

Ribociclib en endocriene behandeling als eerstelijns of tweedelijns behandeling voor postmenopauzale patiënten met een gemetastaseerd hormoonreceptorpositief mammacarcinoom

Inleiding

Ruim 65 procent van de patiënten met een invasief mammacarcinoom heeft hormoonreceptorpositieve (HR-positieve), humaan epidermaal groeifactorreceptor 2-negatieve (HER2-negatieve) ziekte.¹ Bij deze patiënten wordt als eerste lijn meestal endocriene behandeling gestart. Resistentie tegen endocriene behandeling is hierbij een belangrijk probleem. Verhoogde activiteit van cycline-afhankelijke kinases 4 en 6 (CDK4/6) is geassocieerd met resistentie tegen endocriene behandeling. CDK4/6 vormt een complex met cycline D1, dat zorgt voor transitie van de G1-fase naar de S-fase van de celcyclus. Remming van CDK4/6 verhindert celcyclusprogressie, waardoor de cel niet kan delen. Verschillende studies hebben voordeel laten zien van toevoeging van een CDK4/6-remmer aan endocriene behandeling van gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom bij postmenopauzale patiënten als eerstelijns of volgendelijns behandeling.² Bij postmenopauzale patiënten heeft de commissie BOM de selectieve CDK4/6-remmer ribociclib beoordeeld voor eerstelijns behandeling, en palbociclib en abemaciclib voor zowel eerstelijns als tweedelijns behandeling, en geconcludeerd dat de resultaten van deze studies voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.²⁻⁵ Er wordt momenteel in Nederland onderzoek gedaan naar de plaatsbepaling van de CDK4/6-remmers. De hier te

bespreken MONALEESA-3-studie betreft de vergelijking van endocriene behandeling versus endocriene behandeling met ribociclib⁶ als eerstelijns of tweedelijns behandeling bij deze patiëntengroep.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De MONALEESA-3-studie vergelijkt fulvestrant met fulvestrant en ribociclib als behandeling bij postmenopauzale vrouwen met een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom als eerstelijns of tweedelijns endocriene behandeling voor gemetastaseerde ziekte.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland is de eerstelijns standaardbehandeling van een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom endocriene behandeling. De keuze voor endocriene behandeling hangt af van eventuele adjuvante behandeling en kan bestaan uit een aromataseremmer, tamoxifen of fulvestrant. De optimale volgorde van endocriene behandeling na eerstelijns endocriene behandeling is niet bekend. Fulvestrant is hierbij een optie, evenals combinatie van de steroïdale aromataseremmer exemestaan in combinatie met everolimus.⁷ Bij snelle progressie, en vooral bij uitgebreide (progressieve) viscerale metastasering, wordt vaak gekozen voor behandeling met chemotherapie. →

3. Methoden en kwaliteit van de studie

MONALEESA-3 is een dubbelblind gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III-multicenterstudie die werd uitgevoerd in 177 centra in 27 landen. Postmenopauzale vrouwen met een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom werden behandeld met fulvestrant 500 mg intramusculair eenmaal per 28 dagen met één aanvullende dosis van 500 mg 14 dagen na de initiële dosis in combinatie met ribociclib oraal eenmaal daags 600 mg gedurende 21 dagen gevolgd door 1 week rust (ribociclib-groep) of placebo in dit schema (controlegroep) met een behandelcyclus van 28 dagen.

De geïncludeerde vrouwen hadden meetbare ziekte of niet-meetbare ziekte met alleen lokalisatie in het bot (volgens *RECIST 1.1*). Er was sprake van nieuw gediagnosticeerd (de novo) mammacarcinoom of gemetastaseerde ziekte meer dan 12 maanden na staken van (neo)adjuvante endocriene behandeling zonder behandeling voor gemetastaseerde ziekte (behandeling-naïef genoemd, eerstelijns behandeling voor gemetastaseerde ziekte) of gemetastaseerde ziekte tijdens of binnen 12 maanden na staken van (neo)adjuvante endocriene behandeling, gemetastaseerde ziekte meer dan 12 maanden na staken van (neo)adjuvante endocriene behandeling en progressie na één eerdere behandeling voor gemetastaseerde ziekte of nieuw gediagnosticeerd (de novo) mammacarcinoom en progressie na één eerdere behandeling voor gemetastaseerde ziekte (tweedelijns behandeling voor gemetastaseerde ziekte of vroeg recidief). Alle patiënten hadden een ECOG-performancestatus van 0-1 met adequate orgaan- en beenmergfunctie. Eerdere behandeling met chemotherapie in de gemetastaseerde setting, een CDK4/6-remmer of fulvestrant was een exclusiecriteria, evenals sterk progressieve viscerale metastasering, mastitis carcinomatosa en klinisch significante cardiale klachten of repolarisatiestoornissen, inclusief een QT-interval gecorrigeerd voor hartslag volgens Fridericia's correctie (QTcF) groter dan 450 ms.

De randomisatie was 2:1 voor behandeling met fulvestrant plus ribociclib (ribociclib-groep) of fulvestrant plus placebo (controlegroep). Stratificatie vond plaats op basis van aanwezigheid van lever- en/of longmetastasen (ja of nee) en eerstelijns endocriene behandeling voor gemetastaseerde ziekte (ja of nee).

De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit of overlijden. Dosisreductie van

ribociclib was toegestaan volgens protocol. Dosisreductie van fulvestrant was niet toegestaan.

Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) beoordeeld door de onderzoeker. Secundaire eindpunten waren totale overleving, objectieve responskans (complete of partiële respons), klinisch voordeel, veiligheid en verdraagbaarheid.

Tumorrespons (CT of MRI) werd na screening iedere 8 weken bepaald volgens *RECIST 1.1* gedurende de eerste 18 maanden, vervolgens iedere 12 weken tot ziekteprogressie of staken van de behandeling. Beeldvorming werd door de lokale onderzoeker beoordeeld en bij een deel van de patiënten (40 procent) volgde onafhankelijke herbeoordeling. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens *CTCAE 4.03*. Protocollair werden voor en tijdens de behandeling ecg's gemaakt.

Voor de primaire analyse werd de PFS in beide groepen vergeleken middels de logranktest gestratificeerd volgens de stratificatiecriteria. Ziekteprogressie of overlijden van 364 patiënten was nodig om een *hazard ratio* (HR) van 0,67 vast te stellen met een power van 95 procent en een eenzijdige alfa van 0,025. De totale overleving (OS) werd in beide groepen vergeleken indien het primaire eindpunt PFS positief was. De eerste analyse voor OS werd gepland ten tijde van de primaire analyse voor PFS.

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

In de periode tussen juni 2015 en juni 2016 werden 726 patiënten geïncludeerd en 2:1 gerandomiseerd tussen behandeling met fulvestrant gecombineerd met ribociclib (ribociclib-groep; n = 484) en behandeling met fulvestrant gecombineerd met placebo (controlegroep; n = 242). De demografische gegevens van beide groepen waren vergelijkbaar. De mediane leeftijd was 63 jaar. 60 procent van de patiënten had viscerale metastasering en 21 procent van de patiënten had alleen ossale metastasering. De behandeling was voor 354 patiënten eerstelijns behandeling voor gemetastaseerde ziekte en voor 372 patiënten tweedelijns behandeling of behandeling voor een vroeg recidief (gemetastaseerde ziekte binnen 12 maanden na afronding van neoadjuvante/adjuvante behandeling). De mediane tijd tussen randomisatie en *data cut-off* was 20,4 maanden. Ziekteprogressie (39,9 procent) en bijwerkingen (8,5 procent) waren de belangrijkste redenen om de behandeling

Palliatief, effectiviteit • winst progressievrije overleving	20,5 versus 12,8 maanden HR: 0,59 (95%-BI: 0,48-0,73); P < 0,001	+
ESMO-MCBS-gradering	onbekend	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend voor < 10%	< 1% < 25%	+ + +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse		?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	
Medicijnkosten	2.895 euro (per 28 dagen) 49.650 euro (totale kosten bij mediane behandelduur)	

Tabel 1. Resultaten MONALEESA-3-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

te staken in de ribociclib-groep. In de controlegroep staaft 58,7 procent van de patiënten de behandeling wegens ziekteprogressie en 4,1 procent van de patiënten wegens bijwerkingen. De mediane behandelduur was 15,8 maanden (0,9-27,4) in de ribociclib-groep en 12 maanden (0,9-25,9) in de controlegroep. De mediane dosisintensiteit van ribociclib was 92,1 procent en die van placebo was 100 procent. De analyse van het primaire eindpunt, mediane PFS vastgesteld door de onderzoeker, werd uitgevoerd na ziekteprogressie bij 361 patiënten. De mediane PFS bedroeg 20,5 maanden (95%-BI: 18,5-23,5) in de ribociclib-groep en 12,8 maanden (95%-BI: 10,9-16,3) in de controlegroep (HR: 0,59 [95%-BI: 0,48-0,73]; P < 0,001). De onafhankelijke beoordeling van de PFS bij 290 patiënten resulteerde in een vergelijkbaar effect (HR: 0,49 [95%-BI: 0,35-0,70]). Deze verbetering van PFS in de ribociclib-groep werd in alle subgroepen waargenomen. De HR voor PFS was 0,58 (95%-BI:

0,42-0,80) voor patiënten behandeld in de eerste lijn en 0,57 (95%-BI: 0,43-0,74) voor patiënten behandeld in de tweede lijn of vroeg recidief.

Data met betrekking tot de overleving zijn nog niet rijp. Er waren 14,5 procent overlijdens in de ribociclib-groep en 20,7 procent in de controlegroep. Als gevolg van bijwerkingen vond dosisreductie plaats bij 38 procent van de patiënten in de ribociclib-groep versus 4 procent van de patiënten in de controlegroep. Ernstige bijwerkingen kwamen voor bij 29 procent van de patiënten in de ribociclib-groep en bij 17 procent van de patiënten in de controlegroep.

De meest frequente bijwerkingen van ribociclib waren neutropenie, leukopenie en misselijkheid graad 1-2. Neutropenie graad 3-4 kwam voor bij 53 procent van de patiënten in de ribociclib-groep (waarvan bij 1 procent febriële neutropenie) en trad niet op in de controlegroep. Bij 1,7 procent van de patiënten in de ribociclib-groep was →

er sprake van een QTc van meer dan 500 ms, terwijl dit bij 0,4 procent in de controlegroep voorkwam. Bij 3 patiënten in de ribociclib-groep (0,6 procent) werd de behandeling gestaakt ten gevolge van QTc-verlenging.

Bij 0,4 procent van de patiënten in de ribociclib-groep was sprake van *Hy's law*; na staken van ribociclib normaliseerden de transaminase- en bilirubinewaarden. Er overleden 13 patiënten in de ribociclib-groep (2,9 procent) en 8 patiënten in de controlegroep (3,3 procent) gedurende de behandeling of binnen 30 dagen na staken van de behandeling. De meeste overlijdens waren ten gevolge van ziekteprogressie. In de ribociclib-groep ontwikkelde 1 patiënt, bekend met pulmonale metastasen, waarschijnlijk ten gevolge van de behandeling een acuut respiratoir distress-syndroom.

Discussie

Bij postmenopauzale vrouwen met een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom geeft de combinatie van fulvestrant-ribociclib als eerstelijns of tweedelijns endocriene behandeling voor gemetastaseerde ziekte in vergelijking met fulvestrant-monobehandeling een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS van bijna 8 maanden. De PFS bedroeg 20,5 maanden in de ribociclib-groep (95%-BI: 18,5-23,5) en 12,8 maanden in de controlegroep (95%-BI: 10,9-16,3) met een HR van 0,59 (95%-BI: 0,48-0,73; $P < 0,001$). Deze verbetering van PFS in de ribociclib-groep werd in alle subgroepen waargenomen. Behandeling met ribociclib gecombineerd met endocriene behandeling leidt tot meer bijwerkingen dan endocriene behandeling alleen; deze bijwerkingen lijken goed hanteerbaar. De meest frequente bijwerkingen van ribociclib waren neutropenie graad 3-4, leukopenie en misselijkheid graad 1-2. In vergelijking met de andere CDK4/6-remmers geeft ribociclib meer cardiale toxiciteit.

Gegevens over kwaliteit van leven volgen nog. De resultaten van deze studie voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

De resultaten van de MONALEESA-3-studie lijken overeen te komen met die van palbociclib en abemaciclib in de tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom. De positionering van de CDK4/6-remmers in de Nederlandse behandelsetting is nog in onderzoek.

5. Kosten

Ribociclib is per 1 mei 2018, voorlopig tot en met 31 december 2020, toegelaten tot het basispakket. De kosten voor

ribociclib bedragen per 28 dagen 2.895 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 21 maart 2019). De mediane behandelduur was 15,8 maanden; daarmee bedragen de kosten van ribociclib 49.650 euro. De kosten van fulvestrant bedragen per 500 mg 615 euro. Bij een behandelduur van 15,8 maanden zijn dit 19 giften en resulteert dat in een totaal van 11.685 euro.

Conclusie

Bij postmenopauzale vrouwen met een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom geeft de combinatie van fulvestrant-ribociclib als eerstelijns of tweedelijns endocriene behandeling voor gemetastaseerde ziekte in vergelijking met fulvestrant-monobehandeling een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS met een HR van 0,59 (95%-BI: 0,48-0,73; $P < 0,001$), en voldoet daarmee aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Myleosuppressie is de belangrijkste bijwerking, maar is goed hanteerbaar. ←

Referenties

- 1 Nederlandse Kankerregistratie (www.cijfersoverkanker.nl). Integraal Kankercentrum Nederland.
- 2 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Ribociclib plus letrozol als eerstelijns behandeling bij gemetastaseerd hormoonreceptorpositief mammacarcinoom. *Med Oncol* 2017;20(6):49-52.
- 3 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Letrozol plus palbociclib als eerstelijns behandeling bij gemetastaseerd hormoonreceptorpositief mammacarcinoom. *Med Oncol* 2017;20(1):35-7.
- 4 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Fulvestrant plus palbociclib als tweedelijns of hogereelijns behandeling bij gemetastaseerd mammacarcinoom. *Med Oncol* 2017;20(1):29-32.
- 5 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Abemaciclib in combinatie met een niet-steroidale aromataseremmer of fulvestrant bij gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom. *Med Oncol* 2018;21(8):49-54.
- 6 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(24):2465-72.
- 7 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Everolimus bij de behandeling van gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom. *Med Oncol* 2014;17(7):53-5.