

Ribociclib en endocriene behandeling als eerstelijns behandeling bij premenopauzale patiënten met een gemetastaseerd 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 patiënten met gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom is endocriene behandeling meestal de eerste keus van behandeling. Bij deze behandeling is resistentie tegen endocriene behandeling 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 de behandeling van gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom bij postmenopauzale patiënten als eerstelijns of hogere lijns behandeling en zijn reeds beoordeeld door de commissie BOM.²⁻⁵ De hier te bespreken MONALEESA-7-studie vergelijkt endocriene behandeling versus endocriene behandeling in combinatie met de orale CDK4/6-remmer ribociclib bij premenopauzale patiënten.⁶

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De MONALEESA-7-studie vergelijkt de behandeling van tamoxifen of een niet-steroïdale aromataseremmer (letrozol of anastrozol) en de LHRH-agonist gosereline met een behandeling van tamoxifen of een niet-steroïdale aromataseremmer (letrozol of anastrozol), de LHRH-agonist gosereline en ribociclib als eerstelijns antihormonale behandeling bij premenopauzale vrouwen met een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom.

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 eerstelijns endocriene behandeling hangt af van adjuvante behandeling. Bij premenopauzale patiënten dient ovariële suppressie aan de behandeling toegevoegd te worden. De optimale volgorde van endocriene behandeling na eerstelijns endocriene behandeling is niet bekend. Fulvestrant is een optie, evenals de combinatie van de steroïdale aromataseremmer exemestaan met everolimus.⁷ Bij snelle progressie (eerste of hogere lijn), en vooral bij uitgebreide (progressieve) viscerale metastasering, wordt vaak gekozen voor chemotherapie.

3. Methode en kwaliteit van de studie

MONALEESA-7 is een dubbelblind gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III-multicenterstudie uitgevoerd in 188 centra in 30 landen. Premenopauzale vrouwen met een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom werden 1:1 gerandomiseerd tussen een behandeling met oraal ribociclib, eenmaal daags 600 mg gedurende 21 dagen gevolgd door 1 week rust (ribociclib-groep) of placebo in dit schema (controlegroep) met een cyclusduur van 28 dagen. De behandeling in beide groepen werd gecombineerd met eenmaal daags tamoxifen 20 mg of een niet-steroïdale aromataseremmer (letrozol 2,5 mg of anastrozol 1 mg) en de LHRH-agonist gosereline (3,6 mg subcutaan 1 keer per 28 dagen). De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit, overlijden of staken van de antihormonale behandeling (tamoxifen of een niet-steroïdale aromataseremmer) om andere redenen. Staken van ribociclib of gosereline was toegestaan, evenals dosisonderbreking of dosisreductie →

van ribociclib tot 400 mg en 200 mg. Dosisreductie van tamoxifen, letrozol of anastrozol was niet toegestaan. De keuze voor antihormonale behandeling was afhankelijk van eerdere adjuvante of neoadjuvante behandeling of van de voorkeur van arts of patiënt. De geïncludeerde vrouwen hadden een leeftijd tussen 18 en 59 jaar, waren premenopauzaal of perimenopauzaal bij inclusie van de studie, hadden een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom, meetbare ziekte (volgens *RECIST 1.1*) of ten minste één overwegend lytische botlaesie en geen eerdere endocriene behandeling voor gemetastaseerde ziekte. Patiënten die eerstelijns behandeling met chemotherapie hadden ondergaan mochten geïncludeerd worden. Alle patiënten hadden een ECOG-performancestatus van 0-1 met adequate orgaan- en beenmergfunctie. Eerdere behandeling met een CDK4/6-remmer was een exclusiecriteria, evenals aanwezigheid van sterk progressieve viscerale metastasering, mastitis carcinomatosa, metastasen in het centraal zenuwstelsel of klinisch significante cardiale klachten of repolarisatiestoornissen, inclusief een QT-interval gecorrigeerd voor hartslag volgens Fridericia's correctie (QcF) groter dan 450 ms. Stratificatie vond plaats op basis van aanwezigheid van lever- en/of longmetastasen (ja of nee), eerdere chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte (ja of nee) en de antihormonale behandeling in de beide behandelgroepen (tamoxifen of een niet-steroïdale aromataseremmer). Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) bepaald door de onderzoeker volgens *RECIST 1.1*. Secundaire eindpunten waren totale overleving (OS), responspercentage (complete of partiële respons), klinisch voordeel (complete of partiële respons plus stabiele ziekte ≥ 24 weken), tijd tot respons, duur van respons, verslechtering van een ECOG-performancestatus ten opzichte van start van de studie, tijd tot 10 procent afname van de globale gezondheidsstatus of kwaliteit van leven (*EORTC QLQ-C30 version 3*) ten opzichte van start van de studie en veiligheid. De uitkomsten van het onderzoek naar kwaliteit van leven, veiligheid en ECOG-performancestatus zullen separaat worden beschreven. Tumorrespons (CT of MRI) werd iedere 8 weken bepaald volgens *RECIST 1.1* gedurende de eerste 18 maanden en 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 (circa 40 procent van de deelnemers) volgde onafhankelijke herbeoordeling. Bijwerkingen werden geïnclassificeerd volgens CTCAE 4.03. Laboratoriumonderzoek werd verricht bij screening, op dag 15 van cyclus 1 en 3 en op dag 1 van de overige cycli. Protocollair werden voor en tijdens de behandeling ecg's verricht.

Ziekteprogressie of overlijden van 329 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. Een steekproefgrootte van 660 patiënten werd berekend bij een veronderstelde mediane PFS van 9 maanden in de controlegroep, inclusie van 33 patiënten per maand gedurende 18 maanden en 10 procent mogelijk verlies van informatie gedurende de follow-up.

Een gestratificeerde Cox-regressieanalyse werd verricht om de HR en 95%-BI van PFS te bepalen. Er werd geen geplande tussentijdse analyse verricht voor PFS. Analyse voor OS werd gepland ten tijde van de primaire analyse voor PFS en na 189 en 252 overlijdens.

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

In de periode tussen december 2014 en augustus 2016 werden 672 patiënten 1:1 gerandomiseerd tussen tamoxifen, anastrozol of letrozol en gosereline gecombineerd met ribociclib (ribociclib-groep; $n = 335$) en tamoxifen, anastrozol of letrozol en gosereline gecombineerd met placebo (controlegroep; $n = 337$).

De demografische gegevens van beide groepen waren vergelijkbaar. Bij 40 procent van de patiënten was sprake van nieuw gediagnosticeerde ziekte. In totaal 40 procent ($n = 268$) van de patiënten had behandeling met (neo) adjuvante antihormonale behandeling gehad; ziekteprogressie trad 12 maanden of eerder na staken van de antihormonale behandeling op bij 76 procent van deze patiënten. In totaal 14 procent van de patiënten had bij inclusie eerstelijns chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte gehad. Verder had 57 procent van de patiënten viscerale metastasering en 24 procent van de patiënten alleen ossale metastasering.

Op het moment van *data cut-off* (augustus 2017) werden

Palliatief, effectiviteit • winst progressievrije overleving	23,8 versus 13,0 maanden HR: 0,55 (95%-BI: 0,44-0,69); P < 0,0001	+
ESMO-MCBS-gradering	onbekend	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend voor < 10%	< 1% toxiciteit graad 3-4: 77% versus 30%	+ - +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse		?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	
Medicijnkosten	2.895 euro (per 28 dagen) 47.775 euro (totale kosten bij mediane behandelduur)	

Tabel 1. Resultaten MONALEESA-7-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

nog 174 patiënten (52 procent) in de ribociclib-groep en 121 patiënten (36 procent) in de controlegroep behandeld. De mediane follow-up bedroeg op dat moment 19,2 maanden (IQR: 16,2-23,2). Er waren 318 gebeurtenissen van ziekteprogressie of overlijden (131 in de ribociclib-groep en 187 in de controlegroep). De mediane PFS was 23,8 maanden (95%-BI: 19,2-niet bereikt) in de ribociclib-groep en bedroeg 13,0 maanden (95%-BI: 11,0-16,4) in de controlegroep (HR: 0,55 [95%-BI: 0,44-0,69]; P < 0,0001), waarmee het primaire eindpunt van de studie was bereikt. Deze verbetering van PFS in de ribociclib-groep werd in de meeste subgroepen waargenomen. Onafhankelijke beoordeling van PFS bij 267 van de patiënten (40 procent) resulteerde in een HR van 0,43 (95%-BI: 0,29-0,63). Data met betrekking tot de overleving zijn nog niet rijp en derhalve nog niet gerapporteerd.

Ernstige bijwerkingen (graad 3-4) traden op bij 77 procent van de patiënten in de ribociclib-groep en bij 30 procent van de patiënten in de controlegroep. De meest frequente bijwerkingen van graad 3-4 van ribociclib in vergelijking met placebo waren neutropenie (61 versus 4 procent), leukopenie (14 versus 1 procent), en stijging van alanine aminotransferase (5 versus 1 procent). Febriele neutropenie kwam nauwelijks voor (2 versus 1 procent). Infecties graad 1-4 werden gerapporteerd bij 47 procent van de patiënten in de ribociclib-groep en bij 37 procent in de controlegroep. Bij 7 procent van de patiënten in de ribociclib-groep was er sprake van een QTc van meer dan 480 ms; dit kwam bij 1 procent voor in de controlegroep. Een toename van meer dan 60 ms in QTcF-interval ten opzichte van baseline trad op bij 10 procent van de patiënten behandeld met ribociclib en bij 2 procent van de patiënten behandeld met placebo. →

Er overleden 5 patiënten in de ribociclib-groep (1,0 procent, waarvan 2 patiënten ten gevolge van een intracraniale bloeding) en 6 patiënten in de controlegroep (2,0 procent) tijdens de studiebehandeling.

De mediane behandelduur was 15,2 maanden in de ribociclib-groep (IQR: 9,0-19,8) en 12,0 maanden (4,6-17,4) in de controlegroep.

Bij 36 procent van de patiënten in de ribociclib-groep en bij 52 procent van de patiënten in de controlegroep werd de behandeling gestaakt wegens ziekteprogressie. Bij 7 procent van de patiënten in de ribociclib-groep en bij 8 procent van de patiënten in de controlegroep werd de behandeling gestaakt na een besluit van arts of patiënt. Bij 4 procent van de patiënten in de ribociclib-groep en bij 3 procent van de patiënten in de controlegroep werd de behandeling gestaakt als gevolg van bijwerkingen. De mediane relatieve dosisintensiteit bedroeg 94 procent (IQR: 70-99) in de ribociclib-groep, met een mediane dosisintensiteit van 563,9 mg, en 100 procent voor placebo. Dosisreducties vonden vaker plaats in de ribociclib-groep (77 procent) dan in de controlegroep (38 procent).

Discussie

Bij premenopauzale vrouwen met een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom geeft eerstelijns antihormonale behandeling met de combinatie van tamoxifen of een niet-steroïdale aromataseremmer (letrozol of anastrozol), de LHRH-agonist gosereline en ribociclib ten opzichte van de combinatiebehandeling met tamoxifen of een niet-steroïdale aromataseremmer (letrozol of anastrozol) en de LHRH-agonist gosereline een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS van ruim 10 maanden.

De mediane PFS bedroeg 23,8 maanden in de ribociclib-groep [95%-BI: 19,2-niet bereikt] en bedroeg 13,0 maanden (11,0-16,4) in de controlegroep (HR: 0,55 [95%-BI: 0,44-0,69]; $P < 0,0001$). Deze PFS-verlenging in de ribociclib-groep werd in de meeste 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. Gegevens over kwaliteit van leven volgen nog. De resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

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 (63 tabletten) (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 27 maart 2019). De mediane behandelduur was 15,2 maanden; daarmee bedragen de kosten van ribociclib 47.775 euro.

Conclusie

Bij premenopauzale vrouwen met een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom geeft eerstelijns antihormonale behandeling met de combinatie van tamoxifen of een niet-steroïdale aromataseremmer (letrozol of anastrozol), de LHRH-agonist gosereline en ribociclib ten opzichte van de combinatiebehandeling met tamoxifen of een niet-steroïdale aromataseremmer (letrozol of anastrozol) en de LHRH-agonist gosereline een significante verlenging van ruim 10 maanden van het primaire eindpunt PFS (HR: 0,55 [95%-BI: 0,44-0,69]; $P < 0,0001$). De resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Myelosuppressie 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 hogere lijns 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-steroïdale aromataseremmer of fulvestrant bij gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom. *Med Oncol* 2018;21(8):49-54.
- 6 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(7):904-15.
- 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.