

Palbociklib (Ibrance) **vid behandling av ER+/HER2- avancerad eller metastaserad bröstcancer**

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2015-12-14

Datum för leverans: 2016-03-03

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Palbociklib (Ibrance) från Pfizer är en selektiv hämmare av cyklinberoende kinas 4 och 6 (CDK4 och CDK6) som kontrollerar progression från steg G1 till steg S i cellcykeln. Okontrollerad progression mellan G1 och S har noterats hos ett flertal humana cancerformer.

Trolig indikation för palbociklib är östrogenreceptorpositiv, "human epidermal growth factor 2"-receptornegativ (ER+/HER2-) lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer i kombination med endokrin terapi (letrozol eller fulvestrant) [1]. Palbociklib administreras som kapslar 125 mg en gång dagligen i 21 dagar, följt av 7 dagars behandlingsuppehåll, vilket ger 28-dagarscykler. Neutropeni är en känd biverkning som, beroende på svårighetsgrad, kan föranleda dossänkning.

Förväntat godkännande

Palbociklib är redan godkänt för behandling av bröstcancer i USA, Chile, Macau och Albanien under varunamnet Ibrance. Ansökan om registrering lämnades in till EMA i augusti 2015, vilket innebär att läkemedlet kan bli godkänt under våren 2016.

Kliniskt behov och patientpopulation

Bröstcancer är den vanligaste (cirka 30 procent) cancerformen hos kvinnor och varje år insjuknar cirka 8 500 personer i Sverige, en siffra som har varit stigande sedan 60-talet [2]. Dödligheten i bröstcancer sjunker dock och 10-årsöverlevnaden ligger nu på cirka 80 procent beroende på cancerstadium vid diagnos [2]. År 2013 utgjorde den hormonkänsliga, HER2-negativa cancerformen lite drygt 80 procent av alla nya fall [3], och patienter med denna cancerform skulle därför teoretiskt kunna vara aktuella för palbociklibbehandling.

Förskrivarkategori

Specialistläkare, företrädesvis inom onkologi.

Rekommenderad behandling idag

Behandlingen av bröstcancer varierar beroende på vilket stadium sjukdomen är vid upptäckt samt om tumören uttrycker receptorer som kan vara känsliga för olika behandlingar. För ER+/HER2-bröstcancer i stadium 3/4 består den neoadjuvanta cytostatikabehandlingen idag oftast av sex kurer à 3 veckor med kombinationer innehållande antracykliner (epirubicin, doxorubicin) och taxaner (docetaxel, paklitaxel). Patienter med ER+ tumör bör dessutom få behandling med anastrozol, letrozol (utvärderat på postmenopausala kvinnor) eller tamoxifen [2].

Vid första återfallet av verifierat endokrint känslig bröstcancer hos postmenopausala kvinnor är förstalinjesbehandling i allmänhet en aromatashämmare (anastrozol, letrozol och exemestan). För patienter som har nytta av endokrin behandling kan flera linjers behandling prövas: tamoxifen, aromatashämmare, fulvestrant och gestagener (megestrolacetat och medroxiiprogesteron) [2].

Klinisk effekt

Fas II

PALOMA-1-studien undersökte effekt och säkerhet av palbociklib i kombination med letrozol i jämförelse med enbart letrozol på 165 patienter med avancerad bröstcancer [4] (**Tabell 1**). Studien hade två kohorter: kohort 1 med ER+/HER2- bröstcancer, och kohort 2 där cancer dessutom var p16-negativ och/eller uttryckte cyklin D1 (CCND1). Studien var icke-blindad, och båda kohorterna randomiserades till antingen letrozol eller letrozol + palbociklib i 28-dagarscykler (125 mg dagligen i 21 dagar följt av 7 dagars behandlingsuppehåll). Till följd av till synes goda resultat i kohort 1 gjordes en oplanerad interimanalys som visade progressionsfri överlevnad (PFS) på 26,1 månader (95% KI 11,2–kan inte beräknas) i palbociklibgruppen jämfört med 5,7 månader (95% KI 2,6–10,5) i kontrollgruppen. Man avbröt studien i förtid och gjorde en utfallsanalys på den totala studiepopulationen (kohort 1 och 2 tillsammans). Denna visade PFS på 20,2 månader (95% KI 13,8–27,5) för palbociklib och 10,2 månader (95% KI 5,7–12,6) för kontrollgruppen (**Tabell 1**). Totalöverlevnaden skiljde sig dock inte signifikant åt mellan grupperna eftersom en stor del av patienterna ännu levde när analysen gjordes [4].

I en mindre omfattande fas II-studie på 37 patienter med metastaserad bröstcancer undersöktes tumörrespons, tolerabilitet, PFS och vissa genetiska markörer [5]. Alla patienter fick palbociklib i monoterapi i 28-dagarscykler (125 mg dagligen i 21 dagar, därefter 7 dagars behandlingsuppehåll). Av patienterna hade 31 ER+/HER2- cancer och dessa hade en PFS på 3,8 månader (95% KI 1,9–5,8) [5]. Ungefär hälften av patienterna fick neutropeni av grad 3 eller 4.

Fas III

I PALOMA-3-studien randomiserades 521 patienter i förhållandet 2:1 till antingen palbociklib + fulvestrant eller placebo + fulvestrant [6]. Palbociklib gavs i dosen 125 mg dagligen i cykler om 28 dagar (21 dagar med behandling följt av 7 dagar utan behandling). Resultat från en planerad interimanalys, som gjordes då 195 fall av död eller sjukdomsprogression hade inträffat, publicerades i juni 2015 (**Tabell 1**) [6]. Vid denna analys låg PFS på 9,2 månader (95% KI 7,5–kan inte beräknas) och på 3,8 månader (95% KI 3,5–5,5) för palbociklib respektive kontrollgruppen. Studien beräknas pågå tills man har registrerat 238 fall av sjukdomsprogression eller död. Vid interimanalysen hade för få dödsfall inträffat för analys av total överlevnad [6].

Kliniska observanda

I alla tillgängliga studier var de vanligaste biverkningarna neutropeni, leukopeni, fatigue och illamående [4–6]. I PALOMA-3 fick 78,8 procent av alla patienter i palbociklibgruppen mot 3,5 procent i placebogrupperna neutropeni av någon grad. Leukopeni sågs hos 45,5 procent jämfört med 4,1 procent, anemi hos 26,1 procent mot 9,9 procent, och trombocytopeni hos 19,4 procent mot 0 procent i palbociklib- respektive placebogrupperna [6]. Febril neutropeni sågs hos 0,6 procent av patienterna i båda behandlingsarmarna. Patienterna i palbociklibgruppen skattade dock bättre livskvalité och förbättrat emotionellt status enligt QLQ-C30 jämfört med placebogrupperna [6]. I studien av DeMichele et al. sågs neutropeni av grad 3 eller 4, varav ett fall av neutropen sepsis, hos 51 procent av patienterna [5].

Det finns inga kända kontraindikationer för palbociklib men eftersom palbociklib bryts ned genom CYP3A4 bör samtidig behandling med starka CYP3A4-hämmare undvikas. Om patienter måste ges sådan samtidig behandling bör palbociklibdosen reduceras till 75 mg dagligen [7].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

En studie på palbociklib (PD-0332991) + letrozol mot letrozol som första linjens behandling av postmenopausala kvinnor med ER+/HER2- avancerad bröstcancer (PALOMA-2) pågår (www.clinicaltrials.gov). För närvarande pågår ytterligare sju fas III-studier på bröstcancer och en studie på lungcancer med palbociklib enligt www.clinicaltrials.gov, se **Tabell 2** för utförlig information.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

En direkt efterföljare till palbociklib är ribociklib (LEE-011), även den en CDK4-/6-hämmare, befinner sig i fas III. Andra substanser i pipeline är PI3K-hämmaren buparlisib och taseslisib, HDAC1-hämmaren etinostat och PARP-hämmaren niraparib.

Kostnad

I USA kostar palbociklib (Ibrance) cirka 9 850 US\$ per månad, eller 118 200 US\$ per år [8], motsvarande cirka 86 000 SEK respektive 1 031 000 SEK. Det är inte känt vad läkemedlet kommer att kosta i Sverige. Palbociklib ges per oralt och kan därför förskrivas på recept.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Palbociklib är tänkt som tilläggsbehandling till befintliga terapier och ges per oralt, vilket gör att det inte krävs extra resurser från sjukvården.

Uppföljningsmöjligheter

Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer, registret ”Nya läkemedel i cancervården” (INCA), dödsregistret, diagnosregistret och uppföljning med läkemedelsstatistik.

Andra marknader

Palbociklib är godkänt för behandling av bröstcancer i Albanien, Chile, Macau och USA.

Troliga framtida försäljningsargument

Palbociklib (Ibrance) marknadsförs i USA idag som ”det första och enda läkemedlet i sin klass som har godkänts av FDA”, och ”för postmenopausala kvinnor med ER+/HER2-metastaserad bröstcancer som inte tidigare har fått hormonbehandling för den metastaserade sjukdomen” [9].

Författare

Jaran Eriksen
ST-läkare, med.dr
Avdelningen för klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Carl-Olav Stiller
Överläkare, docent
Avdelningen för klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Författarna till rapporten uppger inte några potentiella bindningar eller jävsförhållanden.

Theodoros Foukakis:

Har under 2015 deltagit i en translationell expertgrupp för bröstcancer som Pfizer anordnar. Dessutom kommer TF sannolikt att vara nationell PI för den akademiska PALLAS-studien som undersöker palbociklib som adjuvant behandling. Studien kommer att starta i Sverige under 2016.

Tabell 1. Sammanfattning av studier med palbociklib.

	PALOMA-3 [6] Fas III	PALOMA-1 [4] Fas II	DeMichele et al [5] Fas II
Behandling*	Palbociklib 125 mg/dag i 28 d cykler + fulvestrant	Palbociklib 125 mg/dag i 28 d cykler + letrozol	Palbociklib 125 mg/dag i 28 d cykler
Jämförelse-behandling*	Fulvestrant + placebo	Letrozol	Ingen
Antal patienter	521** (random. 2:1)	165 (random. 1:1)	37
Totalt bortfall	6 patienter återtog sina samtycken (4:2 palbociklib:placebo)	0	0
Inklusionskriterier	ER+/HER2- avancerad bröstcancer med relaps eller progression under tidigare endokrin terapi	Kohort 1: ER+/HER2- avancerad bröstcancer Kohort 2: som kohort 1 plus CCND1-amplifiering och/eller p16-negativ	Metastaserad bröstcancer
Exklusionskriterier	Tidigare behandling med fulvestrant eller everolimus, okontrollerade hjärnmetastaser, symtomatisk visceral spridning	Tidigare behandling mot avancerad sjukdom, letrozol senaste 12 mån, hjärnmetastaser, tidigare CDK-hämmar-behandling	Okontrollerad annan sjukdom, graviditet, amning, HIV
Primär utfallsvariabel	Progressionsfri överlevnad (PFS)	Progressionsfri överlevnad (PFS)	1. Tumörrespons 2. Tolerabilitet
Sekundära utfallsvariabler	1. Total överlevnad 2. Överlevnad efter 1 år, 2 år och 3 år*** 3. Positivt beh.svar 4. Responsduration 5. Farmakokinetik 6. Säkerhet	1. Positivt beh.svar 2. Responsduration 3. Total överlevnad 4. Säkerhet	1. Progressionsfri överlevnad (PFS) 2. Genuttryck
Uppföljningstid	Interimsanalys vid 195 fall av sjukdomsprogression eller död	Oplan. interimsanalys: (mediantid) 29,6 mån palbociklib, 27,9 mån kontroll	Till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet
Huvudresultat	PFS: 9,2 mån palbociklib, 3,8 mån placebo Positivt beh.svar: 10,4% palbociklib, 6,3% placebo	PFS: 20,2 mån palbociklib, 10,2 mån kontroll	PFS: ER+/HER2-: 3,8 mån ER+/HER2+: 5,1 mån [¥] ER1/HER2-: 1,5 mån [§]

*pre- och perimenopausala kvinnor fick tillägg av goserelin, **4 patienter (2 i varje arm) fick aldrig behandlingen, ***resultat finns ej i denna interimsanalys, [¥]2 patienter, [§]4 patienter

Tabell 2. Förteckning över pågående studier med palbociclib.

ClinicalTrials.gov Identifier	Title
NCT01740427	A Study of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole vs. Letrozole For 1st Line Treatment Of Postmenopausal Women With ER+/HER2-Advanced Breast Cancer (PALOMA-2)
NCT01942135	Palbociclib (PD-0332991) Combined With Fulvestrant In Hormone Receptor+ HER2-Negative Metastatic Breast Cancer After Endocrine Failure (PALOMA-3)
NCT01864746	A Study of Palbociclib in Addition to Standard Endocrine Treatment in Hormone Receptor Positive Her2 Normal Patients With Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery (PENELOPE-B)
NCT02513394	PALbociclib CoLLaborative Adjuvant Study: A Randomized Phase III Trial of Palbociclib With Standard Adjuvant Endocrine Therapy Versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone for Hormone Receptor Positive (HR+) / Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Negative Early Breast Cancer (PALLAS)
NCT02028507	Phase III Study of Palbociclib (PD-0332991) in Combination With Exemestane Versus Chemotherapy (Capecitabine) in Hormonal Receptor (HR) Positive/HER2 Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) Patients With Resistance to Non-steroidal Aromatase Inhibitors (PEARL)
NCT02297438	A Study Of Palbociclib (PD-0332991) + Letrozole VS. Placebo+ Letrozole For 1st Line Treatment Of Asian Postmenopausal Women With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer [PALOMA-4]
NCT02142868	Expanded Access Study Of Palbociclib (PD-0332991) In Combination With Letrozole As Treatment Of Post-Menopausal Women With HR-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer For Whom Letrozole Therapy Is Deemed Appropriate
NCT02154490	Lung-MAP: S1400 Biomarker-Targeted Second-Line Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage IIIB-IV Squamous Cell Lung Cancer

Referenser

1. Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast cancer research*. 2009;11(5):R77. doi: 10.1186/bcr2419.
2. Regionala cancercentrum i samverkan. Bröstcancer – nationellt vårdprogram. 2014. ISBN: 978-91-87587-01-6.
http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/vardprogram/natvp_brostcancer_2014-11-11_final.pdf
3. Styrgruppen för Nationella Bröstcancerregistret. Årsrapport – Rapport från nationella bröstcancerregistret 2013.
http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/nationell_rapport_2013-web.pdf
4. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(1):25–35.
5. DeMichele A, Clark AS, Tan KS, Heitjan DF, Gramlich K, Gallagher M et al. CDK 4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(5):995–1001.
6. Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(3):209–219.
7. Ibrance (palbociclib) – specification of product characteristics. 2015.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207103s000lbl.pdf
8. Healthnewsreview. Why not discuss cost in news of new breast cancer drug approval?
<http://www.healthnewsreview.org/2015/02/why-no-discussion-of-cost-in-news-of-new-breast-cancer-drug-approval/>
9. Pfizer. First And Only FDA-Approved Medication In A New Class Of Treatment. 2015. <http://www.ibrance.com/ibrance-overview>