

Trabectedine in combinatie met liposomaal doxorubicine versus liposomaal doxorubicine bij de behandeling van het gerecidiveerd epitheliaal ovariumcarcinoom

Introductie

Van de 1.100 vrouwen waarbij jaarlijks een epitheliaal ovariumcarcinoom (EOC) wordt gediagnosticeerd, ontwikkelt ongeveer 70 procent op enig moment na eerstelijns behandeling een recidief. De behandeling van dit recidief kan bestaan uit chirurgie indien er sprake is van een lang ziektevrij interval en het gelokaliseerde ziekte betreft. Voor het merendeel van de patiënten zal behandeling met chemotherapie echter de enige optie zijn. Wanneer het ziektevrije interval minimaal een halfjaar bedraagt, is hernieuwde behandeling met een platinumbevattend regime eerste keus. Indien er sprake is van een gerecidiveerd EOC binnen 6 maanden na laatste behandeling, dan is liposomaal doxorubicine een van de behandelingsopties.

Monotherapie met trabectedine is bij het gerecidiveerd ovariumcarcinoom effectief met acceptabele bijwerkingen [1-3]. In vitro is er synergie tussen liposomaal doxorubicine en trabectedine vastgesteld. Deze overwegingen vormden de rationale voor de te bespreken studie [4, 5]. De eerste rapportage van deze studie verscheen in 2010 en had als primair eindpunt progressievrije overleving [4]. De data betreffende de totale overleving werden in 2012 gepubliceerd [5].

Trabectedine bindt specifiek aan de kleine groeve van DNA, waardoor de helix naar de grote groeve wordt verbogen. Hierdoor interfereert trabectedine met transcriptiefactoren, eiwitten die met DNA binden en DNA-herstelmechanismen. Deze interacties leiden tot dubbelstrengsbreuken en verstoring van de celcyclus door een vertraging van de S-fase en blokkade van de G2M-fase waarop apoptose optreedt. Trabectedine beïnvloedt ook de productie van cytokines.

1. Kankersoort en lijnen van behandeling

Deze bespreking betreft patiënten met een gerecidiveerd EOC na falen van eerstelijns platinumbevattende chemotherapie (zowel platinumgevoelige ziekte als platinumresistente ziekte).

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De CALYPSO-studie, waarin vrouwen met een eerste recidief van een platinsensitief EOC werden gerandomiseerd tussen behandeling met carboplatine/paclitaxel of carboplatine/liposomaal doxorubicine, toonde aan dat beide behandelingen even effectief waren en dat behandeling met de combinatie carboplatine/liposomaal doxorubicine minder bijwerkingen, met name minder haaruitval, gaf [6]. Na publicatie van deze gegevens is de combinatie van carbopla-

tine/liposomaal doxorubicine in Nederland een gangbare behandeling geworden voor het platinumgevoelig gerecidiveerd EOC. Liposomaal doxorubicine kan als monotherapie voor de behandeling van het platinumresistent EOC worden overwogen.

3. Methodes en kwaliteit van de studie

Deze Trans-Atlantische gerandomiseerde fase III-studie (open-label) werd uitgevoerd van april 2005 tot mei 2007. In totaal werden in 124 centra in 21 landen 672 patiënten in een 1:1 verhouding gerandomiseerd tussen liposomaal doxorubicine (LD) versus liposomaal doxorubicine plus trabectedine (LD-T). Er werd gestratificeerd voor performanscore (0 versus 1 en 2) en platinumgevoeligheid (sensitief versus resistent).

De primaire eindpunten van de studie waren initieel radiologische PFS (RECIST, onafhankelijke beoordeling) en OS. Na inclusie van 440 patiënten, voor de centrale radiologische beoordeling, is dit veranderd in één primair eindpunt: radiologische PFS. Aanleiding hiervoor was dat OS zou kunnen worden beïnvloed door het geven van andere werkzame behandelingen na progressie. Het aantal te includeren patiënten in de studie bleef ongewijzigd. OS werd een secundair eindpunt, evenals responspercentage (aanhoudende respons ≥ 4 weken volgens RECIST), responsduur en kwaliteit van leven. Kwaliteit van leven werd gemeten met de EORTC-C30 en EORTC-OV28. Inclusiecriteria waren histologisch bewezen EOC, niet meer dan 1 platinumbevattende lijn met chemotherapie voorafgaand gehad, ECOG PS 0-2, voldoende hematologische reserve en biochemische reserve en een linkerventrieklejectiefractie (LVEF) binnen de normaalwaarden van het desbetreffende centrum.

Liposomaal doxorubicine 50 mg/m² werd eens per 4 weken intraveneus toegediend. Liposomaal doxorubicine 30 mg/m² in combinatie met trabectedine 1,1 mg/m² werd eens per 3 weken toegediend. Trabectedine werd als een 3-uurs infusie toegediend via een centrale lijn. De behandeling werd gecontinueerd tot aan progressie of tot een complete respons werd bereikt, waarna nog 2 of meer cycli konden worden gegeven. Evaluatie vond in beide armen iedere 8 weken plaats. Bij patiënten met een cardiale voorgeschiedenis en bij diegenen die een cumulatieve antracyclinedosis van meer dan 360 mg/m² hadden bereikt, vond re-evaluatie van de LVEF plaats na elke 2 cycli. Bij het stoppen van de behandeling werd de LVEF ook gemeten.

De studie was opgezet om met een power van 90 procent met een tweezijdige significantie van 0,05 een verschil in PFS van 6 weken (mediaan 16 weken voor liposomaal

Palliatief, effectiviteit		
■ winst progressievrije overleving	9,2 vs 7,5 maanden HR: 0,73; 95% CI: 0,56-0,95; P = 0,0170	-
■ winst totale overleving	22,2 vs 18,9 maanden HR: 0,86; 95% CI: 0,72-1,02; P = 0,0835	-
Bijwerkingen		
■ lethaal < 5%	< 4%	+
■ acuut, ernstig < 25%		+
■ chronisch < 10%	onbekend	?
Kwaliteit van leven		
■ geen ernstige deterioratie	geen verschil	+
Impact van behandeling		
■ acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Kosten		

Tabel 1. Studieresultaten afgezet tegenover de PASKWIL-criteria.

doxorubicine en mediaan 22 weken voor de combinatie liposomaal doxorubicine plus trabectedine) aan te tonen. Hiervoor waren 650 patiënten nodig en 415 events. Er werd een interim-analyse uitgevoerd voor OS samen met de PFS-analyse na 415 events. De finale analyse van de OS werd verricht na het bereiken van 520 overledenen. Voor radiologische PFS vond een aparte analyse plaats na inclusie van 440 patiënten (geblindeerde analyse door centrale radioloog).

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

De studie werd geanalyseerd op basis van de klinische data verkregen tot en met 15 mei 2008. Op dat moment waren er 389 PFS-eindpunten (LD: n = 194; LD-T: n = 195) op basis van onafhankelijke radiologische beoordeling. Het risico op progressieve ziekte volgens onafhankelijke radiologische beoordeling of overlijden was 21 procent lager in de LD-T-groep dan in de LD-groep (HR: 0,79; 95% CI: 0,65-0,96; P = 0,0190). De mediane PFS bedroeg 7,3 maanden in de LD-T-groep en 5,8 maanden in de LD-groep. Subgroepanalyse van platinumsensitieve patiënten toonde een risicoreductie (RR) ten aanzien van de kans op progressie volgens onafhankelijke radiologische beoordeling of overlijden in het voordeel van de LD-T-groep (RR: 27 procent; HR: 0,73; 95% CI: 0,56-0,95; P = 0,0170). Er werd geen verschil gevonden in de kans op progressie volgens onafhankelijke

radiologische beoordeling of overlijden in de patiënten met een platinumresistent gerecidiveerd EOC. Deze groep betrof 35 procent van de geïnccludeerde patiënten (n = 232).

In 2012 is de finale OS-analyse gepubliceerd [5]. Na een mediane follow up van 47 maanden waren 522 patiënten overleden. De mediane OS in de LD-T-groep bedroeg 22,2 maanden en in de LD-groep 18,9 maanden (HR: 0,86; 95% CI: 0,72-1,02; P = 0,0835). Er werd geen verschil gevonden in de onderzochte subschalen voor kwaliteit van leven tussen beide behandelingen.

Tijdens de behandeling overleden 19 patiënten. Bij 12 van deze patiënten was dit het gevolg van progressieve ziekte. In de LD-groep overleden 2 patiënten (1 ten gevolge van een bijwerking, 1 onbekend). In de LD-T-groep overleden 5 patiënten (allen ten gevolge van bijwerkingen). Er was geen verschil in afname van de LVEF tussen beide groepen. Er werd wel vaker hartfalen gerapporteerd in de LD-T-groep (6 versus 1 patiënt).

De meest frequent voorkomende graad 3 en 4 bijwerkingen in respectievelijk de LD-T-groep en LD-groep waren neutropenie (62,7 versus 22,4 procent), febrile neutropenie (6,9 versus 2,1 procent), trombocytopenie (18,3 versus 2,4 procent), ASAT-toename (7,2 versus 0,6 procent) en ALAT-toename (6,9 versus 0,3 procent). In de LD-T-groep kreeg 42 procent van de patiënten op enig moment neutrofile groeifactoren toegediend. In de LD-groep was dit percentage 17 procent.

Samenvattend

De resultaten van deze studie bij patiënten met een gerecidiveerd EOC na 1 eerdere platinumbevattende chemotherapielijnen tonen een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS van 1,5 maand (PFS: 7,3 versus 5,8 maanden; HR: 0,79; 95% CI: 0,65-0,96, P = 0,0190) op basis van onafhankelijke radiologische beoordeling. Winst in dit primaire eindpunt werd alleen gezien in de groep patiënten met een platinumsensitief gerecidiveerd EOC. De resultaten van deze studie voldoen hiermee niet aan de PASKWIL-criteria. De bijwerkingen van de LD-T-combinatie zijn vooral van hematologische aard (graad 3-4 neutropenie) en leiden frequent tot uitstel en stoppen van de behandeling. Bij deze studie is een belangrijke kanttekening te plaatsen: een aanzienlijk deel van de patiënten heeft een behandeling gekregen die niet vergelijkbaar is met de Nederlandse situatie. Immers: bij gerecidiveerd platinumgevoelig EOC zal in de tweedelijns behandeling een platinumbevattend schema worden gegeven. Hiermee voldoet voor deze groep patiënten de controlearm niet als standaardbehandeling.

5. Kosten

De Nederlandse Zorgautoriteit heeft de add-on van trabectedine voor deze indicatie niet goedgekeurd.

Conclusie

Bij vrouwen met een gerecidiveerd EOC is er geen plaats voor de combinatie van trabectedine met liposomaal doxorubicine.

Ten opzichte van monotherapie met liposomaal doxorubicine is de winst in PFS bescheiden (1,5 maand; HR: 0,79; 95% CI: 0,65-0,96, P = 0,0190) en er is geen significant effect op OS.

Referenties trabectedine

1. Sessa C, De Braud F, Perotti A, et al. Trabectedin for women with ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxanes fails. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1867-74.
2. Krasner CN, McMeekin DS, Chan S, et al. A phase II study of trabectedin single agent in patients with recurrent ovarian cancer previously treated with platinum-based regimens. *Br J Cancer* 2007;97(12):1618-24.
3. Del Campo JM, Roszak A, Bidzinski M, et al. Phase II study of trabectedin given as two different every 3 weeks dose schedules (1.5 mg/m² 24 h or 1.3 mg/m² 3 h) to patients with relapsed platinum-sensitive, advanced ovarian cancer. *Ann Oncol* 2009;20(11):1794-802.
4. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomaal doxorubicine in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3107-14.
5. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in recurrent ovarian cancer: overall survival analysis. *Eur J Cancer* 2012;48(15):2361-8.
6. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall results of phase III CGIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 2012;107(4):588-91.

Nieuwe versie adviesrapport bevacizumab bij ovariumcarcinoom

Op basis van input vanuit diverse partijen is door de commissie BOM nogmaals gekeken naar het rapport aangaande de plaatsbepaling van bevacizumab bij de behandeling van het ovariumcarcinoom. Op enkele punten wordt de tekst aangepast, rekening

houdend met de verschillende uitkomsten na chirurgie en de beoordeling hiervan in de diverse studies.

U kunt de nieuwe versie van het rapport binnenkort terugvinden op de website van de NVMO.