

# Alpelisib bij lokaal gevorderd of gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom met een PIK3CA-mutatie

## Inleiding

Ruim twee derde van de mammacarcinoompatiënten heeft hormoonreceptorpositieve (HR-positieve), humaan epidermaal groeifactorreceptor 2-negatieve (HER2-negatieve) ziekte.<sup>1</sup> Ongeveer 40 procent van de patiënten met een HR-positieve, HER2-negatieve tumor heeft een mutatie in het fosfatidylinositol-4,5-bisfosfaat-3-kinase *catalytic subunit alpha*-gen (*PIK3CA*-gen), wat leidt tot hyperactivatie van de alfa-isoform (p110 $\alpha$ ) van fosfatidylinositol-3-kinase (*PI3K*); een enzym dat de celcyclus activeert.<sup>2</sup> *PI3K* speelt ook een rol in het glucosemetabolisme, waardoor het plasmagluucosegehalte stijgt en insulineresistentie ontstaat.<sup>3-4</sup>

Bij patiënten met een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom wordt in de eerste lijn meestal endocriene behandeling gestart. Resistentie tegen endocriene behandeling is een belangrijk probleem.

Alpelisib is een orale, selectieve remmer van fosfatidylinositol 3-kinase-alfa (*PI3K $\alpha$* ). In de hier te bespreken SOLAR-1-studie wordt behandeling met alpelisib in combinatie met fulvestrant vergeleken met fulvestrant bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom en een activerende mutatie in *PIK3CA* die eerder behandeld werden met een aromataseremmer.<sup>5</sup> Recent heeft de EMA alpelisib geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom met een *PIK3CA*-mutatie, in combinatie met fulvestrant, na progressie van ziekte bij eerdere endocriene monotherapie.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

Behandeling met alpelisib in combinatie met fulvestrant werd onderzocht bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom en een activerende mutatie in *PIK3CA* die eerder behandeld werden met een aromataseremmer.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de SOLAR-1-studie wordt behandeling met alpelisib in combinatie met fulvestrant vergeleken met fulvestrant bij patiënten met gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom en een activerende mutatie in *PIK3CA* die eerder behandeld waren met een aromataseremmer. In Nederland wordt bij deze patiënten in de eerste lijn meestal endocriene behandeling gestart. Verschillende studies hebben voordeel laten zien van toevoeging van een CDK4/6-remmer aan endocriene behandeling van gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom in zowel eerstelijns- als hogere lijnsbehandeling. In Nederland wordt momenteel onderzoek gedaan naar de plaatsbepaling van CDK4/6-remmers.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

SOLAR-1 is een dubbelblind gerandomiseerde placebo-gecontroleerde fase III-multicenterstudie voor patiënten met een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom. In deze studie werden twee cohorten onderzocht: een cohort met een mutatie in *PIK3CA* en een cohort zonder een mutatie in *PIK3CA*.

Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten (mannen of postmenopauzale vrouwen) 18 jaar of ouder te zijn, een ECOG-performancestatus van 0-1 te hebben en een pathologisch bewezen gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom met ziekteprogressie na eerdere endocriene therapie met een aromataseremmer. De aromataseremmer mocht zowel in (neo)adjuvante setting als in gemetastaseerde setting gegeven zijn. Er moest voldoende tumorweefsel aanwezig zijn voor centrale *PIK3CA*-mutatieanalyse. Er was sprake van meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1* of er moest ten minste een duidelijk lytische ossale haard zijn. Een goede beenmergfunctie en orgaanfunctie waren vereist. →

Exclusiecriteria waren eerdere chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte of een eerdere behandeling met fulvestrant of een remmer van *P13K*, *AKT* of *mTOR*. Aanwezigheid van diabetes mellitus type 1, een slecht gereguleerde diabetes mellitus type 2 (nuchter glucosegehalte > 7,7 mmol/l), inflammatoir mamma carcinoom of ongecontroleerde metastasen in het centraal zenuwstelsel was niet toegestaan. Primaire resistentie werd gedefinieerd als terugkeer van ziekte binnen 24 maanden tijdens adjuvante endocriene therapie of progressie binnen 6 maanden tijdens endocriene therapie voor gemetastaseerd mamma carcinoom. Secundaire resistentie werd gedefinieerd als terugkeer van ziekte na ten minste 24 maanden adjuvante endocriene therapie of binnen 12 maanden na het beëindigen van de adjuvante endocriene therapie of progressie na meer dan 6 maanden endocriene therapie voor gemetastaseerd mamma carcinoom. Patiënten met recidief van ziekte 12 maanden na het beëindigen van de adjuvante endocriene therapie en die niet eerdere behandeld waren voor gemetastaseerd mamma carcinoom worden beschouwd als endocrien-sensitief. In augustus 2016 werd een protocolamendement aangenomen waarin patiënten met een endocrien-sensitieve tumor niet meer geïnccludeerd konden worden om te focussen op de patiënten met een endocrien-resistente tumor.

In elk cohort (met en zonder *PIK3CA*-mutatie) werden patiënten 1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met fulvestrant plus alpelisib (alpelisib-groep) en behandeling met fulvestrant plus placebo (placebogroep). De dosering van alpelisib is eenmaal daags 300 mg p.o. (1 tablet van 200 mg en 2 tabletten van 50 mg, inname direct na een maaltijd). De dosering van fulvestrant is 500 mg intramusculair en wordt eenmaal per 28 dagen gegeven met één aanvullende dosis van 500 mg 14 dagen na de initiële dosis. Stratificatie vond plaats op basis van aanwezigheid van long- of levermetastasen (ja/nee) en eerdere behandeling met een *CDK4/6*-remmer (ja/nee). De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit, intrekken van *informed consent*, geen follow-upgegevens of overlijden. Dosisreductie van alpelisib/placebo van eenmaal daags 300 mg naar eenmaal daags 250 mg en vervolgens naar eenmaal daags 200 mg was toegestaan. De dosering van fulvestrant kon niet gereduceerd worden. Cross-over van placebo naar alpelisib was niet toegestaan.

Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) bepaald door de onderzoeker, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot radiologische ziekteprogressie volgens *RECIST 1.1* in het cohort met een *PIK3CA*-mutatie. Secundaire eindpunten waren totale overleving (OS) in het cohort met een *PIK3CA*-mutatie, PFS en OS in het cohort

zonder *PIK3CA*-mutatie, PFS op basis van circulerend tumor-DNA, responskans, klinisch voordeel (complete of partiële respons of stabiele ziekte met een duur van minimaal 6 maanden) en veiligheid.

De *PIK3CA*-mutatiestatus werd centraal bepaald door middel van een polymerasekettingreactie-analyse (PCR-analyse) naar mutatiehotspots in de C2, helix en kinasedomeinen van *P13K* (overeenkomend met respectievelijk exon 7, 9 en 20). Een CT-scan of MRI-scan voor evaluatie werd verricht voor randomisatie, daarna iedere 8 weken gedurende 18 maanden, vervolgens iedere 12 weken tot ziekteprogressie en geëvalueerd volgens *RECIST 1.1*. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *NCI-CTC-AE v4.03*.

Volgens het ontwerp van de studie waren 340 patiënten en 243 events nodig om met 83,8 procent power en een eenzijdige alfa van 2,0 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,6 voor het primaire eindpunt PFS (in het cohort met een *PIK3CA*-mutatie) te kunnen vaststellen middels een gestratificeerde logranktest. Er werd twee keer een interim-analyse verricht: voor futiliteit na 42 procent van de te verwachten events voor progressie of overlijden en een effectiviteitsanalyse na 78 procent van de events. Als de primaire analyse voor PFS een significant verschil liet zien, dan werd de totale overleving hiërarchisch getest. Middels een *proof of concept*-criterium werd beoordeeld of de waarde van alpelisib in de biomarker-negatieve groep de moeite waard was om te testen.

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

Tussen juli 2015 en juli 2017 werden in 198 centra in 34 landen 1.244 patiënten gescreend, waarvan 1.173 patiënten interpreteerbare resultaten hadden. Er werden 870 patiënten geëxcludeerd, waarvan 808 door falen van de screening (onder andere ten gevolge van het ontbreken van de *PIK3CA*-mutatiestatus of onvoldoende tumorweefsel om deze te bepalen). Van de uiteindelijk 572 gerandomiseerde patiënten hadden 341 patiënten een mamma carcinoom met een *PIK3CA*-mutatie. In totaal 169 patiënten daarvan werden behandeld met alpelisib-fulvestrant en 172 patiënten met placebo-fulvestrant. De overige 231 patiënten hadden een mamma carcinoom zonder *PIK3CA*-mutatie en werden gerandomiseerd voor de *proof of concept*-analyse. Daarvan werden 115 patiënten behandeld met alpelisib-fulvestrant en 116 patiënten met placebo-fulvestrant.

#### Cohort met *PIK3CA*-mutatie

In de groep patiënten met een *PIK3CA*-mutatie bedroeg de mediane follow-up 20 maanden (range: 10,7-33,3 maanden). De uitgangskarakteristieken in beide behandelgroepen waren

<b>Palliatief, effectiviteit</b> • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	progressievrije overleving bij PIK3CA-gemuteerde tumor niet matuur mediane PFS: 11,0 versus 5,7 maanden HR: 0,65 (95%-BI: 0,50-0,85); P < 0,001		? + +
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>	onbekend		?
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken van de behandeling	<i>Alpelisib</i> < 5% 76% 63,9% 25,0%	<i>Placebo</i> < 5% 35,5% 8,8% 4,2%	+ -  
<b>Kwaliteit van leven</b> • QoL-analyse	niet verricht		?
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandelingslast			?
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie		+
<b>Medicijnkosten</b> • kosten per cyclus • totale behandelkosten	onbekend onbekend		

Resultaten van SOLAR-1-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

vergelijkbaar: de mediane leeftijd was 63 jaar, ruim de helft had long- of levermetastasen en ruim 20 procent van de patiënten had alleen ossale metastasen. Een kleine groep van 20 patiënten (5,9 procent) was eerder behandeld met een CDK4/6-remmer. Bij randomisatie was er bij 86 procent van deze patiënten sprake van endocrien-resistente ziekte. Het primaire eindpunt PFS in de *intention to treat*-populatie was statistisch significant langer in de alpelisib-groep (11,0 maanden [95%-BI: 7,5-14,5]) dan in de placebogroep (5,7 maanden [95%-BI: 3,7-7,4]) met een HR van 0,65 [95%-BI: 0,50-0,85; P < 0,001]. De 1-jaars-PFS was 46,3 procent in de alpelisib-groep en 32,9 procent in de placebogroep. Bij de *data-cutoff* op 12 juni 2018 werden 42 patiënten (24,9 procent) nog behandeld met alpelisib-fulvestrant en 32 patiënten (18,6%) met placebo-fulvestrant. De mediane behandelduur met alpelisib was 5,5 maanden (IQR: 1,6-13,0) en met placebo 4,6 maanden (IQR: 1,9-13,1). In de alpelisib-groep was de responskans 26,6 procent en in de placebo-

groep 12,8 procent. De resultaten van de totale overleving waren niet inzichtelijk ten tijde van de analyse van het primaire eindpunt.

De mediane dosisintensiteit voor alpelisib bedroeg 82,7 procent en voor placebo 100 procent. De belangrijkste reden om de behandeling te staken was ziekteprogressie; hiervan was sprake bij 55 procent in de alpelisib-groep en 68 procent in de placebogroep. Onderbreking van de behandeling kwam respectievelijk voor bij 74 en 32,2 procent. Dosisreductie kwam voor bij respectievelijk 63,9 en 8,8 procent.

#### Cohort zonder PIK3CA-mutatie

De *proof of concept*-criteria werden niet behaald in het cohort patiënten zonder *PIK3CA*-mutatie in de effectiviteitsanalyse.

#### Veiligheidsanalyse in beide cohorten

Permanent staken van de behandeling in verband met bijwerkingen gebeurde bij 25 procent van de patiënten in de →

alpelisib-groep en bij 4,2 procent van de patiënten in de placebogroep. De meest voorkomende redenen voor staken van alpelisib waren hyperglykemie bij 18 patiënten (6,3 procent) en huiduitslag bij 9 patiënten (3,2 procent). Bijwerkingen van graad 3 of hoger traden op bij 76 procent van de patiënten in de alpelisib-groep en bij 35,5 procent van de patiënten in de placebogroep. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of hoger in de alpelisib-groep en de placebogroep waren hyperglykemie (36,6 versus 0,6 procent), diarree (6,7 versus 0,3 procent), misselijkheid (2,5 versus 0,3 procent), huiduitslag (9,9 versus 0,3 procent), gewichtsverlies (3,9 versus 0 procent), stomatitis (2,5 versus 0 procent), moeheid (3,5 versus 1,0 procent), asthenie (1,8 versus 0 procent) en mucositis (2,1 versus 0 procent). In de alpelisib-groep zijn 7 patiënten overleden, waarvan 7 ten gevolge van het mammacarcinoom en de overige aan cardiorespiratoir falen en een tweede primaire maligniteit. In de placebogroep overleden 12 patiënten, waarvan 8 ten gevolge van het mammacarcinoom.

## Discussie

De SOLAR-1-studie toont een statistisch significante verlenging van de PFS met 5,3 maanden bij mannen of postmenopauzale vrouwen met een *PIK3CA*-gemuteerd lokaal gevorderd of gemetastaseerd mammacarcinoom (HR: 0,65 [95%-BI: 0,50-0,85];  $P < 0,001$ ) die behandeld worden met alpelisib-fulvestrant na eerdere endocriene therapie ten opzichte van behandeling met placebo-fulvestrant. De mediane PFS nam toe van 5,7 naar 11,0 maanden. De resultaten van dit eindpunt voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Er zijn nog geen data over de totale overleving bekend.

De werkzaamheid van alpelisib-fulvestrant in de groep patiënten met een mammacarcinoom zonder *PIK3CA*-mutatie bleek niet klinisch relevant. Er zijn aanzienlijke bijwerkingen tijdens de behandeling met alpelisib-fulvestrant: 76 procent bijwerkingen van graad 3-4, waarvan de meest voorkomende diarree (6,7 procent), huiduitslag (9,9 procent) en hyperglykemie (36,6 procent). Hyperglykemie leidde tot staken van alpelisib bij 6,3 procent van de patiënten. In deze studie werden patiënten met diabetes mellitus type 1 en een slecht gereguleerde diabetes mellitus type 2 (gedefinieerd als nuchter glucosegehalte  $> 7,7$  mmol/l) geëxcludeerd. Een kwart van de patiënten die werden behandeld met alpelisib-fulvestrant staakte de behandeling voortijdig.

In deze studie had een zeer kleine groep patiënten ( $n = 20$ ) eerder een behandeling met een CDK4/6-remmer ondergaan. In deze groep lijkt de behandeling met alpelisib-

fulvestrant ook werkzaam. Deze data worden ondersteund door de eerste resultaten van de nog lopende BYLieve-studie (ASCO20 Virtual Meeting). De plaatsbepaling van alpelisib is op dit moment nog niet duidelijk.

## 5. Kosten

De kosten van behandeling met alpelisib 300 mg (1 tablet van 200 mg en 2 tabletten van 50 mg) zijn nog niet bekend (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 20 september 2020).

De mediane behandelduur is 5,5 maanden.

## Conclusie

In de hier besproken SOLAR-1-studie, bij mannen of postmenopauzale vrouwen met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief, *PIK3CA*-gemuteerd mammacarcinoom, die eerder behandeld zijn met een aromataseremmer (de EMA-registratie behelst ziekteprogressie na endocriene monotherapie), toonde behandeling met alpelisib-fulvestrant een statistisch langere PFS van 5,3 maanden dan behandeling met placebo-fulvestrant (HR: 0,65 [95%-BI: 0,50-0,85];  $P < 0,001$ ). Dit resultaat voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. In de studie werd geen overlevingsvoordeel aangetoond. Vervroegd staken van de behandeling (25 procent) en ernstige bijwerkingen komen frequent voor (41 procent toename toxiciteit van graad 3-4 ten opzichte van placebo. ←

## Referenties

- 1 Nederlandse Kankerregistratie ([www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)). Integraal Kankercentrum Nederland.
- 2 Goncalves MD, Hopkins BD, Cantley LC, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase, growth disorders, and cancer. *N Engl J Med* 2018;379(21):2052-62.
- 3 Katso R, Okkenhaug K, Ahmadi K, et al. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis, and cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001;17:615-75.
- 4 Busaidy NL, Farooki A, Dowlati A, et al. Management of metabolic effects associated with anticancer agents targeting the PI3K-Akt-mTOR pathway. *J Clin Oncol* 2012;30(23):2919-28.
- 5 André F, Rubovskiy G, Campone M, et al; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(20):1929-40.