

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: fulvestrant

aHR, adjusted hazard ratio; BI, betrouwbaarheidsinterval; BMI, body mass index; OR, odds ratio; OS, algehele overleving; PFS, progressievrije overleving; SmPC, summary of product characteristics.

Conclusie

Er is onvoldoende bewijs voor een effect van obesitas op de farmacokinetiek en effectiviteit van fulvestrant. Omdat er weinig gegevens zijn over obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² is deze conclusie wel met name gebaseerd op patiënten met obesitas met BMI < 40 kg/m² of overgewicht.

Er zijn geen studies naar de kinetiek van fulvestrant in obese patiënten. De SmPC van fulvestrant geeft aan dat er geen verschil is waargenomen in het farmacokinetische profiel van fulvestrant met betrekking tot gewicht (40-127 kg).

Van de studies naar effectiviteit vond alleen een studie met kleine studiepoppulatie, die niet corrigeerde voor confounders, een verminderde effectiviteit (clinical benefit rate) in de hele groep patiënten met overgewicht of obesitas (Gevorgyan et al, 2016). Twee grotere studies corrigeerden wel voor confounders. Van deze studies vond Pizzuti et al. (2017) een verminderde effectiviteit (kortere progressievrije overleving) in een derde van de patiënten met overgewicht of obesitas, namelijk de patiënten die resistent waren tegen behandeling met aromataseremmers. In de grotere groep met aromataseremmergevoelige patiënten werd geen verminderde effectiviteit gevonden en was er zelfs een niet-significante trend voor een betere algehele overleving. De studie vond noch voor aromataseremmerresistente, noch voor aromataseremmergevoelige patiënten een effect van de BMI op de clinical benefit rate. De andere studie (Zewenghiel et al, 2018) vond geen significant verschil in effectiviteit (o.a. de clinical benefit rate) tussen de groep met obesitas en die met normaal of ondergewicht.

	Wijziging PK/PD?	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Nee	19-05-2025

Literatuur

Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Zewenghiel L et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in patients with metastatic breast cancer - A retrospective two-center cohort study. Breast 2018;40:136-40. Retrospectief cohortonder-	Obees (BMI ≥ 30 kg/m²): n = 39 Overgewicht (BMI = 25-30 kg/m²): n = 64 Normaal- of ondergewicht (BMI < 25 kg/m²): n = 70	173 postmenopauzale vrouwen met hormoon-receptorpositieve borstkanker kregen in een van de behandellijnen endocriene therapie met fulvestrant alleen (n = 32) of met fulvestrant plus een aromataseremmer (n = 141). De primaire uitkomstmaat was de tijd tot ziekteprogressie in patiënten met overgewicht en obesitas ten opzichte van patiënten met normaal gewicht. Omdat er slechts 2 patiënten met ondergewicht waren, werden deze bij de groep met normaal gewicht gevoegd. De clinical benefit rate was gedefinieerd als de som van volledige respons, partiële respons en stabiele ziekte gedurende ten minste 6 maanden. De objective response rate was gedefinieerd als de som van volledige respons en partiële respons. De mediane duur van de	De BMI-range wordt niet genoemd. Het is dus niet bekend of er patiënten met BMI ≥ 40 kg/m ² zijn geïnccludeerd.

zoek Effectiviteitsstudie Bewijs 3		follow-up was 38 maanden (range 1-120 maanden). Resultaten <table><tr><th colspan="3">Resultaten vergeleken met normaal/ondergewicht (alles niet-significant):</th></tr><tr><th></th><th>obesitas</th><th>overgewicht</th></tr><tr><td>tijd tot ziekteprogressie</td><td>aHR = 1,29 (95% BI: 0,75-2,24)</td><td>aHR = 1,12 (95% BI: 0,61-2,04)</td></tr><tr><td>clinical benefit rate</td><td>aHR = 0,54 (95% BI: 0,19-1,52)</td><td>aHR = 0,73 (95% BI: 0,25-2,10)</td></tr><tr><td>objective response rate</td><td>aHR = 0,41 (95% BI: 0,11-1,51)</td><td>aHR = 0,78 (95% BI: 0,23-2,65)</td></tr></table> Resultaten waren ook niet-significant voor de subgroep die endocriene therapie als vroege therapie (behandellijn 1-3) kreeg en de subgroep die endocriene therapie als late therapie (behandellijn ≥ 4) kreeg. Opmerkingen auteurs Er werd geen significant verschil gezien in effectiviteit van de behandeling met fulvestrant voor gemetastaseerde hormoonreceptorpositieve borstkanker tussen vrouwen met normaal gewicht, overgewicht en obesitas.	Resultaten vergeleken met normaal/ondergewicht (alles niet-significant):				obesitas	overgewicht	tijd tot ziekteprogressie	aHR = 1,29 (95% BI: 0,75-2,24)	aHR = 1,12 (95% BI: 0,61-2,04)	clinical benefit rate	aHR = 0,54 (95% BI: 0,19-1,52)	aHR = 0,73 (95% BI: 0,25-2,10)	objective response rate	aHR = 0,41 (95% BI: 0,11-1,51)	aHR = 0,78 (95% BI: 0,23-2,65)	
Resultaten vergeleken met normaal/ondergewicht (alles niet-significant):																		
	obesitas	overgewicht																
tijd tot ziekteprogressie	aHR = 1,29 (95% BI: 0,75-2,24)	aHR = 1,12 (95% BI: 0,61-2,04)																
clinical benefit rate	aHR = 0,54 (95% BI: 0,19-1,52)	aHR = 0,73 (95% BI: 0,25-2,10)																
objective response rate	aHR = 0,41 (95% BI: 0,11-1,51)	aHR = 0,78 (95% BI: 0,23-2,65)																
Gevorgyan A et al. Body mass index and clinical benefit of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer. Tumori 2016;102:e11-4. Retrospectief cohortonderzoek Bewijs 2	Obees (BMI ≥ 30 kg/m²): n = 12 Overgewicht (BMI = 25-30 kg/m²): n = 19 Normaal gewicht (BMI = 18,5-25 kg/m²): n = 44	75 postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve borstkanker kregen in een van de behandellijnen endocriene therapie met fulvestrant. De mediane duur van de behandeling met fulvestrant was 6,1 maanden (range 3,4-71,9 maanden). De clinical benefit rate was gedefinieerd als de som van volledige respons, partiële respons en stabiele ziekte gedurende ten minste 6 maanden. Resultaten <table><tr><th colspan="3">Clinical benefit rate:</th></tr><tr><td>normaal gewicht</td><td>70,5%</td><td rowspan="3">P < 0,001</td></tr><tr><td>overgewicht</td><td>31,6%</td></tr><tr><td>obesitas</td><td>25,0%</td></tr></table> Opmerkingen auteurs - Een hogere BMI heeft een negatieve invloed op de behandeluitkomst. Zelfs met de beperking van een relatief klein aantal patiënten blijkt dat patiënten met normaal gewicht een 2,5 maal zo hoge kans hebben om te profiteren van fulvestrant dan patiënten met overgewicht of obesitas. - De niveaus van expressie van de oestrogeen-	Clinical benefit rate:			normaal gewicht	70,5%	P < 0,001	overgewicht	31,6%	obesitas	25,0%	De BMI-range wordt niet genoemd. Het is dus niet bekend of er patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² zijn geïnccludeerd.					
Clinical benefit rate:																		
normaal gewicht	70,5%	P < 0,001																
overgewicht	31,6%																	
obesitas	25,0%																	

		receptor en de behandellijnen waren vergelijkbaar tussen patiënten met verschillende BMI-scores. - Deze bevindingen suggereren dat patiënten met een hoge BMI een slechte respons hebben op fulvestrant, onafhankelijk van de presentatie en kenmerken van de primaire tumor, hoewel niet kan worden uitgesloten dat patiënten met overgewicht een groter risico hebben op de ontwikkeling van agressievere of meer endocrienetherapieresistente tumoren en daardoor korter onder behandeling blijven. Daarom zijn aanvullende studies nodig om te bepalen of soortgelijke verbanden bestaan in grotere patiënten-cohorts met gevorderde borstkanker en of ze ook bij andere oncolytica worden gevonden.																
Pizzuti L et al. Anthropometric, clinical and molecular determinants of treatment outcomes in postmenopausal, hormone receptor positive metastatic breast cancer patients treated with fulvestrant: Results from a real world setting. Oncotarget 2017;8:69025-37. Retrospectief cohortonderzoek Bewijs 3	Obees en overgewicht (BMI ≥ 25 kg/m²): n = 85 Normaal en ondergewicht (BMI < 25 kg/m²): n = 67	161 postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve borstkanker kregen in een van de behandellijnen endocriene therapie met fulvestrant. Van 152 vrouwen was de BMI bekend. Aromataseremmerresistente patiënten kregen vaker fulvestrant in de eerste behandellijn, aromataseremmergevoelige patiënten vaker in een tweede of latere behandellijn (p < 0,001 voor het verschil tussen de resistente en gevoelige groep) en hadden minder vaak BMI ≥ 25 kg/m² (45% van de aromataseremmerresistente patiënten) dan aromatasegevoelige patiënten (64% van de aromataseremmergevoelige patiënten met bekende BMI) (p = 0,02). Multivariate analyse corrigeerde voor fulvestrant in een eerste of latere behandellijn. Resultaten - Er was geen verschil in algehele respons en clinical benefit rate tussen de groepen met BMI ≥ 25 en BMI < 25. - Mediane progressievrije overleving (PFS) en algehele overleving (OS) in patiënten resistent of gevoelig voor aromataseremmers: - univariate analyse (in maanden met 95% BI): <table><tr><td></td><td>BMI ≥ 25</td><td>BMI < 25</td></tr><tr><td>PFS, resistent</td><td>5 (4-7)*</td><td>7 (6-7)</td></tr><tr><td>PFS, gevoelig</td><td>8 (4-12)</td><td>7 (5-9)</td></tr><tr><td>OS, resistent</td><td>22 (16-27)</td><td>35 (15-55)</td></tr><tr><td>OS, gevoelig</td><td>52 (26-78)**</td><td>23 (2-44)</td></tr></table> *: significant verschil met BMI < 25 (p = 0,01)		BMI ≥ 25	BMI < 25	PFS, resistent	5 (4-7)*	7 (6-7)	PFS, gevoelig	8 (4-12)	7 (5-9)	OS, resistent	22 (16-27)	35 (15-55)	OS, gevoelig	52 (26-78)**	23 (2-44)	• De BMI-range was 16,2-45,3 kg/m². Het is niet bekend hoeveel patiënten een BMI ≥40 kg/m² hadden. • De kortere progressievrije overleving in patiënten met obesitas of overgewicht werd alleen gevonden in de kleinste subgroep (aromataseremmer-resistente patiënten, 34% van de patiënten met obesitas of overgewicht) en niet in de grotere subgroep met aromataseremmergevoeligheid. Bovendien was er geen effect van BMI op respons en werd voor de aromataseremmergevoelige subgroep een trend voor een langere algehele overleving gevonden (p = 0,08).
	BMI ≥ 25	BMI < 25																
PFS, resistent	5 (4-7)*	7 (6-7)																
PFS, gevoelig	8 (4-12)	7 (5-9)																
OS, resistent	22 (16-27)	35 (15-55)																
OS, gevoelig	52 (26-78)**	23 (2-44)																

		**: zeer sterke trend voor een significant verschil met BMI < 25 (p = 0,05) - multivariate analyse: <table><tr><td></td><td>BMI ≥ 25 versus BMI < 25</td></tr><tr><td>PFS, resistent</td><td>HR = 1,89 (95% BI: 1,11-3,24) (p = 0,02)</td></tr><tr><td>PFS, gevoelig</td><td>-</td></tr><tr><td>OS, resistent</td><td>-</td></tr><tr><td>OS, gevoelig</td><td>HR = 1,89 (95% BI: 0,94-3,82) (p = 0,08)</td></tr></table>		BMI ≥ 25 versus BMI < 25	PFS, resistent	HR = 1,89 (95% BI: 1,11-3,24) (p = 0,02)	PFS, gevoelig	-	OS, resistent	-	OS, gevoelig	HR = 1,89 (95% BI: 0,94-3,82) (p = 0,08)	
	BMI ≥ 25 versus BMI < 25												
PFS, resistent	HR = 1,89 (95% BI: 1,11-3,24) (p = 0,02)												
PFS, gevoelig	-												
OS, resistent	-												
OS, gevoelig	HR = 1,89 (95% BI: 0,94-3,82) (p = 0,08)												
		Opmerkingen auteurs - Multivariate analyse bevestigde de langere progressievrije overleving in aromataseremmerresistente patiënten met lagere BMI.											

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen				
Franzoi MA et al. Clinical implications of body mass index in metastatic breast cancer patients treated with abemaciclib and endocrine therapy. J Natl Cancer Inst 2021;113:462-70. Pooled posthoc-analyse van de placebo-armen van twee randomised controlled trials	Obees (BMI ≥ 30 kg/m²): n = 96 Overgewicht (BMI = 25-30 kg/m²): n = 113 Normaal gewicht (BMI = 18,5-25 kg/m²): n = 164 Ondergewicht (BMI < 18,5 kg/m²): n = 8	381 vrouwen met hormoonreceptorpositieve borstkanker werden behandeld met endocriene therapie plus placebo. Endocriene therapie bestond uit fulvestrant in 53,1% van de patiënten met overgewicht of obesitas en 64,5% van de patiënten met normaal of ondergewicht. Resultaten - BMI had geen effect op de mediane progressievrije overleving: <table><tr><td>BMI < 25 versus BMI ≥ 25</td><td>aHR = 0,80 (95% BI: 0,62-1,04) (p = 0,09)</td></tr><tr><td>BMI < 18,5 versus BMI 18,5-25 versus BMI 25-30 versus BMI ≥ 30</td><td>p = 0,19</td></tr></table> - De overall response rate (volledige en partiële respons) was hoger in patiënten met BMI ≥ 25 dan in patiënten met BMI < 25 (30,7% versus 21,1%, OR = 1,65 (95% BI: 1,02-2,76), p = 0,04). - BMI had geen effect op de clinical benefit rate (volledige en partiële respons en stabiele ziekte) (BMI < 25 versus BMI ≥ 25 geanalyseerd). - BMI had geen effect op bijwerkingen (BMI < 25 versus BMI ≥ 25 geanalyseerd). Opmerkingen auteurs Patiënten met overgewicht of obesitas hadden lagere overall response rates bij behandeling met endocriene therapie + abemaciclib. Dit verschil was afwezig in de groep die endocriene therapie + placebo kreeg. Dit wijst erop dat het minder gunstige effect in obese patiënten niet	BMI < 25 versus BMI ≥ 25	aHR = 0,80 (95% BI: 0,62-1,04) (p = 0,09)	BMI < 18,5 versus BMI 18,5-25 versus BMI 25-30 versus BMI ≥ 30	p = 0,19	De gemiddelde (± SD) en mediane (Q1-Q3) BMI waren 26,6 ± 5,7 en 25,9 (22,5-30,1). Het is dus niet bekend of er patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² zijn geïnccludeerd, maar het aandeel patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² is in ieder geval minder dan 25%.
BMI < 25 versus BMI ≥ 25	aHR = 0,80 (95% BI: 0,62-1,04) (p = 0,09)						
BMI < 18,5 versus BMI 18,5-25 versus BMI 25-30 versus BMI ≥ 30	p = 0,19						

		wordt veroorzaakt door endocriene resistentie door obesitas.	
SmPC Faslodex 21-03-2024		In een populatie farmacokinetische analyse van fase III-studies, werd geen verschil waargenomen in het farmacokinetische profiel van fulvestrant met betrekking tot leeftijd (33 tot 89 jaar), gewicht (40-127 kg) of ras.	

PICO

P(atient)	Patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ²
I(ntervention)	Fulvestrant
C(omparison / Control)	Patiënten zonder obesitas (BMI 18,5-25 kg/m ²)
O(utcome)	Farmacokinetische en farmacodynamische parameters

In- en exclusiecriteria

Inclusie:

- Voldoet aan PICO
- Voldoet aan PICO, maar includeert patiënten met obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²) of overgewicht of obesitas (BMI ≥ 25 kg/m²) i.p.v. uitsluitend patiënten met BMI ≥ 40 kg/m²

Exclusie:

- Dierstudies
- In vitro studies
- Geen vergelijking met patiënten met een normaal gewicht (BMI 18,5-25 kg/m²) of met normaal of ondergewicht (BMI < 25 kg/m²)

Zoektermen

Pubmed

Datum: 30-1-2025

Search #	Zoektermen
#1	(fulvestrant) AND (obes* OR "extrem* obes*" OR "morbid* obes*" OR overweight* OR "overweight " [MeSH] OR "extremely overweight")

Embase

Datum: 30-1-2025

Search #	Zoektermen
#1	('fulvestrant'/exp OR fulvestrant) AND (obes* OR 'obesity'/exp OR 'extreme obesity'/exp OR 'extrem* obes*' OR 'morbid obesity'/exp OR 'morbid* obes*' OR 'overweight'/exp OR overweight* OR 'extremely overweight')