site.print_copyright

Toevoeging van aflibercept aan de tweedelijns behandeling met FOLFIRI van het gemetastaseerd colorectaalcarcinoom

Inleiding

In Nederland is oxaliplatine en 5-FU-bevattende chemotherapie – meestal de combinatie van capecitabine met oxaliplatine, al dan niet in combinatie met bevacizumab – de standaard voor de eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd colorectaalcarcinoom (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 NVMO-commissie BOM [1]. De toegevoegde waarde van continuering van bevacizumab bij progressie onder eerstelijns chemotherapie en overgang naar een tweedelijns behandeling ('bevacizumab *beyond progression*') is niet door de commissie beoordeeld.

Aflibercept is een recombinant fusie-eiwit bestaande uit de VEGF-bindende extracellulaire domeinen van VEGF-receptoren type 1 en type 2 gekoppeld aan het Fc-segment van immunoglobuline G1. Aflibercept remt de angiogene activiteit van VEGF-A, VEGF-B en placentagroeifactor (PlGF) door deze liganden te binden voordat deze aan hun natuurlijke receptor zouden binden. In het dubbelblind gerandomiseerde expansiegedeelte van een fase I-studie van aflibercept met irinotecan en 5-FU-bevattende chemotherapie werd de veiligheid van deze combinatie vastgesteld [2], hetgeen de basis vormde voor de in deze beoordeling gepresenteerde studie.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken fase III-studie betreft patiënten met een gemetastaseerd CRC die progressieve ziekte hadden tijdens of na eerstelijns behandeling met oxaliplatinebevattende chemotherapie en in de tweede lijn werden behandeld met 5-FU en irinotecanbevattende combinatiechemotherapie (FOLFIRI).

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd CRC in Nederland is irinotecan (monotherapie) of irinotecanbevattende combinatiechemotherapie.

3. Methoden en kwaliteit van de studie

Van Cutsem en collega's verrichtten een internationale dubbelblind gerandomiseerde fase III-studie (multicentrum) bij patiënten met een gemetastaseerd CRC [3]. De patiënten hadden allen oxaliplatinebevattende chemotherapie in de eerste lijn gehad. Andere inclusiecriteria waren een ECOG-performancestatus 0-2 en goede functies van lever, nier en beenmerg. Patiënten mochten geen ongecontroleerde hypertensie of een recente veneuze trombose hebben gehad. Er werden 1.226 patiënten uit 176 centra in 28 landen 1:1 gerandomiseerd, waarvan 612 patiënten FOLFIRI met aflibercept 4 mg/kg elke 14 dagen kregen en 614 FOLFIRI met placebo elke 14 dagen kregen. Vanwege diverse redenen werden in de veiligheidsanalyse uiteindelijk 611 patiënten in de aflibercept-arm en 605 patiënten in de placebo-arm opgenomen.

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 tweedelijns behandeling van mCRC. Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot geobjectiveerde ziekteprogressie dan wel overlijden ongeacht de oorzaak, respons en het optreden van bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling. Tumormetingen werden elke 6 weken verricht tot het moment van optreden van ziekteprogressie en werden beoordeeld volgens RECIST 1.0. De respons werd beoordeeld door een onafhankelijke reviewcommissie.

De studie had een zodanige omvang (1.200 patiënten voorzien) dat met een power van 90 procent voor het primaire eindpunt OS een 20 procent risicoreductie in de aflibercept-arm kon worden vastgesteld. Deze analyse werd tweezijdig getoetst met een significantie van 0,0499, rekening houdend met twee geplande interimanalyses, en was finaal ten tijde van het optreden van 863 gebeurtenissen die zouden definiëren voor het primaire eindpunt. Patiënten werden gestratificeerd naar diverse parameters (leeftijd, geslacht, locatie van de primaire tumor, aantal aangedane organen, al dan niet aanwezige levermetastasen, gekende hypertensie en geografische regio).

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

Tussen november 2007 en maart 2010 werden 1.401 patiënten gescreend en 1.226 patiënten gerandomiseerd. De patiëntkarakteristieken en ziektegeschiedenissen waren in beide groepen goed vergelijkbaar. In totaal 373 patiënten (30,4 procent) hadden eerder bevacizumab gehad en 534 patiënten (43,6 procent) waren bekend met hypertensie. Patiënten kregen gemiddeld 6,3 cycli in de aflibercept-arm en 6,1 cycli in de placebo-arm. De mediane duur van FOLFIRI-toediening was 21 weken in de aflibercept-arm en 18 weken in de placebo-arm. Mediane dosisintensiteit was 83 procent in de aflibercept-arm en 92 procent in de placebo-arm.

Ten tijde van de cut-off voor de finale analyse van het primaire eindpunt OS was de mediane follow-up ruim

site.print_copyright

22 maanden. De analyse van het primaire eindpunt was gebaseerd op 403 gebeurtenissen in de aflibercept-arm en 460 gebeurtenissen in de controle-arm.

De mediane OS in de aflibercept-arm was 13,5 maanden versus 12,06 maanden in de placebo-arm (HR: 0,817; 95,34% CI: 0,713-0,937; P = 0,00032). Het effect van aflibercept was consistent in diverse vooraf gedefinieerde subgroepen (al dan niet voorbehandeld met bevacizumab, ECOG-performancestatus), alsmede bij de eerder genoemde stratificatiefactoren.

De mediane PFS in de aflibercept-arm bedroeg 6,9 versus 4,7 maanden in de placebo-arm (HR: 0,758; 95% CI: 0,661-0,869; P < 0,0001). De responskans was 19,8 procent in de aflibercept-arm en 11,1 procent in de placebo-arm.

Bijwerkingen kwamen in beide groepen veel voor. De typische bijwerkingen die kunnen worden verwacht bij anti-VEGF-therapie, toegespitst op graad 3-4 bijwerkingen, kwamen vaker voor in de aflibercept-arm: bloedingen (2,9 versus 1,7 procent), arteriële trombo-embolie (1,8 versus 0,5 procent) en veneuze trombose (7,9 versus 6,3 procent). Graad 3-4 hypertensie (respectievelijk 19,1 versus 1,5 procent en 0,2 versus 0 procent) en graad 3-4 proteïnurie (7,9 versus 1,2 procent) kwamen eveneens vaker voor in de aflibercept-arm. Enkele graad 3-4 chemotherapiegerelateerde bijwerkingen kwamen vaker voor in de aflibercept-arm: diarree (19,3 versus 7,8 procent), moeheid (16,9 versus 10,6 procent), stomatitis en zweervorming (13,7 versus 5,0 procent), infecties (12,6 versus 6,9 procent) en hand-voetsyndroom (2,8 versus 0,5 procent). Graad 3-4 trombopenie en neutropenie alsmede gecompliceerde neutropenie kwamen vaker voor in de aflibercept-arm. Bijwerkingen die leidden tot het stoppen van de behandeling kwamen meer voor in de aflibercept-arm (26,8 versus 12,1 procent).

Samenvattend

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 aflibercept ten opzichte van placebo: 13,5 versus 12,06 maanden (HR: 0,817; 95,34% CI: 0,713-0,937; P = 0,00032). Het secundaire eindpunt PFS is ook significant langer: 6,9 versus 4,7 maanden (HR: 0,758; 95% CI: 0,661-0,869; P < 0,0001). Het primaire en meest relevante eindpunt voldoet niet aan de PASKWIL-criteria.

Toevoeging van aflibercept aan FOLFIRI leidt tot het duidelijk frequenter optreden van anti-VEGF-gerelateerde bijwerkingen waarvan het merendeel echter hanteerbaar en behandelbaar lijkt. Het gegeven dat chemotherapiegerelateerde

Palliatief, effectiviteit		
▪ winst totale overleving	13,5 vs 12,06 maanden HR: 0,817; 95% CI: 0,713-0,937; P = 0,00032	–
▪ winst progressievrije overleving	6,9 vs 4,7 maanden HR: 0,758; 95% CI: 0,661-0,869; P < 0,0001	+
Bijwerkingen		
▪ lethaal < 5%	< 1%	+
▪ acuut, ernstig < 25%	–	–
▪ chronisch beperkend	–	+
Kwaliteit van leven		
▪ QoL-analyse	niet verricht	–
Impact van behandeling		
▪ acceptabele behandellast	+	+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Kosten	± 2.000 euro voor 4 weken behandeling	

Tabel 1. Resultaten van de VELOUR-studie [3] afgezet tegenover de PASKWIL-criteria.

site.print_copyright

bijwerkingen meer optreden in de aflibercept-arm, hetgeen ertoe leidt dat ruim twee keer zoveel patiënten in de aflibercept-arm als de placebo-arm voortijdig stoppen met hun behandeling, wijst erop dat de toevoeging van aflibercept aan FOLFIRI een belangrijke impact op de ervaren zwaarte van de behandeling heeft.

5. Kosten

De aanbevolen dosering aflibercept is 4 mg/kg, toe te dienen elke 14 dagen. Bij een gemiddeld lichaamsgewicht van 75 kg bedragen de behandelkosten per maand 2.000 euro.

Conclusie

Bij patiënten met een gemetastaseerd CRC die in de tweede lijn worden behandeld met FOLFIRI geeft toevoeging van aflibercept een significante verlenging van de OS (± 1,4 maanden; HR: 0,817; 95,34% CI: 0,713-0,937; P = 0,00032). Deze winst in OS voldoet niet aan de PASKWIL-criteria.
Toevoeging van aflibercept aan FOLFIRI leidt tot een herkenbaar en over het algemeen goed hanteerbaar toxiciteitsprofiel zoals dit bekend is van anti-VEGF-behandeling. Op basis van de gegevens uit de hier gerefereerde studie lijkt door de toevoeging van aflibercept de toxiciteit van FOLFIRI aanzienlijk toe te nemen, hetgeen aanleiding is tot een aanzienlijk percentage patiënten dat deze behandeling vroegtijdig en permanent onderbreekt.

Op basis van deze overwegingen kan voor de Nederlandse situatie aflibercept daarom niet worden geadviseerd als standaardtoevoeging aan FOLFIRI in de tweedelijns behandeling van gemetastaseerd CRC. De Commissie Geneesmiddelen (CG) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) zal aflibercept voor deze indicatie niet beoordelen.

Referenties aflibercept

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 colorectaalcarcinoom. *Med Oncol* 2012;15(3):31-7.
2. Khayat D, Tejpar S, Spano JP, et al. Intravenous aflibercept administered in combination with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced solid tumours: results from the expansion cohort of a phase I study. *Eur J Cancer* 2013;49(4):790-7.
3. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499-506.