

Ribociclib bij borstkanker

dr F. Warnders, mw dr L.L. Krens

Nr 3 | 2019 (53) | Thema-artikel

Tags

ribociclib borstkanker monaleesa oncologie

Het is te verwachten dat het Ge-Bu aandacht besteedt aan nieuwe geneesmiddelen die na (recente) registratie veelvuldig gebruikt gaan worden. Aandacht voor een nieuw geneesmiddel als ribociclib lijkt dan minder logisch. Het middel wordt gebruikt bij uitgezaaide borstkanker, altijd in combinatie met een aromataseremmer of met een anti-oestrogeen. Hoewel voorgeschreven door oncologen kunnen vele andere niet-oncologische zorgverleners te maken krijgen met voors en tegens van dit soort, over het algemeen, zeer dure medicatie. De toepassing van het ook kostbare ribociclib, mits juist geïndiceerd, staat in de oncologische praktijk niet ter discussie. Ribociclib krijgt in dit artikel uiteindelijk een Ge-Bu-pilwaardering van '+/-', omdat van het middel alleen een progressievrije overleving van ca. 9 maanden is aangetoond als het gecombineerd wordt met antihormoonmiddelen. Voor een verbeterde totale overleving is nog onvoldoende bewijs. Daarnaast is beter opgezet onderzoek naar kwaliteit van leven gewenst.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Registratieonderzoeken laten van ribociclib in combinatie met hormonale therapie een ca. 9 maanden langere progressievrije overleving zien bij vrouwen met lokaal gevorderd of gemetastaseerd borstkanker in vergelijking met anti-hormoonmiddelen alleen.**
- **Er kunnen nog geen conclusies getrokken worden over het effect op de totale overleving van het toevoegen van ribociclib aan antihormoonmiddelen vanwege de te korte follow-up van de onderzoeken ernaar.**
- **Er dient in de praktijk rekening gehouden te worden met de bevinding dat in de registratieonderzoeken bij meer dan 50% van de patiënten een dosisverlaging van ribociclib nodig was vanwege bijwerkingen.**
- **Het kostbare ribociclib krijgt voor dit moment een Ge-Bu-pilwaardering van '+/-' omdat het bij behandeling van invasieve borstkanker alleen een bewezen meerwaarde heeft wat betreft een langere progressievrije overleving, maar vooralsnog niet voor totale overleving of een betere kwaliteit van leven.**

Geen alledaags Ge-Bu-onderwerp

Dit is één van de eerste keren dat in het Ge-Bu uitgebreid aandacht wordt besteed aan een (nieuw) geneesmiddel dat oncologen voorschrijven bij de behandeling van kanker. Dit artikel is geschreven omdat niet-oncologische specialisten, (ziekenhuis)apothekers, huisartsen en andere zorgverleners betrokken kunnen zijn bij de afleveringen en het directe gebruik van dit soort geneesmiddelen door de patiënt. Vragen over werkzaamheid en bijwerkingen of over het inschatten van uiteindelijke voor- of nadelen van een dergelijke therapie kunnen ook aan hen worden gesteld. Dit artikel geeft inzicht in het type onderzoek dat gedaan wordt naar dure oncologische middelen als ribociclib en het proces voorafgaand aan de toelating tot de markt.

Een oorzakelijke behandeling met volledige genezing (curatief) is bij lokaal gevorderd mammacarcinoom in sommige gevallen en bij gemetastaseerd mammacarcinoom veelal niet mogelijk. De behandeling is dan alleen palliatief (chirurgisch, radiotherapeutisch en medicamenteus), dus niet gericht op genezing maar op stabilisatie van de ziekte. Verminderen van ziektegerelateerde

symptomen, optimaliseren van de levenskwaliteit en verlengen van de overleving zijn hierbij de belangrijkste doelen.

Omdat ribociclib een nieuw geneesmiddel betreft zal het artikel afgesloten worden met een Ge-Bu-pilwaardering.

Commissie BOM

Gezien de vele nieuwe geneesmiddelen binnen de oncologie heeft de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) commissie BOM aangesteld die deze nieuwe middelen beoordeelt. Deze commissie heeft het volgende doel: 'de klinische waarde van nieuwe geregistreerde geneesmiddelen, behandelmethoden en behandelindicaties op het gebied van de medische oncologie te beoordelen'. Daarmee beoogt deze commissie tot een betere landelijke afstemming te komen binnen de beroepsgroep aangaande het toepassen van nieuwe en vaak kostbare geneesmiddelen in de oncologische praktijk.

PASKWIL criteria

De door de commissie BOM meegenomen overwegingen bij de beoordeling van de waarde van een nieuw geneesmiddel worden opgesomd in de PASKWIL criteria. Bij deze criteria worden de effectiviteit op de totale en de progressievrije overleving, de omvang van de effectiviteit volgens de Magnitude of Clinical Benefit Scale van de European Society of Medical Oncology (ESMO-MCBS), de hoeveelheid bijwerkingen, de kwaliteit van leven, de behandellast en de kosten bij de beoordeling meegenomen (meer informatie: www.nvmo.org/wp-content/uploads/2016/12/PASKWIL-criteria-2016.pdf).

Positief behandeladvies ribociclib, vooruitlopend op later geleverd bewijs

Het verschil in mediane progressievrije overleving (primaire uitkomstmaat voor bewijs van werkzaamheid) was niet te berekenen bij de eerste registratiestudie van ribociclib (MONALEESA-2). De commissie BOM gaf op basis van de PASKWIL-criteria wel alvast een positief behandeladvies voor borstkankerpatiënten met ER-positieve/HER2-negatieve tumoren. Bij de tweede interim-analyse van de MONALEESA-2-studie werd later het bewijs van een langere mediane progressievrije overleving wel geleverd (zie hoofdstuk).

Borstkanker medicamenteus behandelen

Aangrijpingspunten geneesmiddelen

Binnen de medicamenteuze behandeling van mammacarcinoom wordt voor de verschillende tumorsoorten een onderverdeling gemaakt op basis van aangrijpingspunten van de verschillende geneesmiddelen:¹

1. *Hormoonreceptorpositieve* borsttumoren met oestrogeenreceptoren (ER) en/of progesteronreceptoren (PR)
2. *HER2-positieve* tumoren (HER2 = humane epidermale-groefactorreceptor 2)
3. *Triple negatieve* tumoren die ER-, PR- en HER2-negatief zijn.

Bij 65% van de patiënten met een mammacarcinoom is er sprake van een ER-positieve/HER2-negatieve tumor. Dit is het type tumor waar het in dit artikel overgaat.

Ribociclib, een nieuw duur middel voor borstkanker

Ribociclib is recent in Nederland geregistreerd voor de behandeling van vrouwen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker (ER-positief/HER2-negatief) in combinatie met een oestrogeenproductie verminderende aromataseremmer (b.v. letrozol) of het anti-oestrogeen fulvestrant.² Discussies over de hoge kosten van dure oncologische middelen als ribociclib zijn gebaat bij een goede beschouwing over de werkzaamheid, bijwerkingen, kwaliteit van leven en overleving. Daaraan probeert dit artikel ook een bijdrage te leveren. Palbociclib en abemaciclib, uit dezelfde geneesmiddelengroep als ribociclib, worden buiten beschouwing gelaten.

Begrippenlijst

Adjuvante behandeling: de behandeling na chirurgie of bestraling van de primaire tumor, om de groei van eventueel achtergebleven tumorcellen of micro-metastasen te remmen.

Chemotherapie: chemotherapie is behandeling met cytostatica, hierdoor worden tumorcellen geremd of gedood.

Eerstelijnsbehandeling: de behandeling die binnen de integrale behandeling als eerste stap wordt ingezet.

Endocriene therapie: endocriene therapie wordt ook wel anti-hormonale therapie genoemd. Hierbij worden geneesmiddelen gebruikt die de aanmaak van bepaalde hormonen remmen of hun invloed verminderen. Endocriene therapie heeft alleen effect bij een hormoongevoelige tumor.

Neo-adjuvante behandeling

: de behandeling voorafgaand aan bestraling of chirurgie van een primaire tumor. Doel van de therapie is de tumor kleiner te maken, zodat minder weefsel hoeft te worden bestraald of weggenomen. Een tweede doel is om bij het individu de respons van de tumor op een behandeling in te kunnen schatten.

Palliatieve behandeling: behandeling om metastasen te laten slinken en verdere groei en verspreiding te remmen. Doel is om symptomen te verminderen en de kwaliteit van leven te verhogen.

RECIST - criteria: door een onafhankelijke commissie opgestelde beoordelingscriteria voor vaste tumoren bedoeld om een zo objectief en gestandaardiseerd mogelijke beoordeling van de respons op een behandeling te bewerkstelligen. ³

Tweede- en verderelijnsbehandeling: behandeling die (binnen de integrale behandeling) wordt toegepast wanneer de eerstelijnsbehandeling (primaire behandeling) en eventueel de tweedelijnsbehandeling (daaropvolgende behandeling) niet of niet langer effectief zijn.

Viscerale metastasen: uitzaaiingen in de viscerale organen zoals lever en longen.

Endocriene behandeling borstkanker

Naast eventuele chirurgie worden ER-positieve/HER2-negatieve tumoren ook systemisch behandeld. De eerstelijnsbehandeling (in de oncologie de eerste stap in de integrale behandeling van de desbetreffende kanker) is endocrien, ook wel anti-hormonale therapie genoemd. Hierbij worden geneesmiddelen gebruikt die de aanmaak van bepaalde hormonen remmen, of hun invloed verminderen. Chemotherapie wordt bij voorkeur bewaard voor een later stadium van de ziekte, wanneer er resistentie blijkt tegen endocriene therapie. Echter bij snelle progressie en bij ernstige en uitgebreide viscerale metastasen heeft chemotherapie de voorkeur als eerstelijnsbehandeling boven endocriene therapie.⁴ Het doel van eerstelijns endocriene therapie is het tegengaan van de pro-oncogene effecten van het lichaamseigen oestrogeen door remming van de productie en/of het antagoniseren van de oncogene effecten. Oestrogenen kunnen hormoongevoelige borstkankercellen namelijk aanzetten tot celdeling en -groei. Hiertegen bestaan verschillende geneesmiddelen: steroïdale en niet-steroïdale aromataseremmers en anti-oestrogenen. Al deze middelen kunnen worden gecombineerd met oncolytics die tumorcelgroei aanvullend kunnen remmen, waaronder het in dit artikel te bespreken ribociclib.

Bij de behandeling van premenopauzale patiënten met een nog relatief hoge oestrogeenproductie worden, naast endocriene middelen en/of oncolytics, geneesmiddelen toegevoegd om de ovariële oestrogeenproductie te onderdrukken of vindt ovariëctomie plaats. Hierdoor dalen de oestrogeen- en progesteronspiegels tot postmenopauzale waarden.

Eerstelijnsbehandeling borstkanker

De optimale volgorde voor het inzetten van de verschillende endocriene geneesmiddelen hangt af van de leeftijd, menopauzale status en de endocriene voorbehandeling van de patiënt. De eerstelijnsmiddelen die ingezet kunnen worden zijn: aromataseremmers en anti-oestrogenen. De aromataseremmers zijn in te delen in de steroïdale aromataseremmers (letrozol en anastrozol) en de niet-steroïdale aromataseremmers (exemestaan). Als er resistentie is ontwikkeld tegen één van beide groepen kan als eerste een aromataseremmer uit de andere groep worden geprobeerd.

De aromataseremmers (anastrozol, exemestaan en letrozol) blokkeren de productie van oestrogenen bij postmenopauzale vrouwen door remming van het enzym aromatase. Dit enzym stimuleert de aanmaak van oestrogenen uit het androgeen hormoon androsteendion. Dit gebeurt in perifere weefsels zoals vetweefsel, spieren en de lever en in borsttumoren. Mogelijk zijn daarnaast ook andere werkingsmechanismen van aromataseremmers effectief in het bestrijden van borstkanker, zoals de inductie van de apoptose, onderdrukking van de expressie van oncogenen en groeifactoren, en beïnvloeding van de celcyclus. Voor de menopauze wordt het oestrogeen estradiol grotendeels geproduceerd door de ovaria. Voor de menopauze is het gebruik van alleen aromataseremmers daarom onvoldoende effectief gebleken om de oestrogeenspiegels te reduceren naar het postmenopauzale niveau.

De anti-oestrogenen (tamoxifen en fulvestrant) binden zich competitief aan de oestrogeenreceptoren in hormoongevoelige borsttumoren en hebben een antagonistische werking. Tamoxifen is echter ook een partiële agonist en heeft daardoor nog enige stimulerende werking op de oestrogeenreceptoren. De remmende werking op tumorgroei wordt, naast het anti-oestrogene effect, mogelijk ook veroorzaakt door andere mechanismen.

De gebruikelijke duur van een, in opzet curatieve, behandeling met aromataseremmers of anti-oestrogenen is 5 jaar. Als palliatieve behandeling worden deze middelen gebruikt zolang de tumor op de behandeling reageert en de patiënt deze verdraagt.

Tweede- en verderelijnsbehandeling borstkanker

Na het falen van deze eerstelijnsbehandeling kan als tweedelijnskeuze één van de nog niet gebruikte eerstelijnsmiddelen worden gekozen. Daarnaast kan de aromataseremmer exemestaan in combinatie met everolimus worden toegepast. Everolimus remt het mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) eiwit. Indien borstkanker ongevoelig wordt voor hormoontherapie kan het zijn dat dit mTOR eiwit, dat zelf tumorgroei kan stimuleren, overactief wordt. Het gebruik van everolimus bij hormoonresistente borstkanker kan de tumorcellen weer gevoelig maken voor aromataseremming en daardoor resulteren in het verder uitstellen van ziekteprogressie.⁵

Ribociclib bij resistentie tegen endocriene therapie

Het probleem bij de behandeling van ER-positieve/HER2-negatieve mammacarcinomen met aromataseremmers en anti-oestrogenen is de hoge mate van resistentie die uiteindelijk optreedt. Ribociclib, een zogenoemde CDK4/6-remmer (zie kader), kan een resistente tumor weer gevoeliger maken voor aromataseremmers en anti-oestrogenen. Hierdoor blijft een behandeling met aromataseremmers en anti-oestrogenen langer effectief.

Mechanisme resistentieontwikkeling tegen endocriene geneesmiddelen bij borstkanker

Aromataseremmers en anti-oestrogenen verminderen de activatie van specifieke oestrogenreceptoren en remmen zo de oestrogeneffecten die de borstkankerceldeling stimuleren. Resistentie tegen deze middelen kan ontstaan door een verhoogde activiteit van de enzymen CDK4 en CDK6 (cycline afhankelijke kinasen 4 en 6). De snelheid waarmee dit gebeurt varieert en blijft in enkele gevallen geheel uit. De enzymen CDK4 en CDK6 vormen een complex met cycline-D, dat normaliter zorgt voor activering van het retinablastoma-eiwit, dat op zijn beurt celdelingen stimuleert. 6-7 Ribociclib remt de verhoogde CDK4/6-activiteit en daarmee de cycline-D-complexvorming en uiteindelijk de kankerceldeling.

Uitkomstmaten oncologie

Binnen de oncologie worden verschillende uitkomstmaten toegepast. Wanneer genezing het doel is worden andere uitkomstmaten toegepast dan in de palliatieve setting. Het doel van een effectieve curatieve behandeling is overleving en de kwaliteit van leven. In de palliatieve setting zijn de kwaliteit van leven en de verlenging van de overleving de belangrijkste maten.

Voor de in de oncologie veel gebruikte eindpunten geldt een zekere hiërarchische volgorde:

- 1 **Progressievrije overleving**: de mediane tijd tot progressie van de ziekte
- 2 **Totale overleving** (overall survival): de mediane tijd tot overlijden
- 3 **Totale responspercentage** (response rate): het aantal patiënten dat reageert op een behandeling. In het onderzoeksprotocol van de survivalanalyse wordt vastgelegd hoe dit wordt gedefinieerd: als er een gedeeltelijke respons is of een complete remissie van de ziekte.

Overleving is soms lastig te beoordelen omdat met name in latere stadia verschillende behandelingen naast elkaar worden ingezet, of er gekozen kan worden voor een andere behandeling. Daarnaast duurt het soms lang voordat het eindpunt 'totale overleving' wordt bereikt. Daarom wordt soms voor het surrogaateindpunt progressievrije overleving gekozen. In de MONALEESA-studies is dit ook het geval. Het middel werd al geregistreerd voordat de resultaten met betrekking tot de totale overleving bekend waren. 8

Vaak wordt er ook nog een hazard ratio met betrouwbaarheidsintervallen gepresenteerd om een goed beeld te kunnen geven van de winst en om voor eventuele confounders te kunnen corrigeren. In de oncologie wordt vaak een hazard ratio van $\approx 0,7$, dus een relatieve winst van $\approx 30\%$, als klinisch relevant geaccepteerd.

In de palliatieve setting is de gezondheid gerelateerde **Quality of Life** (QoL) een belangrijke uitkomstmaat. In studies wordt deze maat niet altijd meegenomen. Vaak wordt er wel geprobeerd een afweging te maken van het te verwachten effect van de behandeling en de impact, zoals opname en te verwachten toxiciteit. Er kan echter een behoorlijk verschil zitten tussen wat patiënten of artsen rapporteren met betrekking tot het aantal bijwerkingen en de ernst daarvan. 1 Hierdoor is verder onderzoek nodig naar een methode om de gezondheid gerelateerde QoL goed te kunnen vastleggen. 1

Registratieonderzoeken

Ribociclib-letrozol bij postmenopauzale vrouwen

In een gerandomiseerde dubbel geblindeerd onderzoek is de effectiviteit en veiligheid van ribociclib, toegevoegd aan de aromataseremmer letrozol, vergeleken met placebo plus letrozol, bij postmenopauzale patiënten met gemetastaseerde ER-positieve/HER2-negatieve borstkanker. 8 De patiënten zijn behandeld in vier wekelijkse cycli tot het moment dat de kanker weer verder is gaan groeien (tot progressie van de ziekte). De eerste 21 dagen werd de combinatie gegeven en in de stopweek daarna alleen letrozol. Patiënten werden geïnccludeerd indien zij nog niet eerder systemisch behandeld waren. De primaire uitkomstmaat was de mediane progressievrije overleving in maanden, en werd eveneens uitgedrukt in een hazard ratio. De secundaire uitkomstmaten waren de totale overleving, het totale responspercentage (response rate) en veiligheid. Respons werd vastgesteld op basis van de RECIST-criteria (zie kader).

Onderzoeksnaam: MONALEESA-2

Soort onderzoek: gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek, uitgevoerd in verschillende onderzoekscentra

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door Novartis Pharmaceuticals (producent ribociclib)

Belangenverstrengeling: 24 van de 37 auteurs

Insluitingscriteria: postmenopauzale vrouwen met lokaal bewezen ER-positieve/HER2-negatieve gemetastaseerde borstkanker of een recidief die nog niet eerder daarvoor met systemische therapie zijn behandeld

Belangrijke uitsluitingscriteria: eerdere oncologische behandeling met CDK4/6-remmers, systemische chemotherapie, endocriene therapie, eerdere behandeling met niet-steroidale aromataseremmers, ziektevrije periode <12 maanden voorafgaand aan de studie, inflammatoire borstkanker, metastasen in het centrale zenuwstelsel, cardiale voorgeschiedenis (incl. QTc-interval verlenging), maagdarmkanaal problemen die kunnen leiden tot een veranderde biologische beschikbaarheid van geneesmiddelen en het gebruik van QTc-interval-verlengende medicatie

Primaire uitkomstmaat: mediane progressievrije overleving in maanden, bepaald volgens de RECIST-criteria

Powerberekening: 302 patiënten moesten ziekteprogressie laten zien of moesten overlijden om een hazard ratio van 0,67 te kunnen aantonen met een power van 93,5% en een α van 0,05. Een interimanalyse was vooraf gepland indien 211 van de 302 patiënten waren overleden danwel ziekteprogressie lieten zien. Superioriteit zou dan aangetoond kunnen worden bij een hazard ratio \leq 0,56 met $p < 1,29 \times 10^{-5}$

Onderzoeksduur: 24 maanden

Randomisatie: 1:1 randomisatie tussen ribociclib (600 mg/dag) en placebo gecombineerd met de aromataseremmer letrozol (2,5 mg/dag). De combinatie van letrozol met ribociclib/placebo werd 3 weken gegeven, waarna 1 week alleen letrozol werd gegeven (stopweek). Er vond stratificatie plaats op de aan- en afwezigheid van lever- en/of longmetastasen

Analyse van de resultaten: intention-to-treat

Aantal patiënten: in totaal 668, 334 in de ribociclib plus letrozol groep en 334 in de placebo plus letrozol groep

Patiëntkenmerken: de gemiddelde leeftijd was 62 jaar. Bij 34% van de patiënten werd de ziekte nieuw gediagnosticeerd in een vergevorderde dan wel gemetastaseerde fase. 397 patiënten (59,4%) kenden een progressievrije periode van meer dan 24 maanden

Trialregistratienummer: NCT01958021

Er werd een (geplande) interimanalyse uitgevoerd nadat 211 patiënten ziekteprogressie lieten zien of waren overleden. In de ribociclib/letrozol-groep kon de mediane progressievrije overleving nog niet worden bepaald vanwege een te laag aantal gevallen van ziekteprogressie of overlijden (95% BI=19,3 maanden - niet te bepalen). In de placebo/letrozol-groep waren de aantallen al wel voldoende en werd een mediane progressievrije overleving van 14,7 maanden gevonden (13,0 - 16,5). De bijbehorende hazard ratio was 0,56 (0,43 - 0,72). Als gevolg van bijwerkingen werd bij 53,9% van de patiënten de dosering in de ribociclib/letrozol-groep verlaagd versus 7,0% in de placebo/letrozol-groep. Het totale responspercentage in de ribociclib/letrozol-groep was 40,7% en in de placebo/letrozol-groep 27,5%. Tot het moment van de eerste interimanalyse waren er te weinig patiënten overleden om iets te kunnen concluderen over het effect op de totale overleving van het toevoegen van ribociclib aan letrozol.

Ribociclib-letrozol bij postmenopauzale vrouwen (1e update registratieonderzoek)

Recentelijk zijn in een update nieuwe gegevens gepubliceerd van de MONALEESA-2 studie (tweede interimanalyse)⁹ De mediane duur van de follow-up in de studie was op dat moment 26,4 maanden, waardoor een mediane progressievrije overleving in de ribociclib/letrozol-groep berekend kon worden (25,3 maanden, 95% BI=23,0-30,3). Deze progressievrije overleving was nu significant langer dan de 16,0 maanden in de placebo/letrozol-groep (13,4-18,2). De hazard ratio was vergelijkbaar met die in de eerste interimanalyse (0,57 [0,46-0,70]). Ook in deze tweede interimanalyse zijn er te weinig patiënten overleden om een effect te kunnen bepalen op de totale overleving. Als gevolg van bijwerkingen is er bij 57,5% van de patiënten gekozen om de dosering in de ribociclib/letrozol-groep te verlagen versus 7,9% in de placebo/letrozol-groep. De gevonden bijwerkingen waren in beide interimanalyses vergelijkbaar. Na eerdere aanwijzingen in de eerste interimanalyse werd ook in deze update een verlenging van het QTc-interval (>60 ms) gezien bij 10 patiënten (\pm 3%) in de ribociclib/letrozol groep.

Ribociclib met hormonale behandeling bij premenopauzale vrouwen

Ribociclib was in Nederland aanvankelijk alleen geregistreerd voor postmenopauzale vrouwen, in combinatie met een aromataseremmer. Het toevoegen van ribociclib aan endocriene therapie heeft echter mogelijk ook meerwaarde bij premenopauzale patiënten. Inmiddels is de indicatie van ribociclib uitgebreid met de toepassing voor deze vrouwen, in combinatie met hormonale behandeling (tamoxifen of een aromataseremmer). De hiervoor uitgevoerde registratiestudie MONALEESA-7 wordt kort besproken.¹⁰

Onderzoeksnaam: MONALEESA-7

Soort onderzoek

: gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, onderzoek, uitgevoerd in verschillende onderzoekscentra

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door Novartis Pharmaceuticals (producent ribociclib)

Belangenverstrengeling: 16 van de 26 auteurs

Insluitingscriteria: premenopauzale vrouwen gediagnostiseerd met ER-positief/HER2-negatief mammacarcinoom. Eerdere behandeling met endocriene therapie of chemotherapie in de adjuvante of neo-adjuvante setting was toegestaan, evenals maximaal een behandeling met chemotherapie bij metastasen

Belangrijke uitsluitingscriteria: behandeling met CDK4/6 remmers

Primaire uitkomstmaat: mediane progressievrije overleving in maanden, bepaald volgens de RECIST-criteria

Powerberekening: 329 patiënten moesten ziekteprogressie laten zien of moesten overlijden om een hazard ratio van 0,67 te kunnen krijgen met een power van 95% en een eenzijdige α van 0,025

Onderzoeksduur: de mediane follow-up in deze studies was 19,2 maanden

Randomisatie: 1:1 randomisatie tussen ribociclib (600 mg/dag) of placebo, beiden gecombineerd met tamoxifen (20 mg/dag) of een aromataseremmer (letrozol (2,5 mg/dag) of anastrozol (1 mg/dag)). Deze therapie werd altijd gecombineerd met gosereline 3,6 mg elke 28 dagen

Analyse van de resultaten: intention-to-treat

Aantal patiënten: 672 patiënten

Patiëntkenmerken: 268 patiënten (40%) hadden eerder endocriene therapie gehad in de adjuvante of neo-adjuvante setting. Bij 381 (57%) was er sprake van viscerale ziekte en 159 patiënten (24%) hadden alleen botmetastasen

Trialregistratienummer: NCT02278120

De onderzoekers vonden voor de ribociclib-/hormoontherapie een mediane progressievrije overleving van respectievelijk 23,8 maanden (95% BI=19,2 - niet gehaald) en 13,0 maanden (11,0 - 16,4) voor de placebo-/hormoontherapie met een bijbehorende hazard ratio van 0,55 (0,44 - 0,69).

Ribociclib-fulvestrant bij postmenopauzale vrouwen en mannen

De effectiviteit van ribociclib recentelijk ook onderzocht als toevoeging aan het anti-oestrogeen fulvestrant in de MONALEESA-3 studie.¹¹

Onderzoeksnaam: MONALEESA-3

Soort onderzoek: gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, onderzoek, uitgevoerd in verschillende onderzoekscentra

Financiering: het onderzoek werd gesponsord door Novartis Pharmaceuticals (producent ribociclib)

Belangenverstrengeling: 18 van de 21 auteurs

Primaire uitkomstmaat: mediane progressievrije overleving in maanden, bepaald volgens de RECIST-criteria

Insluitingscriteria: postmenopauzale vrouwen en mannen met ER-positief/HER2-negatief mammacarcinoom, die voorafgaand aan inclusie 12 maanden geen endocriene therapie kregen. Er vond stratificatie plaats op de aan- en afwezigheid van lever en/of long metastasen en het wel of niet hebben gehad van endocriene therapie

Belangrijke uitsluitingscriteria: chemotherapie vanwege lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte, behandeling met fulvestrant of een CDK4/6 remmer, inflammatoire borstkanker of symptomatische viscerale ziekte. Daarnaast werden patiënten met hartritme stoornissen, hartziekten en een verlengd QTC (>450 ms) uitgesloten

Powerberekening: 364 patiënten moesten ziekteprogressie laten zien om een hazard ratio van 0,67 te kunnen krijgen met een power van 95% en een eenzijdige α van 0,025

Onderzoeksduur: de mediane follow-up was 20,4 maanden

Randomisatie: 2:1 randomisatie tussen ribociclib (600 mg/dag) gedurende 21 dagen met fulvestrant (500 mg op dag 1 en 15) en een stopweek elke 28 dagen, of placebo plus fulvestrant

Analyse van de resultaten: intention-to-treat

Aantal patiënten: 484 patiënten

Patiëntkenmerken: 354 patiënten hadden geen eerdere behandeling ontvangen voor hun vergevorderde ziekte en 372 patiënten kregen eerder endocriene therapie. Er werden uiteindelijk geen mannen ingesloten in dit onderzoek (zie insluitingscriteria)

Trialregistratienummer: NCT02422615

De mediane progressievrije overleving voor de ribociclib/fulvestrant-groep was 20,5 maanden (95% BI=18,5 - 23,5) en 12,8 maanden (10,9 - 16,3) voor de placebo/fulvestrant-groep. De bijbehorende hazard ratio was 0,59 (0,48 - 0,73).

Bijwerkingen ribociclib

De volgens de productinformatie gegeven bijwerkingen zijn die waarvan de frequentie voor ribociclib plus letrozol hoger is dan de frequentie voor alleen letrozol. De meest voorkomende bijwerkingen zijn: infecties, neutropenie, leukopenie, hoofdpijn, hoest, misselijkheid, vermoeidheid, diarree, braken, obstipatie, alopecia en huiduitslag.¹² Deze bijwerkingen komen voor bij 20% van de patiënten. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn: infecties, neutropenie, leukopenie, anemie, afwijkende

leverenzymen, lymfopenie, hypofosfatemie en braken. Deze bijwerkingen komen voor bij 2% van de patiënten.¹²

Verder is het opvallend dat ribociclib het QTc-interval met meer dan 60 ms zou kunnen verlengen. De auteurs van de MONALEESA-2 studie adviseerden dan ook om ribociclib niet te gebruiken samen met andere QTc-interval verlengende medicatie. Daarnaast wordt geadviseerd om een ECG af te nemen voor de start van de behandeling, op dag 14 van de eerste cyclus en tijdens het begin van de tweede cyclus. Ook wordt geadviseerd om de elektrolyten te controleren voor de start van de behandeling en tijdens het begin van de eerste zes cycli. In de registratietekst van ribociclib wordt geadviseerd voorafgaand aan het starten met ribociclib een ECG te maken en het QTc-interval te berekenen.

Volgens deze tekst kan een eerste cyclus alleen gestart worden bij een QTc-interval <450 ms. Daarnaast wordt aangegeven dat het belangrijk is om de serumelektrolyten voorafgaand en gedurende de behandeling te controleren.

Vergoeding ribociclib

Ribociclib wordt vanaf 1 mei 2018 vergoed uit het basispakket, als eerstelijnsbehandeling en volgens de voorwaarden waaronder het geregistreerd is (incl. de nieuw geregistreerde toepassingen). Als voldoende effectiviteit is aangetoond, volgt mogelijk vergoeding van de toepassing als vervolgbehandeling. Vanwege de initieel hoge prijs heeft Minister Bruins (Medische Zorg en Sport) met de fabrikant onderhandeld. Met de leverancier is een afspraak gemaakt over een korting onder voorwaarde van geheimhouding. Deze vergoeding geldt tot en met 2020, waarna die opnieuw moet worden beoordeeld. Blijkt dat de kosten voor ribociclib hoger uitvallen dan vooraf berekend dan zal de korting die de fabrikant op de prijs geeft toenemen. De prijsonderhandeling werd begonnen op advies van het Zorginstituut Nederland. Zij berekende dat zonder prijsonderhandelingen de totale kosten voor toepassing van ribociclib zouden kunnen oplopen tot 66 miljoen euro per jaar.¹³

Ribociclib is na palbociclib de tweede CDK4/6 remmer die wordt vergoed vanuit het basispakket. Op dit moment is de inkoopprijs van een standaard dosering ribociclib (600 mg per dag) voor 1 cyclus van 28 dagen €2390¹⁴

Beschouwing

Met ribociclib 9 maanden langer progressievrij

Een oorzakelijke behandeling met volledige genezing (curatief) is bij lokaal gevorderd mammacarcinoom in sommige gevallen en bij gemetastaseerd mammacarcinoom in de meeste gevallen niet mogelijk. Endocriene therapie is dan een belangrijke behandeloptie om een zo lang mogelijk ziekteprogressievrije overleving te bereiken. De besproken MONALEESA-2 studie is goed opgezet gezien het gerandomiseerde, placebogecontroleerde en het dubbel geblindeerde karakter, een gebruikelijke opzet binnen de oncologie. Het onderzoek laat zien dat bij postmenopauzale vrouwen met lokaal gevorderd of gemetastaseerd ER-positieve/HER2-negatieve borstkanker, het toevoegen van ribociclib aan een eerstelijnsbehandeling met letrozol een statistisch significant effect geeft. De mediane verlenging van de progressievrije overleving nam toe van ca. 16 naar 25 maanden. Ook de resultaten van het onderzoek (MONALEESA-7 en MONALEESA-3) naar de uitbreiding van de registratie voor premenopauzale vrouwen laat een vergelijkbare statistisch significante verlenging van de progressievrije overleving zien.

Ribociclib (nog) geen bewijs langere overleving

Over het effect op de totale overleving kan nog geen uitspraak worden gedaan. Voor het bepalen hiervan is een langere follow-up noodzakelijk dan tot nu toe in de onderzoeken is gehaald. Omdat het MONALEESA-2-onderzoek nog doorloopt zal met de al geplande derde en vierde analyse waarschijnlijk meer informatie over de totale overleving beschikbaar komen. Deze vervolganalyses zijn gepland wanneer respectievelijk 300 en 400 patiënten zijn overleden. Mogelijk zijn dan voldoende eindpunten verkregen om een eventuele superioriteit van ribociclib/letrozol ten opzichte van alleen letrozol vast te kunnen stellen op basis van de totale overleving.

Ribociclib (nog) geen bewijs voor betere kwaliteit van leven

Het effect van ribociclib op de kwaliteit van leven werd in een aparte publicatie toegelicht. Het toevoegen van ribociclib aan letrozol bleek in vergelijking met ribociclib met placebo noch een significant positief noch een significant negatief effect te hebben op de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven.¹⁵ Hierbij moet rekening gehouden worden met het feit dat kwaliteit van leven geen primaire uitkomstmaat was van de MONALEESA-2 studie en de studie daar ook niet voor ontworpen of gepowered was. Alleen onderzoek met voldoende power om een verschil in kwaliteit van leven aan te kunnen tonen kan hier meer duidelijkheid geven. Opvallend was wel dat in de MONALEESA-2 studie bij meer dan 50% van de patiënten een dosisverlaging van ribociclib nodig was in verband met de bijwerkingen.

QT-verlenging ribociclib (nog) niet bewaakt

In het MONALEESA-2-onderzoek werd een verlenging van het QTc-interval (>60 ms) gezien bij ongeveer 3% van de patiënten in de ribociclib plus letrozol groep. Recent heeft de werkgroep interacties van de KNMP het QTc-verlengende effect van ribociclib beoordeeld. Ribociclib staat op de Arizona list 'Possible risk of torsade de pointes (TdP)', maar (nog) niet op de lijst 'Known risk of TdP', omdat er nog geen gevallen van TdP zijn gemeld (www.crediblemeds.org). Vandaar dat ribociclib op dit moment niet aan de 'QTc-interactie' is gekoppeld en een dergelijke interactie vooralsnog als niet-relevant wordt beschouwd door de KNMP. Dit betekent dat de zorginformatiesystemen deze interactie niet bewaken.

Ge-Bu-pilwaardering ribociclib

Ribociclib krijgt vooralsnog een Ge-Bu-pilwaardering van '+/-' . Op dit moment valt uit de onderzoeken namelijk wel te concluderen dat een behandeling met ribociclib zorgt voor een langere progressievrije overleving. Er is echter nog geen bewijs voor verbetering van de totale overleving. Ook ontbreekt er nog adequaat onderzoek naar de kwaliteit van leven.



Literatuurreferenties

1. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634-57.
2. European Medicines Agency. Productinformatie Kisquali 2017 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=ribociclib]
3. Schwartz LH, Litiere S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer.* 2016;62:132-7.
4. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017;28(1):16-33.
5. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520-9.
6. Dickson MA. Molecular pathways: CDK4 inhibitors for cancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2014;20(13):3379-83.
7. Rocca A, Farolfi A, Bravaccini S, Schirone A, Amadori D. Palbociclib (PD 0332991) : targeting the cell cycle machinery in breast cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(3):407-20.
8. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-48.
9. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-

- 2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1541-7.
10. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, 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.
 11. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465-72.
 12. College ter Beoordeling Geneesmiddelen. Kisqali 200 mg filmomhulde tabletten [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_nl.pdf]
 13. Zorginstituut Nederland. Ribociclib (versie 2, 12 juni 2018) 2018 [Available from: <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/ribociclib-oncologie-en-hematologie-borstkanker/versie2>]
 14. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. Kennisbank 2018 [Available from: <https://www.knmp.nl/producten/knmp-kennisbank>]
 15. Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, Campone M, Alba E, Chandiwana D, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170(3):535-45.