

Abemaciclib in combinatie met een niet-steroïdale aromataseremmer of fulvestrant bij gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom

Inleiding

Ruim 65 procent van de patiënten met 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 therapie meestal de eerste keus van behandeling. Bij deze behandeling is resistentie tegen endocriene therapie een belangrijk probleem. Verhoogde activiteit van cycline-afhankelijke kinases 4 en 6 (CDK4/6) is geassocieerd met resistentie tegen endocriene therapie. CDK4/6 vormt een complex met cycline D1, dat zorgt voor transitie van de G1-naar de S-fase van de celcyclus. Remming van CDK4/6 verhindert celcyclusprogressie, waardoor de cel niet kan delen. De hier te bespreken MONARCH 2-studie en MONARCH 3-studie betreffen vergelijkingen van endocriene behandeling versus endocriene behandeling in combinatie met de orale CDK4/6-remmer abemaciclib.²⁻³

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De MONARCH 3-studie vergelijkt een niet-steroïdale aromataseremmer met een combinatiebehandeling van een niet-steroïdale aromataseremmer met abemaciclib als eerstelijns therapie van vrouwen met een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom. De MONARCH 2-studie vergelijkt fulvestrant met de combinatie fulvestrant-abemaciclib bij de behandeling van vrouwen met een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom die progressief zijn na eerdere endocriene therapie voor gemetastaseerde ziekte of ziekteprogressie hebben vlak na het beëindigen van adjuvante endocriene therapie.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland is de eerstelijns standaardbehandeling van een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom endocriene therapie. De behandeling voor →

patiënten met gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom die ziekteprogressie hebben na eerdere endocriene therapie in de adjuvante of gemetastaseerde setting is meestal een volgende lijn endocriene therapie. Fulvestrant is hierbij een optie, evenals combinatie van de steroïdale aromataseremmer exemestaan in combinatie met everolimus. Bij snelle progressie (eerste of verdere lijn), en vooral bij uitgebreide (progressieve) viscerale metastasering, wordt vaak gekozen voor chemotherapie.

Inmiddels heeft de commissie BOM de orale selectieve CDK4/6-remmer ribociclib beoordeeld voor eerstelijns behandeling en de orale selectieve CDK4/6-remmer palbociclib voor zowel eerstelijns als tweedelijns behandeling en geconcludeerd dat de resultaten van deze studies voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.⁴⁻⁶ Er wordt momenteel in Nederland onderzoek gedaan naar de plaatsbepaling van de CDK4/6-remmers.

3. Methoden en kwaliteit van de studies

MONARCH 3

MONARCH 3 is een dubbelblind gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase III-multicenterstudie (n = 158) die werd uitgevoerd in 22 landen. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen een behandeling met anastrozol 1 mg of letrozol 2,5 mg eenmaal daags in combinatie met oraal abemaciclib tweemaal daags 150 mg zonder onderbreking dan wel placebo met een cyclusduur van 28 dagen. De geïncludeerde vrouwen waren postmenopauzaal met gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom met meetbare ziekte of alleen lokalisatie in het bot (volgens *RECIST 1.1*) zonder eerdere behandeling voor gemetastaseerde ziekte. Alle patiënten hadden een ECOG-performancestatus van 0-1 met adequate orgaan- en beenmergfunctie.

Eerdere behandeling met een CDK4/6-remmer was een exclusie criterium, evenals eerdere neoadjuvante of adjuvante behandeling met een niet-steroïdale aromataseremmer minder dan 12 maanden tot recidief ziekte, aanwezigheid van sterk progressieve viscerale metastasering, mastitis carcinomatosa, lymfangitis of metastasen in het centraal zenuwstelsel.

De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit, overlijden of staken om een andere reden. Dosisreductie van abemaciclib was toegestaan volgens protocol. Dosisreductie van anastrozol of

letrozol en cross-over na ziekteprogressie waren niet toegestaan. Stratificatie vond plaats op basis van locatie van metastasen (viscerale metastasering, alleen ossale metastasen of anders) en eerdere neoadjuvante of adjuvante therapie (aromataseremmer, geen endocriene therapie of anders).

Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) beoordeeld door onderzoeker.

Secundaire eindpunten waren objectieve responskans (complete of partiële respons), duur van respons, klinisch voordeel (complete of partiële respons plus stabiele ziekte ≥ 6 maanden), veiligheid en tolerantie. De uitkomsten van het onderzoek naar kwaliteit van leven, totale overleving, farmacokinetiek en biomarkeranalyses zijn in deze publicatie niet beschreven.

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 en binnen 14 dagen na klinische progressie. Botscans werden iedere 6 cycli verricht. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens *CTCAE 4.0*.

Voor de primaire analyse werd de PFS in de experimentele arm en de controlearm vergeleken middels de logranktest gestratificeerd voor lokalisatie van metastasen en eerdere neoadjuvante of adjuvante therapie. Ziekteprogressie of overlijden van 240 patiënten was nodig om een *hazard ratio* (HR) van 0,67 vast te stellen met een power van 80 procent en een eenzijdige alfa van 0,025. Een interim-analyse was gepland na ziekteprogressie of overlijden van 189 van de beoogde 240 patiënten (79 procent) met een HR van $< 0,56$ en een tweezijdige $P < 0,0005$. Analyses werden verricht in de *intention to treat*-populatie. Analyse van veiligheid werd verricht bij patiënten die minimaal één behandeling ontvingen hadden.

Abemaciclib in combinatie met endocriene therapie bij gemetastaseerd mammacarcinoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	geen bekend
totale behandelkosten	onbekend

Palliatief, effectiviteit		
• MONARCH 3: winst progressievrije overleving	nog niet bereikt versus 14,7 maanden HR: 0,54 (95%-BI: 0,41-0,72); $P < 2,1 \times 10^{-5}$	+
• MONARCH 2: winst progressievrije overleving	16,4 versus 9,3 maanden HR: 0,55 (95%-BI: 0,45-0,68); $P < 0,001$	+
ESMO-MCBS-gradering	onbekend	?
Bijwerkingen		
• lethaal < 5%	< 1%	+
• acuut, ernstig < 25%	< 25%	+
• chronisch beperkend	< 10%	+
Kwaliteit van leven		
• QoL-analyse	onbekend	?
Impact van behandeling		
• acceptabele behandellast		+
Level of evidence		
• MONARCH 3	fase III-studie	+
• MONARCH 2	fase III-studie	+
Medicijnkosten	onbekend	?

Tabel 1. Resultaten van MONARCH 2-studie en MONARCH 3-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

MONARCH 2

MONARCH 2 is een dubbelblind gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase III-multicenterstudie (n = 142) die werd uitgevoerd in 19 landen. Patiënten werden behandeld met fulvestrant 500 mg intramusculair eenmaal per 28 dagen (1 cyclus) met één aanvullende dosis van 500 mg 14 dagen na de initiële dosis in combinatie met abemaciclib oraal tweemaal daags 200 mg zonder onderbreking dan wel placebo. Na een amendement werd de dosering van abemaciclib verlaagd naar 150 mg tweemaal daags.

De geïncludeerde vrouwen waren minimaal 18 jaar oud en konden zowel pre- als postmenopauzaal zijn. Bij pre- of perimenopauzale vrouwen werd de behandeling gecombineerd met een GNRH-agonist. De patiënten hadden gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammapcarcinoom met meetbare ziekte of niet-meetbare ziekte met

alleen lokalisatie in het bot (volgens *RECIST 1.1*). Er was sprake van ziekteprogressie tijdens eerstelijns behandeling met endocriene therapie in de gemetastaseerde setting of tijdens of binnen 12 maanden na staken van adjuvante endocriene therapie onafhankelijk van de menopauzale status. 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, fulvestrant of everolimus was een exclusiecriteria, evenals aanwezigheid van metastasen in het centraal zenuwstelsel of sterk progressieve viscerale metastasering.

De randomisatie was 2:1 voor behandeling met fulvestrant plus abemaciclib (abemaciclib-arm) of fulvestrant plus placebo (controle-arm). Stratificatie vond plaats op basis van sensitiviteit voor eerdere endocriene therapie, →

gedefinieerd als primaire resistentie voor endocriene therapie (ziekteprogressie tijdens de eerste 6 maanden behandeling met endocriene therapie in de gemetastaseerde setting of ziekteprogressie tijdens de eerste 24 maanden met [neo]adjuvante endocriene therapie) dan wel secundaire resistentie voor endocriene therapie.

De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit/staken van behandeling door patiënt of overlijden. Dosisreductie van abemaciclib of placebo was toegestaan volgens protocol. Dosisreductie van fulvestrant was ook toegestaan. Cross-over was niet toegestaan.

Het primaire eindpunt van de studie was PFS beoordeeld door onderzoeker. Secundaire eindpunten waren objectieve responskans (complete of partiële respons), duur van respons, klinisch voordeel (complete of partiële respons plus stabiele ziekte ≥ 6 maanden), veiligheid en tolerantie. De uitkomsten van het onderzoek naar kwaliteit van leven, totale overleving en farmacokinetiek werden niet in deze publicatie beschreven.

Tumorrespons (CT of MRI) werd na screening iedere 8 weken bepaald volgens *RECIST 1.1* gedurende de eerste 12 maanden, vervolgens iedere 12 weken tot ziekteprogressie en binnen 14 dagen na klinische progressie. Een botscan werd bij screening verricht en na elke zesde cyclus. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens *CTCAE 4.0*.

Initieel werd gepland om 450 patiënten te includeren, maar na wijziging van de dosering abemaciclib van 200 naar 150 mg werd de studiepopulatie verhoogd naar 630 patiënten, zodat zeker 450 patiënten met de startdosering van 150 mg abemaciclib behandeld zouden zijn. Analyses werden verricht in de *intention to treat*-populatie (onafhankelijk van startdosering abemaciclib). Gevoeligheidsanalyses werden gepland die (1) alleen patiënten omvatten die waren geïncludeerd na de verandering van de startdosering en die (2) progressief waren op basis van een onafhankelijke, geblindeerde centrale beoordeling.

Het primaire eindpunt, door de onderzoeker beoordeelde PFS, werd geëvalueerd middels de logranktest, gestratificeerd voor lokalisatie van metastasen en resistentie voor endocriene therapie. Met de verwachting dat de mediane PFS in de controlegroep 6,5 maanden zou zijn, waren 378 events nodig om met 90 procent power een toename van de mediane PFS naar 9,25 maanden vast te stellen (HR: 0,70), met een enkelzijdige alfa van 0,025. Een interim-analyse werd gepland na ziekteprogressie van 265 van de beoogde 378 patiënten (70 procent).

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

MONARCH 3

In de periode tussen november 2014 en november 2015 werden 493 patiënten 2:1 gerandomiseerd tussen anastrozol of letrozol gecombineerd met abemaciclib (abemaciclib-groep; n = 328) en anastrozol of letrozol gecombineerd met placebo (controlegroep; n = 165).

De demografische gegevens van beide groepen waren vergelijkbaar. De mediane leeftijd was 63 jaar. In totaal 40 procent van de patiënten had primair gemetastaseerde ziekte en 47 procent van de patiënten kreeg eerder (neo)-adjuvante endocriene therapie, inclusief 27 procent van de patiënten die eerder met een aromataseremmer werden behandeld. Iets meer dan de helft van de patiënten had viscerale metastasering en 22 procent van de patiënten had alleen ossale metastasering.

Op het moment van interim-analyse bij *data cut-off* (januari 2016) werden 162 patiënten (49,4 procent) in de abemaciclib-groep en 64 patiënten (38,8 procent) in de controlegroep nog behandeld met een mediane behandelduur van respectievelijk 16 en 15 cycli. De geplande interim-analyse werd uitgevoerd na ziekteprogressie of overlijden van 194 patiënten. De mediane follow-up bedroeg op dat moment 17,8 maanden. De mediane PFS was niet bereikt in de abemaciclib-groep en bedroeg 14,7 maanden in de controlegroep (HR: 0,54 [95%-BI: 0,41-0,72]; $P = 2,1 \times 10^{-5}$), waarmee het primaire eindpunt van de studie was bereikt. Beoordeling van PFS door onafhankelijke beoordelaars resulteerde in een vergelijkbaar effect (HR: 0,51 [95%-BI: 0,36-0,72]). Deze verbetering van PFS in de abemaciclib-groep werd in alle subgroepen waargenomen, onafhankelijk van voorafgaande therapie of lokalisatie van metastasen, met uitzondering van de subgroep patiënten met goede prognostische factoren (meer dan 3 jaar geen therapie of alleen botmetastasen), waar de toevoeging van abemaciclib geen verlenging van de PFS gaf (mediaan in beide groepen nog niet bereikt). Het objectieve responspercentage was 48 procent (95%-BI: 43-54) in de abemaciclib-groep en 35 procent (95%-BI: 27-42) in de controlegroep ($P = 0,002$). Data met betrekking tot de overleving zijn nog niet matuur. In beide groepen is 10 procent van de patiënten overleden (HR: 0,97).

Als gevolg van bijwerkingen vond bij 43 procent van de patiënten in de abemaciclib-groep versus 6 procent van de

patiënten in de controlegroep dosisreductie plaats. Tijdelijk onderbreken van de behandeling vond bij respectievelijk 56 en 19 procent van de patiënten plaats en staken van de behandeling bij 20 en 3 procent van de patiënten. De meest frequente oorzaak van het staken van behandeling was ziekteprogressie bij 28 procent van de patiënten in de abemaciclib-groep en bij 52 procent van de patiënten in de controlegroep. De mediane relatieve dosisintensiteit was 86 procent voor abemaciclib en 98 procent voor placebo.

MONARCH 2

In de periode tussen augustus 2014 en december 2015 werden 669 patiënten met een gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom en progressie na eerdere endocriene therapie geïncludeerd en 2:1 gerandomiseerd tussen fulvestrant gecombineerd met abemaciclib (abemaciclib-groep; n = 446) en fulvestrant gecombineerd met placebo (controlegroep; n = 223). De demografische gegevens van beide groepen waren vergelijkbaar. De mediane leeftijd was 60 jaar.

Ruim 25 procent van de patiënten had primaire resistentie voor endocriene therapie. In totaal 38 procent van de patiënten kreeg eerdere endocriene therapie voor gemetastaseerde ziekte, 56 procent van de patiënten had viscerale metastasering en 27 procent van de patiënten had alleen ossale metastasering. Op het moment van *data cut-off* werden 170 patiënten (38,1 procent) in de abemaciclib-groep en 45 patiënten (20,2 procent) in de controlegroep nog behandeld, met een mediane behandelduur van respectievelijk 15 en 9 cycli. De analyse van het primaire eindpunt mediane PFS vastgesteld door de onderzoeker werd uitgevoerd na ziekteprogressie bij 379 patiënten.

De mediane follow-up bedroeg 19,5 maanden. De mediane PFS bedroeg 16,4 maanden in de abemaciclib-groep en 9,3 maanden in de controlegroep (HR: 0,55 [95%-BI: 0,45-0,68]; $P < 0,001$). Beoordeling van PFS door onafhankelijke beoordelaars resulteerde in een vergelijkbaar effect (HR: 0,46 [95%-BI: 0,36-0,58]; $P < 0,001$), evenals de gevoeligheidsanalyse met alleen de patiënten die waren geïncludeerd na de verlaging van de startdosering (HR: 0,59 [95%-BI: 0,46-0,75]). Deze verbetering van PFS in de abemaciclib-groep werd in alle subgroepen waargenomen. Het objectieve responspercentage was 35 procent (95%-BI: 31-40) in de abemaciclib-groep en 16 procent (95%-BI: 11-21) in de controlegroep ($P < 0,001$). Data met betrekking tot de overleving zijn nog niet matuur (19 procent overlijdens in de

abemaciclib-groep en 22 procent in de controlegroep). Als gevolg van bijwerkingen vond bij 43 procent van de patiënten in de abemaciclib-groep versus 1 procent van de patiënten in de placebogroep dosisreductie plaats, tijdelijk onderbreken in respectievelijk 52 en 12 procent en staken van de behandeling in 16 en 3 procent.

De meest frequente bijwerkingen van abemaciclib in zowel MONARCH 3 als MONARCH 2 waren diarree, neutropenie, moeheid en misselijkheid van met name graad 1-2. Neutropenie van graad 3-4 kwam voor bij 24 procent van de patiënten in de abemaciclib-groep en bij 1 procent van de patiënten in de controlegroep (gemiddeld over beide studies). Ook werd een hoger aantal infecties (met name graad 1-2) gerapporteerd in de abemaciclib-groep.

In MONARCH 3 was bij 1 patiënt in de abemaciclib-groep sprake van febriële neutropenie. Bij 5 procent van de patiënten in de abemaciclib-groep en 0,6 procent in de placebogroep was er sprake van een veneus trombo-embolisch event. Er zijn in deze studie in de abemaciclib-groep 11 overlijdens (3,4 procent) gerapporteerd, waarvan 8 ten gevolge van een *adverse event*. In de controlegroep waren er 3 overlijdens (1,9 procent), waarvan 2 ten gevolge van een *adverse event*.

In MONARCH 2 was bij 6 patiënten in de abemaciclib-groep sprake van febriële neutropenie. Bij 2 procent van de patiënten in de abemaciclib-groep en bij 0,4 procent in de placebogroep was er sprake van een veneus trombo-embolisch event. Er zijn in deze studie in de abemaciclib-groep 14 overlijdens (3,2 procent) gerapporteerd, waarvan 9 ten gevolge van een *adverse event* en 3 (0,3 procent) gerelateerd aan de studiebehandeling (2 sepsis, 1 virale pneumonie). In de controlegroep waren dit 10 overlijdens (4,5 procent), waarvan 2 ten gevolge van een *adverse event*. Bij beide studies is een analyse van de kwaliteit van leven verricht; de uitkomsten hiervan zijn nog niet bekend.

Discussie

Bij patiënten met gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom geeft eerstelijns behandeling met abemaciclib gecombineerd met anastrozol of letrozol ten opzichte van anastrozol- of letrozol-monotherapie een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS. De mediane PFS werd in de abemaciclib-groep niet bereikt en bedroeg 14,7 maanden (HR: 0,54 [95%-BI: 0,41-0,72]; $P = 2,1 \times 10^{-5}$).

Deze PFS-verlenging werd in alle subgroepen, onafhankelijk van voorafgaande therapie of aanwezigheid van viscerale metastasen, waargenomen. Het lijkt uit exploratieve subgroepanalyses dat patiënten met alleen botmetastasen of een relatief indolente ziekte met een lang behandelvrij interval goede resultaten hebben met alleen hormoontherapie. Bij deze groep patiënten is het mogelijk zinvoller om CDK4/6-remmers als hogere lijns behandeling te geven. Bij patiënten met gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom die progressief zijn na eerdere endocriene therapie voor gemetastaseerde ziekte of die ziekteprogressie hebben vlak na het beëindigen van adjuvante endocriene therapie, geeft de combinatie van fulvestrant met abemaciclib in vergelijking met fulvestrant-monotherapie een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS: 16,4 maanden in de abemaciclib-groep en 9,3 maanden in de controlegroep (HR: 0,55 [95%-BI: 0,45-0,68]; $P < 0,001$). Deze PFS-verlenging werd in alle subgroepen waargenomen. Behandeling met abemaciclib leidt tot meer bijwerkingen, waarvan diarree en myelosuppressie de belangrijkste zijn, maar deze bijwerkingen zijn hanteerbaar. Gegevens over kwaliteit van leven volgen nog. De resultaten van beide studies voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

De resultaten van de MONARCH 3-studie komen overeen met de resultaten van de orale selectieve CDK4/6-remmers ribociclib en palbociclib in de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom, terwijl de resultaten van de MONARCH 2-studie lijken overeen te komen met die van palbociclib in de tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom. De resultaten van ribociclib in deze context zijn nog niet door de commissie BOM beoordeeld. De positionering van de CDK4/6-remmers in de Nederlandse behandelsetting is nog in onderzoek.

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. Palbociclib en ribociclib zijn reeds beschikbaar in het basispakket. De verwachting is dat abemaciclib in aanmerking komt voor een sluisprocedure.

Conclusie

Bij patiënten met gemetastaseerd HR-positief, HER2-negatief mammacarcinoom geeft eerstelijns behandeling met anastrozol of letrozol in combinatie met abemaciclib een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS (HR: 0,54 [95%-BI: 0,41-0,72]; $P = 2,1 \times 10^{-5}$).

Bij patiënten die progressief zijn na eerdere endocriene therapie voor gemetastaseerde ziekte of die ziekteprogressie hebben vlak na het beëindigen van adjuvante endocriene therapie, geeft de combinatie van fulvestrant met abemaciclib een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS van ruim 7 maanden (HR: 0,55 [95%-BI: 0,45-0,68]; $P < 0,001$). Deze beide resultaten voldoen daarmee aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Diarree en myelosuppressie zijn de belangrijkste bijwerkingen van abemaciclib, maar lijken goed hanteerbaar. ←

Referenties

- 1 Nederlandse Kankerregistratie (www.cijfersoverkanker.nl). Integraal Kankercentrum Nederland.
- 2 Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2875-84.
- 3 Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(32):3638-46.
- 4 Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Ribociclib plus letrozol als eerstelijns therapie bij gemetastaseerd hormoonreceptorpositief mammacarcinoom. *Med Oncol* 2017;20(6):49-52.
- 5 Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Letrozol plus palbociclib als eerstelijns behandeling bij gemetastaseerd hormoonreceptorpositief mammacarcinoom. *Med Oncol* 2017;20(1):35-7.
- 6 Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Fulvestrant plus palbociclib als tweedelijns of hogere lijns therapie bij gemetastaseerd mammacarcinoom. *Med Oncol* 2017;20(1):29-32.