

Ramucirumab en FOLFIRI als tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Inleiding

In Nederland is 5-FU-bevattende chemotherapie – meestal de combinatie van capecitabine met oxaliplatine, al dan niet in combinatie met bevacizumab – de standaard eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom (CRC). Bij ziekteprogressie tijdens of binnen 6 maanden na beëindiging van deze behandeling wordt bij de indicatie voor tweedelijns behandeling meestal gekozen voor irinotecan; hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met een 5-FU-preparaat.

De waarde van bevacizumab toegevoegd aan de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd CRC is recentelijk herbeoordeeld door de commissie BOM.¹ De toegevoegde waarde van continuering van bevacizumab bij progressie onder eerstelijns chemotherapie en overgang naar een tweedelijns behandeling ('bevacizumab *beyond progression*') alsmede de plaats van aflibercept in combinatie met FOLFIRI in de tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd CRC zijn eerder negatief beoordeeld door de commissie BOM.^{2,3} Ramucirumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam (IgG-1) dat bindt aan het extracellulaire domein van de VEGFR-2. Ramucirumab remt de angiogene activiteit door de binding van alle liganden aan deze receptor te voorkomen.

In vroegklinische studies is ramucirumab niet uitgetest in de tweedelijns setting van het gemetastaseerd CRC. Wel zijn er tweedelijns gegevens uit fase III-studies bij andere indicaties, zoals maagcancinoom (eerder positief door de commissie BOM beoordeeld) en longcancinoom (nog niet door de commissie BOM beoordeeld).⁴⁻⁶

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De fase III-studie RAISE betreft patiënten met een gemetastaseerd CRC die progressieve ziekte hadden tijdens of na eerstelijns behandeling met oxaliplatine-bevattende chemotherapie en in de tweede lijn werden behandeld met 5-FU- en irinotecan-bevattende combinatiechemotherapie (FOLFIRI).⁷

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd CRC in Nederland is irinotecan-monotherapie of irinotecan-bevattende combinatiechemotherapie.

3. Methode en kwaliteit van de studie

Taberero en collega's verrichtten een internationale, dubbelblind gerandomiseerde fase III-multicenterstudie bij patiënten met een gemetastaseerd CRC.⁷ De patiënten hadden oxaliplatine-bevattende chemotherapie in combinatie met bevacizumab in de eerste lijn gehad en hadden ziekteprogressie tijdens of binnen 6 maanden na het afronden van deze behandeling.

De ECOG-performancestatus was 0-1. Patiënten mochten geen hersenmetastasen, ongecontroleerde hypertensie of een arteriële of veneuze trombose hebben gehad binnen 12 maanden voor randomisatie. Andere exclusiecriteria waren graad 3 proteïnurie, graad 3-4 bloedingen of een doorgemaakte darmperforatie tijdens eerstelijns behandeling of graad 3-4 bloedingen binnen 3 maanden voor randomisatie. Randomisatie was gestratificeerd voor

geografische locatie, KRAS-mutatiestatus, en tijd tot progressie na start van eerstelijns behandeling (< 6 of ≥ 6 maanden).

De behandeling bestond uit ramucirumab 8 mg/kg of placebo als 1-uurs infuus gevolgd door FOLFIRI (180 mg/m² irinotecan gevolgd of samen met leucovorin 400 mg/m² iv, gevolgd door 5-FU 400 mg/m² bolus, waarna 2.400 mg/m² 5-FU gedurende 48 uur per continu infuus). Deze behandeling werd iedere 14 dagen gegeven en werd voortgezet tot progressie of overlijden, het ontstaan van onacceptabele bijwerkingen of de wens van arts of patiënt om te stoppen. Het primaire eindpunt was totale overleving (OS), dat werd gedefinieerd als tijd tussen randomisatie en overlijden ongeacht de oorzaak. OS is een relevant eindpunt voor tweedeelijns behandeling van gemetastaseerd CRC. Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS) (hetgeen alleen werd getest indien OS significant was), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot geobjectiveerde ziekteprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak, respons (compleet of partieel; alleen getest indien OS en PFS significant waren) en ziektecontrole (stabiele ziekte, partiële of complete respons). Tumormetingen werden elke 6 weken verricht tot week 36 en daarna 12-wekelijks en werden beoordeeld volgens RECIST 1.1. Additionele eindpunten waren het optreden van bijwerkingen (conform CTCAE) en door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten aan de hand van QLQ-C30- en EQ-5D-vragenlijsten.

De studie had een geplande omvang (1.050 patiënten voorzien) dat met een power van 85 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,8 voor het primaire eindpunt OS in de ramucirumab-arm kon worden vastgesteld met een eenzijdige alfa van 0,025, bij een aanname van een OS van 12,5 maanden in de ramucirumab-arm en 10 maanden in de controle-arm en 756 sterfgevallen. De primaire analyse werd tweezijdig getoetst met een significantie van 0,04998.

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

Tussen december 2010 en augustus 2013 werden 1.361 patiënten gescreend en 1.072 patiënten gerandomiseerd.

De patiëntkarakteristieken en ziektegeschiedenissen waren in beide groepen goed vergelijkbaar. In totaal 889 patiënten (83 procent) hadden eerder bevacizumab gedurende ten minste 3 maanden gehad. Patiënten kregen gemiddeld 19 weken (IQR: 8,0-34,3) behandeling in de ramucirumab-arm en 18 weken (IQR: 8,0-29,9) in de placebo-arm. Het mediane aantal infusen bedroeg 8 (3-15) in de ramucirumab-arm en 8 (4-13) in de controle-arm. De mediane dosisintensiteit van ramucirumab was vergelijkbaar met die van placebo. De dosisintensiteit van FOLFIRI was iets lager in de ramucirumab-arm dan in de placebo-arm. Ten tijde van de *cut-off* voor de finale analyse van het primaire eindpunt OS was de mediane follow-up bijna 22 maanden. De analyse van het primaire eindpunt was gebaseerd op 372 gebeurtenissen in de ramucirumab-arm en 397 gebeurtenissen in de controle-arm.

De mediane OS bedroeg 13,3 maanden (95%-BI: 12,4-14,5) in de ramucirumab-arm versus 11,7 maanden (95%-BI: 10,8-12,7) in de placebo-arm (HR: 0,844; 95%-BI: 0,730-0,976; P = 0,0219). Het effect van ramucirumab was consistent in diverse vooraf gedefinieerde subgroepen, maar de studie was niet gepowered voor afzonderlijk analyse van deze subgroepen. De mediane PFS bedroeg 5,7 maanden (95%-BI: 5,5-6,2) in de ramucirumab-arm versus 4,5 maanden (95%-BI: 4,2-5,4) in de placebo-arm (HR: 0,793; 95%-BI: 0,697-0,903; P = 0,0005). De responskans was in beide armen 13 procent en ook de kans op ziektecontrole was niet significant verschillend tussen de beide studiearmen.

Bijwerkingen kwamen in beide groepen veel voor; bij-

Ramucirumab	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	niet voor colorectaal carcinoom
totale behandelkosten	€ 33.428

Palliatief, effectiviteit		
• winst totale overleving	13,3 vs 11,7 maanden HR: 0,844; 95%-BI: 0,730-0,976; P = 0,0219	-
• winst progressievrije overleving	5,7 vs 4,5 maanden HR: 0,793; 95%-BI: 0,697-0,903; P = 0,0005	-
ESMO-MCBS-gradering		nog niet bekend
Bijwerkingen		
• lethaal < 5%	< 1 %	+
• acuut, ernstig < 25%	79% vs 62% graad 3-4 toxiciteit	+
• chronisch beperkend	-	+
Kwaliteit van leven		
• QoL-analyse	QLQ-C30 en ED-5Q	+
Impact van behandeling		
• acceptabele behandelingslast		+
Medicijnkosten	€ 8.357 per 28 dagen totale behandelkosten: € 33.428	

Tabel 1. Resultaten van de RAISE-studie⁷ afgezet tegen de PASKWIL-criteria 2016.

werkingen die leidden tot aanpassing van ten minste één component van de behandeling waren vooral neutropenie, trombopenie, stomatitis en diarree. In de ramucirumab-arm werd bij 29 procent van de patiënten ten minste een component van de behandeling gestaakt. In de placebo-arm gebeurde dat bij 13 procent van de patiënten. Dit betrof meestal een deel van de FOLFIRI-behandeling. In de ramucirumab-arm stopte 4 procent van de patiënten de ramucirumab. In de placebo-arm stopte 1 procent van de patiënten de placebo.

De incidentie van graad > 3 behandelgerelateerde bijwerkingen was hoger in de ramucirumab-arm dan in de placebo-arm (79 versus 62 procent). Graad > 3 bijwerkingen die bij meer dan 5 procent van de patiënten werden gezien waren

neutropenie (38 versus 24 procent), hypertensie (11 versus 3 procent), diarree (11 versus 9 procent) en moeheid (12 versus 8 procent). De incidenties van ernstige arteriële of veneuze trombo-embolieën, bloedingen of perforaties waren laag en vergelijkbaar in beide studiearmen. Proteïnurie van elke graad kwam vaker voor in de ramucirumab-arm (17 versus 4 procent), maar was zelden graad > 3 (3 versus 0 procent).

Bijwerkingen die leidden tot het stoppen van de behandeling kwamen meer voor in de ramucirumab-arm (11 versus 4 procent). Bijwerkingen die leidden tot ten minste 1 modificatie in de dosering van de studiebehandeling kwamen ook vaker voor in de ramucirumab-arm (83 versus 75 procent). In de ramucirumab-arm overleden 13 patiënten ten →

gevolge van bijwerkingen; in de placebo-arm 11. Bij aanvang van de studie waren de uitgangswaarden op de QLQ-C30- en EQ-5D- vragenlijsten vergelijkbaar en bleven in essentie vergelijkbaar gedurende de studie.

Discussie

De resultaten van deze gerandomiseerde fase III-studie (open label) bij patiënten met een gemetastaseerd CRC tonen een significant verlengde OS bij behandeling met FOLFIRI gecombineerd met ramucirumab ten opzichte van placebo: 13,3 versus 11,7 maanden (HR: 0,844; 95%-BI: 0,730-0,976; $P = 0,0219$). Het secundaire eindpunt PFS is ook significant langer: 5,7 versus 4,5 maanden (HR: 0,793; 95%-BI: 0,697-0,903; $P = 0,0005$). Het primaire en meest relevante eindpunt voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief oordeel.

Toevoeging van ramucirumab aan FOLFIRI leidt tot het frequenter optreden van bijwerkingen waarvan het merendeel echter hanteerbaar en behandelbaar lijkt. Het gegeven dat aan chemotherapie gerelateerde bijwerkingen meer optreden in de ramucirumab-arm, hetgeen ertoe leidt dat aanzienlijk meer patiënten in de ramucirumab-arm dan de placebo-arm voortijdig stoppen met chemotherapie, wijst er echter wel op dat de toevoeging van ramucirumab aan FOLFIRI een impact op de ervaren zwaarte van de behandeling heeft.

5. Kosten

De aanbevolen dosering ramucirumab is 8 mg/kg, toe dienen elke 14 dagen. Bij een gemiddeld lichaamsgewicht van 75 kg bedragen de behandelkosten per maand (2 infusen) 8.357 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 28 april 2016). De mediane behandeluur is 8 infusen, en kost daarmee 33.428 euro.

Conclusie

Bij patiënten met een gemetastaseerd CRC die in de tweede lijn worden behandeld met FOLFIRI geeft toevoeging van ramucirumab een significante verlenging van de OS ($\pm 1,6$ maanden; HR: 0,844; 95%-BI: 0,730-0,976; $P = 0,0219$).

Deze winst in OS voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Op basis van deze overwegingen kan voor de Nederlandse situatie ramucirumab daarom niet worden geadviseerd als standaard toevoeging aan FOLFIRI in de tweedelijns behandeling van gemetastaseerd CRC. ←

Referenties

- 1 Kerst JM, Eskens FALM, Gelderblom AJ, et al; NVMO-commissie BOM. Herbeoordeling met nieuwe PASKWIL-criteria van de plaats van bevacizumab in de eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom. *Med Oncol* 2012;15(3);31-7.
- 2 Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Bevacizumab 'beyond progression' bij het gemetastaseerd colorectaal carcinoom. *Med Oncol* 2014;17(5);31-3.
- 3 Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Toevoeging van aflibercept aan de tweedelijns behandeling met FOLFIRI van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom. *Med Oncol* 2013;16(3);37-9.
- 4 Wilke H, Muro K, Van Cutsem E et al; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224-35.
- 5 Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Ramucirumab bij de tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd maagcancinoom. *Med Oncol* 2015;18(1);39-42.
- 6 Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9944):665-73.
- 7 Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al; RAISE Study Investigators. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(5):499-508.