

Denosumab bij skeletmetastasen van solide tumoren

Introductie

Skeletmetastasen beïnvloeden het proces van botaanmaak en -afbraak. Duidelijk is geworden dat de zogenaamde *receptor activator of NF-kappaB* (RANK) en het RANK-ligand een regulerende rol spelen tussen de botopbouwende cellen (osteoblasten) en de botafbrekende cellen (osteoclasten). Tumorcellen in het bot stimuleren uitscheiding van het RANK-ligand door osteoblasten. Het RANK-ligand activeert vervolgens RANK op de osteoclasten en hun voorlopers, die op hun beurt het bot afbreken, waardoor aanwezige tumorcellen de mogelijkheid krijgen om verder te groeien. Denosumab is een volledig humaan monokonaal IgG2-antilichaam dat het RANK-ligand blokkeert, waardoor deze vicieuze cirkel van botdestructie wordt doorbroken.

1. Kankersoort en behandeling

Recentelijk zijn de resultaten gepubliceerd van twee gerandomiseerde fase III-studies [1, 2]. In de eerste studie is behandeling met denosumab vergeleken met zoledroninezuur bij patiënten met skeletmetastasen van een mammacarcinoom (MBC). In de tweede studie zijn dezelfde behandelingen vergeleken bij patiënten met skeletmetastasen van een castratieresistent prostaatacarcinoom (CRPC).

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Skeletmetastasen kunnen ernstige klachten veroorzaken door onder meer pathologische fracturen en myelumcompressie. Om deze klachten en complicaties te voorkomen wordt behandeling met bisfosfonaten – zoals clodronaat, ibandroninezuur, pamidronaat en zoledroninezuur – ingezet. In verschillende studies werd door behandeling met bisfosfonaten een 20 procent reductie aangetoond in het aantal skeletgerelateerde events (SRE's), zoals een pathologische (wervel)fractuur, radiotherapie voor pijn of chirurgie voor een dreigende fractuur. Deze verbetering werd voornamelijk aangetoond bij patiënten met skeletmetastasen van een mammacarcinoom of prostaatacarcinoom. Grofweg kan men zeggen dat in een periode van 1 tot 2 jaar voor patiënten met een ossaal gemetastaseerd mammacarcinoom, gemetastaseerd CRPC of een andere gemetastaseerde solide tumor de kans op een SRE ten minste 40 tot 60 procent bedraagt. Onduidelijk is nog wanneer men deze behandeling precies moet inzetten. In de meest recente Nederlandse richtlijn voor patiënten met een ossaal gemetastaseerd mammacarcinoom wordt aanbevolen te starten zodra botdestructie is aangetoond en met de behandeling door te gaan tot de conditie van de patiënte 'substantieel' achteruitgaat. Bij het CRPC is de start van deze behandeling niet precies gedefinieerd en ook afhankelijk van de systemische antitumorbehandelingen die nog beschikbaar zijn voor deze patiëntengroep. Voor de Nederlandse situatie kan in het algemeen worden

gesteld dat de standaardbehandeling om SRE's te voorkomen bisfosfonaatbehandeling in orale of intraveneuze vorm betreft (NVMO-commissie BOM 2006).

In een derde fase III-studie, waarin het effect van denosumab werd vergeleken met zoledroninezuur als controle-arm bij patiënten met skeletmetastasen van andere origine dan mammacarcinoom of CRPC, voldoet de controle-arm niet aan het huidige standaardbeleid in Nederland [3]. Deze studie is vanwege het ontbreken van een vergelijking met de huidige standaardbehandeling in Nederland (placebo) niet meegenomen in deze beoordeling door de NVMO-commissie BOM.

3. Methode en kwaliteit van de studies

Patiënten met botmetastasen kregen in deze dubbelblind gerandomiseerde fase III-studies óf een maandelijks behandeling met zoledroninezuur 4 mg intraveneus plus placebo subcutaan óf een behandeling met denosumab 120 mg subcutaan plus placebo intraveneus. Het doel van de studies was aan te tonen dat denosumab niet inferieur is ten opzichte van de standaardbehandeling met zoledroninezuur met betrekking tot de tijd tot een eerste SRE. SRE's werden in deze studies gedefinieerd als het optreden van een pathologische fractuur, indicatie voor radiotherapie of chirurgie of het ontstaan van myelumcompressie.

In- en exclusiecriteria

Overlappende inclusiecriteria voor de twee studies betroffen de aanwezigheid van ten minste één radiologisch aangetoonde botmetastase, adequate lever- en nierfunctie, een calciumconcentratie tussen 2,0 en 2,9 nmol/l gecorrigeerd voor albumine, ECOG-performancestatus 0-2 en een levensverwachting van ten minste 6 maanden. De belangrijkste overlappende exclusiecriteria waren voorafgaande of lopende behandeling met intraveneuze of orale bisfosfonaten, geplande radiotherapie of chirurgie voor botmetastasen, osteonecrose of osteomyelitis van de kaak in de voorgeschiedenis, een geplande ingreep in de mond gedurende de studieperiode, een andere maligniteit in de afgelopen 3 jaar en een verminderde kreatinineklaring (minder dan 30 ml/min).

Definiëring eindpunten

In beide studies werd uitgegaan van een *hazard ratio* (HR) van 90 procent en moesten 745 SRE's worden waargenomen om, met respectievelijk 97 procent power in de mammacarcinoom-studie en 90 procent power in de CRPC-studie, aan te tonen dat denosumab niet inferieur was aan zoledroninezuur. Deze hypothese was tevens gebaseerd op het behoud van ten minste 50 procent van het behandelingseffect van zoledroninezuur volgens een *synthesis approach* [4]. Indien *non-inferiority* werd vastgesteld, zou het primaire eindpunt (tijd tot eerste SRE) als secundair eindpunt gecombineerd met het eindpunt 'eerste en daaropvolgende SRE's'

(meervoudige gebeurtenissen) worden geanalyseerd met het oog op superioriteit. Bij 745 patiënten met een SRE zouden beide studies in ieder geval 90 procent power hebben om superioriteit aan te tonen voor ten minste één van deze beide secundaire eindpunten. In de mammacarcinoom-studie moesten daartoe 1.960 patiënten worden geïncludeerd. Voor de CRPC-studie stond het benodigde aantal patiënten in het artikel niet vermeld. Verschil in pijnscore was niet een vooraf gedefinieerd eindpunt in beide studies.

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

Studie bij MBC-patiënten

Tussen april 2006 en december 2007 werden 2.049 patiënten ouder dan 18 jaar met histologisch bewezen mammacarcinoom op basis van de eerder besproken algemene in- en exclusiecriteria geïncludeerd in 322 centra. Van de 2.049 gescreende patiënten werden er 3 geëxcludeerd omdat er geen duidelijk gedocumenteerde *informed consent* kon worden overlegd. Randomisatie werd gestratificeerd voor eerdere SRE, chemotherapeutische behandeling binnen de laatste 6 weken voor inclusie, voorafgaand oraal bisfosfonaatgebruik en regio (Japan/anders). Suppletie met calcium en vitamine D werd sterk geadviseerd. Er werden 1.020 patiënten in de denosumab-arm en 1.026 in de zoledroninezuur-arm geanalyseerd. Patiëntenkarakteristieken waren gelijk verdeeld over beide armen, evenals calcium- en vitamine D-gebruik (suppletie: 87 versus 90 procent). De mediane follow-up van 17 maanden denosumab verlaagde het risico op een eerste SRE met 18 procent in vergelijking met zoledroninezuur (HR: 0,82; 95% CI: 0,71-0,95; $P < 0,001$ non-inferieur; $P = 0,01$ voor superioriteit). Het risico op meerdere SRE's was verminderd met 23 procent door denosumab ten opzichte van zoledroninezuur (HR: 0,77; 95% CI: 0,66-0,89; $P = 0,001$).

In de publicatie wordt geen informatie gegeven over het exacte aantal en de aard van de SRE's. Verder dient te worden opgemerkt dat de SRE-vrije overleving pas na 1 jaar uiteenloopt en dat de gerapporteerde pijn (een niet vooraf gedefinieerd eindpunt) voor de gehele studiebevolking niet verschilde, met een vergelijkbare duur tot toename in pijnscores (HR: 0,90; $P = 0,08$). Totale overleving was niet verschillend tussen beide groepen. Behoudens het vaker voorkomen van renale toxiciteit in de zoledroninezuur-arm in vergelijking met de denosumab-arm – respectievelijk 8,5 versus 4,9 procent ($P = 0,001$) – werden er geen andere significante verschillen in toxiciteit waargenomen.

Studie bij CRPC-patiënten

Tussen mei 2006 en oktober 2009 werden 1.904 patiënten ouder dan 18 jaar met histologisch bewezen CRPC – gedefinieerd als minimaal falen op één endocriene behandeling op basis van een PSA-waarde van ten minste 0,4 µg/l bij een testosteronconcentratie lager dan 1,72 nmol/l (medicamen-

teus of chirurgisch geïnduceerd) en op basis van de bovengenoemde algemene in- en exclusiecriteria – geïncludeerd in 342 centra afkomstig uit 39 landen. Randomisatie werd gestratificeerd voor eerdere SRE, PSA-waarde (< 10 versus ≥ 10 mg/ml) en al dan niet chemotherapeutische behandeling gedurende de laatste 6 weken voor inclusie. Suppletie met calcium en vitamine D werd sterk geadviseerd. In de denosumab-arm werden 950 patiënten geanalyseerd en in de zoledroninezuur-arm 951 patiënten. Leeftijd, ras, Gleasonscore, ECOG-performancestatus, tijd sinds diagnose van prostaatacarcinoom, tijd sinds diagnose van botmetastasen, aanwezigheid van viscerale metastasen, recente chemotherapie, PSA-waarden en voorgaande SRE's verschilden niet tussen beide armen. Calcium- en vitamine D-gebruik was ook vergelijkbaar tussen beide armen (87 versus 90 procent). Tijdens de studie werd 31 procent van de patiënten in de denosumab-arm en 34 procent van de patiënten in de zoledroninezuur-arm behandeld met docetaxel.

Mediane tijd tot eerste SRE in de denosumab-arm bedroeg 20,7 maanden (95% CI: 18,8-24,9) en in de zoledroninezuur-arm 17,1 maanden (95% CI: 15,0-19,4) (HR: 0,82; 95% CI: 0,71-0,95; $P = 0,0002$ voor non-inferioriteit; $P = 0,008$ voor superioriteit). Het risico op een eerste SRE werd hiermee met 18 procent verminderd (verschil in mediane tijd tot SRE: 3,6 maanden).

De totale overleving was niet verschillend tussen beide groepen. Veiligheid en het voorkomen van (*serious adverse events*) waren vergelijkbaar tussen beide armen. Alleen hypocalciëmie deed zich significant vaker voor in de denosumab-arm (bij 13 procent van de patiënten) dan in de zoledroninezuur-arm (6 procent; $P < 0,0001$).

Samenvattend

Samenvattend geeft in deze twee gerandomiseerde non-inferioriteitsstudies de behandeling met denosumab – subcutaan eenmaal per 4 weken toegediend – een voordeel ten opzichte van zoledroninezuur in het uitstellen van een eerste *on-study SRE* van 18 procent bij patiënten met skeletmetastasen van een mammacarcinoom of prostaatacarcinoom.

De bijwerkingen van beide middelen zijn grotendeels vergelijkbaar. Osteonecrose van de kaak kwam in beide groepen zelden voor. Renale toxiciteit kwam mogelijk iets vaker voor bij patiënten behandeld met zoledroninezuur. Al in 2006 heeft de NVMO-commissie BOM geoordeeld dat er géén meerwaarde aan een specifiek bisfosfonaat kan worden toegekend. Daarom is de controle-arm in deze twee studies adequaat te noemen en lijkt er dus op zijn minst een vergelijkbare waarde te zijn van denosumab ten opzichte van zoledroninezuur, waarbij het gebruiksgemak van eenmaal per 4 weken een subcutane injectie ten opzichte van een infuus ook in het voordeel is van denosumab.

Er werden in deze studie geen verschillen in totale overleving dan wel progressievrije overleving gevonden. Denosumab werd goed verdragen in combinatie met andere systemische antitumorbehandelingen in deze studies.

Het verlaagde risico op een SRE vertaalt zich in een mediaan verschil van 3,6 maanden voor patiënten met een naar het skelet gemetastaseerd prostaatacarcinoom. Echter: de klinische relevantie van dit uitstel is zeer gering. Absoluut gezien werd er in deze periode van uitstel van SRE's bij CRPC-patiënten 2 procent minder radiotherapie voor een SRE gegeven, deden zich 1 procent minder pathologische fracturen voor en deed zich 1 procent minder myelumcompressie voor in de denosumab-groep ten opzichte van de zoledroninezuur-groep. Ten aanzien van orthopedische ingrepen in verband met gecompliceerde fracturen was de reductie minder dan 1 procent in de denosumab-groep ten opzichte van de zoledroninezuur-groep. In de publicatie over de mammacarcinoom-studie worden deze belangrijke klinische gegevens niet vermeld. De pijnscore, die niet vooraf als eindpunt was gedefinieerd in beide studies, blijkt niet significant verschillend te zijn tussen beide behandelarmen. Het verschil in uitkomsten tussen deze behandelingen is op basis van de PASKWIL-criteria niet te duiden, omdat het hierbij gaat om het voorkomen van events (preventieve behandeling) en de PASKWIL-criteria hiervoor niet zijn ontworpen.

5. Kosten

Een behandeling met 120 mg denosumab gaat 594,54 euro kosten per maand. Een behandeling met 4 mg zoledroninezuur kost 308 euro per maand. Denosumab wordt voor deze indicatie vergoed.

Conclusie

Bij patiënten met een naar het skelet gemetastaseerd mammacarcinoom of CRPC is behandeling met denosumab om een SRE te voorkomen *niet inferieur* aan een behandeling met zoledroninezuur. In beide studies werd aangetoond dat denosumab ten opzichte van zoledroninezuur effectiever is in het voorkomen van een SRE (secundaire eindpunt):

- MBC: *non-inferiority* HR: 0,82; 95% CI: 0,71-0,95; $P < 0,001$; *superiority* $P = 0,01$.
- CRPC: *non-inferiority* HR: 0,82; 95% CI: 0,71-0,95; $P = 0,0002$; *superiority* $P = 0,008$.

De klinische relevantie van het verschil in effectiviteit tussen beide behandelingen is echter beperkt. Door behandeling met denosumab is er bij CRPC-patiënten een tijdelijke reductie (mediaan 3,6 maanden) in het aantal fracturen (1 procent), het optreden van myelumcompressie (1 procent), de indicatie voor radiotherapie (2 procent) en chirurgisch ingrijpen (< 1 procent).

De toxiciteit van deze beide behandelingen is vergelijkbaar en hanteerbaar. De toedieningswijze van beide behandelingen is verschillend: denosumab wordt subcutaan toegediend en zoledroninezuur intraveneus. Behandeling met denosumab is tweemaal duurder.

Op basis van de beschikbare gegevens uit beide studies is er op dit moment geen reden om bij het starten van een botbeschermende behandeling bij patiënten met skeletmetastasen van een mammacarcinoom of een CRPC denosumab de voorkeur te geven boven zoledroninezuur.

Referenties denosumab

1. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5132-9.
2. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22.
3. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1125-32.
4. James Hung HM, Wang SJ, Tsong Y, et al. Some fundamental issues with non-inferiority testing in active controlled trials. *Stat Med* 2003;22(2):213-25.