

Letrozol plus palbociclib als eerstelijns behandeling bij gemetastaseerd hormoonreceptorpositief 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 leidde toevoegen van palbociclib aan fulvestrant als tweedelijns behandeling bij het gemetastaseerd mammacarcinoom tot een verlenging van de progressievrije overleving (PFS) van 4,6 maanden naar 9,5 maanden.² In de PALOMA-2-studie werd palbociclib gecombineerd met letrozol als eerstelijns behandeling bij vrouwen met gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom.³

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken studie betreft de eerstelijns behandeling van vrouwen met gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De standaardbehandeling in Nederland voor onbehandelde patiënten met gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom is endocriene therapie. Bij snelle pro-

gressie, en vooral bij uitgebreide (progressieve) viscerale metastasering, heeft behandeling met chemotherapie de voorkeur.

3. Methode en kwaliteit van de studie

PALOMA-2 is een prospectieve, gerandomiseerde, dubbel-blind placebogecontroleerde fase III-studie. In de periode februari 2013 tot juli 2014 werden in 186 centra in 17 landen 666 vrouwen geïncludeerd met een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom. De patiënten waren postmenopauzaal, hadden een ECOG-performancestatus van 0-2, een adequate orgaanfunctie, meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 of alleen botmetastasen. Eerdere (neo)adjuvante behandeling met niet-steroïdale aromataseremmers was toegestaan tenzij er ziekteprogressie was tijdens of binnen 12 maanden na beëindigen van deze behandeling. Patiënten met uitgebreide symptomatische viscerale metastasen met risico op levensbedreigende complicaties op korte termijn werden uitgesloten van deelname. De randomisatie was 2:1 voor behandeling met letrozol 2,5 mg per dag continu plus palbociclib 125 mg per dag gedurende 3 weken gevolgd door 1 week rust (palbociclib-arm) of letrozol 2,5 mg per dag continu plus placebo gedurende 3 weken gevolgd door 1 week rust (placebo-arm). Stratificatie vond plaats op basis van metastasen (visceraal versus niet-visceraal), ziektevrij interval na (neo)adjuvante therapie (≤ 12 maanden, > 12 maanden, primair gemetastaseerde ziekte) en eerdere (neo)adjuvante endocriene therapie (ja versus nee). De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit of overlijden. Continuering van de behandeling nadat progressie was vastgesteld mocht indien de onderzoeker dit verkoos. Cross-over was niet toegestaan. Dosisreductie van palbociclib was →

toegestaan in tegenstelling tot dosisreductie van letrozol. Responseevaluatie door middel van CT-scan of MRI-scan werd iedere 11 tot 13 weken verricht, en evaluatie door middel van een botscan vond iedere 23 tot 25 weken plaats. Laboratoriumonderzoek werd in de eerste 2 cycli iedere 2 weken verricht en in vervolgcycli alleen op dag 1. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens de CTCAE v4.0. Het primaire eindpunt van de studie was PFS door de onderzoeker vastgesteld. PFS werd gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot geobjectiveerde ziekteprogressie of overlijden. Secundaire eindpunten waren overleving, objectieve respons (complete of partiële respons), duur van respons, *clinical benefit response* (complete respons, partiële respons of stabiele ziekte gedurende minimaal 24 weken), *patient reported outcomes*, farmacokinetiek, veiligheid en biomarkers van tumorweefsel en incidentie en ernst van bijwerkingen. Alleen PFS en veiligheid werden in deze publicatie beschreven.

Er waren 347 events nodig om met een 90 procent power een HR van 0,69 en een verbetering van de mediane PFS van 9 maanden (letrozol) naar 13 maanden (letrozol met palbociclib) vast te stellen met een enkelzijdige alfa van 0,025. Hiervoor waren 650 patiënten nodig. Er werd één interim-analyse gepland.

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

Er werden 666 vrouwen gerandomiseerd. De gemiddelde leeftijd was 62 jaar in de palbociclib-arm en 61 jaar in de placebo-arm. Bijna de helft van de patiënten had viscerale metastasen, 63 procent had eerdere systemische behandeling gehad voor mammacarcinoom (bijna 50 procent chemotherapie en 56 procent endocriene therapie) en bij 37 procent was sprake van primair gemetastaseerde ziekte. De mediane follow-up was 23 maanden. De dosisintensiteit van palbociclib was 93 procent en van letrozol 100 procent (in beide groepen). Bij 36 procent van de patiënten was een dosisreductie van palbociclib nodig. Blijvend staken van de palbociclib ten gevolge van bijwerkingen was bij 7,4 procent van de patiënten het geval en blijvend staken van placebo ten gevolge van bijwerkingen bij 4,5 procent van de patiënten.

De mediane PFS was 24,8 maanden (95%-BI: 22,1-niet bereikt) in de palbociclib-arm en 14,5 maanden (95%-BI: 12,9-17,1) in de placebo-arm (HR: 0,58; 95%-BI: 0,46-0,72; $P < 0,001$). De PFS-toename na centrale beoordeling liet een vergelijkbare HR zien (HR: 0,65; 95%-BI: 0,51-0,84; $P = 0,001$). In alle vooraf geplande stratificatiegroepen alsmede diverse subgroepanalyses werd een effect op PFS van palbociclib gezien. Het objectieve responspercentage was 35 procent in de placebo-arm versus 42 procent in de palbociclib-arm. *Clinical benefit* werd gezien bij respectievelijk 85 en 70 procent van de patiënten.

De meest voorkomende bijwerkingen in de palbociclib-arm waren neutropenie (80 procent), leukocytopenie (39 procent), vermoeidheid (37 procent), misselijkheid (35 procent) en alopecia (33 procent). Graad 3-4 bijwerkingen (CTCAE v4.0) waren vooral van hematologische aard: neutropenie (66 procent in de palbociclib-arm versus 1 procent in de placebo-arm), leukopenie (25 versus 0 procent), anemie (5 versus 2 procent), neutropene koorts (2 versus 0 procent). Eén sterfgeval in de placebo-arm werd toegeschreven aan de studiemedicatie.

Discussie

Bij onbehandelde vrouwen met een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom leidt de behandeling met de combinatie palbociclib-letrozol in vergelijking met letrozol alleen tot een toename van de PFS met 10,3 maanden (mediane PFS: 14,5 maanden naar 24,8 maanden; HR: 0,58; 95%-BI: 0,46-0,72; $P < 0,001$). Er

| Palbociclib toegevoegd aan letrozol als eerstelijns therapie bij postmenopauzale vrouwen met een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom | |
|---|-----------------|
| Zorginstituut Nederland | niet beoordeeld |
| add-on | geen bekend |
| totale behandelkosten | onbekend |

| | | |
|---|--|-------------|
| Palliatief, effectiviteit • winst progressievrije overleving | 24,8 vs 14,5 maanden HR: 0,58; 95%-BI: 0,46-0,72; P < 0,001 | + + |
| ESMO-MCBS-gradering | nog niet vastgesteld | |
| 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-2-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

trede meer bijwerkingen op, vooral van hematologische aard, waarbij neutropenie op de voorgrond staat. 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 onbehandelde patiënten met een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom leidt behandeling met letrozol plus palbociclib in vergelijking met letrozol plus placebo tot een significant langere PFS: 24,8 maanden (95%-BI: 22,1-niet bereikt) in vergelijking met 14,5

maanden (95%-BI: 12,9-17,1; HR: 0,58; 95%-BI: 0,46-0,72; P < 0,001). Deze uitkomst voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Een mogelijk effect op overleving is nog niet gerapporteerd. ←

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 Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925-36.