

Výsledky celkového přežití u postmenopauzálních pacientek s HR-pozitivním HER2-negativním pokročilým karcinomem prsu léčených fulvestrantem a ribociklibem – studie MONALEESA-3

Úvod

Mezi hlavní cíle léčby metastatického karcinomu prsu patří kontrola nemoci a jejích symptomů, zlepšení nebo alespoň zachování kvality života a v neposlední řadě jeho prodloužení. Základním léčebným postupem u karcinomu prsu s pozitivitou hormonálních receptorů (HR+) a s negativním statusem HER2 (HER2-) je hormonální léčba (pokud se nejedná o rychle progredující onemocnění). Novou éru hormonální léčby karcinomu prsu otevřela kombinace hormonální léčby a inhibitorů cyklin-dependntní kinázy (CDK) 4/6.

Ribociklib je perorálně podávaná, vysoce selektivní malá molekula, která funguje jako účinný inhibitor CDK4/6. V preklinických studiích na tkáňových kulturách karcinomu prsu s expresí estrogenních receptorů prokázal aktivitu jak v monoterapii, tak v kombinaci s letrozolem či fulvestrantem, v klinických studiích pak byla prokázána jeho účinnost primárně v kombinaci s hormonální terapií. Ve studii MONALEESA-3 byla hodnocena léčba ribociklibem + fulvestrantem u pacientek s HR+/HER2- pokročilým karcinomem prsu, které dosud neabsolvovaly léčbu pro pokročilé onemocnění (1. linie) nebo za sebou měly maximálně jednu předchozí léčbu ve formě hormonální terapie pro pokročilé onemocnění (2. linie). V roce 2018 byla prezentována první část výsledků této studie.¹ Signifikanční

zlepšení přežití bez progresu (PFS) bylo pozorováno ve skupině pacientek léčených ribociklibem + fulvestrantem (medián PFS 20,5 měsíce) vs. ve skupině s placebem a fulvestrantem (medián PFS 12,8 měsíce) – HR: 0,593 ($p < 0,001$). Konzistentní léčebný účinek kombinace ribociklib + fulvestrant byl dokumentován jak v populaci pacientek, které dosud neabsolvovaly žádnou léčbu pro pokročilé onemocnění (HR pro PFS: 0,577), tak i u žen, které již za sebou měly jednu linii hormonální léčby (HR pro PFS: 0,565).

V rámci první interim analýzy ještě nemohla být vyhodnocena data pro celkové přežití (OS), a to z důvodu nezralosti dat.

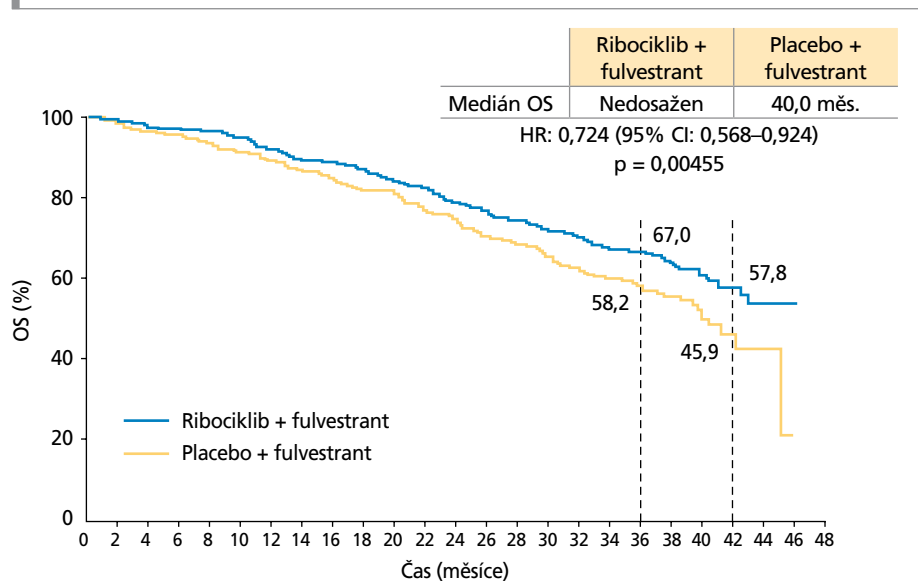
Cíl sdělení

Zhodnocení výsledků celkového přežití a doby do progresu na následné terapii, aktualizace výsledků PFS v 1. linii léčby.

Metodika

MONALEESA-3 byla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná mezinárodní studie

obrázek 1 Celkové přežití (OS) ve studii MONALEESA-3 (Podle 2)



tabulka 1 Analýza celkového přežití (OS) a přežití bez progresu (PFS) k datu 3. 6. 2019 (Podle 2)

	Ribociklib + fulvestrant	Placebo + fulvestrant	HR (95% CI)	Hodnota p
Medián OS	NR	40,0 měs.	0,724 (0,568–0,924)	0,00455
Medián OS – 1. linie léčby	NR	45,1 měs.	0,700 (0,479–1,021)	–
Medián OS – časný relaps nebo 2. linie	40,2 měs.	32,5 měs.	0,730 (0,530–1,004)	–
Medián PFS – 1. linie	33,6 měs.	19,2 měs.	0,546 (0,415–0,718)	–
Medián PFS2	39,8 měs.	29,4 měs.	0,670 (0,542–0,830)	–

III. fáze, ve které byly pacientky randomizovány v poměru 2 : 1 buď k léčbě ribociklibem (600 mg p. o. 1x denně po dobu 21 dnů s následnou sedmidenní přestávkou) + fulvestrantem (500 mg i. m. vždy první den 28denního cyklu s jednou dávkou navíc 15. den cyklu), nebo podávání placebo + fulvestrantu. Léčba pokračovala do progrese onemocnění, neakceptovatelné toxicity, úmrtí nebo vystoupení pacientky ze studie. Do studie byly zařazeny postmenopauzální ženy s histologicky a/ nebo cytologicky potvrzeným HR+/HER2– pokročilým karcinomem prsu. Léčba probíhala v nastavení 1. a 2. linie.

Sledovanými parametry studie byly PFS, OS, míra objektivních odpovědí (ORR) a bezpečnost a snášenlivost léčby.

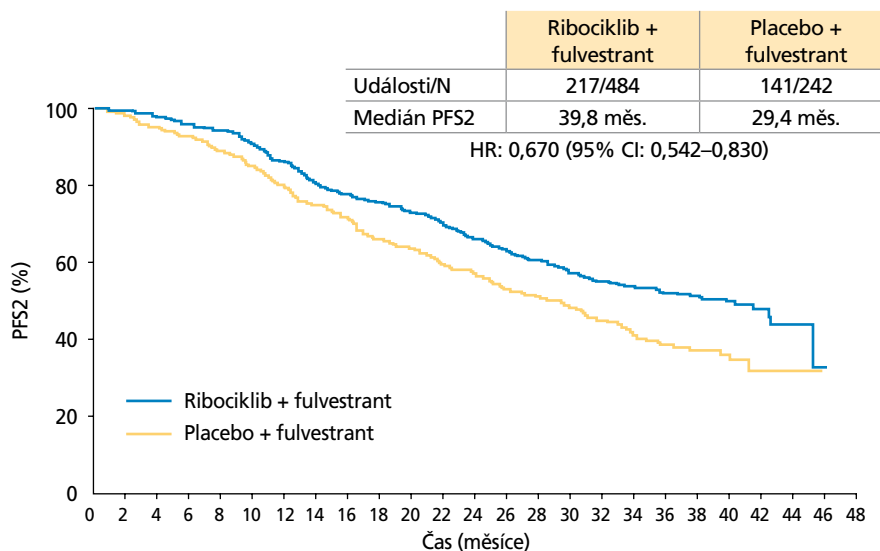
Výsledky

Cut-off dat pro analýzu OS byl stanoven na 3. června 2019. V té době bylo 153 pacientek stále na léčbě – ve skupině s ribociklibem to bylo 121 žen (25,0 %) a v placebové skupině 32 žen (13,2 %). Hodnocení OS proběhlo při 275. úmrtí – 167 pacientek v rameni s ribociklibem (34,5 %) a 108 pacientek v placebové skupině (44,6 %). Medián sledování činil 39,4 měsíce.

Při léčbě ribociklibem a fulvestrantem bylo demonstrováno signifikantní prodloužení OS v porovnání s placebovou skupinou (medián OS pro ribociklib nebyl dosažen vs. 40,0 měsíců v placebové skupině; HR: 0,724; 95% CI: 0,568–0,924; $p = 0,00455$) – tabulka 1 a obrázek 1.² Podle pre-specifikovaných kritérií (Lan-DeMets) tak byla potvrzena superiorní účinnost kombinované léčby ribociklibem a fulvestrantem ($p = 0,01129$). Výsledky v parametru OS proto byly stanoveny jako finální výsledky OS v rámci protokolu.

Přínos v parametru OS ve skupině kombinované léčby ribociklibem a fulvestrantem vs. v placebové skupině byl konzistentní napříč všemi hodnocenými podskupinami pacientek, a to včetně skupiny pacientek léčených v 1. linii (medián OS nedosaženo vs. 45,1 měsíce; HR: 0,700; 95% CI:

obrázek 2 Přežití bez progrese na další linii léčby (PFS2) ve studii MONALEESA-3 (Podle 2)



0,479–1,021) a ve skupině pacientek s časným relapsem nebo s léčbou v 2. linii (medián OS 40,2 vs. 32,5 měsíce; HR: 0,730; 95% CI: 0,530–1,004).

U pacientek, které dostávaly ribociklib s fulvestrantem v 1. linii, činil medián PFS 33,6 měsíce, v placebové skupině to bylo 19,2 měsíce (HR: 0,546; 95% CI: 0,415–0,718). Doba od randomizace do progrese onemocnění na další linii terapie nebo do úmrtí (PFS2) byla delší při léčbě ribociklibem vs. placebem (39,8 vs. 29,4 měsíce; HR: 0,670; 95% CI: 0,542–0,830) (obrázek 2).

Bezpečnostní profil kombinované léčby ve studii MONALEESA-3 byl konzistentní s dříve publikovanými daty.

Závěr

V rámci této analýzy bylo dokumentováno signifikantní prodloužení OS při kombinované léčbě ribociklibem a fulvestrantem v porovnání s placebem. Tento výsledek byl konzistentní u všech hodnocených podskupin pacientů. Medián PFS při léčbě ribociklibem v 1. linii je jednou z nejdelších hodnot, které kdy byly v klinických studiích III. fáze s pa-

cientkami s HR+/HER2– pokročilým karcinomem prsu reportovány. Tato data, spolu s výsledky studií MONALEESA-2 a MONALEESA-7, potvrzují přínos léčby ribociklibem v kombinaci s různými léčebnými partnery u žen s HR+/HER2– pokročilým karcinomem prsu, a utvrzují tak volbu ribociklibu jakožto zástupce doporučených inhibitorů CDK4/6 v 1. i 2. linii léčby těchto pacientek.

■ Zpracovala Mgr. Jana Hodačová

Literatura

- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol* 2018;36:2465–72.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival (OS) results of the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (rib). ESMO 2019 Congress, BA7_PR; *Ann Oncol* 2019;30(suppl_5):v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, 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. *Ann Oncol* 2018;29:1541–7.
- Hurvitz SA, Im SA, Lu YS, et al. Phase III MONALEESA-7 trial of premenopausal patients with HR+/HER2– advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy ± ribociclib: Overall survival (OS) results. *J Clin Oncol* 2019;37:18(suppl); LBA1008.

Komentář ke studii na následující straně.

Komentář ke studii

MUDr. Katarína Petráková, Ph.D. | Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno

Hormonální terapie je základním stavebním kamenem léčby pacientek s metastatickým ER-pozitivním HER2-negativním karcinomem prsu, problémem monoterapie však bylo relativně krátké trvání léčebné odpovědi. Za účelem prodloužení léčebné odpovědi proto byly v posledních letech vyvíjeny snahy kombinovat hormonální léčbu s léčbou biologickou. Inhibitory CDK4/6 jsou v tomto kontextu průlomovou terapií – všechny tři dosud schválené molekuly, abemaciclib, palbociclib a ribociclib, prokázaly v klinických studiích prodloužení přežití bez progresu onemocnění (PFS), a to až dvojnásobně. Tyto výsledky jsou dle mého názoru do té doby nevídané a konzistentní napříč všemi liniemi léčby.

Jednou z těchto studií byla také studie MONALEESA-3, která probíhala i na pracovištích v České republice. Ve studii byly léčeny postmenopauzální pacientky v 1. a 2. linii kombinací ribociclibu a fulvestrantu, nebo kombinací placeba a fulvestrantu. Primárním sledovaným parametrem bylo PFS, sekundárním sledovaným parametrem pak bylo celkové přežití (OS). I v této studii bylo dokumentováno dvojnásobné prodloužení PFS (20 měsíců) při terapii ribociclibem, přínos této terapie byl dle očekávání výraz-

nější u nemocných léčených v 1. linii (33 měsíců) v porovnání s pacientkami léčenými ve 2. linii (14 měsíců). Navzdory těmto výborným výsledkům bylo opakovaně diskutováno, zda kombinace inhibitorů CDK4/6 a hormonální terapie má být standardem léčby, neboť v interim analýzách žádné z těchto studií nebylo zaznamenáno signifikantní prodloužení OS.

V roce 2018 byla publikována doporučení pracovní skupiny pro studie s karcinomem prsu NCI, v nichž bylo u populace pacientek s metastatickým ER-pozitivním HER2-negativním karcinomem prsu v 1., ale i ve 2. linii jako primární cíl doporučeno PFS a OS pouze jako cíl sekundární. Důvod je jednoznačný a logický – tyto pacientky žijí dlouho (i několik let) a po skončení studiové terapie jsou léčeny dalšími (i několika) liniemi léčby, porovnání OS v léčebných ramenech proto často není možné nebo by mohlo být zavádějící. Mimoto, pokud by primárním cílem mělo být OS, počet pacientek ve studii by musel být několikanásobně vyšší, což by bylo problematické. V současné době ovšem máme tři studie s inhibitory CDK4/6, které prokázaly statisticky významné prodloužení OS – jednou z nich je právě studie MONALEESA-3,

ve které měly pacientky léčené ribociclibem při délce sledování 39 měsíců o 28 % nižší riziko úmrtí než nemocné z placebové skupiny.

V některých studiích se v současnosti sleduje také parametr PFS2, tj. doba od randomizace do progresu na další linii terapie po studiové léčbě. Proč se tento parametr sleduje? Jedná se o prokázání pokračujícího přínosu studiové léčby i v dalších liniích – pokud by se vliv studiové léčby v dalších liniích smazal, bylo by možné celou terapii zpochybnit. Ve studii MONALEESA-3 ovšem bylo při terapii ribociclibem zaznamenáno signifikantní prodloužení PFS2, tj. pacientky původně léčené ribociclibem měly statisticky významně delší přežití bez progresu onemocnění i ve 2. linii léčby. To rovněž oddálilo nutnost použití chemoterapie, což je velice důležité z hlediska kvality života těchto pacientek. Na základě vynikajících výsledků studií včetně prodloužení OS je tak podle všech mezinárodních doporučení kombinace hormonální terapie s inhibitory CDK4/6 standardem v 1. nebo ve 2. linii léčby. V České republice zatím není schválena trvalá úhrada této terapie, což se však v budoucnu, doufejme, změní.