

HERBEOORDELING NAAR AANLEIDING VAN NIEUWE OVERLEVINGSCIJFERS

Adjuvant chemoradiotherapie bij hoogrisico-endometriumcarcinoom

In juli 2018 beoordeelde commissie BOM de resultaten van PORTEC-3-studie.¹⁻² Deze studie onderzocht de mogelijke toegevoegde waarde van chemotherapie tijdens en na radiotherapie bij patiënten met een hoogrisico-endometriumcarcinoom. Een hoogrisico-endometriumcarcinoom werd gedefinieerd als FIGO-stadium IA graad 3 endometrioid endometriumcarcinoom met lymfangioinvasie, stadium IB graad 3 endometrioid endometriumcarcinoom, stadium II of III endometrioid endometriumcarcinoom of stadium IA (met invasie), IB, II of III sereus of heldercellig endometriumcarcinoom.

PORTEC-3-studie

In de internationale PORTEC-3-studie werden 686 patiënten geïncludeerd en 660 patiënten gerandomiseerd tussen behandeling met radiotherapie alleen en behandeling met concomitante chemoradiotherapie gevolgd door adjuvante chemotherapie. Zie voor details van de behandeling de eerdere publicaties.¹⁻²

Coprinaire eindpunten waren OS en ziektespecifieke progressievrije overleving (*failure-free survival*; FFS). Secundaire eindpunten waren het optreden van een vaginaal recidief of bekkenrecidief of het ontstaan van metastasen op afstand, behandelgerelateerde bijwerkingen en kwaliteit van leven.

De studie was opgezet om met 80 procent power 10 procent absoluut verschil in 5-jaars-OS aan te tonen (toename van 65 naar 75 procent, met een *hazard ratio* [HR] van 0,67) met een tweezijdige alfa van 0,05. Er waren 198 events nodig en minimaal 655 patiënten. Voor het coprinaire eindpunt FFS golden dezelfde principes als voor OS.

In oktober 2016 werd, mede op advies van de *Data Safety Monitoring Board* (DSMB), besloten om geen interim-analyses meer uit te voeren, maar om de finale analyse uit te voeren. Beide coprinaire eindpunten, die onderling een correlatie van 0,7859 lieten zien, konden worden getoetst met een nominale type I-fout van 0,0309, resulterend in een totale alfa van 0,0498. Omdat er minder overlijdens waren dan verwacht, werd met goedkeuring van de DSMB besloten de finale analyse te verrichten na een mediane follow-up van

5 jaar (42 maanden na de inclusie van de laatste patiënt) in plaats van gebaseerd op een aantal events. De *database lock* voor de publicatie van de finale analyse was op 1 mei 2017.

Conclusie indertijd

De conclusie van commissie BOM over deze studie luidde indertijd:

Bij patiënten met een hoogrisico-endometriumcarcinoom geeft toevoeging van adjuvante chemotherapie bestaande uit 2 kuren cisplatine 50 m/m² in week 1 en 4 van de radiotherapie gevolgd door 4 cycli carboplatine AUC 5 en paclitaxel 175 mg/m² elke 3 weken na afloop van de radiotherapie geen significante verbetering van het coprinaire eindpunt 5-jaars-OS: 81,8 versus 76,7 procent (HR: 0,76 [95%-BI: 0,54-1,06]; P = 0,109). Deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Het coprinaire eindpunt FFS verbetert wel (5-jaars-FFS naar 75,5 versus 68,6 procent; HR: 0,71 [95%-BI: 0,45-1,11]; P = 0,13; adjusted P = 0,074), maar dit eindpunt kan in adjuvante setting niet worden beoordeeld conform PASKWIL-criteria. De toevoeging van chemotherapie leidt tot meer, grotendeels passagère, toxiciteit. Polyneuropathie is echter een langetermijnbijwerking.

Update van resultaten

Recentelijk publiceerde de PORTEC-studiegroep OS-data na langere follow-up³; deze worden in dit rapport van de commissie BOM besproken. In 2018 publiceerden de onderzoekers de finale analyse.¹ De huidige publicatie betreft derhalve een aanpassing c.q. update van de eerdere definitieve studieanalyse. De mediane follow-up was nu 72,6 maanden en bij 75 procent van de patiënten was sprake van een follow-up van ten minste 5 jaar. Bij het sluiten van de database op 29 november 2018 waren 150 patiënten overleden: 65 in de chemoradiotherapiegroep en 85 in de radiotherapiegroep.

Het coprinaire eindpunt geschatte 5-jaars-OS bedroeg 81,4 procent (95%-BI: 77,2-85,8) in de chemoradiotherapiegroep en 76,1 procent (71,6-80,9) in de radiotherapiegroep (HR: 0,70 [95%-BI: 0,51-1,97]; P = 0,034). →

Curatief, effectiviteit • winst totale overleving (5-jaars) (coprimair eindpunt)	81,4% versus 76,1% HR: 0,70 (95%-BI: 0,51-0,97); P = 0,034 (N.S.)	- -	
ESMO-MCBS-gradering	onbekend	?	
Bijwerkingen • lethaal < 5% verschil • acuut, ernstig < 25% verschil • chronisch beperkend (na 5 jaar) • dosisreductie • staken van de behandeling	<i>Chemoradiotherapie</i> < 1% graad III: 45% graad IV: 15% ≥ graad II neuropathie: 6% alle ≥ graad II: 38% ten minste 15% 18%	<i>Radiotherapie</i> 12% 0% 0% 23%	+ - - ?
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	slechter in eerste jaar in chemoradiotherapiegroep; daarna gelijk (QLQ-C30)	+	
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+	
Level of evidence	1 fase III-studie	+	
Medicijnkosten • totale behandelkosten (chemotherapie)	€ 3.626,68		

Resultaten van PORTEC-3-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

Deze uitkomst van OS, hiërarchisch het belangrijkste eindpunt in een adjuvante studie, voldoet niet aan de vooraf gestelde verbetering in OS van 10 procent en gestelde grens in HR van 0,67. Ook de P-waarde voldoet niet aan de vooraf gestelde P-waarde voor significantie (0,0309). Daarmee voldoen de resultaten niet aan de criteria voor een positief advies van de commissie BOM.

In deze nieuwe publicatie van 2019 worden verschillende *posthoc* subgroep-analyses gepresenteerd. Aangezien het ongeplande subgroepenanalyse betreft en het primaire eindpunt van de studie niet significant is, kan geen beoordeling volgens de PASKWIL-criteria voor subgroepenanalyses plaatsvinden.

Nieuwe conclusie

De huidige postoperatieve behandeling van hoogrisico-endometriumcarcinoom bestaat uit radiotherapie. In de PORTEC-3-studie werd onderzocht of toevoegen van chemotherapie tijdens en na de postoperatieve radiotherapie invloed had op de OS. In deze studie is het verschil in OS 5,3 procent: 81,4 procent (95%-BI: 77,2-85,8) in de chemo-

radiotherapiegroep en 76,1 procent (71,6-80,9) in de radiotherapiegroep (HR: 0,70 [95%-BI: 0,51-0,97]; P = 0,034). Dit verschil is niet statistisch significant. De resultaten van deze studie voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. ←

Referenties

- de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al; PORTEC Study Group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(3):295-309.
- NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Adjuvante chemoradiotherapie bij hoogrisico-endometriumcarcinoom. *Med Oncol* 2018;20(5):49-52.
- de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al; PORTEC Study Group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1273-85.