

Pazopanib bij het gemetastaseerd wekedelensarcoom

Introductie

Wekedelensarcomen (WDS) zijn zeldzame tumoren. Er zijn circa 50 verschillende histologische subtypen en karakterisering van het histologisch subtype lijkt steeds belangrijker te worden voor het vaststellen van het optimale behandelplan inclusief de systemische therapie. De eerstelijns chemotherapie voor de meeste gemetastaseerde WDS is doxorubicine. In specifieke gevallen wordt dit gecombineerd met ifosfamide. Pazopanib is een orale anti-angiogene *multi-target* tyrosinekinaseremmer. Het remt de *vascular endothelial growth factor receptor* (VEGFR) 1, 2 en 3 en de *platelet derived growth factor receptor* (PDGFR).

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Recentelijk zijn resultaten verschenen van een fase III-studie waarin behandeling met pazopanib wordt vergeleken met placebo bij patiënten met een gemetastaseerd WDS. Het betrof een tweedelijns of hogere lijns therapie. Alle patiënten hadden eerder antracyclines gehad [1].

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Monotherapie met doxorubicine is in Nederland de standaard voor eerstelijns behandeling van WDS. Combinatietherapie van doxorubicine en ifosfamide geeft in de eerste lijn een hogere responskans zonder overlevingsvoordeel. Er is geen standaard voor tweedelijns behandeling van WDS.

3. Methoden en kwaliteit van de studie

De PALETTE-studie (PAzopanib expLorEd in soft-Tissue sarcoma – a phase 3 study) is een dubbelblind gerandomiseerde studie. Tussen oktober 2008 en februari 2010 werden 369 patiënten ouder dan 18 jaar met progressieve ziekte geïncludeerd uit 72 centra in 13 landen. Zij werden in een 2:1 verhouding gerandomiseerd tussen pazopanib en placebo. Patiënten moesten voor inclusie ten minste zijn behandeld met een antracycline en mochten maximaal 4 lijnen chemotherapie hebben gehad. De meeste histologische subtypen van WDS mochten worden geïncludeerd, behalve liposarcoom, embryonaal rhabdomyosarcoom, osteosarcoom, Ewing-sarcoom, primitieve neuro-ectodermale tumor, GIST, dermatofibrosarcoma protuberans, inflammatoir myofibroblastisch sarcoom, maligne mesothelioom en gemengde mesodermale uteriene tumoren.

Andere inclusiecriteria waren een WHO-performancestatus van 0-1, afwezigheid van hersenmetastasen of leptomenigeale metastasen, adequate beenmergreserve, adequate nier- en leverfunctie, normale linkerventrieklejectiefractie (LVEF) en normaal ECG met een normaal QT-interval. In de 6 maanden voor inclusie mochten patiënten geen significant hartlijden, CVA, significante maag-darmziekten, longembolie of onbehandelde trombose hebben gehad. Een recente

trombose waarvoor minstens 6 weken antistolling werd gebruikt was toegestaan, evenals antistolling voor andere aandoeningen, mits goed gereguleerd. De laatste 4 weken voor inclusie mocht er geen sprake zijn van actieve bloedingen, chirurgie of trauma. De bloeddruk moest onder 150/90 mmHg zijn (zonder of met medicatie). Eerdere behandeling met VEGF-remmers was niet toegestaan, maar eerdere behandeling met mTOR-remmers wel.

De behandeling met pazopanib, eenmaal daags 800 mg, of placebo werd gecontinueerd tot progressie, onacceptabele bijwerkingen, intrekken van *informed consent* of overlijden. Cross-over was niet mogelijk, maar post-protocolbehandeling wel. Stratificatie vond plaats naar aantal voorgaande lijnen van therapie en performansscore (0 versus 1).

Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS). Secundaire eindpunten waren overleving (OS), *response rate* (RR), veiligheid en kwaliteit van leven. PFS werd gedefinieerd als tijd van randomisatie tot overlijden of ziekteprogressie beoordeeld door een onafhankelijke beoordeling van beeldvormende diagnostiek.

De studie was opgezet om met een power van 95 procent een toename van 15 procent van het primaire eindpunt PFS op 6 maanden te kunnen aantonen, van 15 procent in de placebogroep naar 30 procent in de pazopanib-groep, overeenkomend met een *hazard ratio* (HR) van 0,63. De analyse van het secundaire eindpunt OS werd getoetst met 90 procent power, met een significantie van 5 procent om een afname van de HR op overlijden met 33 procent te kunnen detecteren, overeenkomend met een toename van de mediane overleving van 8 naar 12 maanden.

Analyse van kwaliteit van leven was gebaseerd op de veronderstelling dat patiënten die pazopanib kregen een betere kwaliteit van leven hadden, waarbij verschillen van 10 punten op een schaal van 0-100 klinisch relevant werden geacht.

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

In deze studie werden 369 patiënten gerandomiseerd: 123 in de placebogroep en 246 in de pazopanib-groep. In de pazopanib-groep kregen 7 patiënten geen therapie. De mediane leeftijd van de patiënten was 55 jaar, 25 procent had (neo-)adjuvante therapie ondergaan en 93 procent had eerdere behandeling gehad voor gemetastaseerde ziekte. De mediane behandelduur was 8,1 weken (range: 1-52) in de placebogroep en 16,4 weken (range: 0-79) in de pazopanib-groep. De behandeling werd onderbroken bij 9 procent van de patiënten in de placebogroep en bij 49 procent van de patiënten in de pazopanib-groep. Dosisreductie vond plaats bij 4 procent van de patiënten in de placebogroep en bij 39 procent van de patiënten in de pazopanib-groep.

De mediane PFS was 1,6 maanden (95% CI: 0,9-1,8) in de placebogroep en 4,6 maanden (95% CI: 3,7-4,8) in de pazopanib-groep (HR: 0,31; 95% CI: 0,24-0,40; $P < 0,0001$). De mediane OS bedroeg 10,7 maanden (95% CI: 8,7-12,8) in de placebogroep en 12,5 maanden (95% CI: 10,6-14,8) in de pazopanib-groep (HR: 0,86; 95% CI: 0,67-1,11; $P = 0,25$). De *best overall response rate* die in de placebogroep versus de pazopanib-groep werd gezien, was een partiële respons bij 0 versus 6 procent, stabiele ziekte bij 38 versus 67 procent en progressie bij 57 versus 23 procent. Predictieve analyses ten aanzien van histologisch subtype toonde geen subtypes aan die méér voordeel hadden van een behandeling met pazopanib.

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen (graad III/IV van CTC-lijst) in de placebogroep en de pazopanib-groep waren respectievelijk vermoeidheid (6 versus 13 procent), diarree (1 versus 5 procent), misselijkheid (2 versus 3 procent), hypertensie (3 versus 7 procent), anorexie (0 versus 6 procent), braken (1 versus 3 procent) en mucositis (0 versus 1 procent). Verder werd in de pazopanib-groep vaker een diepe veneuze trombose gezien (5 versus 2 procent), een pneumothorax (3 versus 1

procent) en vaker een (soms tijdelijke) daling van de LVEF.

De lijsten met data over kwaliteit van leven werden verzameld tot 12 weken studieduur. De globale analyse van kwaliteit van leven liet geen verschillen zien tussen beide groepen, maar de EORTC-QiQ-C30-lijst liet wel een slechtere score zien ten aanzien van diarree, eetlustverlies, misselijkheid en braken in de pazopanib-groep. Later zal een publicatie volgen over alle data rondom kwaliteit van leven van deze studie.

Samenvattend

De resultaten van deze studie tonen een significant verlengde mediane PFS voor fitte patiënten met een eerder behandeld gemetastaseerd WDS van pazopanib ten opzichte van placebo (PFS: 4,6 versus 1,6 maanden; HR: 0,31; 95% CI: 0,24-0,40; $P < 0,0001$). Een effect op OS werd niet aangetoond. Er waren meer bijwerkingen in de pazopanib-groep. Het aantal bijwerkingen is hoger dan gezien tijdens behandeling met pazopanib bij gemetastaseerd niercelcarcinoom en ook het aantal bijwerkingen in de met placebo behandelde groep is relatief hoog.

Palliatief, effectiviteit		
■ winst progressievrije overleving (primaire eindpunt)	mediaan 4,6 vs 1,6 maanden HR: 0,31; 95% CI: 0,24-0,40; $P < 0,0001$	+ +
■ winst totale overleving (secundaire eindpunt)	mediaan 12,5 vs 10,7 maanden HR: 0,86; 95% CI: 0,67-1,11; $P = 0,25$	- -
Bijwerkingen		
■ lethaal < 5%	0%	+
■ acuut, ernstig < 25%	-	+
■ chronisch < 10%	?	?
Kwaliteit van leven		
■ geen ernstige deterioratie	+	+
Impact van behandeling		
■ acceptabele behandellast	+	+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Kosten	3.420 euro per maand	

Tabel 1. Resultaten PALETTE-studie [1] afgezet tegenover de PASKWIL-criteria.

5. Kosten

Een maand behandeling met pazopanib (800 mg/dag) kost 3.420 euro; de mediane behandelduur was ruim 4 maanden (range: 0-79 weken).

Conclusie

Er is plaats voor tweedelijns en hogere lijns behandeling met pazopanib bij patiënten met een gemetastaseerd WDS in een goede conditie. De mediane PFS verbetert met 3 maanden

(HR: 0,31; 95% CI: 0,24-0,40; $P < 0,0001$), zonder dat een effect op de OS is aangetoond.

Referentie pazopanib

1. Van der Graaf WTA, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9829):1879-86.