

RESULTATEN MONARCHE-STUDIE BEOORDEELD

Abemaciclib toegevoegd aan endocriene therapie als adjuvante behandeling bij hoogrisico hormoonreceptorpositief mammacarcinoom

Inleiding

In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 15.000 mensen een mammacarcinoom vastgesteld, waarbij in ongeveer 85 procent van de gevallen sprake is van een hormoonreceptorpositief carcinoom. Ongeveer 40 procent heeft een stadium II of III mammacarcinoom.¹ Bij deze patiënten wordt na operatie, eventuele radiotherapie en eventuele chemotherapie, adjuvante endocriene therapie gegeven. Ondanks optimale behandeling bestaat er een aanzienlijk risico op recidief of metastasering. Dit risico blijft tot ten minste 20 jaar na diagnose oplopen en is afhankelijk van het stadium en de tumorgraad. Bij tumoren met meer dan 4 positieve lymfeklieren kan dit risico oplopen tot 50 procent na 20 jaar.²

Verschillende studies laten voordeel zien in progressievrije en/of totale overleving van toevoeging van een remmer van de cyclineafhankelijke kinases 4 en 6 (CDK4/6-remmer) aan endocriene behandeling van het gemetastaseerd mammacarcinoom. Bij postmenopauzale patiënten zijn de CDK4/6-remmers ribociclib, palbociclib en abemaciclib voor zowel eerstelijns als tweedelijns behandeling geregistreerd. In de hier te bespreken monarchE-studie wordt abemaciclib in de adjuvante setting toegevoegd aan endocriene therapie bij patiënten met een hoogrisico mammacarcinoom.³

EMA heeft abemaciclib goedgekeurd voor de behandeling van volwassenen met een hormoonreceptorpositief, HER2-negatief, okselklierpositief mammacarcinoom met een hoog risico op recidief, gedefinieerd als ofwel ten minste 4 positieve lymfeklieren, ofwel 1-3 positieve lymfeklieren en één van de volgende criteria: een tumordiameter van ten minste 5 centimeter of een tumorgraad 3 (overeenkomend met de inclusiecriteria voor cohort 1 uit de monarchE-studie).

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Adjuvante behandeling met abemaciclib en endocriene therapie werd onderzocht bij patiënten met een niet-gemetastaseerd hormoonreceptorpositief, HER2-negatief mammacarcinoom en een hoog risico op recidief.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de monarchE-studie wordt adjuvante behandeling met abemaciclib toegevoegd aan endocriene therapie vergeleken met alleen endocriene therapie. De aanbevolen behandelduur met endocriene therapie is 5 jaar of conform lokaal protocol en kan naar inzicht van de behandelaar verlengd worden. De meeste patiënten in de studie werden behandeld met een aromataseremmer. Tamoxifen of een sequentiële behandeling (tamoxifen gevolgd door een aromataseremmer of vice versa) was ook toegestaan. Bij premenopauzale vrouwen werd een LHRH-agonist aan de behandeling toegevoegd. De behandeling in de controlegroep voldoet hiermee aan de huidige referentiebehandeling in Nederland.

3. Methode en kwaliteit van de studie

De monarchE-studie is een open label, gerandomiseerde fase III-multicenterstudie voor patiënten met een hormoonreceptorpositief, HER2-negatief mammacarcinoom. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn, een ECOG-performancesstatus van 0 of 1 te hebben en een hoog risico te hebben op recidief. Patiënten werden geïncludeerd in 2 cohorten. Cohort 1 bestond uit patiënten met ten minste 4 positieve okselklieren of 1-3 positieve okselklieren en ofwel een tumordiameter van ten minste 5 centimeter ofwel een tumorgraad 3. Cohort 2 bestond uit patiënten met 1-3 positieve okselklieren, een tumordiameter kleiner dan 5 centimeter en tumorgraad 1 of 2 maar met een Ki-67 van ten minste 20 procent. Het was toegestaan om reeds gestart te zijn met endocriene therapie voor een maximale periode van 12 weken en de chirurgische verwijdering van het mammacarcinoom mocht maximaal 16 maanden geleden hebben plaatsgevonden. Radiotherapie, okselchirurgie en (neo)adjuvante chemotherapie was toegestaan. Patiënten met een inflammatoir carcinoom, met een contralaterale positieve okselklier, of een →

Adjuvant, effectiviteit <ul style="list-style-type: none"> • primair eindpunt • mediane follow-upduur Voorlopige beoordeling <ul style="list-style-type: none"> • winst ziektevrije overleving (HR < 0,60) Definitieve beoordeling winst overleving (≥ 3 jaar follow-up) <ul style="list-style-type: none"> • > 5% of • > 3% en HR < 0,70 	invasieve ziektevrije overleving 42 maanden 4-jaars iDFS: 85,8% versus 79,4% (mediaan niet bereikt) HR: 0,66 (95%-BI: 0,58-0,76); p < 0,0001 niet matuur		-
ESMO-MCBS-gradering			A
Number needed to treat			16
Bijwerkingen <ul style="list-style-type: none"> • lethaal < 5% verschil • acuut, ernstig < 25% verschil • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen 	<i>abemaciclibgroep</i> 0,5% 49,9% 6,4% (18,5% stopt met abemaciclib)	<i>controlegroep</i> 0,4% 16,9% 1,1%	+ - +/-
Kwaliteit van leven <ul style="list-style-type: none"> • QoL-analyse 	meer diarree tot 12 maanden, verder vergelijkbaar		+
Impact van behandeling <ul style="list-style-type: none"> • behandellast 	acceptabele behandellast		+/-
Bewijskracht	1 fase III-studie		
Medicijnkosten <ul style="list-style-type: none"> • totale behandelkosten 	€ 53.990,80		

Resultaten van de monarchE-studie afgezet tegen de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante behandeling.

voorgeschiedenis van invasief mammacarcinoom of een diepveneuze trombose of longembolie mochten niet worden geïncludeerd in de studie.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met abemaciclib en endocriene therapie of endocriene therapie. De behandeling werd gestratificeerd naar chemotherapie (neoadjuvant versus adjuvant versus geen chemotherapie), menopauzale status bij diagnose (premenopauzaal versus postmenopauzaal) en geografische regio (Europa en Noord-Amerika versus Azië versus de rest van de wereld). Abemaciclib werd gegeven in een dosis van 150 mg tweemaal daags per os gedurende een periode van 2 jaar. Het uitstellen of reduceren van de dosis vanwege bijwerkingen was toegestaan volgens in het protocol gespecificeerde criteria. Endocriene therapie werd toegediend volgens de lokale behandelrichtlijnen voor een periode van 5 tot maximaal 10 jaar en kon bestaan uit tamoxifen of een aromataseremmer (bij premenopauzale vrouwen werd een LHRH-agonist toegevoegd aan de aromataseremmer). Cross-over was niet toegestaan. Bij randomisatie werd een CT-scan verricht van thorax, abdomen en pelvis en een skeletscintigrafie. Verdere beeldvorming werd alleen op indicatie verricht. De follow-up bestond uit gerichte anamnese, gedurende de eerste 2 maanden elke 2 weken, tijdens maand 3 tot 6 elke maand, tijdens maand 7-24 elke 3 maanden, tijdens jaar 3 tot en met jaar 5 elke 6 maanden en vervolgens jaarlijks tot 10 jaar na inclusie. Mammografie of MRI van de mammae werd jaarlijks verricht of volgens lokaal protocol. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *CTC-AE 4.0*. Kwaliteit van leven werd gemeten met de *Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Breast 37*-vragenlijst, de *FACT-Endocrine Symptoms*-vragenlijst, en de *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Item Library (FACIT)*-vragenlijst over *cognitive symptoms, bladder symptoms, fatigue en side effect burden*. Kwaliteit-van-levenvragenlijsten werden afgenomen na randomisatie, tijdens de behandeling (na 3, 6, 12,

18 en 24 maanden) en tijdens de follow-up (na 1, 6 en 12 maanden). De drempel voor een minimaal relevant verschil in kwaliteit van leven werd vastgesteld op een halve standaarddeviatie ten opzichte van baseline of 1 punt verschil bij een 'itemscore'.⁴

Het primaire eindpunt van de studie was invasieve ziektevrije overleving (iDFS), gedefinieerd volgens de *Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP)* criteria als de tijd van randomisatie tot het optreden van lokaal of locoregionaal recidief, afstandsmetastase, contralateraal mammacarcinoom, een nieuwe invasieve maligniteit of overlijden.⁵ Secundaire eindpunten waren iDFS bij patiënten met een Ki-67-index ≥ 20 procent, afstandsmetastasevrije overleving (*distant metastasis free survival*; DMFS), overleving, veiligheid en kwaliteit van leven.

Volgens het ontwerp van de studie waren 4580 patiënten en 390 events nodig om met 85 procent power en een tweezijdige alfa van 0,05 een *hazard ratio* (HR) van 0,73 voor iDFS vast te stellen. Er waren 5 geplande analyses: 2 geplande interim-analyses voor het primaire eindpunt, de finale analyse van het primaire eindpunt en een geplande interim-analyse voor overleving, verricht 2 jaar na de finale analyse van het primaire eindpunt. De tweede interim-analyse voor iDFS,⁶ de finale analyse van de iDFS⁷ en de geüpdatete analyse van iDFS met de interim-analyse van overleving³ zijn separaat gepubliceerd. De hier gepresenteerde data zijn afkomstig uit de geüpdatete analyse van iDFS³ en de kwaliteit-van-levenstudie.⁴

4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

Tussen juli 2017 en augustus 2019 werden 5637 patiënten geïncludeerd door 603 centra in 38 landen: 2808 patiënten in de abemaciclibgroep en 2829 patiënten in de controlegroep. Cohort 1 bestond uit 5120 patiënten en cohort 2 bestond uit 517

patiënten. De uitgangskarakteristieken in de beide behandelgroepen waren vergelijkbaar: de mediane leeftijd was 51 jaar, 56 procent was postmenopauzaal, 60 procent had ten minste 4 positieve okselklieren en 95 procent was behandeld met chemotherapie in neoadjuvante (37 procent) of adjuvante (58 procent) setting, meestal met zowel een anthracycline als een taxaan. Ongeveer twee derde (68 procent) startte met een aromataseremmer als endocriene therapie, en 31 procent startte met tamoxifen. De mediane follow-upduur bedroeg 42 maanden. In totaal werden 835 iDFS-events geregistreerd, 336 (12,0 procent) in de abemaciclibgroep en 499 (17,6 procent) in de controlegroep. De iDFS was statistisch significant beter in de abemaciclibgroep dan in de controlegroep, met een HR van 0,66 (95%-BI: 0,58-0,76; $p < 0,0001$). De mediaan was in beide behandelgroepen niet bereikt. Het absolute verschil in de geschatte vierjaars iDFS was 6,4 procent, namelijk 85,8 procent (95%-BI: 84,2-87,3) in de abemaciclibgroep en 79,4 procent (95%-BI: 77,5-81,1) in de controlegroep. De DMFS was ook significant beter in de abemaciclibgroep dan in de controlegroep met een HR van 0,66 (95%-BI: 0,57-0,77; $p < 0,0001$) en een geschatte vierjaars DMFS van 88,4 procent (95%-BI: 86,9-89,7) in de abemaciclibgroep en 82,5 procent (95%-BI: 80,7-84,1) in de controlegroep. Het verschil in iDFS en DMFS was consistent in alle vooraf gespecificeerde subgroepen. Cohort 2 kon nog niet separaat worden geanalyseerd omdat de iDFS en DMFS in deze kleine groep bij een follow-upduur van mediaan 39 maanden nog niet matuur waren. Ten tijde van de analyse waren in totaal 330 patiënten overleden. In de abemaciclibgroep waren 157 patiënten (5,6 procent) overleden, waarvan 118 (4,2 procent) aan mammacarcinoom. In de controlegroep waren 173 patiënten (6,1 procent) overleden, waarvan 139 (4,9 procent) aan mammacarcinoom. Het verschil in overleving is met een HR van 0,93 (95%-BI: 0,75-1,15; $p = 0,50$) niet statistisch significant. Deze overlevingscijfers zijn niet matuur. Van de 2808 patiënten in de abemaciclibgroep ontvingen 2791

patiënten (99,4 procent) ten minste 1 gift abemaciclib. In totaal hebben 2284 patiënten (81,3 procent) in de abemaciclibgroep gedurende 2 jaar endocriene therapie met of zonder abemaciclib ontvangen en 1938 patiënten (69,0 procent) hebben gedurende 2 jaar zowel abemaciclib als endocriene therapie gebruikt. In totaal zijn 719 patiënten (25,8 procent) vroegtijdig gestopt met abemaciclib voor redenen anders dan recidief, waarvan 515 (18,5 procent) vanwege bijwerkingen.⁴ De mediane behandelduur met abemaciclib bedroeg 24 maanden. Gedurende de studie zijn 180 patiënten (6,4 procent) gestopt met beide middelen vanwege bijwerkingen, vaak betrof het diarree (2,4 procent) of vermoeidheid (1,0 procent). In totaal is 18,5 procent van de patiënten gestopt met abemaciclib vanwege bijwerkingen. Deze patiënten zijn wel meegenomen in de analyse voor effectiviteit.

In de controlegroep ontvingen 2800 van de 2829 patiënten (99,0 procent) ten minste 1 gift endocriene therapie en 2312 patiënten (81,7 procent) hebben gedurende ten minste 2 jaar endocriene therapie gebruikt. 30 patiënten (1,1 procent) stakten de behandeling vanwege bijwerkingen. De mediane behandelduur met endocriene therapie bedroeg zowel in de abemaciclibgroep als in de controlegroep 24 maanden.

In totaal hadden 1393 patiënten (49,9 procent) in de abemaciclibgroep en 472 patiënten (16,9 procent) in de controlegroep ten minste één bijwerking van graad 3 of hoger. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of hoger in de abemaciclibgroep waren neutropenie (19,6 procent), leukopenie (11,4 procent) en diarree (7,8 procent). Een diepveneuze trombose of longembolie trad op bij 71 patiënten (2,5 procent) in de abemaciclibgroep en 17 patiënten (0,6 procent) in de controlegroep. In de abemaciclibgroep overleden 15 patiënten tijdens of binnen 30 dagen na de behandeling (0,5 procent), waarbij bij 2 patiënten een causale relatie met de behandeling gelegd werd (pneumonitis en diarree). In de controlegroep overleden 11 patiënten tijdens of binnen 30 dagen na de behandeling →

(0,4 procent), waarbij bij geen van hen een relatie met de behandeling werd verondersteld.

De kwaliteit-van-levenanalyse liet geen relevant verschil zien ten opzichte van baseline in beide armen wat betreft opvliegers, gewrichtsklachten en vermoeidheid. Wel werd in de abemaciclibgroep vaker diarree gerapporteerd na 3 en na 6 maanden.

Na 12 maanden was er geen verschil meer ten opzichte van de controlegroep.

Discussie

In de monarchE-studie wordt een statistisch significant betere iDFS gezien na toevoegen van 2 jaar abemaciclib aan de standaardbehandeling met endocriene therapie bij patiënten met een hoogrisico mammacarcinoom met een HR van 0,66 (95%-BI: 0,58-0,76) en een absoluut verschil in de geschatte vierjaars iDFS van 6,4 procent. Deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante behandeling voor een voorlopig positief advies. Na een mediane follow-upduur van bijna 4 jaar is 95 procent van de patiënten nog in leven en wordt geen verschil in overleving gezien tussen de groepen. Op het moment van de meest recente analyse zijn 249 patiënten in de controlegroep en 125 patiënten in de abemaciclibgroep onder behandeling voor gemetastaseerde ziekte, hetgeen volgens de auteurs een verschil in overleving zou kunnen inluiden.

Een definitieve beoordeling zal worden gepubliceerd zodra de overlevingsdata matuur zijn.

De patiënten in de monarchE-studie zijn met een mediane leeftijd van 51 jaar jonger dan de gemiddelde Nederlandse patiënt met hormoonreceptorpositief mammacarcinoom. Uit een subgroep-analyse bleek dat de kleine groep patiënten van 65 jaar en ouder, 15 procent van de totale studiepopulatie, gemiddeld meer ernstige bijwerkingen ervaren (54,0 procent), vaker graad 3 of hoger diarree hebben (11,9 procent) en een kleiner voordeel lijken te hebben van toevoeging van abemaciclib (iDFS: 88,8 procent in de abemaciclibgroep en 86,9 procent in de controlegroep; HR: 0,75).

Opvallend is dat in beide behandelgroepen de mediane duur van endocriene therapie slechts 24 maanden bedroeg. Het is bekend dat in de dagelijkse praktijk een aanzienlijk deel van de patiënten vroegtijdig stopt met endocriene therapie vanwege bijwerkingen. In een meta-analyse van patiënten die in studieverband behandeld werden met endocriene therapie stopte 31-47 procent binnen 5 jaar.⁹ De blootstelling aan endocriene therapie in de monarchE-studie is dus opvallend laag, hetgeen de uitkomsten in beide behandelgroepen negatief kan beïnvloeden.

In de abemaciclibgroep kwamen meer bijwerkingen van graad 3 of hoger voor dan in de controlegroep. Dit betrof met name beenmergdepressie. De impact hiervan op patiënten is vaak beperkt. Wel kwam meer diarree voor, zowel van elke graad als graad 3 of hoger als door de patiënten gerapporteerd. Zeker bij een behandelduur van 2 jaar kan dit een aanzienlijke invloed hebben op het dagelijks functioneren.

De monarchE-studie was tot recent de eerste studie die een statistisch significante verbetering van de iDFS liet zien met een CDK4/6-remmer in de adjuvante setting. Eerder waren de resultaten van de PALLAS-studie⁹ en de PENELOPE-B-studie¹⁰ negatief, beide met palbociclib gedurende respectievelijk 2 en 1 jaar. Recent zijn op ASCO 2023 de resultaten gepresenteerd van de tweede interim-analyse van de NATALEE-studie, waarbij gedurende 3 jaar ribociclib 400 mg per dag werd toegevoegd aan endocriene therapie in de adjuvante setting. De 3-jaars iDFS, het primaire eindpunt van de studie, was statistisch significant hoger bij toevoeging van ribociclib, namelijk 90,4 procent versus 87,1 procent (HR: 0,75; $p = 0,0014$).¹¹ Er zijn nog geen overlevingsdata gepresenteerd.

Concluderend leidt behandeling met abemaciclib tot een ruim 6 procent lager risico op recidief na 4 jaar zonder aangetoond overlevingsvoordeel en met een hogere incidentie van graad 3 of hogere bijwerkingen en gedurende het eerste jaar frequenter voorkomen van klachten door diarree. Dit betekent dat 16 patiënten behandeld moeten worden om 1 recidief te voorkomen.

5. Kosten

De behandeling met abemaciclib kost 73,96 euro per dag. De totale behandelkosten bij een behandelduur van 2 jaar komen hiermee op 53.990,80 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 4 juli 2023).

Conclusie

In de hier besproken monarchE-studie wordt bij patiënten met een niet-gemetastaseerd hormoonreceptorpositief en HER2-negatief mammacarcinoom en een hoog risico op recidief na een mediane follow-up van 42 maanden een statistisch significante verbetering gezien van het primair eindpunt iDFS bij behandeling met 2 jaar abemaciclib toegevoegd aan endocriene therapie (4-jaars iDFS 85,8 procent versus 79,4 procent; HR: 0,66 [95%-BI: 0,58-0,76]; $p < 0,0001$). De overlevingscijfers zijn nog niet matuur. Hiermee voldoet deze studie niet aan de PASKWIL2023-criteria voor een voorlopig positief advies voor adjuvante studies. De studie zal worden herbeoordeeld zodra de overlevingscijfers bekend zijn. ←

Referenties

- ¹ iknl.nl. Borstkanker in Nederland. Trends 1989-2019.
- ² Pan H, Gray R, BrayBrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017; 377(19):1836-1846.
- ³ Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptorpositive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24(1):77-90.
- ⁴ Rugo HS, O'Shaughnessy J, Boyle F, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: Safety and patient-reported outcomes from the monarchE study. *Ann Oncol* 2022;33(6):616-27.
- ⁵ Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: The STEEP system. *J Clin Oncol* 25:2127-32, 2007.
- ⁶ Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-98.
- ⁷ Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 2021; 32: 1571-81.
- ⁸ Chlebowski RT, Kim J, Haque, R. Adherence to endocrine therapy in breast cancer adjuvant and prevention settings. *Cancer Prev Res* 2014; 7(4): 378-87.
- ⁹ Gnant M, Dueck AC, Frantal S, et al. Adjuvant palbociclib for early breast cancer: The PALLAS trial results (ABCSG-42 / AFT-05 / BIG-14-03). *J Clin Oncol* 2022;40(3):282-93.
- ¹⁰ Loibl S, Marmé F, Martin M, et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer-the PENELOPE-B Trial. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1518-30.
- ¹¹ Slamon DJ, Stroyakovskiy D, Yardley DA, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+ /HER2- early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial. ASCO Annual Congress 2023 LBA500.