

Olaratumab in combinatie met doxorubicine als eerstelijns behandeling bij gemetastaseerd wekedelensarcoom

Inleiding

Wekedelensarcomen zijn een zeldzame groep van heterogene mesenchymale tumorsoorten. Er zijn meer dan 50 histologische subtypen. De eerstelijns behandeling van gemetastaseerd wekedelensarcoom bestaat uit doxorubicine. De kans op respons is ongeveer 15 procent, met een mediane progressievrije overleving (PFS) van 6 maanden. Per histologisch subtype kan de effectiviteit van behandeling verschillend zijn. Standaardbehandeling in de tweede lijn varieert en kan bestaan uit ifosfamide, pazopanib of trabectedine (voor myxoïd liposarcoom en leiomyosarcoom). Voor behandeling na de tweede lijn bestaat geen standaard, maar afhankelijk van het subtype wekedelensarcoom kan één van de andere eerdergenoemde middelen (pazopanib, ifosfamide, trabectedine) worden gekozen indien deze eerder nog niet zijn ingezet. Andere opties, zoals dacarbazine, zijn internationaal geaccepteerd, maar in Nederland zelden gebruikt. Recentelijk zijn gegevens beschikbaar gekomen over eribuline in de derde lijn.¹

Olaratumab is een humaan recombinant monoklonaal IgG1-antilichaam (immunoglobuline G subklasse 1) dat specifiek bindt aan PDGFR α (*platelet derived growth factor receptor alpha*). Hierdoor blokkeert het binding van PDGF-AA, PDGF-BB en PDGF-CC en verhindert receptoractivatie. PDGFR-signalering speelt een rol in de differentiatie en groei van mesenchymale kankercellen.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken gerandomiseerde, niet-geblindeerde fase Ib/II-multicenterstudie betreft de vergelijking van olaratumab met doxorubicine (combinatie-arm) met doxorubicine-monotherapie (doxorubicine-arm) bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd wekedelensarcoom.² In deze studie participeerden patiënten die al dan niet eerdere systemische behandeling hadden gehad.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland is de standaardbehandeling in de eerste lijn doxorubicine 75 mg/m². In het geval er een volumereductie wordt beoogd, kan de combinatie doxorubicine met ifosfamide worden gegeven.³ Deze combinatie resulteert niet in een betere overleving.

3. Methode en kwaliteit van de studie

Deze studie is een gerandomiseerde, fase II-multicenterstudie (open-label). Tussen 6 oktober 2011 en 14 januari 2013 werden 133 patiënten gerandomiseerd tussen olaratumab en doxorubicine of doxorubicine. De studie werd uitgevoerd in 16 centra in de Verenigde Staten. Alle patiënten waren 18 jaar of ouder, met ECOG-performancestatus 0-2, en met een gevorderd of gemetastaseerd wekedelensarcoom (exclusief Kaposi-sarcoom) dat niet eerder was behandeld met antracyclines. Er moest tumormateriaal beschikbaar zijn om PDGFR α -expressie immunohistochemisch te bepalen. Patiënten moesten adequate orgaan- en beenmergfunctie hebben en moesten een goede linkerventrieklejectiefractie hebben.

De randomisatie (1:1) was gestratificeerd voor subtype sarcoom (leiomyosarcoom versus synoviaal sarcoom versus anders), ECOG-performancestatus (0-1 versus 2), immunohistochemische PDGFR α -expressie (positief versus negatief) en het aantal voorafgaande lijnen behandeling (0 versus ≥ 1). Olaratumab werd gegeven in een dosis van 15 mg/kg op dag 1 en 8 van een 21-daagse cyclus. Doxorubicine werd gegeven in een dosis van 75 mg/m² i.v. op dag 1 van maximaal 8 cycli. Dexrazoxane mocht tijdens kuur 5 tot en met 8 in combinatie met doxorubicine worden gegeven om de kans op cardiotoxiciteit te verminderen. Na 8 cycli in de combinatie-arm mochten patiënten olaratumab continueren tot aan ziekteprogressie. →

Het primaire eindpunt was PFS. Secundaire eindpunten waren totale overleving (OS), objectieve respons, veiligheid en farmacokinetiek. Tumorrespons werd bepaald volgens RECIST 1.1 elke 6 weken. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens CTCAE 4.0.

De studie was opgezet om met 130 patiënten een 50 procent verbetering in de mediane PFS aan te tonen met een *hazard ratio* (HR) van 0,67, een power van 80 procent en een tweezijdige alfa van 0,20. Een vooraf geplande interim-analyse werd verricht met een nominale alfa van 0,0001. Dit resulteerde in een finale nominaal aangepaste tweezijdige alfa van 0,1999.

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

De effectiviteitsanalyse is gebaseerd op 133 gerandomiseerde patiënten: 66 in de combinatie-arm en 67 in de doxorubicine-arm. In de combinatie-arm participeerden iets meer vrouwen. Andere demografische gegevens waren vergelijkbaar en zijn representatief voor de populatie patiënten met een wekedelensarcoom. Ruim een derde van de patiënten had een leiomyosarcoom. Meer dan de helft van de patiënten had al eerdere systeembehandeling gehad. Analyse van de gepresenteerde data vond plaats na 103 events en voor OS nadat 91 patiënten overleden waren.

De mediane PFS was 6,6 maanden (95%-BI: 4,1-8,3) in de combinatie-arm en 4,1 maanden (95%-BI: 2,8-5,4) in de doxorubicine-arm (HR: 0,67; 95%-BI: 0,44-1,02; $P = 0,06$). De mediane OS was 26,5 maanden (95%-BI: 20,9-31,7) in de combinatie-arm en 14,7 maanden (95%-BI: 9,2-17,1) in de doxorubicine-arm (HR: 0,46; 95%-BI: 0,30-0,71; $P = 0,0003$). Het aantal objectieve responsen (ORR) was 18,2 procent in de combinatie-arm versus 7,5 procent in de doxorubicine-arm ($P = 0,07$).

Het mediane aantal cycli doxorubicine bedroeg 7 in de combinatie-arm en 4 in de doxorubicine-arm. Het mediane aantal olaratumab-infusies was 16. In de combinatie-arm hadden 31 van de 64 patiënten 8 cycli behandeling afgerond tegenover 17 van de 64 patiënten in de doxorubicine-arm. De meest voorkomende reden om de behandeling te stoppen was progressieve ziekte. In totaal 7 patiënten stopten behandeling ten gevolge van een verminderde linkerventrikel-ejectiefunctie (3 in de combinatie-arm en 4 in de doxorubicine-arm). In totaal 2 patiënten stopten olaratumab ten gevolge van infusiegerelateerde reacties. De meest voorkomende bijwerkingen in respectievelijk de combinatie-arm en doxorubicine-arm waren neutropenie (58 versus 35 procent),

mucositis (53 versus 35 procent), misselijkheid (73 versus 52 procent), braken (45 versus 18 procent) en diarree (34 versus 23 procent). In totaal 8 patiënten hadden olaratumab-gerelateerde infusiereacties.

Graad 3/4 behandelgerelateerde toxiciteit trad vaker op in de combinatie-arm (28 procent graad 3 en 39 procent graad 4) dan in de doxorubicine-arm (29 procent graad 3 en 26 procent graad 4). Meest frequent optredende graad 4 bijwerkingen in de combinatie-arm waren neutropenie (34 procent), leukopenie (14 procent), febriele neutropenie (2 procent) en infusiegerelateerde reactie (3 procent).

Discussie

Deze gerandomiseerde studie toont – op basis van de vooraf gestelde criteria – een significant verlengde PFS en OS na behandeling met olaratumab in combinatie met doxorubicine in vergelijking met doxorubicine alleen bij het gevorderd of gemetastaseerd wekedelensarcoom: voor PFS 6,6 versus 4,1 maanden (HR: 0,67; 95%-BI: 0,44-1,02; $P = 0,06$) en voor OS 26,5 versus 14,7 maanden (HR: 0,46; 95%-BI: 0,30-0,71; $P = 0,0003$). Conform een fase II-studie is de studie opgezet om een aanwijzing te vinden dat het toevoegen van olaratumab aan doxorubicine een voordeel geeft. Om een verbetering in de PFS aan te tonen met dit aantal patiënten is een alfa van 0,20 vooraf bepaald. Bijzonder is dat het effect op PFS door de toevoeging van olaratumab aan doxorubicine relatief beperkt is, maar dat deze studie een groot effect op OS laat zien. Deze resultaten kunnen niet goed worden verklaard. De resultaten van deze gerandomiseerde fase II-studie voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies, uitgaande van het primaire eindpunt PFS.

In een vergelijkbare opzet is recentelijk een grote gerandomiseerde fase III-studie uitgevoerd. De resultaten hiervan worden in 2018 verwacht. Op basis van die gegevens zal het nu gegeven advies opnieuw door de commissie BOM worden beoordeeld.

Olaratumab in combinatie met doxorubicine voor de behandeling van wekedelensarcomen	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
behandelkosten	€ 6.046 per 21 dagen (dosis 1.000 mg)

Palliatief, effectiviteit • winst progressievrije overleving (primair eindpunt)	6,6 vs 4,1 maanden HR: 0,67; 95%-BI: 0,44-1,02; P = 0,06	- +
ESMO-MCBS-gradering	nog niet bekend	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend	-	+ + ?
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	niet verricht	-
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase II-studie	+
Medicijnkosten	€ 6.046 per 21 dagen totale medicijnkosten: € 48.368	

Tabel 1. Resultaten van studie olaratumab met doxorubicine versus doxorubicine bij wekedelensarcoom afgezet tegen de PASKWIL-criteria 2016.

5. Kosten

Olaratumab wordt gegeven in een dosis van 15 mg/kg op dag 1 en 8 van een 21-daagse cyclus. Uitgaande van een keerdosis van 1.000 mg per toediening bedragen de medicijnkosten 6.046 euro per 21 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 29 januari 2017). Bij een mediane behandelduur van 16 infusies bedragen de totale medicijnkosten 48.368 euro.

Conclusie

Bij patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd wekedelensarcoom die niet eerder zijn behandeld met antracyclines geeft behandeling met olaratumab in combinatie met doxorubicine een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS van 2,5 maanden: 6,6 versus 4,1 maanden (HR: 0,67; 95%-BI: 0,44-1,02; P = 0,06). Het effect op OS, het secundaire eindpunt, bedraagt bijna 12 maanden: 26,5 versus 14,7 maanden (HR: 0,46; 95%-BI: 0,30-0,71; P = 0,0003). Deze discrepantie is niet goed verklaarbaar. Gegevens uit de recentelijk gesloten fase III-studie zullen hierover meer duidelijkheid moeten verschaffen.

Op basis van de huidige beoordeling voldoen de resultaten van deze studie aan een positieve beoordeling volgens PASKWIL. Nadere beoordeling van de gegevens van de recentelijk gesloten fase III-studie door de commissie BOM wordt verwacht. ←

Referenties

- ¹ Schoffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10028):1629-37.
- ² Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016;388(10043):488-97.
- ³ Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al; European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4):415-23.