

# Ramucirumab als tweedelijnsbehandeling bij gevorderd of gemetastaseerd hepatocellulair carcinoom

## Inleiding

De slechte prognose voor patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd hepatocellulair carcinoom (HCC) is in de laatste jaren in beperkte mate verbeterd. De 5-jaarsoverleving van alle patiënten met HCC (inclusief overige leverkanker) is in Nederland tussen 2005 en 2015 gestegen van 10 naar 19 procent. Tussen 2005 en 2015 is de incidentie meer dan verdubbeld: van ruim 250 naar 600 nieuwe patiënten per jaar.<sup>1</sup> Met de toenemende incidentie van obesitas is te verwachten dat de incidentie verder zal stijgen.<sup>2</sup>

De landelijke richtlijn (2013) stelt dat sorafenib kan worden overwogen als systemische behandeling indien er sprake is van *Child-Pugh* A levercirrose en BCLC-stadium B (*Barcelona Clinic Liver Cancer*), en locoregionale therapie niet (meer) mogelijk is.<sup>3</sup> De mediane overleving van patiënten na ziekteprogressie tijdens eerstelijnsbehandeling met sorafenib is ongeveer 8 maanden en verbeterde nauwelijks in de periode van 2008 tot 2018.<sup>4</sup> In 2018 is regorafenib door de commissie BOM als tweedelijnsbehandeling na sorafenib positief beoordeeld. De behandeling met regorafenib resulteert in een langere OS in vergelijking met placebo (mediaan 10,6 versus 7,8 maanden;  $\Delta$  2,8 maanden; *hazard ratio* [HR]: 0,63 [95%-BI: 0,50-0,79];  $P < 0,0001$ ).<sup>5</sup> Behandeling met cabozantinib in de tweede of derde lijn voldeed daarentegen niet aan de PASKWIL-criteria (mediaan 10,2 versus 8,0 maanden;  $\Delta$  2,2 maanden; HR: 0,76 [95%-BI: 0,63-0,92];  $P = 0,005$ ).<sup>6</sup>

Ramucirumab is een humaan monoklonaal IgG1-antilichaam gericht tegen VEGFR-2. In een dubbelblind gerandomiseerde placebogecontroleerde fase III-studie (REACH) voor patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd HCC die ziekteprogressie hadden tijdens eerstelijns sorafenib-behandeling ( $N = 565$ ) werd ramucirumab vergeleken met placebo (1:1). De mediane overleving voor ramucirumab was niet significant beter (mediaan 9,2 versus 7,6 maanden;  $\Delta$  1,6 maanden; HR: 0,87 [95%-BI: 0,72-1,05];  $P = 0,14$ ).<sup>7</sup> De serumconcentratie van alfafoetoproteïne (AFP) heeft zowel een diagnostische als prognostische waarde.<sup>8</sup> In een vooraf

geplande subgroepanalyse van de REACH-studie werd wel een significante overlevingswinst voor ramucirumab waargenomen bij patiënten met serum-AFP van 400 ng/ml of hoger (mediaan 7,8 versus 4,2 maanden;  $\Delta$  3,6 maanden; HR: 0,67 [95%-BI: 0,51-0,90];  $P = 0,006$ ). Dit resultaat gaf aanleiding tot de REACH-2-studie in deze patiëntenpopulatie.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

De internationale gerandomiseerde REACH-2-studie vergeleek ramucirumab met placebo als tweedelijnsbehandeling bij patiënten met een gemetastaseerd HCC en een AFP van 400 ng/ml of hoger.<sup>9</sup>

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De REACH-2-studie vergelijkt ramucirumab met placebo als tweedelijnsbehandeling bij patiënten met HCC, een AFP van 400 ng/ml of hoger en ziekteprogressie na eerdere behandeling met sorafenib. Tot 2018 was er geen standaardbehandeling voor deze patiëntencategorie en werd deelname aan een experimentele behandeling of geen actieve behandeling geadviseerd. In 2018 werd regorafenib in deze setting door de commissie BOM positief beoordeeld.<sup>5</sup> De placebogroep van de REACH-2-studie was bij studieopzet een juiste controlegroep.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

REACH-2 is een dubbelblind gerandomiseerde placebogecontroleerde fase III-studie voor patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd HCC en een AFP van 400 ng/ml of hoger, die ziekteprogressie hadden tijdens eerstelijnsbehandeling met sorafenib.<sup>9</sup> Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten ouder dan 18 jaar te zijn, een ECOG-performancestatus 0-1 te hebben, eerder te zijn behandeld met sorafenib en een progressief gevorderd of gemetastaseerd HCC te hebben zonder lokale behandelopties (BCLC-stadium B of C). Er diende sprake te zijn van →

*Child-Pugh* A levercirrose en van adequate orgaan- en beenmergfuncties. Patiënten met onbehandelde hypertensie, een recent (< 6 maanden) cardiovasculair of trombo-embolisch incident dat behandeld werd met antistolling of met trombocytenuitremmers mochten niet deelnemen. Ook patiënten met een recente gastro-intestinale bloeding, gastro-intestinale perforatie of fistel, klinisch significante ascites of hepatische encefalopathie werden geëxcludeerd. Geïnccludeerde patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen behandeling met intraveneus ramucirumab 8 mg/kg of placebo op dag 1 van een 2-wekelijkse cyclus. Dosisinterrupties of dosisreducties waren vooraf gedefinieerd. De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, onacceptabele bijwerkingen of op verzoek van de patiënt. Cross-over was niet toegestaan. De randomisatie werd gestratificeerd naar geografisch regio (Amerika, Europa, Israël en Australië versus Azië versus Japan), macrovasculaire invasie (ja versus nee) en ECOG-performancesstatus (0 versus 1).

Het primaire eindpunt van de studie was overleving (OS). Secundaire eindpunten waren onder andere progressievrije overleving (PFS) door de lokale onderzoeker vastgesteld, tijd tot radiologische progressie (TTP), objectieve responskans (ORR) en veiligheid. Alle eindpunten waren op de gebruikelijke manier gedefinieerd. Responsevaluatie vond plaats met een CT- of MRI-scan voor start van de behandeling, elke 6 weken in de eerste 6 maanden, daarna elke 9 weken tot ziekteprogressie of stoppen van de behandeling, en beoordeeld volgens *RECIST 1.1*. Bijwerkingen werden geëvalueerd volgens *CTCAEv4.0*. Er waren twee interim-analyses gepland voor veiligheid, nadat respectievelijk 50 en 150 patiënten minstens 6 weken behandeld, overleden of met de behandeling gestopt waren. Kwaliteit van leven werd geëvalueerd met de vragenlijst *FHSl-8 (Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptoms Index 8)*, die elke 6 weken werd afgenomen.

Er waren 279 patiënten en 221 events (overlijden) nodig om met 80 procent power een toename van de OS van 4,5 naar 6,7 maanden, met een HR van 0,67, vast te kunnen stellen in alle gerandomiseerde patiënten (*intention-to-treat*), met een tweezijdige alfa van 5 procent. Er werden twee analyses gepland, maar op basis van een aanvullende analyse van de REACH-studie werd het protocol van de REACH-2 geamendeerd. Er werd afgezien van de geplande interim-analyse en het statistische analyseplan werd aangepast naar minder te includeren patiënten (van 399 naar 279), minder power (van 85 naar 80 procent) en een lagere HR (van 0,70 naar 0,67). De data werden geanalyseerd op basis van alle gerandomiseerde patiënten en de veiligheid werd

beoordeeld van alle patiënten die minimaal één dosis van de toegewezen behandeling gekregen hadden. Het primaire eindpunt van de studie werd bepaald met behulp van een gestratificeerde logranktest, Kaplan-Meier-curves werden gegenereerd en dezelfde methoden werden toegepast voor de PFS en TTP. Er werden vooraf geplande subgroepenanalyses uitgevoerd op basis van het *Cox Proportional-Hazards Model* met drie stratificatiefactoren. Voor zowel de OS- als PFS-analyse werden meerdere sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. Verslechtering in conditie en kwaliteit van leven werd geregistreerd.

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

Tussen juli 2015 en augustus 2017 werden 436 patiënten gescreend en 292 geïnccludeerd in de studie. Ten tijde van de *data cut-off* in maart 2018 waren er 221 (76 procent) patiënten overleden en 11 patiënten kregen nog behandeling met ramucirumab. De mediane follow-up was 7,6 maanden. De uitgangskarakteristieken ten aanzien van relevante patiënt- en tumorkenmerken waren vergelijkbaar tussen de behandelgroepen. De gemiddelde leeftijd was 64 jaar, 80 procent van de deelnemers was mannelijk en 58 procent had een ECOG-PS 0. Ruim de helft van de patiënten kwam uit Amerika, Europa of Australië, 28 procent uit Azië en 20 procent uit Japan. Alle patiënten waren eerder behandeld met sorafenib, 80 procent had de sorafenib gestopt wegens ziekteprogressie en 20 procent wegens intolerantie.

De gemiddelde duur van sorafenib als eerstelijnsbehandeling was gelijk: 4,1 maanden (IQR: 2,3-8,4). Bij bijna 40 procent van de patiënten was de HCC gerelateerd aan HBV-infectie, bij 25 procent van de patiënten aan HCV-infectie, bij ruim 20 procent aan alcoholgebruik en bij ongeveer 10 procent aan steatohepatitis. Ruim 70 procent van de patiënten had extrahepatische ziekte en 35 procent van de patiënten had macrovasculaire invasie. De enige ongelijkheid tussen de behandelgroepen was de mediane AFP-concentratie; die was significant hoger in de ramucirumab-groep (3.920 ng/ml) dan in de placebogroep (2.741 ng/ml).

De mediane OS bedroeg 8,5 maanden (95%-BI: 7,0-10,6) in de ramucirumab-groep en 7,3 maanden (95%-BI: 5,4-9,1) in de placebogroep ( $\Delta$  1,2 maanden; HR: 0,71 [95%-BI: 0,53-0,95];  $P = 0,0199$ ). Het overlevingsvoordeel van ramucirumab gold voor alle subgroepen, behalve bij patiënten met macrovasculaire invasie (HR: 0,97) en bij vrouwen (HR: 1,21). Veel subgroepen waren echter te klein voor definitieve uitspraken.

De mediane PFS bedroeg 2,8 maanden (95%-BI: 2,8-4,1) in

<b>Palliatief, effectiviteit</b> • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	totale overleving 8,5 versus 7,3 maanden HR: 0,71 (95%-BI: 0,53-0,95); P = 0,02		- -
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>	onbekend		?
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% verschil • acuut, ernstig < 25% verschil • chronisch beperkend • staken van behandeling vanwege bijwerkingen • dosisreductie • behandeluitstel	<i>Interventie</i> 3% 35%  11% 5% 6%	<i>Comparator</i> 3% 29%  3% 2% 3%	+ +  + +
<b>Kwaliteit van leven</b> • QoL-analyse	kwaliteit van leven in beide behandelgroepen is vergelijkbaar		+
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast			+
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie		+
<b>Medicijnkosten</b> • kosten per cyclus • totale behandelkosten	€ 6.920 € 20.760		

Resultaten REACH-2-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

de ramucirumab-groep en 1,6 maanden (95%-BI: 1,5-2,7) in de placebogroep (HR: 0,45 [95%-BI: 0,34-0,60]; P < 0,0001). De ORR was 5 procent in de ramucirumab-groep en 1 procent in de placebogroep. De mediane behandelduur bedroeg 12 weken in de ramucirumab-groep en 8 weken in de placebogroep. Dosisreductie vond plaats bij 5 procent van de patiënten in de ramucirumab-groep en bij 2 procent van de patiënten in de placebogroep. De relatieve dosisintensiteit was ruim 98 procent in beide behandelgroepen. De meest frequente reden voor het staken van de behandeling in beide behandelgroepen was radiologische ziekteprogressie (69 versus 84 procent). Staken vanwege bijwerkingen gebeurde bij 18 procent van de patiënten in de ramucirumab-groep en bij

11 procent van de patiënten in de placebogroep. Een vergelijkbaar aantal patiënten stopte behandeling in verband met klinische achteruitgang (15 versus 16 procent). De meest frequente bijwerkingen van ramucirumab waren vermoeidheid (27 procent), oedeem (25 procent), hypertensie (25 procent) en verminderde eetlust (23 procent). Ernstige bijwerkingen traden op bij 35 procent van de patiënten in de ramucirumab-groep en bij 29 procent van de patiënten in de placebogroep. De meest frequente bijwerking van graad 3-4 ( $\geq 5$  procent) was hypertensie (13 procent). In de ramucirumab-groep overleden 6 patiënten (3 procent) ten gevolge van de behandeling: 2 aan nierinsufficiëntie, 1 aan oedeem, 1 aan hepatorenaal syndroom, 1 aan een hartinfarct en 1 aan pneumonie. In de placebogroep overleden 3 →

patiënten (3 procent) ten gevolge van de behandeling: 1 aan een hartinfarct, 1 aan pneumonie en 1 aan longziekte. Analyses van kwaliteit van leven op basis van ziektegerelateerde klachten tonen geen verschil tussen de ramucirumab-groep ten opzichte van de placebogroep. De mediane tijd tot afname van fysieke conditie op basis van de *FHSI-8*-score bedroeg 3,7 maanden (95%-BI: 2,8-4,4) in de ramucirumab-groep versus 2,8 maanden (95%-BI: 1,6-2,9) in de placebogroep (HR: 0,799 [95%-BI: 0,55-1,17];  $P = 0,24$ ) en was niet verschillend tussen de behandelgroepen.

## Discussie

De prognose van patiënten met een niet curatief te behandelen HCC en progressie tijdens eerstelijns-behandeling met sorafenib is somber. In deze dubbelblind gerandomiseerde placebogecontroleerde fase III-studie bij patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd HCC en progressie tijdens eerstelijnsbehandeling met sorafenib, en een AFP van 400 ng/ml of hoger, leidt behandeling met ramucirumab tot een langere OS in vergelijking met placebo (mediane OS: 8,5 versus 7,3 maanden;  $\Delta$  1,2 maanden; HR: 0,71 [95%-BI: 0,63-0,95];  $P = 0,02$ ). Dit primaire eindpunt van de REACH-2-studie voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. De onverwachte lage mediane AFP-waarde in de placebogroep wordt gezien als mogelijke verklaring voor de betere mediane overleving van de placebogroep in de REACH-2-studie versus de REACH-studie (respectievelijk 7,3 en 5,1 maanden), en daarmee de beperkte overlevingswinst van de ramucirumab-groep ten opzichte van de placebogroep. Het secundaire eindpunt PFS komt niet in aanmerking voor beoordeling volgens de PASKWIL-criteria omdat het primaire eindpunt van de studie geen positief advies krijgt.

In een gecombineerde analyse ( $N = 542$ ) van REACH-2 en de vergelijkbare groep patiënten met een AFP van 400 ng/ml of hoger in de REACH-studie bedroeg de mediane OS 8,1 maanden in de ramucirumab-groep en 5,0 maanden in de placebogroep ( $\Delta$  3,1 maanden; HR: 0,69; 95%-BI: 0,57-0,84;  $P = 0,0002$ ). De gecombineerde analyse is kort voor de data-analyse van de REACH-2-studie bedacht en gepland en komt niet in aanmerking voor beoordeling volgens de PASKWIL-criteria.

De bijwerkingen van ramucirumab in de REACH-2-studie komen overeen met het bekende bijwerkingenprofiel van ramucirumab. De bijwerkingen waren meestal niet ernstig en goed te behandelen in deze selecte groep patiënten in goede conditie en met een laag risico op bloedingen of trombo-embolische complicaties.

## 5. Kosten

Ramucirumab wordt intraveneus gegeven in een dosis van 8 mg/kg eenmaal per 2 weken. De kosten voor een patiënt van 80 kg bedragen 6.920 euro per 28 dagen (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 24 december 2019). De mediane behandeluur in deze studie bedroeg 12 weken en de totale kosten zijn daarmee 20.760 euro per patiënt.

## Conclusie

Bij patiënten met een niet curatief te behandelen HCC, een AFP van 400 ng/ml of hoger en progressie na eerstelijns-systeembehandeling met sorafenib, leidt behandeling met ramucirumab, in vergelijking met placebo, tot een beperkt langere overleving (mediaan 8,5 versus 7,3 maanden;  $\Delta$  1,2 maanden; HR: 0,71 [95%-BI: 0,53-0,95];  $P = 0,02$ ). Deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. ←

## Referenties

- 1 Cijfersoverkanker.nl. Nederlandse Kankerregistratie (NKR)/Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL).
- 2 Volksgezondheidszorg.info. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).
- 3 Landelijke richtlijn Hepatocellulair carcinoom (versie: 1.0). Landelijke Werkgroep Gastro-Intestinale Tumoren (LWGIT), 10 april 2013.
- 4 Bruix J, da Fonseca LG, Reig M. Insights into the success and failure of systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(10):617-30.
- 5 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Regorafenib als tweedelijnsbehandeling voor hepatocellulair carcinoom. *Med Oncol* 2017;20(8):47-50.
- 6 Cabozantinib als tweedelijns- of derdelijnsbehandeling bij gevorderd of gemetastaseerd hepatocellulair carcinoom. *Med Oncol* 2019;22(4):55-8.
- 7 Zhu AX, Park JO, Ryou BY, et al; REACH Trial Investigators. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(7):859-70.
- 8 Bai DS, Zhang C, Chen P, et al. The prognostic correlation of AFP level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2017;7(1):12870.
- 9 Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al; REACH-2 study investigators. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(2):282-96.