

Ramucirumab bij de tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd maagcarcinoom

Introductie

In Nederland wordt ongeveer 1.800 keer per jaar de diagnose maag- of cardiacarcinoom gesteld. De meeste patiënten presenteren zich met irresectabele of gemetastaseerde ziekte. De prognose van deze patiënten is slecht: 5 tot 20 procent overleeft 5 jaar en de mediane overleving is minder dan 1 jaar.

VEGF- en VEGFR-2-gemedieerde angiogenese dragen bij aan de pathogenese van het maagcarcinoom. Bij maagcarcinoompatiënten zijn verhoogde VEGF-serumspiegels geassocieerd met een slechtere overleving. In diermodellen van het maagcarcinoom veroorzaakt remming van VEGFR-2 een vermindering van tumorgroei en vascularisatie.

Ramucirumab is een volledig gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen VEGFR-2. Palliatieve behandeling van patiënten met een gemetastaseerd maag- of cardiacarcinoom in de tweede lijn met ramucirumab-monotherapie heeft in een internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie met 355 patiënten een beperkt overlevingsvoordeel laten zien (REGARD-studie). De mediane overleving in de ramucirumab-groep bedroeg 5,2 maanden tegen 3,8 maanden in de placebogroep (HR: 0,78; 95% BI: 0,60-1,00; P = 0,047)¹.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Ramucirumab is geregistreerd voor de behandeling in combinatie met paclitaxel van volwassen patiënten met gevorderd maagcarcinoom of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang met progressie van de ziekte na eerdere chemotherapie met een platinumderivaat met een fluoropyrimidine. De in deze publicatie besproken RAINBOW-studie betreft de combinatiebehandeling met ramucirumab en paclitaxel voor deze indicatie².

Ramucirumab mag volgens de registratietekst ook als mono-

therapie worden voorgeschreven voor deze indicatie wanneer behandeling met paclitaxel niet geschikt is. Echter: in de in de inleiding reeds aangehaalde REGARD-studie is de winst van ramucirumab-monotherapie ten opzichte van placebo zodanig beperkt (verschil in mediane overleving: 1,4 maanden; HR: 0,78)¹, dat deze monotherapie niet voldoet aan de criteria voor een positieve beoordeling volgens de PASKWIL-criteria. De REGARD-studie zal daarom in deze publicatie verder niet worden besproken.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Voor deelname aan de RAINBOW-studie dienden patiënten te zijn voorbehandeld met de combinatie van een platinumderivaat en een fluoropyrimidine. Dit komt overeen met de in Nederland geldende standaard. In Nederland is de eerstelijns behandeling van patiënten met een gemetastaseerd maag- of cardiacarcinoom in goede conditie de combinatie van een platinumderivaat (cisplatine of oxaliplatine), een fluoropyrimidine (5-FU of capecitabine) en epirubicine³. Trastuzumab heeft meerwaarde voor patiënten met overexpressie van HER2 indien toegevoegd aan combinatiechemotherapie met cisplatine en 5-FU of capecitabine⁴. Bij contra-indicaties voor combinatietherapie kan capecitabine-monotherapie worden overwogen³.

Met betrekking tot de tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd maag- of cardiacarcinoom is in Nederland ondersteunende therapie de standaard. De controle-arm in de RAINBOW-studie bestond uit behandeling met paclitaxel en placebo. In fase III-studies is in vergelijking met ondersteunende therapie een statistisch significante, maar klinisch beperkte, meerwaarde aangetoond voor tweedelijns behandeling met docetaxel (mediane overleving: 5,2 versus 3,6 maanden)⁵ en irinotecan (mediane overleving: 4,0 versus →

2,4 maanden)⁶. In een Japanse fase III-studie werd geen statistisch significant verschil in mediane overleving gevonden na tweedelijns behandeling met irinotecan of paclitaxel (8,4 versus 9,5 maanden)⁷. Aangenomen mag worden dat behandeling met paclitaxel (beperkt) effectief is.

3. Methode en kwaliteit van de studie

De RAINBOW-studie is een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, fase III-studie. De patiënten hadden een niet te cureren adenocarcinoom uitgaande van maag of cardia, met ziekteprogressie tijdens of binnen 4 maanden na eerstelijns chemotherapie bestaande uit een platinumperivaat, een fluoropyrimidine en eventueel een antracycline. Belangrijke exclusiecriteria waren oncontroleerbare hypertensie, gastro-intestinale fisteling of perforatie, een arterieel trombo-embolisch event in de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie en een veneus trombo-embolisch event in de 3 maanden voorafgaand aan randomisatie.

De deelnemende patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen intraveneuze behandeling met ramucirumab 8 mg/kg of placebo op dag 1 en 15, in combinatie met paclitaxel 80 mg/m² op dag 1, 8 en 15 in een cyclus van 28 dagen. De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie of niet-acceptabele toxiciteit. Cross-over tussen de behandelarmen werd niet toegestaan. Stratificatie vond plaats naar geografische regio, tijd tot progressie vanaf start eerstelijns therapie en meetbaarheid van de ziekte.

Het primaire eindpunt van de studie was overleving (OS). Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS), objectieve tumorrespons (ORR) (ten minste één partiële respons), ziektecontrole (ten minste stabiele ziekte), parameters voor kwaliteit van leven (gemeten met vragenlijsten EORTC QLQ-C30 en EQ-5D-3L), immunogeniciteit van ramucirumab en veiligheid. Tumorrespons werd gemeten volgens RECIST 1.1. *Adverse events* werden gegradeerd volgens NCI-CTCAE (versie 4.02).

Het aantal te observeren overlijdens was 510 (663 te includeren patiënten) om een HR van 0,75 te bereiken met 90 procent power en een tweezijdige alfa van 0,05. Dit vertaalt zich in een verschil van 2,3 maanden in mediane overleving, aangenomen dat de mediane overleving in de groep placebo plus paclitaxel 7 maanden bedraagt.

De patiëntkarakteristieken bij de start van de studie waren gelijk verdeeld. Van de 665 patiënten waren 662 voorbehandeld met een combinatiebehandeling met een platinum-derivaat en een fluoropyrimidine. Ongeveer tweederde van de patiënten had progressie van ziekte tijdens eerstelijns behandeling.

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

Tussen december 2010 en september 2012 werden 665 patiënten uit 170 centra in 27 landen geïncludeerd. Bij een mediane follow-up van 7,9 maanden waren 516 patiënten (78 procent) overleden. Patiënten behandeld met ramucirumab en paclitaxel hadden een significant langere OS (mediaan 9,6 maanden) dan patiënten behandeld met placebo en paclitaxel (mediaan 7,4 maanden) (HR: 0,81; 95% BI: 0,68-0,96; P = 0,017). Ook de PFS was significant langer voor patiënten behandeld met ramucirumab en paclitaxel (mediaan 4,4 maanden) dan voor patiënten behandeld met placebo en paclitaxel (mediaan 2,9 maanden) (HR: 0,64; 95% BI: 0,54-0,75; P < 0,0001). Behandeling met paclitaxel in combinatie met ramucirumab versus de combinatie met placebo gaf een hogere ORR (28 versus 16 procent; P = 0,0001) en ziektecontrole (80 versus 64 procent; P < 0,0001). Tussen de beide behandelgroepen werd geen verschil in scores voor kwaliteit van leven aangetoond bij start noch aan het eind van de behandeling.

Een analyse van vooraf gedefinieerde subgroepen op basis van geografische regio toonde ook voor de niet-Aziatische populatie (n = 442) een significante winst in OS voor behandeling met ramucirumab en paclitaxel ten opzichte van placebo en paclitaxel (8,5 versus 5,9 maanden; HR 0,73; 95% BI: 0,59-0,91) en mediane PFS (4,2 versus 2,9 maanden; HR: 0,64; 95% BI: 0,52-0,79).

Ramucirumab in tweede lijn bij gemetastaseerd maagcarcinoom	
Zorginstituut Nederland	nog geen beoordeling
Add-on	géén

Palliatief, effectiviteit		
• winst overleving mediaan > 2 maanden HR < 0,7	9,6 vs 7,4 maanden HR: 0,81; 95% BI: 0,68-0,96; P = 0,017	+ -
• winst progressievrije overleving mediaan > 2 maanden HR < 0,7	4,4 vs 2,9 maanden HR: 0,64; 95% BI: 0,57-0,75; P < 0,0001	- +
Specifieke bijwerkingen		
• lethaal < 5%	2% (in beide armen)	+
• acuut, ernstig < 25%		+
• chronisch beperkend < 10%		+
Kwaliteit van leven		
• geen ernstige deterioratie		+
Impact van behandeling		
• acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Kosten	€ 7.884 (ramucirumab) + € 1.178 (paclitaxel) voor 4 weken behandeling	

Tabel 1. Resultaten RAINBOW-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

De totale incidentie van graad 3 tot 5 toxiciteit was hoger in de groep behandeld met ramucirumab en paclitaxel dan in de groep behandeld met placebo en paclitaxel. Frequent (> 5 procent) voorkomende bijwerkingen waren neutropenie (41 versus 19 procent), leukopenie (17 versus 7 procent), hypertensie (14 versus 2 procent), vermoeidheid (12 versus 5 procent), anemie (9 versus 10 procent) en buikpijn (6 versus 3 procent). De incidentie van neutropene koorts was laag in beide groepen: respectievelijk 3 en 2 procent. De incidentie van ernstige (graad 4 en 5) met VEGF-remming geassocieerde *adverse events* – zoals hypertensie, proteïnurie, bloedingen en gastro-intestinale perforaties – was minder dan 1 procent

in beide behandelgroepen. In beide behandelgroepen werd bij 2 procent van de patiënten een causaal verband gelegd tussen behandeling en overlijden.

Discussie

De hier besproken RAINBOW-studie onderzoekt de meerwaarde van behandeling met ramucirumab in combinatie met paclitaxel in de tweede lijn bij het gemetastaseerd maag- of cardiacarcinoom. Effectiviteit en bijwerkingen van deze behandeling worden vergeleken met behandeling met paclitaxel en placebo. De thans in Nederland geldende standaardbehandeling is ondersteunende therapie. →

De RAINBOW-studie toont een winst van 2,2 maanden in mediane OS voor combinatiebehandeling met ramucirumab plus paclitaxel ten opzichte van placebo plus paclitaxel (HR: 0,81; 95% BI: 0,68-0,96; P = 0,017). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. De meerwaarde van ramucirumab wordt ook aangetoond voor een subgroep met alleen de niet-Aziatische (waaronder Europese) deelnemers. Het overlevingsvoordeel van ramucirumab plus paclitaxel ten opzichte van ondersteunende therapie zal groter zijn, maar is niet onderzocht. Op grond van de in de inleiding genoemde studies kan worden geschat dat paclitaxel-monotherapie, voor deze indicatie en in vergelijking met ondersteunende therapie, een verlenging geeft van de mediane OS van ongeveer 6 weken.

De toxiciteit van combinatiebehandeling met paclitaxel en ramucirumab is goed hanteerbaar en komt grotendeels overeen met de toxiciteit zoals die bekend is van paclitaxel-monotherapie. De toevoeging van ramucirumab aan paclitaxel leidt tot meer vermoeidheid, hypertensie, leukopenie en neutropenie, maar niet tot een verhoogde incidentie van neutropene koorts.

Wanneer behandeling met paclitaxel niet geschikt is, heeft monotherapie met ramucirumab onvoldoende meerwaarde (verschil in mediane OS ten opzichte van ondersteunende therapie is 1,4 maanden; HR: 0,78) en voldoet daarmee niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

5. Kosten

De kosten van ramucirumab (8 mg/kg op dag 1 en 15) bedragen bij een lichaamsgewicht van 75 kg 7.884 euro (exclusief BTW) per cyclus van 28 dagen (bron: opgave fabrikant). De kosten van paclitaxel (80 mg/m² op dag 1, 8 en 15) bedragen bij een lichaamsoppervlak van 1,8 m² 1.178 euro per cyclus van 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 30 november 2014). De mediane behandelduur was 4,5 cycli.

Conclusie

Bij patiënten met gemetastaseerd maagcarcinoom of adeno-carcinoom van de gastro-oesofageale overgang, met progressie van ziekte na eerdere chemotherapie met platina en een fluoropyrimidine, geeft combinatiebehandeling met paclitaxel en ramucirumab ten opzichte van monotherapie

met paclitaxel een verlenging van de mediane OS met 2,2 maanden (HR: 0,81; 95% BI: 0,68-0,96; P = 0,017) en een verlenging van de mediane PFS met 1,5 maanden (HR: 0,64; 95% BI: 0,54-0,75; P < 0,0001). Aangenomen zou kunnen worden dat winst in OS ten opzichte van de thans in Nederland geldende standaard, ondersteunende therapie, groter zal zijn. ←

Referenties

- 1 Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383(9911):31-9.
- 2 Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224-35.
- 3 Landelijke richtlijn Maagcarcinoom (versie 1.0). Landelijke werkgroep Gastro-intestinale Tumoren, 18 mei 2009.
- 4 Tjan-Heijnen VCG, Kerst JM, Eskens FALM, et al; NVMO-commissie BOM. Toevoeging trastuzumab aan chemotherapie bij het lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd maagcarcinoom. *Med Oncol* 2010;13(6):30-2.
- 5 Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, et al; COUGAR-02 Investigators. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(1):78-86.
- 6 Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer: a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011;47(15):2306-14.
- 7 Hironaka S, Ueda D, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4438-44.