

ПЪРВА ЛИНИЯ РИБОЦИКЛИБ И АРОМАТАЗЕН ИНХИБИТОР ПРИ ПАЦИЕНТКИ С ХОРМОН-РЕЦЕПТОР ПОЗИТИВЕН HER2 НЕГАТИВЕН КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

Актуализирани данни от проучванията MONALEESA-2 и MONALEESA-7

Ендокринната терапия е една от основните терапевтични стратегии при HR+/HER2- рак на млечната жлеза. Преодоляването на ендокринната резистентност при HR+ тумори е основна задача на CDK4/6 инхибиторите, които се използват в комбинация с хормонални агенти. Рибоциклиб е представител на CDK4/6 инхибиторите, терапевтична опция при първа и последващи линии на ендокринна терапия. В настоящата статия се прави обзор на актуализирани данни от клиничните проучвания MONALEESA-2 и MONALEESA-7. Представен е и субгрупов анализ на болните с чернодробни метастази в проучването MONALEESA-7 и метаанализ за ползата от лечение с рибоциклиб и летрозол при пациенти с de novo заболяване и висцерални метастази в MONALEESA-2.



Въведение

д-р Ивелина Иванова

Отделение по медицинска онкология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, гр. Плевен

Хормон-рецептор позитивните тумори са най-честият подтип, представляващи около 75% от рака на млечната жлеза (PMЖ)^[1]. Ендокринната терапия (ЕТ) е изключително важна част от лечението на HR+/HER2- метастатичен рак на млечната жлеза (мPMЖ). Първичната или придобитата ендокринна резистентност води до рецидив или метастазиране на заболяването и около 50% от пациентите с авансирало заболяване не отговарят на първа линия лечение с ендокринна терапия^[1]. Множество механизми са отговорни за ендокринната резистентност при HR+ PMЖ. Cyclin D-CDK4/6- Rb път често е дисрегулиран при HR+ рак на млечната жлеза и има роля в развитието на резистентност при приложение на ендокринна терапия. Инхибирането на Cyclin D – CDK4/6- Rb път подобрява прогнозата за

HR+/HER2- мPMЖ^[1].

Рибоциклиб е селективна малка молекула инхибитор на CDK4/6, която блокира фосфорилирането на Rb протеин като възпрепятства туморната прогресия и индуцира G1 клетъчен арест. Ефективността и безопасността на рибоциклиб се демонстрира в три клинични проучвания MONALEESA-2, MONALEESA-3, MONALEESA-7. В настоящата статия се представят актуализирани данни на проучванията MONALEESA-2 и MONALEESA-7.

MONALEESA-2

Въведение

При първия предварително планиран междинен анализ на фаза III проучването MONALEESA-2 (средно проследяване 15.3 месеца до 29 януари 2016 г.), рибоциклиб с летрозол значител-

но удебжава преживяемостта без прогресия (PFS) спрямо плацебо плюс летрозол при пациенти с HR+/HER2-напреднал рак на гърдата (ABC), които не са получавали преходно лечение за авансирало заболяване^[2]. При този пръв междинен анализ (до 29 януари 2016 г.) медианата на PFS в рамките с рибоциклиб плюс летрозол не е достигната (95% CI 19.3 до недостигнат) срещу 14.7 месеца (95% CI 13.0-16.5) за плацебо плюс летрозол (HR 0.556; 95% CI 0.429-0.720; P=3.29x10⁻⁶)^[2]. По отношение на общата преживяемост (OS) данните са незрели, с 23 смъртни случая в групата на рибоциклиб плюс летрозол и 20 смъртни случая в групата на плацебо плюс летрозол^[2]. В настоящия обзор се докладват актуализирани данни за ефикасността и безопасността от изпитване MONALEESA-2, със средна продължителност на проследяване 26.4 месеца. Описани са и проучвателни анализи на биомаркери.

Ключови думи:

карцином на млечната жлеза, CDK4/6 инхибитори, рибоциклиб, ендокринна терапия

Методи

Дизайн на проучването

MONALEESA-2 е фаза III, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване за лечение с рибоциклиб от първа линия в комбинация с летрозол спрямо плацебо плюс летрозол. Включените пациенти са жени, постменопаузални с HR+/HER2- рецидивирал или метастатичен рак на гърдата, които не са получили предходна системна терапия за напреднало заболяване.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават рибоциклиб и летрозол или плацебо плюс летрозол до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност, смърт или преустановяване по някаква друга причина. Рандомизацията е стратифицирана според наличието или отсъствието на чернодробни и/или белодробни метастази.

Първичната крайна цел е PFS и е оценена съгласно RECIST v1.1. Вторичната крайна точка е OS. Включени са и други вторични крайни цели като степен на обективен отговор (ORR), степен на клинична полза (CRR) и безопасност.

Характеристики на пациентите

Общо 668 пациенти са рандомизирани в рамото с рибоциклиб плюс летрозол (n=334) и плацебо плюс летрозол (n=334) между 24 януари 2014 г. и 24 март 2015 г.^[1] Към 2 януари 2017 г. 219 (32.8%) пациенти са останали на проучването; 131 (39.2%) пациенти, получаващи рибоциклиб плюс летрозол и 88 (26.3%) пациенти, получаващи плацебо плюс летрозол.

Ефикасност

Средната продължителност на проследяването за този актуализиран анализ е 26.4 месеца. Актуализирани

те PFS анализи показват, че продължително лечение е в полза за рибоциклиб плюс летрозол спрямо плацебо плюс летрозол (HR 0.568; 95% CI 0.457-0.704; $p=9.63 \times 10^{-8}$). Средната PFS е удължена с 9.3 месеца от 16.0 месеца (95% CI 13.4-18.2) за пациенти, получаващи плацебо плюс летрозол до 25.3 месеца (95% CI 23.0-30.3) за тези, които получават рибоциклиб плюс летрозол. **При пациенти от региона на ЕС средната PFS е 27.6 месеца за рибоциклиб плюс летрозол (n=150) срещу 16.5 месеца за плацебо плюс летрозол (n=146; HR 0.56; 95% CI 0.41-0.78)** и при пациенти от САЩ е 27.6 месеца (n=100) срещу 15.0 месеца (n=113; HR 0.527; 95% CI 0.351-0.793) съответно. Данните за OS остават незрели, с 50 смъртни случая в рибоциклиб рамото и 66 в рамото на плацебо. ORR (рибоциклиб плюс летрозол срещу плацебо плюс летрозол) е 42.5% срещу 28.7% ($p=9.18 \times 10^{-5}$) и сред пациентите с измеримо заболяване в началото ORR е 54.5% спрямо 38.8% ($p=2.54 \times 10^{-4}$). **При първата оценка на тумора (на сегмента 8) редукция в размера на тумора се наблюдава при 76% (180/238) от пациентите при групата с рибоциклиб плюс летрозол** спрямо 67% (152/227) в плацебо рамото.

Метаанализ за ползата от лечение с рибоциклиб и летрозол при пациенти с де ново заболяване и висцерални метастази^[3]

Всички пациенти в този анализ (n=227) имат де ново ABC; 108 са с висцерални метастази (рамото с рибоциклиб, n=53; плацебо рамото, n=55). Изходните характеристики са сходни между рибоциклиб и плацебо групите. Средното време за проследяване е 26.4 месеца. **При пациентите с висцерални метастази mPFS е значително по-висок в рибоциклиб групата (30.3 мес.), отколкото в плацебо групата (14.1 мес.; HR 0.52; 95% CI, 0.295-0.905;**

p=0.019). Процентите на PFS при тези пациенти в групата с рибоциклиб спрямо плацебо съответно са 76% срещу 60% на 12 месеца и 60% срещу 36% на 24 месеца. Сред пациентите с висцерални метастази процентът на клинична полза (CBR) е 79% срещу 71% в групата с рибоциклиб спрямо плацебо, а ORR при пациенти с измеримо заболяване в началото е съответно 55% спрямо 46%. При пациентите без висцерални метастази (рибоциклиб, n=61; плацебо, n=58), процентите на PFS в групата с рибоциклиб срещу плацебо съответно са 87% срещу 72% на 12 мес. и 66% срещу 51% на 24 мес.

Биомаркери

Изходните циркулиращи туморни (ct) ДНК проби са успешно секвенирани при 494 от 668 рандомизирани пациенти. Не са открити генетични взаимодействия при 67 от тези пациенти поради твърде малко генетични промени в тумора или ниски нива на ctDNA в плазмата. Кратки варианти на PIK3CA (мутации и къси инсерции/делеции) са открити при 142 (33%) пациенти, кратки варианти на TP53 при 53 (12%) пациенти и промени в гени, участващи в сигнализирането на рецепторната тирозинкиназа (RTK) (амплификации и кратки варианти) в 51 от 427 (12%) пациенти. Лечението с рибоциклиб удължава PFS независимо от PIK3CA или TP53 мутационния статус; пациенти с div тип PIK3CA и TP53 имат значително по-дълъг PFS спрямо тези с PIK3CA или TP53 независимо от лечението. Лечението в комбинацията рибоциклиб плюс летрозол също е свързано с по-голяма полза по отношение на PFS в сравнение с плацебо плюс летрозол при пациенти с div тип спрямо променени RTK гени. При по-ранното прекъсване на данните от 29 януари 2016 г. **ползата от лечение с рибоциклиб се запазва независимо от общия Rb, Ki67, p16 протеинова експресия, CDKN2A, CCND1, ESR1 нива или uPHK.**

Безопасност

Резултатите за безопасността при актуализирания анализ (до 4 януари 2017 г.) са подобни на тези, докладвани при първия анализ^[2]. Най-честите нежелани реакции от степен 3/4 (15% в двете групи; рибоциклиб плюс летрозол спрямо плацебо плюс летрозол) са неутропения и левкопения. Съобщава се за сериозни нежелани реакции независимо по каква причина при 85 (25.4%) срещу 51 (15.5%) пациенти в рибоциклиб плюс летрозол рамото спрямо съответно плацебо плюс летрозол. От трите допълнителни само смъртните случаи, докладвани към момента на актуализирания анализ, един се счита за свързан с проучваното лечение (остра респираторна недостатъчност).

Редукция на болката

Качеството на живот и цялостният HRQoL (глобален здравен статус/ оценка на качеството на живот) се поддържа от изходното ниво и е сходно и в двете рамена на лечение (27.7 месеца до 10% от влошаването на групата с рибоциклиб плюс летрозол срещу 26.7 месеца в групата на плацебо плюс летрозол; HR, 0.944 (95% CI, 0.720-1.237)^[1]. **На 8^{ма} седмица сред всички пациенти в сравнение с изходното ниво, средното намаляване на болката е по-голямо в рамото на рибоциклиб спрямо плацебо група (съответно 26% срещу 15%)^[1].**

Дискусия

След 26.4 месеца проследяване в проучването MONALEESA-2, ползата от лечението с рибоциклиб от първа линия плюс летрозол се запазва при жени в постменопауза с HR+/HER2-ABC. Актуализираните резултати от PFS са в съответствие с тези, докладвани в първия анализ^[2], със сигнификантно по-голяма полза от лечението за рибоциклиб плюс летрозол спрямо плацебо плюс летрозол, останал непроменен в този актуализиран

анализ. След допълнителни 11 месеца проследяване е наблюдавано подобрене на средната PFS с 9.3 месеца при добавяне на рибоциклиб към летрозол спрямо плацебо плюс летрозол.

MONALEESA-7

Memogu^[4]

Дизайн на проучването

MONALEESA-7 е фаза III рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо жени на възраст 18-59 години, в пременопауза или перименопауза към момента на влизане в проучването с HR+ HER2- рак на гърдата; локорегионален рецидив или метастатично заболяване. Пациенти, които са били лекувани преди това със CDK 4/6 инхибитор не са допуснати. Пациенти, които са получили ендокринна и/или химиотерапия в адювантен или неоадювантен план са допуснати, предходна ендокринна терапия за авансирало заболяване не е била разрешена, докато 14% от пациентките са получили една химиотерапия за авансирало заболяване.

Пациентите са разпределени на случаен принцип (1:1) към рибоциклиб или плацебо група. Рандомизацията е стратифицирана от наличието на чернодробни или белодробни метастази (да или не) и ендокринен партньор (тамоксифен или нестероиден ароматазен инхибитор – HCAI).

Перорален тамоксифен (20 mg) или HCAI (летрозол 2.5 mg или анастрозол 1 mg) се прилага веднъж дневно непрекъснато. Лечението продължава до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност, смърт или преустановяване по друга причина.

Първичната крайна цел е PFS. OS е ключовата вторична крайна точка. Другите вторични крайни цели са ORR, CRR, качество на живот и безопасност.

Резултати^[4]

От 17 декември 2014 г. до 1 август 2016 г. са рандомизирани 672 пациенти произволно разпределени: 335 към групата на рибоциклиб и 337 към плацебо групата. Базовите характеристики са балансирани между двете групи. 268 (40%) от 672 пациенти са получили предходна ендокринна терапия, от които 205 (76%) са имали прогресия на заболяването в рамките на 12 месеца и 60 (22%) са имали прогресия на заболяването след 12 месеца от края на лечението. Висцерално заболяване е налице при 381 (57%) от 672 пациенти и 159 (24%) пациенти са имали само костно-метастатична болест. Към крайната дата (20 август 2017 г.) 174 (52%) от 335 пациенти в групата на рибоциклиб и 121 (36%) от 337 в плацебо групата все още получават лечение в проучването. Средното проследяване от рандомизацията е 19.2 месеца (IQR 16.2-22.2); MONALEESA-7 постига своята първична крайна точка: медианата на PFS е 23.8 месеца (95% CI 19.2 – не е достигнат) в групата на рибоциклиб срещу 13.0 месеца (11.0-16.4) в плацебо група (HR 0.55, 95% CI 0.44-0.69; p<0.000). Медианата на PFS в подгрупата пациенти, получаващи тамоксифен като комбиниран партньор (n=177) е била 22.1 месеца (95% CI 16.6-24.7) в групата с рибоциклиб и 11.0 месеца (9.1-16.4) в плацебо група (HR=0.59, 95% CI, 0.39-0.88). **За пациентите, получаващи HCAI като комбиниран партньор (n=495), средната преживяемост без прогресия е 27.5 месеца (95% CI 19.1 – недостигнат) в групата на рибоциклиб и 13.8 месеца (12.6-17.4) в групата на плацебо (HR 0.57, 95% ДИ 0.44-0.74).**

Средна преживяемост без прогресия не е достигната (95% CI 19.9 месеца – недостигнат) сред 133^{ме} пациенти в рибоциклиб групата и 11.1 месеца (7.4-16.9) при 134^{ме} пациенти в групата на плацебо (HR 0.43, 95% CI 0.29-0.63).

Резултатите за OS не са били зрели по време на този анализ, като 89 смъртни случая са регистрирани до датата на прекъсване (43 [13%] в групата на рибоциклиб и 46 (14%) в плацебо групата). Най-честите нежелани събития степен 3 или 4 ($\geq 5\%$ от пациенти от всяка група) са неутропения (203 [61%] от 335 пациенти в групата на рибоциклиб и 12 (4%) от 337 в плацебо групата) и левкопения (48 [14%] и 4 [1%]). Сред всички пациенти средната продължителност на експозиция на проучвано лечение (т.е. от първата доза до последната доза при прекъсване на данните) е 15.2 месеца (IQR 9.0-19.8) при групата с рибоциклиб и 12.0 месеца (4.6-17.4) в плацебо групата.

Подгрупов анализ на MONALEESA-7 при пациенти с чернодробни метастази (ЧМ)^[5]

От проучването MONALEESA-7 в подгрупов анализ са включени 170 болни с ЧМ, като 83 са били в рамото с рибоциклиб и ендокринна терапия, състояща се от HCAI и гозерелин и 87 са били в плацебо рамото и същата ендокринна терапия^[5]. Туморният отговор при болните с авансирал HR+ HER2 негативен КМЖ е по-висок за подгрупи, лекувани с рибоциклиб и ендокринна терапия – 53% за рамото с рибоциклиб срещу 28.7% за болните на плацебо и ендокринна терапия^[5]. Приложението на рибоциклиб и ендокринна терапия намалява риска от прогресия на болестта с 54% при болните с ЧМ в сравнение с плацебо и ендокринна терапия^[5].

По отношение на общата преживяемост с 47% е снижен рискът от смърт при болните с ЧМ при лекуваните с рибоциклиб и HCAI/гозерелин^[5]. Медианата на общата преживяемост за болните с ЧМ, лекувани с рибоциклиб и ендокринна терапия в проучването MONALEESA-7, не е достигната^[5].

Втори междинен анализ на MONALEESA-7 за OS^[6]

Междинен анализ с медиана на проследяване от 53.5 мес. (приблизително 20 мес. проследяване при първичния анализ) се докладват резултатите от MONALEESA-7 по отношение на OS. Обновените данни (до 29 юни 2020 г.) включват PFS2, време до стартиране на ХТ и гр. До тази дата 21.2% от пациентите на рибоциклиб и плацебо все още получават терапия; 15 от пациентите на плацебо са преминали на рибоциклиб; медианата на проследяване е 53.5 мес.; Медианата на OS е 58.7 срещу 48.0 мес. в рамото на рибоциклиб и ендокринна терапия/гозерелин срещу плацебо и ендокринна терапия/гозерелин съответно – HR 0.76, 95% CI, 0.61-0.96, което дава 24% редукция на риска от смърт в полза на групата с рибоциклиб. Медианата на OS в подгрупата на HCAI е 58.7 месеца срещу 47.7 мес., съответно рибоциклиб и HCAI/гозерелин срещу плацебо и HCAI/гозерелин (HR=0.80; 95% CI, 0.62-1.04) и не е достигната срещу 49.3 мес. (HR 0.71; 95% CI, 0.45-1.10) в групата с тамоксифен, съответно рибоциклиб и тамоксифен/гозерелин срещу плацебо и тамоксифен/гозерелин.

Рибоциклиб в комбинация с ендокринна терапия в сравнение с плацебо и ендокринна терапия, сигнификантно забавя времето до последваща химиотерапия – 50.9 в рамото с рибоциклиб срещу 36.8 месеца в плацебо (HR 0.69; 95% CI, 0.56-0.87).

Рибоциклиб с ендокринна терапия в сравнение с плацебо с ендокринна терапия показва сигнификантно подобрене на PFS2 – 44.2 месеца срещу 31.0 месеца (HR 0.68, 95% CI, 0.56-0.83).

Дискусия^[4]

MONALEESA-7 е първото фаза III, рандомизирано клинично изпит-

ване за проспективна оценка на CDK4/6 инхибитор в комбинация с ендокринна терапия и потискане на функцията на яйчиците с мощта на гозерелин при пациенти в пременопауза с HR положителен, HER2-отрицателен напреднал рак на гърдата. Към момента Рибоциклиб е единственият CDK4/6 инхибитор с най-висока оценка от ABC5 – Magnitude of Clinical Benefit Scale 5 от 5 (обективна оценка, която отчита удължената mOS и подобро качество на живот при пременопаузалните жени). Средната обща преживяемост от 58.7 месеца (близо 5 години) при лечение с първа линия Рибоциклиб при пременопаузални жени е най-дългата рапортувана досега средна обща преживяемост при HR+/HER2- авансирал рак на гърдата във фаза III проучвания^[6].

Заклучение

Резултатите от актуализираните данни от клиничните проучвания MONALEESA-2 и MONALEESA-7 доказват неоспоримата полза на Рибоциклиб в комбинация с ендокринен партньор при лечението на HR+/HER2- метастатичен или рецидивирал КМЖ. ■

Книгопис:

1. Wolfgang J, Alba E, Bachelot T, et al. First line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. Breast cancer research and treatment(2018) 169, 469-479. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4658-x>.
2. Hortobagyi, G.N., Stemmer S. M., Burris H. A., et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 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. <https://doi:10.1093/annonc/mdy155>.
3. O'Shaughnessy, JA, Arteaga, CL, Hart, LL, et al. Treatment benefit of ribociclib + letrozole in patients with de novo disease and visceral metastases from the MONALEESA-2 study. <https://doi:10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-01>.
4. Tripathy D., Ah Im Senck, Colleani 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. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30292-4](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30292-4).
5. Михайлова Ж., Харжицка В., Рибоциклиб и хормонална терапия при болни с чернодробни метастази от хормонночувствителен HER2 негативен карцином на млячната жлеза – подгрупов анализ на проучванията MONALEESA-3 и MONALEESA-7. PROMEDIC 3/2021: 11-17.
6. Tripathy(Abstract #PD2-04). MONALEESA-7: Updated OS results of pre- or perimenopausal pts with HR+, HER2- ABC treated with ET+Rib(Ribo)+At: longest mOS=5 years).