

Fulvestrant plus palbociclib als tweedelijns of hogere lijns therapie bij gemetastaseerd mammacarcinoom

Inleiding

In 2015 werd de diagnose invasief mammacarcinoom in Nederland 14.551 keer gesteld; de relatieve 5-jaars overleving was 87 procent.¹ Ruim 65 procent van de patiënten met invasief mammacarcinoom heeft hormoonreceptorpositieve (HR-positieve), HER2-negatieve ziekte.¹

Bij patiënten met gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom is endocriene therapie meestal de eerste keus van behandeling. Echter: resistentie tegen endocriene therapie is een belangrijk probleem. De cycline-afhankelijke kinasen CDK4 en CDK6 bevorderen de overgang van de G1-fase naar de S-fase in de celcyclus. Palbociclib is een orale selectieve CDK4/6-remmer, en remt daarmee de DNA-synthese. In de PALOMA-3-studie werd palbociclib gecombineerd met fulvestrant bij de behandeling van vrouwen met gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom die reeds eerder endocriene therapie hadden ondergaan.²

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken studie betreft vrouwen met gevorderd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom die progressief zijn na eerdere endocriene therapie en eventueel één lijn chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte

hebben gehad of ziekteprogressie hebben tijdens of vlak na het beëindigen van adjuvante endocriene therapie.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De standaardbehandeling in Nederland voor patiënten met gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom die progressief zijn na eerdere endocriene therapie in de adjuvante of gemetastaseerde setting is meestal een volgende lijn endocriene therapie. Fulvestrant is hierbij een optie en een alternatief is behandeling met de combinatie everolimus-exemestaan. Bij snelle progressie, en vooral bij uitgebreide (progressieve) viscerale metastasering, wordt vaak gekozen voor chemotherapie.

3. Methode en kwaliteit van de studie

PALOMA-3 is een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblind placebogecontroleerde fase III-studie. In de periode oktober 2013 tot augustus 2014 werden verspreid over 144 centra in 17 landen 521 patiënten geïncludeerd met gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom met progressie na eerdere endocriene therapie. Ruim 20 procent van de patiënten had ziekteprogressie tijdens of na adjuvante therapie en bijna 80 procent kreeg eerdere →

endocriene therapie voor gemetastaseerde ziekte. De patiënten waren minimaal 18 jaar oud, hadden een pathologisch-anatomisch bewezen gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom, een ECOG-performancestatus van 0-1 en meetbare ziekte volgens RECIST 1.1. Inclusie van patiënten met alleen ossale metastasering mocht, mits er accurate follow-up van de lytische of deels lytische metastasen middels CT of MRI mogelijk was. Er was sprake van ziekteprogressie na eerdere endocriene therapie (aromataseremmer bij postmenopauzale patiënten of tamoxifen bij premenopauzale of perimenopauzale patiënten) tijdens of binnen 1 maand na staken van behandeling in de gemetastaseerde setting of tijdens of binnen 12 maanden na staken van adjuvante endocriene therapie onafhankelijk van de menopauzale status. Een eerdere behandeling met chemotherapie in hetzij adjuvante, neoadjuvante of gemetastaseerde setting was toegestaan. Exclusiecriteria waren eerdere behandeling met een CDK-remmer, fulvestrant, everolimus of een PI3K/mTOR-remmer, uitgebreide symptomatische viscerale metastasen, risico op levensbedreigende complicaties op korte termijn of ongecontroleerde metastasen in het centraal zenuwstelsel.

De randomisatie was 2:1 voor behandeling met fulvestrant plus palbociclib (palbociclib-arm) of fulvestrant plus placebo (placebo-arm). Stratificatie vond plaats op basis van sensitiviteit voor eerdere endocriene therapie (gedefinieerd als gedocumenteerd klinisch voordeel van minstens één eerdere behandeling met endocriene therapie in de gemetastaseerde setting of behandeling met ten minste 24 maanden adjuvante endocriene therapie tot recidiefziekte), menopauzale status en aanwezigheid van viscerale metastasen. Patiënten werden behandeld met fulvestrant 500 mg intramusculair eenmaal per 28 dagen met één aanvullende 500 mg dosis 14 dagen na de initiële dosis. Palbociclib eenmaal daags 125 mg oraal of een identieke placebo werd gedurende 21 dagen gegeven, gevolgd door 1 week rust. De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit of overlijden. Alle premenopauzale of perimenopauzale patiënten werden tevens behandeld met een LHRH-agonist (*luteinizing-hormone-releasing hormone*) die ten minste 4 weken voor randomisatie werd gestart. Dosismodificatie van palbociclib was wel toege-

staan, dosismodificatie van fulvestrant was niet toegestaan en cross-over was niet toegestaan.

Responseevaluatie werd iedere 8 weken verricht in het eerste jaar en daarna iedere 12 weken. Bij alle patiënten was tumorweefsel van een metastase vereist voor centrale beoordeling van ER-status, PR-status en HER2-status, behalve bij patiënten met enkel ossale metastasen.

Het primaire eindpunt van de studie was door de onderzoeker vastgestelde progressievrije overleving (PFS). PFS werd gedefinieerd als tijd van randomisatie tot geobjectiveerde progressie dan wel overlijden. Secundaire eindpunten waren objectieve respons (complete of partiële respons), *clinical benefit* (complete respons, partiële respons of stabiele ziekte gedurende minimaal 24 weken), biomarkers van tumorweefsel en incidentie en ernst van bijwerkingen (CTCAE v4.0). Analyse van totale overleving (OS) werd niet gerapporteerd. Met de verwachting dat de mediane PFS in de controlegroep 6 maanden zou zijn, waren 238 events nodig in beide behandelgroepen om met 90 procent power een verbetering van de mediane PFS van 6,0 naar 9,38 maanden vast te stellen (HR: 0,64) met een enkelzijdige alfa van 0,025. Er werd één interim-analyse gepland, waarna de studie voortijdig werd gestaakt.

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

In totaal 521 patiënten werden 2:1 gerandomiseerd: 347 patiënten in de palbociclib-arm en 174 patiënten in de placebo-arm. Er werd gestratificeerd voor de effectiviteit van eerdere endocriene therapie voor gemetastaseerde ziekte, menopauzale status en de aanwezigheid van viscerale metastasen. De patiëntkarakteristieken bij start van de

| Palbociclib toegevoegd aan fulvestrant als tweedelijns of hogere lijns therapie bij gemetastaseerd mammacarcinoom | |
|---|-----------------|
| Zorginstituut Nederland | niet beoordeeld |
| add-on | geen bekend |
| totale behandelkosten | onbekend |

| | | |
|---|---|-------------|
| Palliatief, effectiviteit • winst progressievrije overleving | 9,5 vs 4,6 maanden HR: 0,46; 95%-BI: 0,36-0,59; P < 0,0001 | + + |
| ESMO-MCBS-gradering | | 4 |
| Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend voor < 10% | < 1% < 25% | + + ? |
| Kwaliteit van leven • geen ernstige deterioratie | | + |
| Impact van behandeling • acceptabele behandellast | | + |
| Medicijnkosten per 28 dagen | nog niet vastgesteld | ? |

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

studie waren over het algemeen vergelijkbaar. De gemiddelde leeftijd was 57 jaar. De meeste vrouwen waren postmenopauzaal (79 procent) en hadden viscerale metastasen (60 procent). In totaal 79 procent van de patiënten was gevoelig voor de voorafgaande endocriene behandeling. Meer dan een derde van de patiënten had voorafgaande chemotherapie ondergaan voor gemetastaseerde ziekte. In de palbociclib-arm had 40 procent van de patiënten twee lijnen endocriene therapie ondergaan en had 37 procent van de patiënten levermetastasen. In de placebo-arm waren deze percentages respectievelijk 35 en 47 procent.

De mediane follow-up was 8,9 maanden. De mediane PFS bedroeg 9,5 maanden (95%-BI: 9,2-11,0) in de palbociclib-arm en 4,6 maanden (95%-BI: 3,5-5,6) in de placebo-arm (HR: 0,46; 95%-BI: 0,36-0,59; P < 0,0001). Bij patiënten met meetbare ziekte had 24,6 procent (95%-BI: 19,6-30,2) in de palbociclib-arm een objectieve respons en in de placebo-arm 10,9 procent (95%-BI: 6,2-17,3;

P = 0,0012). De mediane tijd tot respons bedroeg 112 dagen (IQR: 58-160) in de palbociclib-arm en 57 dagen (52-106) in de placebo-arm.

De resultaten van subgroepanalyses waren consistent met de resultaten van de totale groep en alle in het voordeel van palbociclib. Zowel de PIK3CA- als HR-status had geen significante invloed op het effect van palbociclib op de mediane PFS.

De incidentie van neutropenie was beduidend hoger in de palbociclib-arm (81 procent) dan in de placebo-arm (3 procent). Graad 3-4 neutropenie kwam voor bij respectievelijk 65 en 1 procent, maar febriele neutropenie kwam in beide groepen nauwelijks voor (bij respectievelijk 3 patiënten en 1 patiënt). Infecties, moeheid, misselijkheid, anemie, trombocytopenie, alopecia, huiduitslag en stomatitis werden vaker gerapporteerd in de palbociclib-arm.

In totaal 54 procent van de patiënten in de palbociclib-arm versus 6 procent van de patiënten in de placebo-arm heeft →

de behandeling tijdelijk gestaakt als gevolg van bijwerkingen. Volledig staken van de behandeling wegens bijwerkingen gebeurde bij 4 procent in de palbociclib-arm en 2 procent in de placebo-arm. Er waren geen sterfgevallen ten gevolge van bijwerkingen.

Bij deze studie is een analyse van kwaliteit van leven verricht.³ Tijdens actieve behandeling werd in beide behandelarmen een goede kwaliteit van leven gerapporteerd met langer behoud van kwaliteit en uitstel van pijnklachten in de palbociclib-arm.³

Discussie

Bij patiënten met gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom en progressie na eerdere endocriene therapie en eventuele chemotherapie leidt toevoeging van palbociclib aan endocriene therapie met fulvestrant tot een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS van 4,6 maanden (95%-BI: 3,5-5,6) tot 9,5 maanden (95%-BI: 9,2-11,0) (HR: 0,46; 95%-BI: 0,36-0,59; $P < 0,0001$). Verlenging van PFS werd ook gezien bij patiënten die reeds twee eerdere lijnen endocriene therapie of chemotherapie kregen. Behandeling met de combinatie van fulvestrant met palbociclib leidt tot meer bijwerkingen dan behandeling met alleen fulvestrant; met name neutropenie komt vaker voor. De resultaten van deze studie voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

5. Kosten

De behandelkosten zijn nog niet vastgesteld. Toelating tot het basispakket is afhankelijk van de resultaten van onderhandelingen van de minister van VWS met de producent van het medicament. De uitkomst daarvan kan zijn dat er geen overeenstemming wordt bereikt.

Conclusie

Bij patiënten met gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom en progressie na eerdere endocriene therapie in de gemetastaseerde setting leidt de toevoeging van palbociclib aan endocriene behandeling met fulvestrant tot een significant langere mediane PFS van 4,9 maanden (HR: 0,46; 95%-BI: 0,36-0,59; $P < 0,0001$) en voldoet daarmee aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Myelosuppressie is de belangrijkste bijwerking, maar dit lijkt goed hanteerbaar. Op basis van bovengenoemde overwegingen kan voor de Nederlandse situatie deze combinatie worden overwogen bij de behandeling van patiënten met gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom. ←

Referenties

- 1 www.cijfersoverkanker.nl. Nederlandse Kankerregistratie / Integraal Kankercentrum Nederland.
- 2 Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):425-39.
- 3 Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol* 2016;27(6):1047-54.