

TAS-102 voor het gemetastaseerd colorectaal carcinoom

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 eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom (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. TAS-102 is een nieuwe orale formulering van trifluridine (TFT) en tipiracilhydrochloride (TPI): een thymidinefosforylase-inhibitor. De snelle afbraak van TFT bracht de eerste klinische ontwikkeling van dit middel tot stilstand, maar door TFT te linken aan TPI werd de biologische beschikbaarheid sterk verhoogd en daarmee de activiteit. TFT, oorspronkelijk gesynthetiseerd in 1960, is een nucleoside analoog dat interfereert met DNA-synthese door het remmen van thymidylaatsynthetase. Het lijkt er echter meer op dat het belangrijkste werkingsmechanisme van TFT inbouw in het DNA is. In preklinische studies is aangetoond dat TAS-102 werkzaam is in fluorouracil-resistente tumorcellijnen.¹

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken dubbelblind gerandomiseerde internationale fase III-multicenterstudie (RECOURSE) betreft de vergelijking van TAS-102 met placebo bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd CRC die ten minste twee eerdere lijnen systemische (combinatie) behandeling kregen.²

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Voor de in deze studie beschreven patiëntenpopulatie bestaat geen standaardbehandeling. Vergelijking van de activiteit van TAS-102 met placebo is derhalve adequaat.

3. Methode en kwaliteit van de studie

De RECOURSE-studie betrof een dubbelblind gerandomiseerde internationale fase III-multicenterstudie waarin tussen juni 2012 en oktober 2013 1.002 patiënten werden gescreend voor eventuele deelname. Uiteindelijk werden 800 patiënten geïncludeerd op basis van een 2:1 randomisatie voor TAS-102 (534 patiënten) versus placebo (266 patiënten). Geïncludeerd werden patiënten (≥ 18 jaar) met een pathologisch bewezen gemetastaseerd CRC na ten minste twee lijnen systemische behandeling voor gemetastaseerde ziekte, waarvan één lijn ook mocht hebben bestaan uit adjuvante chemotherapie als er progressie was binnen 6 maanden na afronden van deze adjuvante behandeling. Er was sprake van ziekteprogressie gedurende of binnen 3 maanden na het stoppen van de laatste behandeling of de behandeling moest zijn gestaakt in verband met onacceptabele bijwerkingen. Patiënten moesten ten minste zijn behandeld met oxaliplatine, irinotecan, 5-fluorpyrimidine, bevacizumab en – indien er sprake was van KRASwt – met cetuximab of panitumumab. De KRAS-status moest bekend zijn om te kunnen worden geïncludeerd. Andere inclusiecriteria waren een ECOG-performancestatus 0-1 en goede functies van lever, nier en beenmerg.

TAS-102 35 mg/m² of placebo werd 2 keer per dag ingenomen, 5 dagen per week, gevolgd door 2 dagen rust gedurende 2 weken, gevolgd door een periode van 2 weken zonder behandeling; een cyclus duurt 4 weken. Bij toxiciteit kon de dosering worden gereduceerd met telkens 5 mg/m² tot een maximale reductie van 15 mg/m² in totaal (3 dosisreducties). Indien de behandeling dan nog te toxisch was, moest deze worden gestopt. De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie volgens RECIST, klinische progressie, overlijden, onacceptabele bijwerkingen dan wel intrekking van *informed consent* door de patiënt. Ook wanneer de arts dit in het belang van de patiënt noodzakelijk achtte, werd de behandeling gestaakt. →

Het primaire eindpunt van de studie was totale overleving (OS), dat werd gedefinieerd als tijd tussen randomisatie en overlijden ongeacht de oorzaak. OS is een relevant eindpunt voor de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd CRC die refractair zijn voor alle standaardbehandelingen. Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als tijd van randomisatie tot geobjectiveerde ziekteprogressie dan wel overlijden ongeacht de oorzaak, responsepercentage, ziektecontrole gedefinieerd als complete respons, partiële respons of ziektestabilisatie indien geëvalueerd ten minste 6 weken na randomisatie, en veiligheid. Tumormetingen werden om de 8 weken verricht tot het moment van optreden van ziekteprogressie en werden door de onderzoekers beoordeeld volgens RECIST 1.1.

De studie had een zodanige omvang (800 gerandomiseerde patiënten) dat met een power van 90 procent voor het primaire eindpunt een 25 procent reductie op overlijden kon worden aangetoond door behandeling met TAS-102 in vergelijking met placebo bij een 2:1 randomisatie met een kans op een eenzijdige type-1 fout van 2,5 procent. OS en PFS werden geanalyseerd in de *intention-to-treat*-populatie.

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

Van de 800 gerandomiseerde patiënten startten 798 met behandeling, waarvan 533 met TAS-102 en 265 met placebo. De patiëntkarakteristieken waren in beide studiegroepen zo goed als identiek. Eén patiënt in de placebogroep was niet behandeld met bevacizumab. Op 2 na (1 per groep) waren alle KRASwt-patiënten behandeld met cetuximab of panitumumab. Respectievelijk 17 en 20 procent van de patiënten in de TAS-102-groep en de placebogroep waren behandeld met regorafenib. Respectievelijk 93 en 90 procent van de patiënten in de TAS-102-groep en de placebogroep waren gestopt met fluoropyrimidinebehandeling in verband met resistentie.

De gemiddelde behandelduur was $12,7 \pm 12,0$ weken (mediaan 6,7; range: 0,1-78,0) in de TAS-102-groep en $6,8 \pm 6,1$ weken (mediaan: 5,7; range: 0,1-63,7) in de placebogroep.

Patiënten in de TAS-102-groep werden behandeld met 89 procent van de geplande dosering (gemiddelde dosisintensiteit: $155,1 \pm 20,0$ mg/m² per week), terwijl de patiënten in de placebogroep met 94 procent van de geplande dosering waren behandeld (gemiddelde dosisintensiteit: $165,3 \pm 16,5$ mg/m² per week). Om de effectiviteit van TAS-102 vast te stellen op basis van het primaire eindpunt van de studie

waren 571 gebeurtenissen (overleden patiënten) nodig. Ten tijde van de primaire analyse waren 574 patiënten overleden. De mediane OS was 7,1 maanden in de TAS-102-groep (95%-BI: 6,5-7,8) en 5,3 maanden (95%-BI: 4,6-6,0) in de placebogroep (HR: 0,68; 95%-BI: 0,58-0,81; $P < 0,001$). Het OS-voordeel bij de behandeling met TAS-102 ten opzichte van placebo werd in alle vooraf gespecificeerde subgroepen waargenomen inclusief KRAS-status en tijd vanaf eerste diagnose CRC, en regio. De mediane PFS bedroeg 2,0 maanden (95%-BI: 1,9-2,1) in de TAS-102-groep en 1,7 maanden (95%-BI: 1,7-1,8) in de placebogroep (HR: 0,48; 95%-BI: 0,41-0,57; $P < 0,001$). Ook hier werden geen verschillen in de subgroepen gezien. De responskans was 1,6 procent in de TAS-102-groep en 0,4 procent in de placebogroep ($P = 0,29$). Ziektestabilisatie, gemeten na ten minste 6 weken behandeling, werd behaald bij 44 procent van de patiënten in de TAS-102-groep en bij 16 procent van de patiënten in de placebogroep ($P < 0,001$). Opmerkelijk was dat behandeling met TAS-102 in vergelijking met placebo tot een significant uitstel van verslechtering van conditie (ECOG-performancestatus van 0 of 1 naar 2 of hoger) leidde: 5,7 in plaats van 4,0 maanden (95%-BI: 0,56-0,78; $P < 0,001$). Bijwerkingen kwamen in beide groepen veel voor. Graad 3-4 bijwerkingen kwamen vaker voor in de TAS-102-groep dan in de placebogroep (69 versus 52 procent). De meest frequent voorkomende graad 3-4 bijwerkingen gerelateerd aan TAS-102 waren neutropenie (38 procent) en febrile neutropenie (4 procent). Op enig moment werd 9 procent van de patiënten in de TAS-102-groep behandeld met G-CSF. Anemie graad ≥ 3 werd gezien bij 18 procent in de TAS-102-groep en 3 procent in de placebogroep, terwijl graad ≥ 3 of hoger trombopenie optrad bij respectievelijk 5 en < 1 procent van de patiënten. Minder vaak voorkomende bijwerkingen graad ≥ 3 waren misselijkheid (2 versus 1 procent), braken (2 versus < 1 procent) en diarree (3 versus < 1 procent). Alopecia werd gezien bij 7 procent van de patiënten in de TAS-102-groep en 1 procent in de placebogroep.

TAS-102 bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	geen bekend
totale behandelkosten	nog niet bekend

Palliatief, effectiviteit		
• winst totale overleving (primair eindpunt)	7,1 vs 5,3 maanden HR: 0,68; 95%-BI: 0,58-0,81; P < 0,001	- +
• winst progressievrije overleving (secundair eindpunt)	2,0 vs 1,7 maanden HR: 0,48; 95%-BI: 0,41-0,57; P < 0,001	- +
ESMO-MCBS-gradering		nog niet bekend
Bijwerkingen		
• lethaal < 5%	0%	+
• acuut, ernstig < 25%	17%	+
• chronisch beperkend	-	+
Kwaliteit van leven		
• QoL-analyse	niet verricht	-
Impact van behandeling		
• acceptabele behandellast		+
Medicijnkosten	per 28 dagen: onbekend totale behandelkosten: onbekend	

Tabel 1. Resultaten van de RECURSE-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria 2016.

Discussie

De resultaten van deze dubbelblind gerandomiseerde fase III-studie bij patiënten met een gemetastaseerd CRC tonen een significant verlengde OS aan: 7,1 maanden voor de TAS-102-groep en 5,3 maanden voor de placebogroep (HR: 0,68; 95%-BI: 0,58-0,81; P < 0,001). Het secundaire eindpunt PFS is ook langer: 2,0 versus 1,7 maanden (HR: 0,48; 95%-BI: 0,41-0,57; P < 0,001).

Het primaire en meest relevante eindpunt OS voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Er treden aanzienlijk meer graad 3-4 bijwerkingen op in de TAS-102-groep in vergelijking met de placebogroep (69 versus 52 procent), met name neutropenie en febrile neutropenie.

5. Kosten

TAS-102 wordt 5 dagen per week voor 2 weken gevolgd door 2 weken rust in een cyclus van 4 weken gegeven in de dosering van 2 maal daags 35 mg/m² tot progressie. De kosten van de behandeling zijn nog niet bekend. De mediane behandelduur in deze studie was 12,7 weken.

Conclusie

Bij patiënten met een gemetastaseerd CRC na alle gangbare behandelingen geeft TAS-102 in vergelijking met placebo een significante verlenging van de OS van 1,8 maanden (HR: 0,68; 95%-BI: 0,58-0,81; P < 0,001). Deze winst in OS voldoet aan de PASKWIL-criteria 2016 voor een positief advies. Gebruik van TAS-102 leidt tot het frequent optreden van bijwerkingen (17 procent meer dan placebo), met name neutropenie en neutropene koorts. Op basis van bovengenoemde overwegingen kan voor de Nederlandse situatie TAS-102 worden overwogen in de behandeling van gemetastaseerd CRC. ←

Referenties

- Lenz HJ, Stintzing S, Loupakis F. TAS-102, a novel antitumor agent: a review of the mechanism of action. *Cancer Treat Rev* 2015;41(9):777-83.
- Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372(20):1909-19.