

Bevacizumab 'beyond progression' bij het gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Introductie

Bevacizumab is een monoklonaal antilichaam dat bindt aan de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) en daarmee de tumorgerelateerde angiogenese remt. Toevoeging van bevacizumab aan fluoropyrimidine-monotherapie of fluoropyrimidine- en oxaliplatine-combinatietherapie bij de eerstelijns behandeling van patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom (CRC) leidt tot significante winst in progressievrije overleving van méér dan 2 maanden met een HR lager dan 0,7 indien de behandeling met bevacizumab wordt doorgezet tot aan progressie. De mate van effect is afhankelijk van het chemotherapieregime¹.

Progressie van ziekte kan ontstaan door resistentie voor de behandeling. Resistentie voor chemotherapie wordt veroorzaakt door veranderingen in tumorcelbiologie en is vaak specifiek voor een bepaald middel. Resistentie voor bevacizumab kan ontstaan door het ontwikkelen van alternatieve routes voor angiogenese. Het is derhalve onwaarschijnlijk dat chemotherapie- en bevacizumab-resistentie op hetzelfde moment of via hetzelfde mechanisme optreden. In de huidige richtlijn voor het colorectaal carcinoom wordt momenteel het continueren van bevacizumab na progressie van ziekte onder een eerstelijns bevacizumab-houdend regime niet aanbevolen. In de klinische praktijk is er wereldwijd echter een substantieel aantal patiënten met gemetastaseerd CRC met bevacizumab behandeld gedurende meerdere chemotherapeutische behandellijnen. In een observationele studie uit de Verenigde Staten² werd een potentieel overlevingsvoordeel gesuggereerd voor patiënten waarbij bevacizumab werd gecontinueerd na eerste progressie van ziekte. Deze retrospectieve data vormden de basis voor de in deze beoordeling gepresenteerde peer-reviewed, gerandomiseerde fase III-studie naar de waarde van continueren van bevacizumab bij progressieve ziekte³.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken fase III-studie betreft patiënten met gemetastaseerd CRC die progressieve ziekte hadden korter dan 3 maanden na het beëindigen van eerstelijns chemotherapie gecombineerd met bevacizumab. De betekenis van het continueren van bevacizumab toegevoegd aan tweedelijns chemotherapie wordt besproken³.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

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 eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd CRC. Bij ziekte-

progressie 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 zonder toevoeging van bevacizumab.

3. Methode en kwaliteit van de studie

Bennouna en collega's verrichtten een internationale, prospectieve, multicentrische, gerandomiseerde fase III-studie (open label) bij patiënten met gemetastaseerd CRC³. Deze patiënten hadden progressie van hun ziekte binnen 3 maanden na het discontinueren van de eerstelijns therapie, waarbij ten minste 3 maanden aaneensluitend bevacizumab was toegediend, en er ten minste 3 maanden progressievrije overleving was.

Patiënten (leeftijd \geq 18 jaar) met een ECOG-performancestatus van 0-2 en histologisch bewezen en meetbaar gemetastaseerd CRC werden geïnccludeerd. Omdat de studie werd uitgevoerd in diverse landen, was de standaard voor de chemotherapeutische regimes in de eerstelijns behandeling verschillend; deze dienden te hebben bestaan uit een fluoropyrimidine gecombineerd met oxaliplatine of irinotecan, waaraan bevacizumab was toegevoegd.

De studie werd in 2006 in Duitsland geïnitieerd, maar in 2008 internationaal voortgezet. Als reden wordt opgegeven dat door andere landen deel te laten nemen aan de studie, deze sneller en beter kon worden uitgevoerd. Bij aanpassing van de studie werd het primaire eindpunt veranderd van progressievrije overleving (PFS) naar totale overleving (OS). De onderzoeksgroep werd vergroot van 572 naar 810 patiënten. Ook de randomisatiestratificatiecriteria werden aangepast naar eerstelijns chemotherapie (irinotecan- versus oxaliplatine-gebaseerd), eerstelijns progressievrije overleving (groter of kleiner dan 9 maanden), tijd sinds laatste dosis bevacizumab (meer of minder dan 42 dagen) en ECOG-performancestatus (0 versus 1-2). Er werden 820 patiënten uit 220 centra 1:1 gerandomiseerd tussen tweedelijns chemotherapie met of zonder bevacizumab in een dosis equivalent aan 2,5 mg/kg per week. De keuze van tweedelijns chemotherapie werd bepaald door de onderzoeker op basis van de eerstelijns therapie en bestond uit 5-FU of orale capecitabine plus irinotecan of oxaliplatine. De behandeling werd gecontinueerd tot progressie van ziekte, onacceptabele toxiciteit of tot intrekking van *informed consent* door de patiënt.

Het primaire eindpunt OS werd gedefinieerd als tijd tussen randomisatie en overlijden ongeacht de oorzaak. Secundaire eindpunten waren PFS (gedefinieerd als tijd van randomisatie tot geobjectiveerde ziekteprogressie dan wel overlijden ongeacht de oorzaak), *on-treatment* PFS (gedefinieerd als tijd tussen

randomisatie tot ziekteprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak indien dit tot 28 dagen na de laatste dosis van de studiebehandeling optrad), OS vanaf de start van eerstelijns therapie (gedefinieerd als tijd tussen start van eerstelijns therapie en overlijden ongeacht de oorzaak), beste respons (conform RECIST 1.0) en veiligheid. Tumormetingen werden elke 8 tot 9 weken verricht tot het optreden van ziekteprogressie en werden door de onderzoekers beoordeeld volgens RECIST 1.0. Bijwerkingen werden geëvalueerd volgens NCI-CTCAE versie 3.0. Na aanpassing van de studieopzet waren er 810 patiënten nodig voor het optreden van 613 gebeurtenissen voor primaire analyse om een 30 procent verbetering in mediane OS te kunnen aantonen met 90 procent power, op basis van een tweezijdige 5 procent type 1 error en een verwachte mediane OS van chemotherapie alleen van 10 maanden.

Aangezien de stratificatiefactoren gedurende de studie waren veranderd, werden op verzoek van de US Food and Drug Administration de primaire analyses verricht met ongestratificeerde *log-rank tests* en COX-regressieanalyse. De gestratificeerde tests en regressieanalyses werden wel gedaan, maar alleen als ondersteunend beschouwd. Roche heeft als sponsor bijgedragen aan de opzet van de studie.

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

Tussen 1 februari 2006 en 9 juni 2010 werden 820 patiënten gerandomiseerd tussen chemotherapie plus bevacizumab (n = 409) of chemotherapie alleen (n = 411). De demografische en klinische patiëntkarakteristieken en de chemotherapeutische regimes lijken vergelijkbaar tussen beide studiegroepen, hoewel er geen significantiedata worden gegeven.

De mediane behandelduur was langer in de arm met chemotherapie plus bevacizumab (4,2 maanden) dan in de chemotherapie-arm (3,2 maanden); er is geen P-waarde gegeven.

De analyse van het primaire eindpunt was gebaseerd op 613 gebeurtenissen en werd gedaan met niet-gestratificeerde analyses. De mediane OS bedroeg 11,2 maanden in de arm met chemotherapie plus bevacizumab versus 9,8 maanden in de chemotherapie-arm (HR: 0,81; 95% CI: 0,69-0,94; P = 0,0062). De mediane PFS bedroeg 5,7 maanden in de arm met chemotherapie plus bevacizumab versus 4,1 maanden in de chemotherapie-arm (HR: 0,68; 95% CI: 0,59-0,78; P < 0,0001). De totale overleving vanaf de start van eerstelijns therapie is 23,9 maanden in de arm met chemotherapie plus bevacizumab versus 22,5 maanden in de chemotherapie-arm (HR: 0,9; 95% CI: 0,77-1,05; P = 0,17). De responskans was 5,0 procent in de arm met chemotherapie plus bevacizumab en 4 procent in de chemotherapie-arm (P = 0,31).

Het overlevingsvoordeel is aanzienlijk kleiner dan uit de retrospectieve observationele studie bleek, waarin een mediane OS van 19,9 maanden werd gezien voor patiënten die geen bevacizumab na progressie kregen versus 31,8 maanden voor patiënten die na progressie met bevacizumab werden behandeld (HR: 0,48; P < 0,001)².

Bijwerkingen kwamen in beide groepen veel voor. Graad 3-5 bijwerkingen kwamen procentueel vaker voor in de arm met chemotherapie plus bevacizumab dan in de chemotherapie-arm (64 versus 57 procent). De meest frequent voorkomende graad 3-5 bijwerkingen waren neutropenie, diarree en asthenie. Ze lijken niet verschillend tussen beide onderzoekarmen op te treden. Letale bijwerkingen traden bij 11 patiënten (1 procent) in beide groepen op.

Graad 3-5 bloedingen, gastro-intestinale perforaties en veneuze trombo-embolieën kwamen vaker voor in de groep met chemotherapie plus bevacizumab. Bijwerkingen leidden tot het stoppen van de behandeling bij 16 procent van de patiënten in de arm met chemotherapie plus bevacizumab en bij 9 procent van de patiënten in de chemotherapie-arm. Aangezien de chemotherapiekeuze zowel in de eerste lijn als in de tweede lijn niet precies vergelijkbaar is tussen de twee groepen, kan het overlevingsvoordeel zowel aan het continueren van VEGF-suppressie als aan een mogelijk verschil tussen de chemotherapieregimes in beide groepen worden toegeschreven.

Discussie

De resultaten van deze gerandomiseerde fase III-studie (open label) bij patiënten met een gemetastaseerd CRC tonen een significant verlengde OS aan: 11,2 maanden in de arm met chemotherapie plus bevacizumab versus 9,8 maanden in de chemotherapie-arm (HR: 0,81; 95% CI: 0,69-0,94; P = 0,0062). Het secundaire eindpunt PFS is ook significant langer: 5,7 maanden in de arm met chemotherapie plus bevacizumab versus 4,1 maanden in de chemotherapie-arm (HR: 0,68; 95% CI: 0,59-0,78; P < 0,0001). Het veiligheidsprofiel van bevacizumab met chemotherapie is consistent met eerder verschenen data en liet geen substantiële verschillen in toxiciteit tussen beide onderzoeksgroepen zien. In een groter percentage patiënten was toxiciteit echter de reden tot staken van de therapie in de arm met chemotherapie plus bevacizumab. Het primaire en meest relevante eindpunt, OS, voldoet niet aan een positieve beoordeling conform de PASKWIL-criteria.

5. Kosten

Bevacizumab wordt gegeven in een dosering van 7,5 mg/kg elke 3 weken. Bij een gewicht van 75 kg en een inkoopprijs van 317 euro per ampul van 100 mg (exclusief BTW) bedragen de

Palliatief, effectiviteit • winst totale overleving • winst progressievrije overleving	9,8 vs 11,2 maanden HR: 0,81; 95% CI: 0,69-0,94; P = 0,0062 4,1 vs 5,7 maanden HR: 0,68; 95% CI: 0,59-0,78; P < 0,0001	- - - +
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch < 10%	1% - -	+ + +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	niet onderzocht	-
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Kosten	± € 2.400 voor 4 weken behandeling	

Tabel 1. Resultaten BBP-studie³ afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

medicijnkosten per maand gemiddeld 2.400 euro. De mediane behandelduur met bevacizumab bedroeg 3,9 maanden.

Conclusie

Bij patiënten met een gemetastaseerd CRC met progressie na eerstelijns systemische therapie inclusief bevacizumab leidt het continueren van bevacizumab in combinatie met tweedelijns chemotherapie tot een significante verlenging van de OS (1,4 maanden; HR: 0,81; 95% CI: 0,69-0,94; P = 0,0062). Deze winst in OS is onvoldoende voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria.

Op basis van deze overwegingen kan voor de Nederlandse situatie het toevoegen van bevacizumab aan tweedelijns systemische therapie van het gemetastaseerd CRC niet worden geadviseerd als standaardbehandeling.

Referenties bevacizumab

- 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 Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008;26(33):5326-34.
- ³ Bannouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29-37.