

Ribociklib prodlužuje celkové přežití u premenopauzálních pacientek s pokročilým HR-positivním HER2-negativním karcinomem prsu – aktualizované výsledky studie MONALEESA-7

Úvod

Je známo, že karcinom prsu se u mladších pacientek v porovnání se staršími vyznačuje agresivnějším chováním a horší prognózou. Navzdory tomu je doporučena léčba HR+ HER2- karcinomu prsu u premenopauzálních i postmenopauzálních pacientek podobná, s výjimkou přidání ovariální suprese u premenopauzálních žen. Přestože se karcinomy prsu u premenopauzálních a postmenopauzálních pacientek liší z biologického i molekulárně genetického hlediska (odlišné alterace řídících genů, tumor-supresorových genů a genů zapojených v signálních drahách), v obou případech časem dochází k rozvoji

rezistence vůči hormonální terapii (HT) a k progresi onemocnění.

Bylo zjištěno, že signalizace cestou cyklin-dependentních kináz 4 a 6 (CKD4/6) podporuje progresi buněčného cyklu a růst nádorových buněk. Mimoto, specifické alterace CDK4/6 vedou u HR+ karcinomu prsu k rezistenci vůči HT. U nemocných s pokročilým HR+ HER2- karcinomem prsu bylo opakovaně prokázáno, že inhibice CDK4/6 spolu s HT vede k prodloužení přežití bez progresu (PFS) v porovnání se samotnou HT, u postmenopauzálních pacientek léčených kombinací ribociklibu a fulvestrantu ve studii MONALEESA-3 bylo navíc potvrzeno rovněž statisticky význam-

né prodloužení celkového přežití (OS). Průkaz prodloužení OS v klinických studiích u pacientek s lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu je přitom obecně obtížný vzhledem k častému cross-over mezi léčebnými rameny a následně aktivní terapii.

Mezi schválené inhibitory CDK4/6, které již prokázaly svoji účinnost v kombinaci s HT, patří ribociklib, palbociklib a abemaciklib. Účinnost ribociklibu v kombinaci s letrozolem byla hodnocena v klinické studii III. fáze MONALEESA-2, které se účastnily postmenopauzální pacientky s pokročilým HR+ HER2- karcinomem prsu. U pacientek léčených ribociklibem a let-

tabulka 1 Léčebná odpověď ve studii MONALEESA-7 (Podle 1)

	Ribociklib (n = 335)	Placebo (n = 337)	Hodnota p
Všechny pacientky			
Kompletní odpověď	8 (2 %)	7 (2 %)	–
Částečná odpověď	129 (39 %)	93 (28 %)	–
Stabilní nemoc	106 (32 %)	120 (36 %)	–
Ani kompletní odpověď, ani progresu nemoci*	60 (18 %)	53 (16 %)	–
Progresu nemoci	24 (7 %)	52 (15 %)	–
Neznámá odpověď	8 (2 %)	12 (4 %)	–
Celková odpověď†	137 (41 %; 36–46)	100 (30 %; 25–35)	0,00098
Klinický prospěch‡	265 (79 %; 75–84)	235 (70 %; 65–75)	0,0020
Pacientky s měřitelnou nemocí při vstupu do studie[§]			
Kompletní odpověď	8 (3 %)	7 (3 %)	–
Částečná odpověď	129 (48 %)	93 (34 %)	–
Stabilní nemoc	106 (39 %)	120 (44 %)	–
Progresu nemoci	20 (7 %)	44 (16 %)	–
Neznámá odpověď	6 (2 %)	11 (4 %)	–
Celková odpověď†	137 (51 %; 45–57)	100 (36 %; 31–42)	0,00032
Klinický prospěch‡	215 (80 %; 75–85)	185 (67 %; 62–73)	0,00034

*V této kategorii byla nejlepší dosažená odpověď hodnocena pouze u pacientek, které neměly při vstupu do studie měřitelnou nemoc dle kritérií RECIST (v1.1).

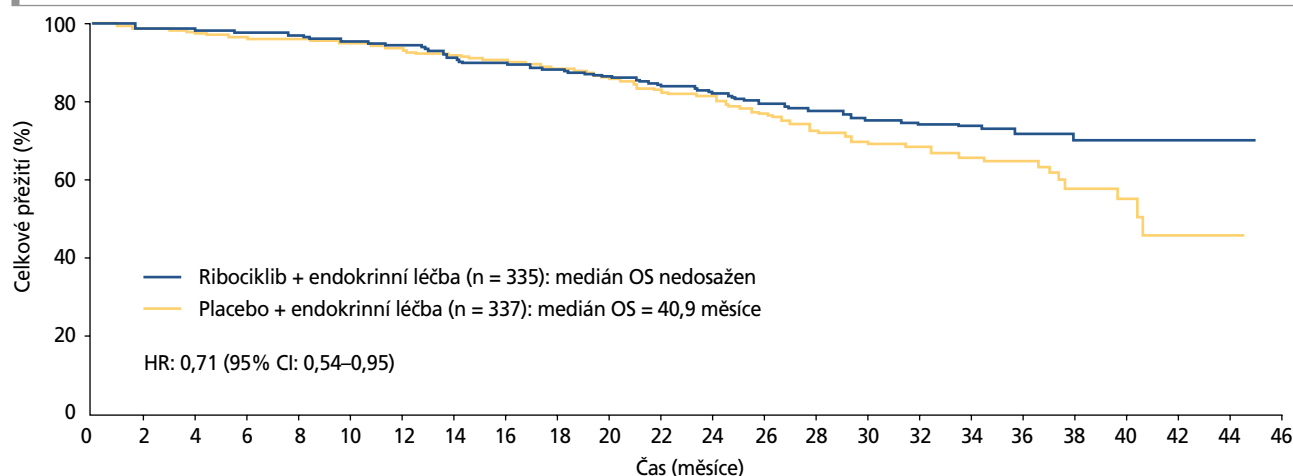
†Zahrnuje kompletní i částečnou odpověď.

‡Definován jako kompletní nebo částečná odpověď, stabilní nemoc přetrvávající alespoň 24 týdnů nebo ani kompletní odpověď, ani progresu nemoci přetrvávající alespoň 24 týdnů.

§Do této analýzy bylo zahrnuto 269 pacientek ze skupiny ribociklibu a 275 pacientek z placebové skupiny.

#Definován jako kompletní nebo částečná odpověď nebo stabilní nemoc přetrvávající alespoň 24 týdnů.

obrázek 1 Celkové přežití (OS) ve studii MONALEESA-7 (Podle 2)



rozolem byl zaznamenán statisticky signifikantně delší medián PFS v porovnání s nemocnými léčenými samotným letrozolem (25,3 měsíce vs. 16,0 měsíců; HR: 0,57; $p = 9,63 \times 10^{-8}$). Provedena byla rovněž studie MONALEESA-7, vůbec první randomizovaná studie, která prospektivně hodnotila ribociklib v kombinaci s HT (nesteroidními inhibitory aromatázy [NSAI] či tamoxifenem) a ovariální supresí goserelinem u premenopauzálních pacientek s pokročilým HR+ HER2– karcinomem prsu.

Studie splnila svůj primární cíl – medián PFS hodnocený zkoušejícími byl ve skupině s ribociklibem 23,8 měsíce vs. 13,0 měsíců v placebové skupině (HR: 0,55; 95% CI: 0,44–0,69; $p < 0,0001$). Co se týká jednotlivých typů HT, ve skupině léčené kombinací ribociklibu a tamoxifenu činil medián PFS 22,1 měsíce vs. 11,0 měsíců v placebové skupině (HR: 0,59; 95% CI: 0,39–0,88) a ve skupině léčené kombinací ribociklibu a NSAI dosáhl medián PFS 27,5 měsíce vs. 13,8 měsíce v placebové skupině (HR: 0,57; 95% CI: 0,44–0,74). Prodloužení PFS při terapii ribociklibem bylo pozorováno ve všech podskupinách pacientek. Ribociklib byl v porovnání s placebem účinnější také z hlediska dalších sledovaných parametrů – celkové četnosti nádorových odpovědí (ORR), četnosti klinického prospěchu (tj. nádorových odpovědí nebo stabilizace onemocnění) (tabulka 1). Nádorové odpovědi bylo dosaženo u 41 % pacientek ve skupině s ribociklibem oproti 30 % pacientek v placebové skupině. Při hodnocení pacientek s měřitelným onemocněním bylo dosaženo nádorové odpovědi u více než

poloviny pacientek (51 %) ve skupině s ribociklibem oproti 37 % pacientek v placebové skupině. Medián trvání léčebné odpovědi byl 21,3 měsíce vs. 17,5 měsíce. Terapie ribociklibem byla spojena rovněž se zlepšením kvality života pacientek, přičemž klinicky významné zlepšení skóre EORTC QLQ-C30 od výchozích hodnot bylo při léčbě ribociklibem pozorováno již po 8 týdnech. Studie MONALEESA-7 hodnotila rovněž OS, při primární analýze však byla data nezralá. Aktualizovaná data jsou prezentována níže.

Cíl studie

Cílem studie MONALEESA-7 bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost léčby ribociklibem v kombinaci s HT (tamoxifenem či NSAI) a ovariální supresí goserelinem u premenopauzálních pacientek s pokročilým HR+ HER2– karcinomem prsu.

Metodika

Studie MONALEESA-7 byla multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená placebo kontrolovaná studie III. fáze, do které bylo zařazeno 672 premenopauzálních či perimenopauzálních pacientek ve věku 18–59 let s histologicky nebo cytologicky potvrzeným lokálně pokročilým či metastatickým HR+ HER2– karcinomem prsu. Studie se mohly zúčastnit pouze ženy ve vyhovujícím výkonnostním stavu (0–1 podle ECOG) a ty, které dosud nebyly léčeny inhibitory CDK4/6 nebo HT pro pokročilé onemocnění. Patientky byly v poměru 1 : 1 randomizovány k léčbě ribociklibem v kombinaci s tamoxifenem či NSAI (n = 335),

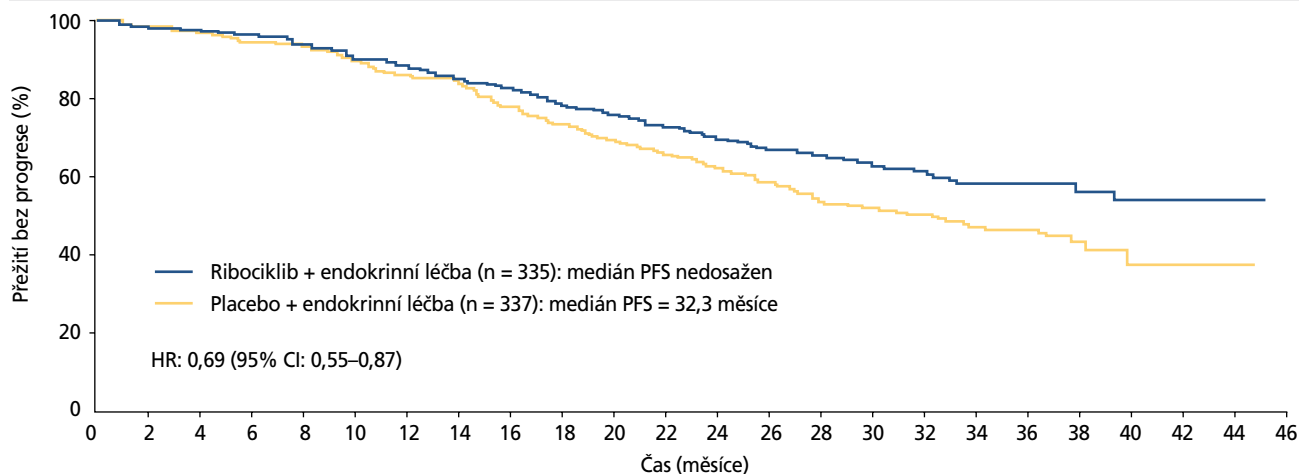
nebo k podávání placeba v kombinaci s tamoxifenem či NSAI (n = 337) (výběr HT závisel na předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní terapii a na preferenci pacientky nebo zkoušejícího); zároveň dostávaly subkutánně podávaný goserelin. Ribociklib byl aplikován ve schválené dávce 600 mg denně po dobu 21 dní následovaných 7denní pauzou.

Primárním sledovaným parametrem studie bylo PFS hodnocené zkoušejícími (viz výše), hlavním sekundárním sledovaným parametrem bylo OS. V rámci této aktualizované analýzy bylo vyhodnocováno též tzv. PFS2, definované jako doba od randomizace do progresu na následné linii léčby nebo úmrtí a doba do následné chemoterapie. Nadále byl zaznamenáván výskyt nežádoucích účinků.

Výsledky

V době této aktualizované analýzy, při mediánu délky sledování 34,6 měsíce, pokračovalo v terapii 34,6 % pacientek ze skupiny ribociklibu a 16,9 % pacientek z placebové skupiny; úmrtí bylo zaznamenáno u 24,8 % vs. 32,3 % nemocných. Po 42 měsících byl odhadovaný podíl pacientek, které jsou stále naživu, 70,2 % v rameni s ribociklibem vs. 46,0 % v rameni s placebem. Při terapii ribociklibem nebyl medián OS dosažen (tj. více než polovina pacientek byla stále naživu – viz výše) vs. v placebové skupině činil 40,9 měsíce (HR: 0,71; 95% CI: 0,54–0,95; $p = 0,00973$) – bylo tak prokázáno statisticky významně delší celkové přežití pro skupinu s ribocikli-

obrázek 2 Přežití bez progresce (PFS) během následné léčby (Podle 2)



bem oproti skupině s placebem se snížením rizika úmrtí o 29 % (obrázek 1).

Co se týká jednotlivých typů HT, v podskupině 495 nemocných užívajících inhibitor aromatázy zemřelo 24,6 % pacientek ve skupině ribociklibu vs. 32,4 % pacientek v placebové skupině a po 42 měsících bylo odhadované přežití 69,7 % vs. 43,0 % nemocných (HR: 0,70; 95% CI: 0,50–0,98). V této podskupině tedy došlo ke 30% snížení rizika úmrtí. V podskupině 177 nemocných užívajících tamoxifen zemřelo 25,3 % pacientek ve skupině ribociklibu vs. 32,2 % pacientek v placebové skupině a po 42 měsících bylo odhadované přežití 71,2 % vs. 54,5 % (HR: 0,79; 95% CI: 0,45–1,38). Přínos ribociklibu stran OS v jednotlivých předem specifikovaných podskupinách byl podobný jako v celém souboru nemocných.

Následná protinádorová léčba byla podána u 68,9 % pacientek ze skupiny ribociklibu vs. u 73,2 % nemocných z placebové skupiny. Nejčastějšími následnými režimy byly chemoterapie (u 22,4 %, resp. 28,6 % pacientek) a samotná hormonální léčba (u 22,4 %, resp. 20,4 % pacientek); nejčastěji podávanými cytostatiky byly pyrimidinová analoga a taxany, nejčastěji užívanými hormonálními léky byly inhibitory aromatázy a antiestrogeny. Malá část nemocných (10,0 %, resp. 18,6 %) užívala po ukončení studie inhibitory CDK4/6. Podíl pacientek,

kteří po 42 měsících (dosud) nebyly léčeny chemoterapií, dosáhl 65,8 % ve skupině s ribociklibem vs. 49,0 % v placebové skupině (HR: 0,60; 95% CI: 0,46–0,77). Kombinace ribociklibu s HT tedy významně prodlužuje dobu do následné chemoterapie a snižuje riziko podání chemoterapie o 40 %.

Medián doby do progresce na následné léčbě (PFS2) nebyl v rameni s ribociklibem dosažen oproti 32,3 měsíce v placebovém rameni (HR: 0,69; 95% CI: 0,55–0,87). K progresi onemocnění během následné léčby došlo u 37,6 % pacientek ze skupiny ribociklibu vs. u 47,8 % pacientek z placebové skupiny a po 42 měsících byl odhad podílu pacientek, které byly bez progresce na následné terapii, 54,6 % vs. 37,8 % nemocných (obrázek 2).

Výskyt nežádoucích účinků byl konzistentní s výsledky v době primární analýzy. Z nežádoucích účinků zvláštního významu stupně 3 a 4 byly zaznamenány neutropenie (u 63,5 % pacientek ze skupiny ribociklibu vs. 4,5 % nemocných z placebové skupiny, hepatobiliární nežádoucí účinky (u 11 % vs. 6,8 %) a prodloužení intervalu QT (u 1,8 % vs. 1,2 %).

Tak, jak bylo publikováno již dříve, případy prodloužení intervalu QT byly častější ve skupině s tamoxifenem (a to jak v kombinaci s ribociklibem, tak v kombinaci s placebem).

Závěr

Aktualizovaná analýza studie MONALEESA-7 dokládá, že léčba ribociklibem v kombinaci s hormonální terapií u premenopauzálních pacientek s pokročilým HR-pozitivním HER2-negativním karcinomem prsu vede k signifikantnímu prodloužení OS. Terapie ribociklibem v kombinaci s hormonální terapií rovněž oddalovala použití chemoterapie a prodlužovala přežití bez progresce na následné léčbě, což dokládá přetrvávající účinek kombinace ribociklibu s hormonální léčbou. Vzhledem k lepšímu bezpečnostnímu profilu i větší účinnosti byla Evropskou lékovou agenturou schválena pouze kombinace ribociklib + NSAI.

■ Zpracovala MUDr. Jana Fabiánová

Literatura

- 1 Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019;381(4):307–16.
- 2 Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(6):514–24.
- 3 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(7):1541–7.
- 4 Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:904–15.

Komentář ke studiím

prof. MUDr. Petra Tesařová, CSc. | Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Inhibitory CDK4/6 (ribociklib, palbociklib a abemaciklib) jsou nové cílené léky, jejichž hlavní protinádorový účinek spočívá v blokádě fosforylace retinoblastomového proteinu a následném zastavení buněčného cyklu nádoru. Zároveň také interferují se signály mitogenních kináz, indukují senescenci nádorových buněk, zvyšují imunogenitu nádoru, a – což je velmi významné – vykazují synergii s hormonální léčbou. Proto také proběhly klinické studie u podskupiny pacientek s hormonálně dependentním metastatickým HER2-negativním karcinomem prsu. Randomizovaných klinických studií III. fáze bylo celkem sedm, přičemž všechny konzistentně prokázaly prodloužení přežití bez progresu (PFS), a to téměř dvojnásobné. Ukazuje se tak, že prodloužení PFS je zřejmě určitým „class effectem“ této skupiny nových léků.

S nadějami byly očekávány také výsledky týkající se celkového přežití (OS). První klinickou studií, která prokázala prodloužení OS, byla studie MONALEESA-7. V této studii byl hodnocen ribociklib u specifické podskupiny mladých, premenopauzálních a perimenopauzálních pacientek, které byly randomizovány do dvou ramen: do ramene s ribociklibem a hormonální léčbou (tamoxifen či nesteroidní inhibitor aromatázy + goserelin), nebo do ramene s placebem a hormonální léčbou. Mezi stratifikační faktory patřily přítomnost jaterních metastáz, předlěčenost chemoterapií a typ hormonální léčby. Primárním sledovaným parametrem studie bylo PFS, sekundárními sledovanými parametry byly OS, celková četnost léčebných odpovědí (ORR), celkový přínos v léčbě a výskyt nežádoucích účinků. Soubor pacientek ve studii byl vyvážený jak z hlediska rasy či celkového stavu, tak z hlediska zastoupení pacientek s *de novo* metastatickým onemocněním, disease-free intervalu, předchozí neoadjuvantní či adjuvantní endokrinní léčby nebo předlěčenosti

chemoterapií pro metastatické onemocnění. Studie MONALEESA-7, v intencích ostatních randomizovaných studií III. fáze v těchto indikacích, prokázala opět téměř dvojnásobné prodloužení PFS (rozdíl při terapii ribociklibem v kombinaci s NSAi v porovnání s placebem v kombinaci s NSAi byl 13,7 měsíce). Velmi potěšující bylo rovněž prodloužení OS s 29% snížením relativního rizika úmrtí v ramenu s ribociklibem oproti placebovému rameni (v celkové populaci pacientek), což je vynikající zpráva pro mladé pacientky s tímto typem onemocnění. Kaplanův-Meierův odhad přežití ve 36. a 42. měsíci prokázal také významný rozdíl mezi oběma rameny (71,9 vs. 64,9 měsíce ve 36. měsíci a dokonce 70,2 vs. 46,0 měsíce ve 42. měsíci). V rámci předem plánované analýzy bylo u podskupiny nemocných léčených nesteroidním inhibitorem aromatázy (který se ukázal jako účinnější partner pro ribociklib) zjištěno snížení relativního rizika úmrtí v rameni s ribociklibem oproti placebovému rameni o 30 %. Ve studii MONALEESA-7 byl pozorován také velmi překvapivý účinek, a to prodloužení přežití bez (druhé) progresu (PFS2) na následné léčbě po ukončení studiové terapie s ribociklibem, což ukazuje, že tato léčba má v paliativní terapii metastatického onemocnění dlouhodobý účinek a po léčbě ribociklibem je zachována citlivost k následné terapii. Dalším velmi příjemným výsledkem bylo oddálení nutnosti použití chemoterapie v paliativní indikaci v rameni s ribociklibem v porovnání s placebem – to znamená, že pacientky mohly být dlouhodobě léčeny hormonální terapií, aniž byly „opotřebovány“ chemoterapií, což mělo významný vliv na jejich kvalitu života.

Co se týká nežádoucích účinků (NÚ), léčba ribociklibem v kombinaci s hormonální terapií se i u této skupiny mladých nemocných ukázala jako bezpečná. Nežádoucí účinky ribociklibu lze rozdělit na hematolo-

gické a nehematologické. Hematologické NÚ vznikají v důsledku zastavení buněčného cyklu rychle se dělících buněk, a tedy i krevních elementů, což se projevuje především jako granulocytopenie. Přestože se jedná o relativně častý nežádoucí účinek, většinou není spojen s febrilní neutropenií a lze jej velmi dobře řešit oddálením zahájení dalšího cyklu léčby. Z nehematologických NÚ, kromě častějších infekcí, je vhodné zmínit prodloužení intervalu QT a s ním související riziko arytmie. V této skupině mladých pacientek není příliš pravděpodobná přítomnost nějakého jiného srdečního onemocnění. Mimoto prodloužení intervalu QT se nejčastěji objevuje v případech konkomitanti medikace, která rovněž prodlužuje interval QT (některá antiemetika, antibiotika, a velmi často antidepresiva). Na to je třeba dát v klinické praxi pozor.

V této souvislosti je také třeba podotknout, že větší výskyt prodloužení intervalu QT byl pozorován u pacientek léčených tamoxifinem než u pacientek léčených NSAi. Byl to následně jeden z důvodů, proč Evropská léková agentura schválila použití ribociklibu u premenopauzálních žen pouze v kombinaci s NSAi.

Jaké je tedy poselství studie MONALEESA-7? Nedávno publikovaná aktualizovaná analýza byla velmi potěšující, neboť ukázala, že přidání ribociklibu k hormonální léčbě u premenopauzálních pacientek s pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu s hormonální závislostí a negativitou HER2 prodlužuje přežití bez progresu a velmi významně prodlužuje také celkové přežití. Tato léčba rovněž oddaluje nutnost použití chemoterapie a prodlužuje přežití bez druhé progresu s dlouhodobým příznivým účinkem na osud pacientek, které zahájí svoji terapii metastatického onemocnění právě kombinací inhibitoru CDK4/6 a hormonální léčby. A to je pro naše nemocné skvělá zpráva.