

Přínos ribociklibu v léčbě pacientek s HR-pozitivním HER2-negativním pokročilým karcinomem prsu – kvalita života a účinnost v porovnání s palbociklibem

Úvod

Ribociklib je malá molekula, která působí jako selektivní inhibitor cyklin-dependenčních kináz 4 a 6 (CDK4/6). Tyto kinázy jsou aktivovány po navázání na D-cykliny a významně se uplatňují v signalizační kaskádě, která vede k progresi buněčného cyklu a buněčné proliferaci. V důsledku inhibice komplexu cyklin D-CDK4/6 tak dochází k zástavě buněčného cyklu, inhibici proliferace nádorových buněk a regresi nádoru. Ribociklib je v kombinaci s inhibitory aromatázy nebo fulvestranem indikován k léčbě pacientek s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu (BC) s pozitivitou hormonálních receptorů (HR) a negativitou receptorů HER2 jako iniciální na hormonální léčbě založená terapie nebo jako následná terapie po předchozí hormonální léčbě. U premenopauzálních či perimenopauzálních žen má být hormonální léčba kombinována s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH).¹

Účinnost ribociklibu v kombinaci s hormonální terapií u postmenopauzálních a premenopauzálních pacientek s HR-pozitivním HER2-negativním pokročilým BC byla prokázána v multicentrických randomizovaných placebem kontrolovaných dvojitě zaslepených studiích MONALEESA-2 a -3, resp. MONALEESA-7. U postmenopauzálních pacientek ve studii MONALEESA-2 bylo při terapii ribociklibem v kombinaci s letrozolem v porovnání se samotným letrozolem dokumentováno signifikantní prodloužení přežití bez progresu (PFS) – při mediánu délky sledování 26,4 měsíce činil medián PFS 25,3 měsíce vs. 16,0 měsíců (HR: 0,568; 95% CI: 0,457–0,704; $p = 9,63 \times 10^{-8}$); data týkající se celkového přežití (OS) jsou nadále nezralá (úmrť dosud zaznamenáno u 50, resp. 66 pacientek; HR: 0,746; 95% CI: 0,517–1,078).² U postmenopauzálních pacientek ve studii

MONALEESA-3 bylo při terapii ribociklibem v kombinaci s fulvestranem v porovnání se samotným fulvestranem demonstrováno signifikantní prodloužení PFS (20,5 vs. 12,8 měsíce; HR: 0,593; 95% CI: 0,480–0,732; $p < 0,0001$)³ a rovněž statisticky významné prodloužení OS – medián OS u pacientek léčených ribociklibem nebyl dosažen vs. v placebové skupině činil 40 měsíců (HR: 0,724; 95% CI: 0,568–0,924; $p = 0,00455$). Přínos kombinované léčby z hlediska prodloužení OS byl konzistentní napříč všemi hodnocenými podskupinami pacientek, včetně nemocných léčených v 1. linii (HR: 0,700; 95% CI: 0,479–1,021) i pacientek s časným relapsem nebo s léčbou ve 2. linii (HR: 0,730; 95% CI: 0,530–1,004).⁴ Podobně pak u premenopauzálních pacientek ve studii MONALEESA-7 bylo při terapii ribociklibem v kombinaci s tamoxifenem či inhibitory aromatázy a goserelinem v porovnání se samotnou hormonální léčbou prokázáno signifikantní prodloužení jak PFS (23,8 měsíce vs. 13,0 měsíců; HR: 0,55; 95% CI: 0,44–0,69; $p < 0,0001$),⁵ tak i OS (medián OS nedosažen vs. 40,9 měsíce; HR: 0,71; 95% CI: 0,54–0,95; $p = 0,00973$), přičemž přínos ribociklibu stran prodloužení OS v jednotlivých předem specifikovaných podskupinách byl podobný jako v celém souboru nemocných.⁶

Kromě údajů týkajících se přežití je ovšem velmi důležitá také kvalita života nemocných, tj. to, zda terapie, i přes svoji účinnost na parametry PFS a OS, nevede ke zhoršení kvality života léčených pacientek. Co se týká ribociklibu, ve studii MONALEESA-3 byla kvalita života nemocných během této terapie beze změn, ve studii MONALEESA-7 bylo při léčbě ribociklibem dokumentováno zlepšení kvality života.

Kromě ribociklibu jsou k léčbě pacientek s HR-pozitivním HER2-negativním BC schváleny také další inhibitory CDK4/6,

palbociklib a abemaciclib. Dosud přítomnost není jasná, jaká je komparativní účinnost jednotlivých inhibitorů CDK4/6, neboť studie, které by tyto léky přímo porovnály, nebyly provedeny, mimoto data týkající se OS v 1. linii léčby v pivotních studiích PALOMA-2, MONARCH-3 a MONALEESA-2 jsou stále nezralá. K dispozici však jsou výsledky celkového přežití ve studii PALOMA-1 v 1. linii léčby postmenopauzálních pacientek.

Cíl studie

Cílem prezentovaných analýz bylo jednak komplexně zhodnotit kvalitu života u pacientek léčených ribociklibem ve studiích MONALEESA-2, -3 a -7 a jednak porovnat účinnost ribociklibu oproti palbociklibu v 1. linii léčby postmenopauzálních pacientek s pokročilým HR-pozitivním HER2-negativním BC.

Metodika

Za účelem zhodnocení kvality života v průběhu léčby ribociklibem byla poolována data ze studií MONALEESA-2 (všechny pacientky), MONALEESA-3 (pacientky léčené studiovou terapií jakožto iniciální hormonální léčbou) a MONALEESA-7 (pacientky užívající ribociklib nebo placebo v kombinaci s nesteroidním inhibitory aromatázy). Změny kvality života (GHS – celkový zdravotní stav) a bolesti byly vyhodnocovány pomocí dotazníku EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire), a to s využitím modelu lineárního efektu.⁷

Za účelem srovnání účinnosti ribociklibu a palbociklibu stran PFS a OS v 1. linii léčby postmenopauzálních pacientek bylo provedeno adjustované nepřímé porovnání (MAIC – matching-adjusted indirect comparison) s využitím individuálních pacient-

tabulka 1 Prodloužení přežití bez progresu (PFS) a celkového přežití (OS) při léčbě ribociklibem a fulvestrantem vs. palbociklibem a letrozolem (Podle 8)

Parametr	Vyváženost pro kombinaci ribociklib + fulvestrant	Ribociklib + fulvestrant	Palbociklib + letrozol	HR	p
Medián PFS	Ne	27,1 měsíce (95% CI: 22,1–33,6)	20,0 měsíců (95% CI: 13,8–27,7)	0,839 (95% CI: 0,595–1,184)	0,3185
	Ano	27,8 měsíce (95% CI: 23,8–35,8)		0,784 (95% CI: 0,551–1,117)	
Medián OS	Ne	Nedosaženo	37,5 měsíce (95% CI: 28,4–nedosaženo)	0,587 (95% CI: 0,388–0,888)	0,0116
	Ano	Nedosaženo		0,513 (95% CI: 0,328–0,801)	

ských dat ze studie MONALEESA-3 a agregovaných dat ze studie PALOMA-1. Aby byly výsledky porovnatelné, byl soubor nemocných ze studie MONALEESA-3 omezen pouze na pacientky, které neabsolvovaly předchozí hormonální léčbu pro pokročilý BC ani (neo)adjuvantní léčbu letrozolem ≤ 12 měsíců před zařazením. Nemocné z obou ramen studie MONALEESA-3 byly odpovídajícím způsobem (se zohledněním základních charakteristik) přiřazeny k pacientkám ze studie PALOMA-1; PFS a OS byly porovnávány pomocí Kaplanových-Meierových odhadů a Coxova regresního modelu.

Výsledky

Kvalita života byla vyhodnocena u 1 528 pacientek ze studií MONALEESA. Léčba ribociklibem prodlužovala dobu do definitivního zhoršení (TTDD) o ≥ 10 % u GHS, bolesti a emočního fungování – medián TTDD o ≥ 10 % pro GHS byl 39,6 měsíce v ramenech s ribociklibem vs. 33,1 měsíce v placebových ramenech (HR: 0,79; 95% CI: 0,66–0,94), medián TTDD o ≥ 10 % pro bolest nebyl dosažen (HR: 0,77; 95% CI: 0,61–0,97) a medián TTDD o ≥ 10 % pro emoční fungování byl 46,9 vs. 35,9 měsíce (HR: 0,71; 95% CI: 0,59–0,85). Hodnoty HR pro TTDD o ≥ 10 % pro sociální a fyzické fungování a únavu vycházely rovněž lépe pro ribo-

ciklib. Celkový zdravotní stav a kvalita života byly během léčby setrvalé, na konci léčby se v obou ramenech mírně snížily (změna od výchozí hodnoty stanovená jako průměr nejmenších čtvrců $-3,7$, resp. $-2,7$ bodu). Bolest se v průběhu léčby zmírnila a na konci léčby se v obou ramenech mírně zhoršila (změna od výchozí hodnoty stanovená jako průměr nejmenších čtvrců $+1,0$, resp. $+1,6$ bodu).⁷

V rámci MAIC bylo přiřazeno 329 (ribociklib + fulvestrant), resp. 178 (placebo + fulvestrant) pacientek ze studie MONALEESA-3 k 84 (palbociklib + letrozol), resp. 81 (placebo + letrozol) nemocným ze studie PALOMA-1; soubory byly dobře vyvážené z hlediska všech charakteristik (standardizovaný průměrný rozdíl < 1 %). Jak je patrné z tabulky 1, léčba ribociklibem v kombinaci s fulvestrantem byla spojena s numerickým prodloužením PFS v porovnání s terapií palbociklibem a letrozolem, a rovněž se statisticky významným prodloužením OS.

Závěr

Výsledky prezentovaných dvou analýz přináší další důkazy o přínosu ribociklibu u premenopauzálních i postmenopauzálních pacientek s pokročilým HR-pozitivním HER2-negativním BC. Při této terapii bylo zaznamenáno významné prodloužení PFS i OS (z hlediska

prodloužení OS v 1. linii léčby postmenopauzálních pacientek se přítomným ribociklibem jeví jako účinnější v porovnání s palbociklibem), jakož i zlepšení kvality života pacientek.

Na základě signifikantního prodloužení OS a příznivého ovlivnění kvality života v 1. linii léčby premenopauzálních pacientek s pokročilým HR-pozitivním HER2-negativním BC ve studii MONALEESA-7 bylo ribociklibu přiděleno skóre 5 (tj. nejvyšší skóre) na škále pro hodnocení klinického přínosu Evropské společnosti pro klinickou onkologii (ESMO-MCBS – European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale; jedná se o validovanou stupnici užívanou k posuzování užítku protinádorové léčby). Dosažení skóre 5 na škále ESMO-MCBS je přítomným nejvyšším známým v nekurativní indikaci.

Ribociklib dále získal skóre 4 na škále ESMO-MCBS (tedy nejvyšší skóre dosažené jakýmkoliv inhibítorem CDK 4/6) s ohledem na statisticky významné prodloužení OS a udržení kvality života v kombinaci s fulvestrantem v 1. linii léčby postmenopauzálních pacientek s pokročilým HR-pozitivním HER2-negativním BC ve studii MONALEESA-3; skóre 4 bylo uděleno ribociklibu také ve 2. linii léčby.

■ Zpracovala MUDr. Jana Fabiánová

Literatura

- Kisqali, Souhrn údajů o přípravku, 2019.
- 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.
- 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 with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:514–24.
- 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.
- Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med* 2019;381:307–16.
- Fasching PA, Bardia A, Nusch A, et al. Pooled analysis of patient (pt)-reported quality of life (QOL) in the MONALEESA (ML)-2,

- 3, and -7 trials of ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) to treat hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 2020;31(Suppl 4): S348–S395.
- Fasching PA, Delea T, Lu YS, et al. Comparative effectiveness of ribociclib plus fulvestrant (RIB+FUL) versus palbociclib plus letrozole (PAL+LET) as first-line (1L) treatment (Tx) of HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) assessed by matching-adjusted indirect comparison (MAIC). *Ann Oncol* 2020; 31(Suppl 4):S377–S378.

Vyhodnocení klinického přínosu terapie s ribociklibem u pacientek s pokročilým hormonálně dependentním karcinomem prsu pomocí skóre ESMO-MCBS

MUDr. Martina Zimovjanová, Ph.D. | Onkologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Skupina expertů Evropské společnosti pro klinickou onkologii (European Society for Medical Oncology – ESMO) vypracovala v roce 2015 parametrický systém k hodnocení přínosu nových léků v klinické praxi. V roce 2017 byl publikován aktualizovaný dokument – Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) verze 1.1, který je na podkladě výsledků klinických studií využíván jako objektivní nástroj ke zhodnocení přínosu nových léků prostřednictvím vyhodnocení důležitých parametrů.

Skóre ESMO-MCBS se používá při registraci nových protinádorových léků v Evropské unii; v jednotlivých zemích by mělo být zásadním ukazatelem pro získání úhrady léku z veřejného zdravotního pojištění. Metoda ESMO-MCBS je jednoduchá, robustní a reprodukovatelná. Léky jsou hodnoceny v kontextu prognózy pacientů se solidními nádory v té fázi onemocnění, ve které jsou indikovány. Za nejdůležitější pro klinickou praxi jsou považovány léky dosahující skóre A nebo B v kurativních indikacích včetně adjuvance a skóre 4 a 5 při podávání nekurativní či paliativní léčby. Hodnoceno je zlepšení celkového přežití (OS), prodloužení přežití bez progresu/doby do progresu (PFS/TTP), zvýšení četnosti klinických odpovědí (objective response rate – ORR) a poměr rizik (hazard ratio – HR) při definované době sledování. Zásadním parametrem v nekurativní indikaci je také vyhodnocení kvality života (QoL) léčených nemocných. Daný lék může dále být pena-

lizován, pokud je hodnocen pouze podle parametru PFS a zhoršuje QoL nebo je jeho podávání spojeno se závažnou toxicitou, nebo naopak zvýhodněn, pokud QoL zlepšuje (v tomto případě může být hodnocen podle PFS nebo OS).

U pacientek s pokročilým hormonálně dependentním karcinomem prsu je naším cílem dosáhnout novou terapií prodloužení přežití. U řady nových léků pozorujeme prodloužení PFS a zvýšení ORR, nicméně za zásadní parametry lze považovat také vliv na kvalitu života (QoL) a toxicitu terapie novým lékem. Na základě signifikantního prodloužení OS a příznivého ovlivnění kvality života v 1. linii léčby premenopauzálních pacientek s pokročilým hormonálně dependentním HER2-negativním karcinomem prsu ve studii MONALEESA-7 bylo ribociklibu přiděleno skóre 5 (tj. nejvyšší skóre) na škále ESMO-MCBS. Dosažení skóre 5 na škále ESMO-MCBS je přitom nejvyšší známkou v nekurativní indikaci. Ribociklib dále získal skóre 4 na škále ESMO-MCBS vzhledem ke statisticky významnému prodloužení OS a udržení kvality života v kombinaci s fulvestrantem v 1. linii léčby postmenopauzálních pacientek s pokročilým hormonálně dependentním HER2-negativním karcinomem prsu ve studii MONALEESA-3; skóre 4 bylo uděleno ribociklibu také ve 2. linii léčby. V současné době nemá skóre 5 žádný jiný z inhibitorů cyklin-dependentních kináz 4/6 (CDK4/6).

Aplikace stupnice ESMO-MCBS v oblasti pokročilého hormonálně pozitivního karcinomu prsu ukazuje na zlepšení kvality klinického výzkumu v posledním desetiletí. Standardním používáním inhibitorů CDK4/6 v kombinaci s hormonální terapií s cílem oddálení hormonální rezistence lze očekávat významné zlepšení mediánu OS u této skupiny pacientek při dlouhodobém zachování i zlepšení kvality jejich života. Některé klinicky relevantní otázky jsou však stále nezodpovězeny a může být obtížné je řešit prostřednictvím tradičních klinických studií, např. nejlepší sled terapií pro konkrétní pacientku. Nově designované klinické studie u pacientů s pokročilým onemocněním by měly mít vždy parametr QoL jako jeden z primárních sledovaných ukazatelů studie.

Škála ESMO-MCBS je dynamickým nástrojem a stanovená kritéria jsou v pravidelných intervalech revidována a aktualizována. V období exponenciálního růstu nákladů na léčbu onkologických nemocných je skóre ESMO-MCBS důležitým nástrojem ke zhodnocení nových léčebných možností jak pro konkrétního lékaře, tak pro regulační orgány, kterým pomáhá formulovat vhodné využívání omezených veřejných zdrojů při poskytování zdravotní péče. Výsledné skóre ESMO-MCBS je vhodné využít při zhodnocení klinického významu nových onkologických léků za účelem jejich úhrady z veřejného zdravotního pojištění též v ČR.