b>Łącznie</b>	97 (94,2)	45 (91,8)	142 (93,4)
<b>Linie wcześniejszej chemioterapii cytotoksycznej z powodu rozsialego raka piersi</b>	<b>0</b>	68 (33,2)	31 (32,0)	99 (32,8)
	<b>1</b>	80 (39,0)	42 (43,3)	122 (40,4)
	<b>2</b>	57 (27,8)	24 (24,7)	81 (26,8)
<b>Wcześniej otrzymana terapia związkami platyny z powodu BC†</b>	<b>Z powodu przerzutów</b>	43 (21,0)	14 (14,4)	57 (18,9)
	<b>Adjuwantowa/neoadjuwantowa</b>	15 (7,3)	7 (7,2)	22 (7,3)

Adaptacja za zgodą<sup>1,2</sup>

\* Zgłaszane jako odsetek pacjentów z HR+ BC

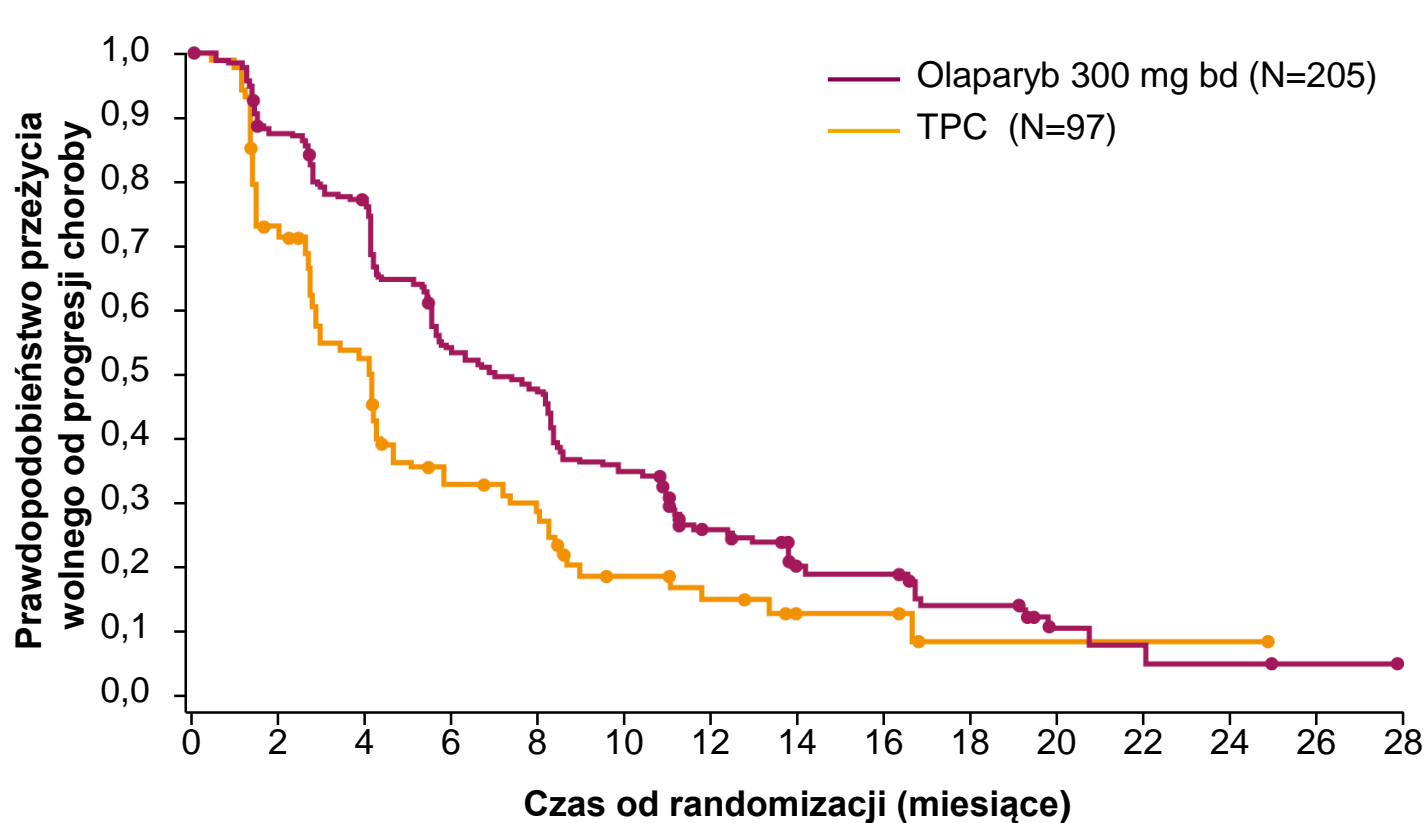
†Pacjenci mogą być zaliczani do więcej niż jednej kategorii wcześniejszego leczenia

Zakończenie zbierania danych: 9 grudnia 2016 r.

<sup>1</sup> Robson et al. N Engl J Med. 2017; 377:523-533;

# Pierwszorzędowy punkt końcowy: Leczenie olaparybem znacząco poprawiło PFS oceniane przez BICR w porównaniu z TPC<sup>1</sup>

Ryzyko progresji lub zgonu w trakcie badania zmniejszyło się o ponad 40%<sup>1</sup>



Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

Olaparyb	205	201	177	159	154	129	107	100	94	73	69	61	40	36	23	21	21	11	11	11	4	3	3	2	2	1	1	1	0
TPC	97	88	83	46	44	29	25	24	21	13	11	11	8	7	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0

	Olaparyb	TPC
n	205	97
Zdarzenia (%)	163 (79,5%)	71 (73,2%)
Mediana(m)	7,0	4,2
	<b>HR = 0,58</b> 95 % CI (0,43; 0,80) p=0,0009	
Bez PFS po 6 m (%)	54,1	32,9
Bez PFS po 12m (%)	25,9	15,0

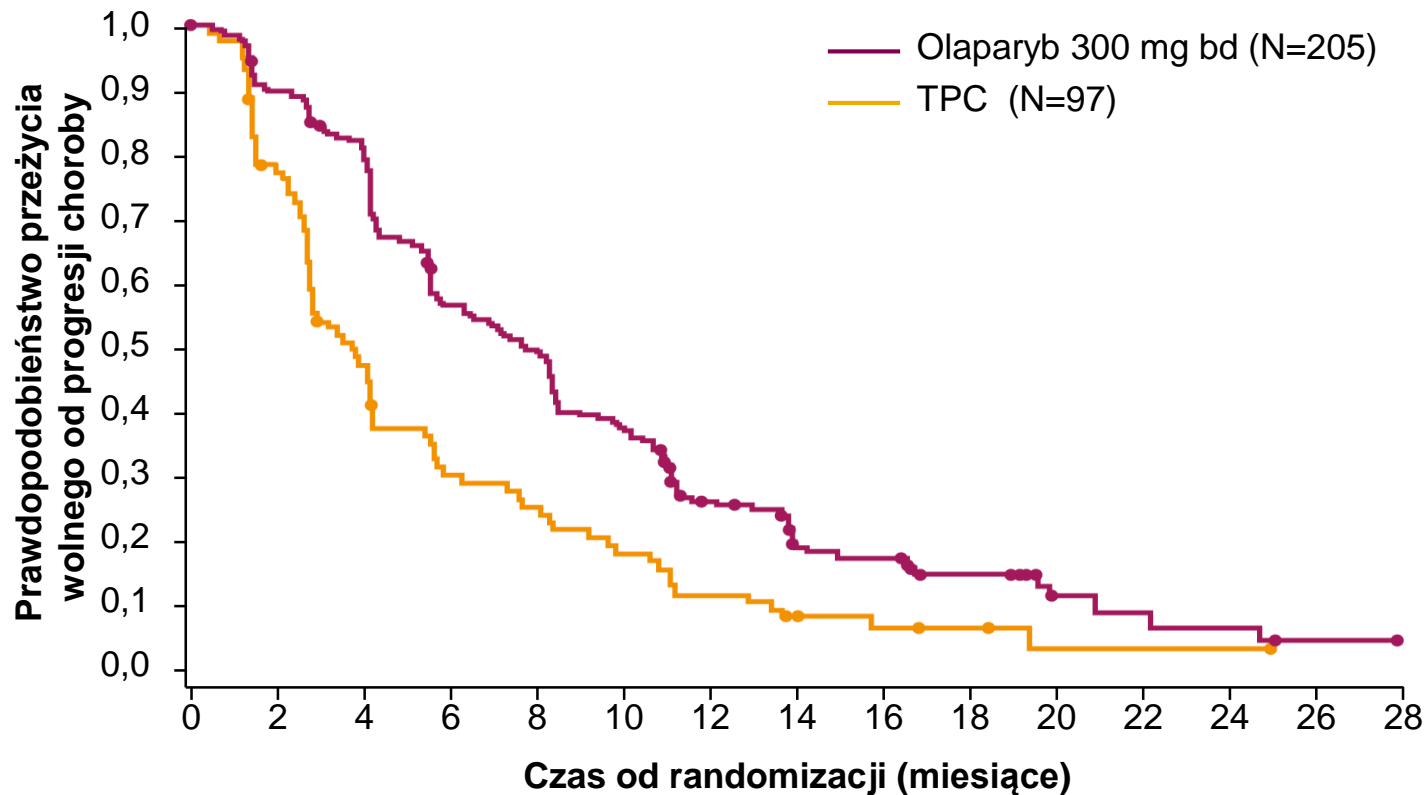
BICR: niezależny centralny zespół oceniający nieznający przydziału pacjentów do grup terapeutycznych - FAS; Odsetek zdarzeń: 234/302=77%

Logarytmiczny test rang ze stratyfikacją według wcześniejszej chemioterapii z powodu mBC (tak/nie) i HR+ w por. z TNBC. Wartość p w teście dwustronnym

Zakończenie zbierania danych: 9 grudnia 2016 r.

1. Robson et al. N Engl J Med. 2017; 377:523-533;

# Dane dotyczące PFS w ocenie BICR potwierdziły się w ocenie PFS dokonanej przez badaczy<sup>1</sup>



	Olaparyb	TPC
n	205	97
Zdarzenia (%)	165 (80,5)	80 (82,5)
Mediana (m)	7,8	3,8
<b>HR=0,50</b> 95%CI 0,36; 0,68 p<0,0001		

Liczba pacjentów narażonych na ryzyko

Olaparyb	205	201	181	165	162	153	111	105	93	75	74	61	42	30	25	23	23	13	13	12	5	4	4	3	3	1	1	1	0	
TPC	97	87	68	46	40	31	25	24	21	18	15	13	10	5	5	5	4	3	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

Przegląd oceny dokonanej przez badacza - FAS; Odsetek zdarzeń: 225/302=75%

Logarytmiczny test rang ze stratyfikacją według wcześniejszej chemioterapii z powodu mBC (tak/nie) i HR+ w por. z TNBC. Wartość p w teście dwustronnym

Zakończenie zbierania danych: 9 grudnia 2016 r.

1. Robson et al. N Engl J Med. 2017; 377:523-533;

# Dwukrotnie zwiększenie ORR w grupie olaparybu w porównaniu z TPC dodatkowo potwierdza wyniki dotyczące PFS<sup>1</sup>

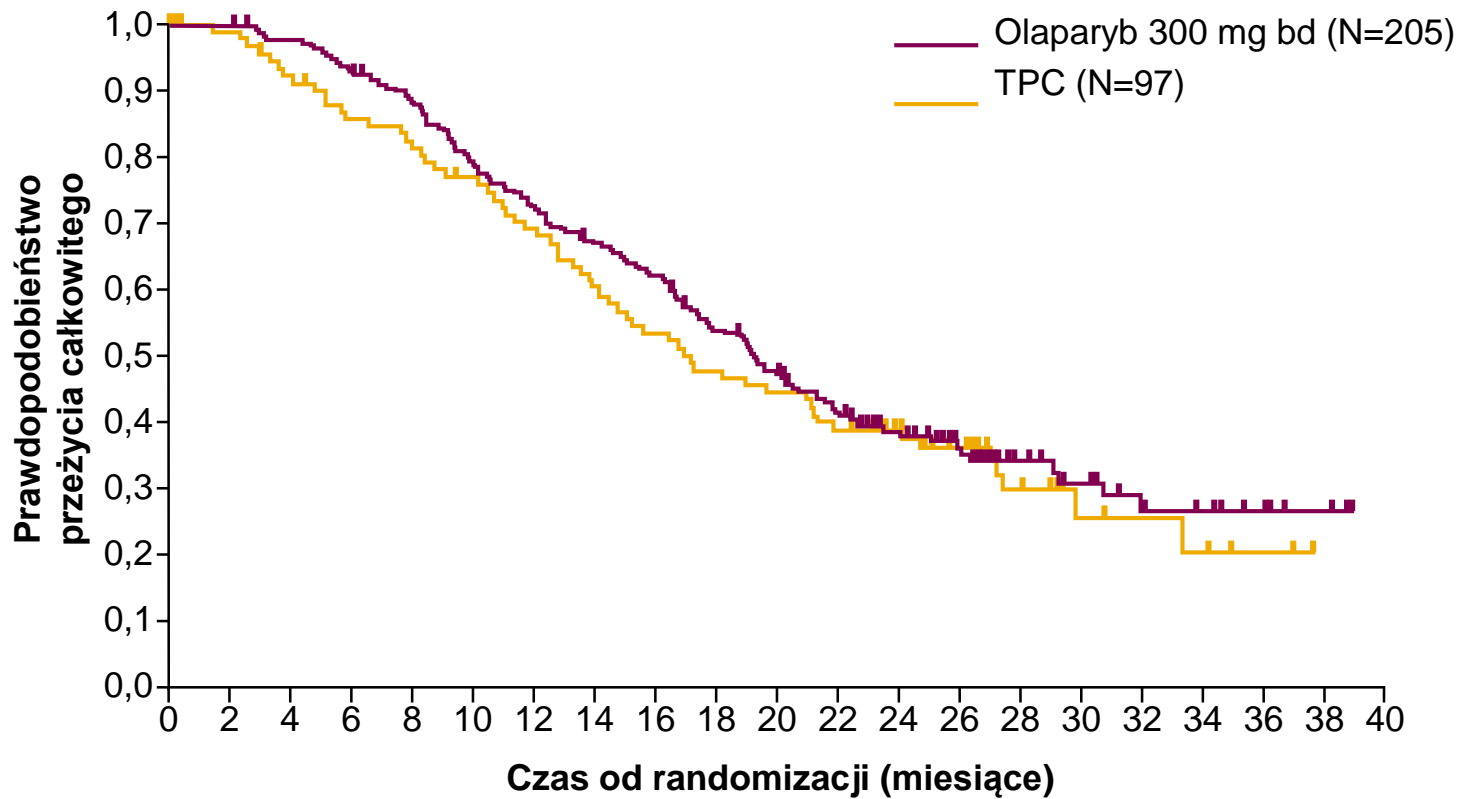
*ORR wyniósł 60% w grupie olaparybu w porównaniu z 29% w grupie TPC<sup>1</sup>*

	Olaparyb	TPC
<b>Populacja z odpowiedzią możliwą do oceny, n</b>	167	66
<b>ORR, n (%)</b>	100 (59,9)	19 (28,8)
Odpowiedź całkowita, n (%)	15 (9,0)	1 (1,5)
Odpowiedź częściowa, n (%)	85 (51,0)	18 (27,3)
<b>Mediana czasu trwania odpowiedzi, miesiące (95%CI)</b>	6,4 (2,9-9,7)	7,1 (3,2-12,2)
<b>Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi, dni</b>	47	45

Adaptacja za zgodą<sup>1</sup>

# W dniu zakończenia zbierania danych mediana przeżycia całkowitego w grupie olaparybu wyniosła 19,3 miesiąca w porównaniu z 17,1 miesiąca w grupie TPC<sup>1</sup>

Różnica nie osiągnęła znaczenia statystycznego HR = 0,9 (95% CI: 0,66; 1,23) p=0,513



N narażonych na ryzyko		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
Olaparyb	205	199	178	146	124	92	55	23	11	6	0											
TPC	97	85	74	62	48	40	30	15	5	2	0											

	Olaparyb	TPC
n	205	97
Zdarzenia (%)	130 (63)	62 (64)
Mediana (m)	19,3	17,1
	<b>HR = 0,90</b> 95% CI (0,66, 1,23) p=0,513	
Przeżycie po 6m (%)	93,1	85,8
Przeżycie po 18m (%)	54,1	48,0

Badanie OlympiAD nie miało wystarczającej mocy, by wykazać korzystny wpływ na OS<sup>1</sup>

Mediana czasu obserwacji wyniosła 18,9 miesiąca w grupie olaparybu i 15,5 miesiąca w grupie TPC

FAS; Odsetek zdarzeń: 192/305 = 64%

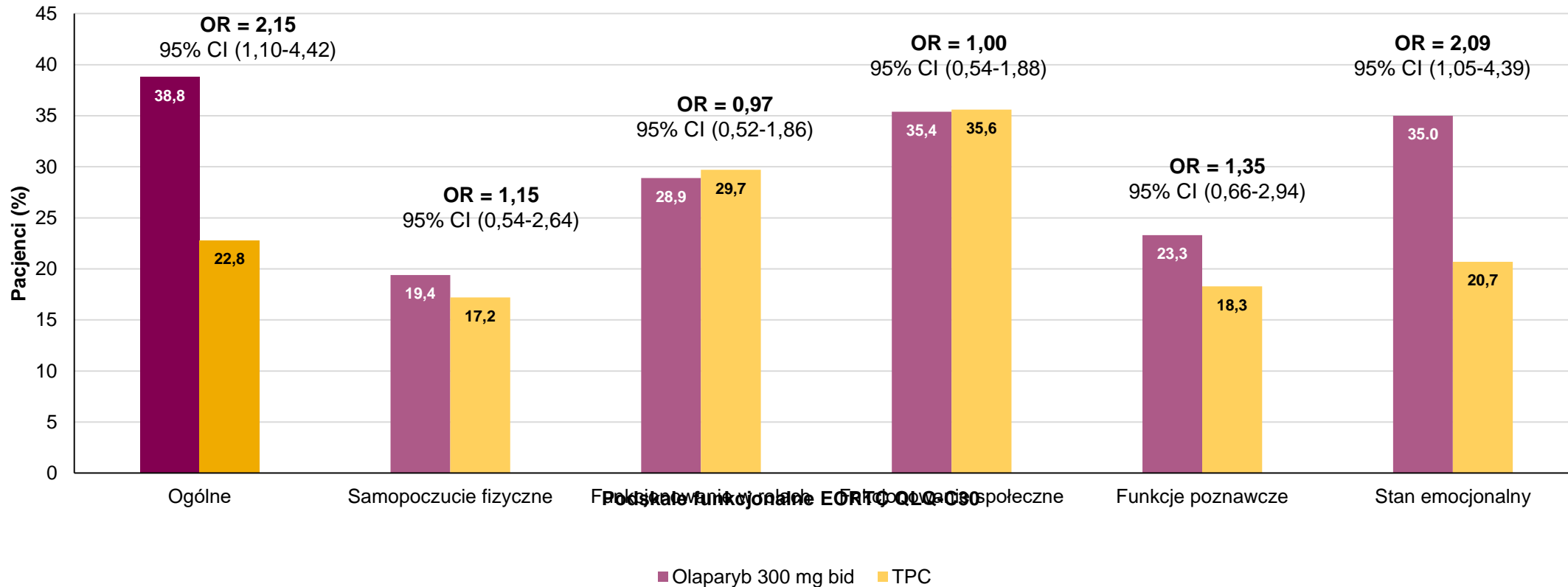
Zakończenie zbierania danych: 25 września 2017 r.

1. Robson et al. AACR, 2018

# U większej liczby pacjentów leczonych olaparybem nastąpiła klinicznie znacząca poprawa wyniku ogólnej jakości życia względem stanu początkowego w por. z TPC<sup>1</sup>

*Największą różnicę odnotowano w podskali stanu emocjonalnego, chociaż w innych podskalach wynik był podobny w obu grupach terapeutycznych<sup>1</sup>*

## Najlepsze całkowite odsetki odpowiedzi mierzone w podskalach funkcjonalnych EORTC QLQ-C30

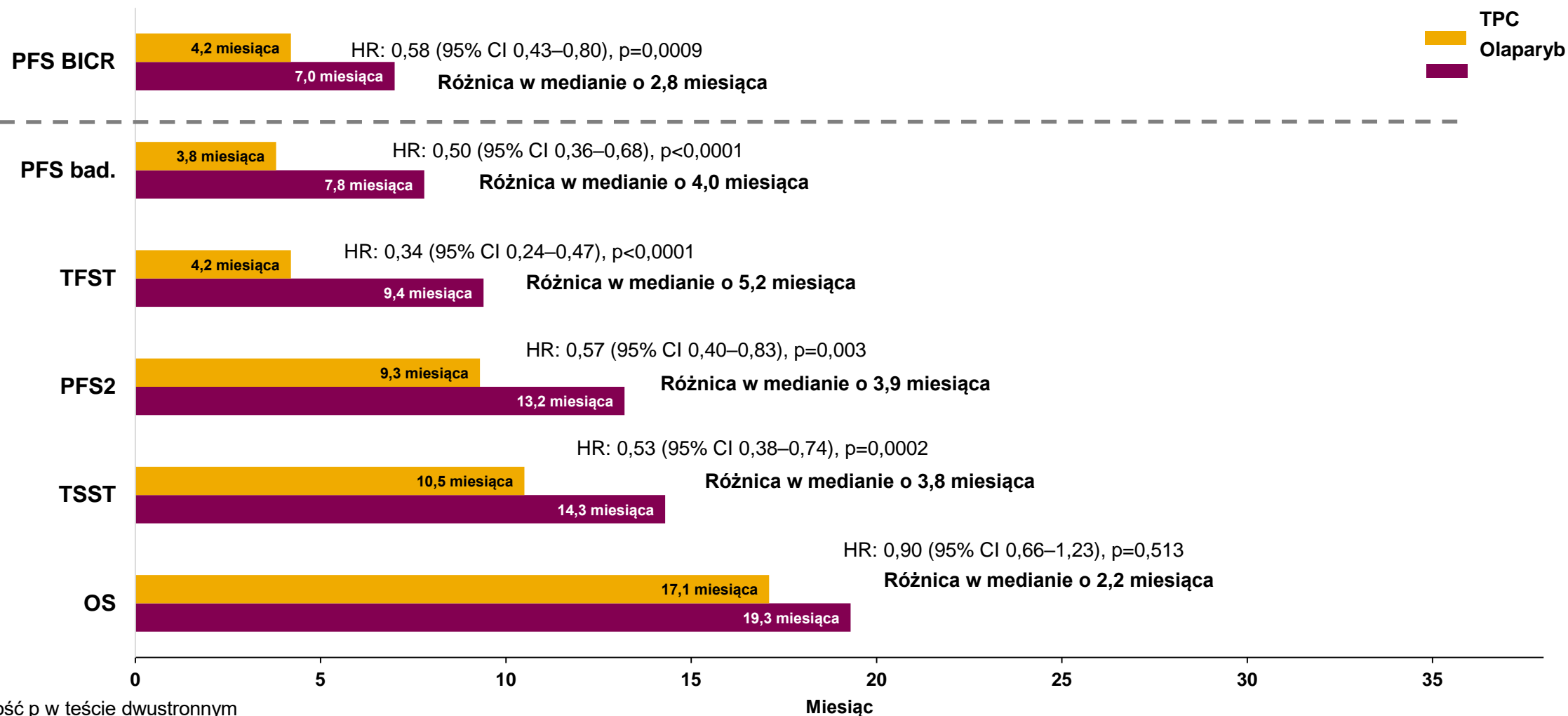


Najlepszą całkowitą odpowiedź na leczenie definiowano jako zmianę o  $\geq 10$  punktów w wyniku QLQ-C30. Pacjenci z najlepszą odpowiedzią w kategorii „inne” byli wykluczeni  
 QoL=jakość życia, CI=przedział ufności, OR=iloraz szans, TPC=leczenie wybrane przez lekarza, EORTC QLQ-C30=30-punktowy kwestionariusz jakości życia Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka

1. Robson et al. Poster 290P presented at ESMO 2017



# Podsumowanie punktów końcowych oceny skuteczności



Wartość p w teście dwustronnym

Zakończenie zbierania danych o PFS (BICR i badacz), TFST, PFS2, TSST: 9 grudnia 2016 r. Zakończenie zbierania danych o OS: 25 września 2017 r.

TPC=leczenie wybrane przez lekarza, BICR= niezależny centralny zespół oceniający nieznający przydziału pacjentów do grup terapeutycznych, PFS= przeżycie wolne od progresji choroby, TFST= czas do pierwszej kolejnej terapii (lub zgonu), PFS2= czas od rozpoczęcia randomizacji do drugiej progresji (lub zgonu), TSST= czas do drugiej kolejnej terapii (lub zgonu), OS= przeżycie całkowite

1. Robson et al. Poster 290P presented at ESMO 2017; 2. Robson et al. N Engl J Med. 2017, 377:523-533; , 3. Robson et al. AACR, 2018

# Podsumowanie danych o skuteczności

*OlympiAD to pierwsze pozytywne badanie III fazy wykazujące klinicznie znaczącą i statystycznie znamienne poprawę PFS po zastosowaniu inhibitora PARP w rozsiałym raku piersi z gBRCAm<sup>1</sup>*

Badanie OlympiAD wykazało statystycznie znamienne poprawę PFS\* (HR=0,58 (95% CI 0,43-0,80), p=0,0009) przy medianie PFS wynoszącej 7,0 miesiąca w grupie olaparybu w porównaniu z 4,2 miesiąca w grupie TPC<sup>1</sup>

- Wynik ten został potwierdzony zarówno przez dane dotyczące PFS w ocenie badacza (HR=0,50, 95% CI 0,36-0,68, p<0,0001), jak i przez wszystkie analizy wrażliwości<sup>1</sup>

Leczenie olaparybem wydłużyło PF2, wykazując ciągłą i spójną korzyść kliniczną ze stosowania olaparybu, trwającą nadal po wystąpieniu progresji (HR: 0,57, 95% CI 0,40-0,83, p=0,0033)<sup>1</sup>

Mediana OS w grupie otrzymującej olaparyb wyniosła 19,3 miesiąca w porównaniu z 17,1 miesiąca w grupie TPC (HR= 0,9 (95% CI 0,66-1,23)); różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej p=0,51<sup>2</sup>

Pacjenci leczeni olaparybem mieli znamienne lepszą jakość życia związaną ze stanem zdrowia w porównaniu z pacjentami otrzymującymi TPC, co stanowi klinicznie znaczącą korzyść dla pacjentów<sup>1</sup>