

Nanoliposomaal irinotecan gecombineerd met 5-fluorouracil en leucovorine als tweedelijns behandeling bij gemetastaseerd pancreascarcinoom

Inleiding

Nanoliposomaal irinotecan is gepegyleerd liposomaal irinotecan.¹ Irinotecan en zijn actieve metaboliet SN-38 binden zich reversibel aan het topo-isomerase I-DNA-complex en veroorzaken laesies in enkelstrengs DNA.¹ Irinotecan wordt door carboxylesterase gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet SN-38. SN-38 is een krachtigere remmer van topo-isomerase I dan irinotecan.¹ N-38 wordt hoofdzakelijk door het enzym UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) geconjugeerd tot een glucuronidemetaboliet. De metabole capaciteit van UGT1A1 is significant verminderd bij personen met een homozygote mutatie (UGT1A1*28/*28), maar niet significant verminderd bij een heterozygote mutatie. In diermodellen is aangetoond dat nanoliposomaal irinotecan de plasmaconcentraties van irinotecan verhoogt en de blootstelling aan SN-38 op de plaats van de tumor verlengt. Een dosis van 50 mg irinotecanhydrochloridetrihydraat (als irinotecansucrosofaatzout in gepegyleerde, liposomale vorm) komt overeen met 43 mg irinotecan.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De 3-armige fase III-studie NAPOLI-1 vergelijkt de combinatie van nanoliposomaal irinotecan met 5-fluorouracil en leucovorine met monotherapie met nanoliposomaal irinotecan en met 5-fluorouracil en leucovorine (1:1:1) bij patiënten met een PA bewezen gemetastaseerd pancreascarcinoom na eerdere behandeling met gemcitabine voor lokaal uitgebreide of gemetastaseerde ziekte en bij patiënten met gemetastaseerde ziekte binnen 6 maanden na afronden van neoadjuvante/adjuvante behandeling met

gemcitabine.² Omdat de EMA nanoliposomaal irinotecan uitsluitend heeft geregistreerd in combinatie met 5-fluorouracil en leucovorine, wordt in dit rapport alleen de vergelijking van de resultaten van deze combinatie met 5-fluorouracil en leucovorine besproken.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland is de eerstelijns standaardbehandeling van een lokaal irresectabel of gemetastaseerd pancreascarcinoom FOLFIRINOX of gemcitabine-NAB-paclitaxel indien de Karnofsky-performancescore ≥ 70 procent bedraagt. Deze beide behandelingen zijn eerder door de commissie BOM beoordeeld.^{3,4} Er is geen vergelijkende studie in deze setting van gemcitabine-NAB-paclitaxel versus FOLFIRINOX. Gemcitabine-monotherapie kan bij een geselecteerde groep verdedigbaar zijn.⁵

Voor de in deze studie beschreven patiëntenpopulatie bestaat geen standaardbehandeling; er zijn slechts beperkt data afkomstig uit fase III-studies. In de CONKO-003-studie wordt als tweedelijns behandeling na falen van gemcitabine de combinatie van oxaliplatine, leucovorine en 5-fluorouracil vergeleken met leucovorine en 5-fluorouracil.⁶ Deze studie toonde een significant verlengde totale overleving (OS) van 2,6 maanden (5,9 versus 3,3 maanden; HR: 0,66; 95%-BI: 0,48-0,91; $P = 0,010$) voor de combinatie van oxaliplatine, leucovorine en 5-fluorouracil. De controle-arm van leucovorine en 5-fluorouracil in de NAPOLI-1-studie komt overeen met de controle-arm in de CONKO-003-studie. Deze controle-arm is in Nederland echter niet gebruikelijk. →

3. Methoden en kwaliteit van de studie

NAPOLI-1 is een gerandomiseerde, fase III-multicenter-studie (open label) uitgevoerd in 14 landen. Patiënten werden gerandomiseerd tussen nanoliposomaal irinotecan, 5-fluorouracil en leucovorine (n = 117) (combinatietherapie-arm), nanoliposomaal irinotecan-monotherapie (n = 151) of 5-fluorouracil en leucovorine (n = 149) (controle-arm). De patiënten waren 18 jaar of ouder, hadden een Karnofsky-performancescore ≥ 70 procent en adequate orgaan- en beenmergfunctie. Alle patiënten hadden een PA bewezen gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas na eerdere behandeling met gemcitabine voor lokaal uitgebreide of gemetastaseerde ziekte of ontwikkelden gemetastaseerde ziekte binnen 6 maanden na afronden van neoadjuvante/ adjuvante behandeling met gemcitabine. Ook patiënten die eerdere behandeling kregen met irinotecan, 5-fluorouracil of de combinatie konden worden geïncludeerd.

In eerste instantie werden patiënten 1:1 gerandomiseerd voor behandeling met nanoliposomaal irinotecan-monotherapie of 5-fluorouracil en leucovorin. Na bekend worden van *safety data* van de combinatietherapie werd een derde behandelarm toegevoegd bestaande uit de combinatie van nanoliposomaal irinotecan, 5-fluorouracil en leucovorine.⁷ De randomisatie was gestratificeerd voor het albuminegehalte (≥ 40 g/l versus < 40 g/l), Karnofsky-performancescore (70 en 80 procent versus ≥ 90 procent) en etnische origine (blank versus oost-Aziatisch versus overig). De combinatietherapie-arm bestond uit 80 mg/m² nanoliposomaal irinotecan (equivalent aan ~70 mg/m² irinotecan), 400 mg/m² leucovorine en 2.400 mg/m² 5-fluorouracil in 46 uur elke 2 weken. De controle-arm bestond uit 2.000 mg/m² 5-fluorouracil in 24 uur en 200 mg/m² leucovorine in een wekelijks schema, gedurende de eerste 4 weken van een 6-wekelijkse cyclus. Bij iedereen werd vooraf UGT1A1-genotypering verricht. Patiënten die homozygoot waren voor het UGT1A1*28-allel kregen een lagere aanvangsdosis nanoliposomaal irinotecan. De patiënten werden behandeld tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Het primaire eindpunt van de studie was OS. Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS), tijd tot falen van behandeling (TTF), objectief responspercentage (ORR), serum-CA19.9-respons (≥ 50 procent daling van CA19.9 in vergelijking met baseline), *clinical benefit respons* (≥ 4 weken vermindering van pijn, vermindering pijnmedicatie, toename van performance-status en behoud van gewicht), kwaliteit van leven, veiligheid en farmacokinetiek van nanoliposomaal irinotecan als monotherapie of in combinatie met 5-fluorouracil en leucovorine.

Tumorrespons werd iedere 6 weken bepaald volgens RECIST 1.1. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens

CTCAE 4.0. CA19.9-concentraties en kwaliteit van leven (EORTC-QLQ-C30) werden gemeten voor start van de studie, gevolgd door elke 6 weken.

De studie was opgezet om 405 patiënten te includeren voor een primaire analyse na 305 overlijdens om een verbetering in OS aan te tonen van de combinatietherapie-arm in vergelijking met de controle-arm met een power van 98 procent en een *hazard ratio* (HR) van 0,5.

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

Tussen januari 2012 en september 2013 werden 577 patiënten beoordeeld voor studieparticipatie en werden 417 patiënten gerandomiseerd tussen nanoliposomaal irinotecan, 5-fluorouracil en leucovorine (n = 117), nanoliposomaal irinotecan-monotherapie (n = 151) of 5-fluorouracil en leucovorine (n = 149).

In de verdere bespreking zullen uitsluitend de data van de combinatie nanoliposomaal irinotecan, 5-fluorouracil en leucovorine (combinatietherapie-arm) en de combinatie 5-fluorouracil en leucovorine (controle-arm) worden besproken. De demografische gegevens waren vergelijkbaar tussen de groepen. De mediane leeftijd was 63 jaar, 57 procent was man, 61 procent was blank en 33 procent was Aziatisch en de Karnofsky-performancescore bij baseline was 90 tot 100 procent bij 55 procent van de patiënten. 68 procent van de patiënten had levermetastasen en 31 procent longmetastasen, 12 procent van de patiënten had geen eerdere behandeling voor gemetastaseerde ziekte ondergaan, 56 procent van de patiënten had eerstelijns therapie ondergaan in de gemetastaseerde setting en 32 procent van de patiënten had twee of meerdere lijnen behandeling gehad.

Analyse van de data vond plaats nadat 313 patiënten overleden waren. De mediane OS bedroeg 6,1 maanden (95%-BI: 4,8-8,9) in de combinatietherapie-arm en 4,2 maanden

Nanoliposomaal irinotecan gecombineerd met 5-fluorouracil en leucovorine als tweedelijns behandeling bij gemetastaseerd pancreascarcinoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
behandelkosten	€ 5.632 per 28 dagen totale behandelkosten: € 12.249

Palliatief, effectiviteit		
• winst totale overleving (primair eindpunt)	6,1 vs 4,2 maanden HR: 0,67; 95%-BI: 0,49-0,92; P = 0,012	- +
• winst progressievrije overleving (secundair eindpunt)	3,1 vs 1,5 maanden HR: 0,56; 95%-BI: 0,41-0,75; P = 0,0001	- +
ESMO-MCBS-gradering	nog niet bekend	?
Bijwerkingen		
• lethaal < 5%		+
• acuut, ernstig < 25%		+
• chronisch beperkend	-	+
Kwaliteit van leven		
• QoL-analyse	verricht	+
Impact van behandeling		
• acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten	€ 5.632 per 28 dagen totale behandelkosten: € 12.249	

Tabel 1. Resultaten van de NAPOLI-I-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

(95%-BI: 3,3-5,3) in de controle-arm (ongestratificeerde HR: 0,67; 95%-BI: 0,49-0,92; P = 0,012). Een vooraf gedefinieerde subgroepanalyse laat zien dat het overlevingsvoordeel in bijna alle subgroepen aanwezig is.

De mediane PFS bedroeg 3,1 maanden (95%-BI: 2,7-4,2) in de combinatietherapie-arm en 1,5 maanden (95%-BI: 1,4-1,8) in de controle-arm (ongestratificeerde HR: 0,56; 95%-BI: 0,41-0,75; P = 0,0001).

De mediane behandelduur met nanoliposomaal irinotecan in de combinatietherapie-arm was 8,7 weken, met een gemiddelde dosisintensiteit in 6 weken van 167,5 mg/m². De mediane behandelduur met 5-fluorouracil was in de combinatietherapie-arm 8,7 weken en in de controle-arm 6,0 weken, met een gemiddelde dosis in 6 weken van respectievelijk 5.065 mg/m² en 6.710 mg/m².

De volgende graad III-IV toxiciteit kwam meer voor in de combinatietherapie-arm dan in de controle-arm: diarree (13 versus 4 procent), overgeven (11 versus 3 procent), misselijkheid (8 versus 3 procent), verminderde eetlust (4 versus 2 procent), moeheid (14 versus 4 procent), neutropenie (27 versus 1 procent; bij gebruik van G-CSF bij respectievelijk 17 en 1 procent van de patiënten), anemie (9 versus 7 procent), hypokaliëmie (3 versus 2 procent),

alopecia (14 versus 5 procent) en neutropene sepsis (3 versus 0 procent). In de combinatietherapie-arm werd bij 11 procent van de patiënten de behandeling gestaakt in verband met bijwerkingen; dit was bij 7 procent van de patiënten in de controle-arm het geval. In totaal zijn 47 patiënten overleden gedurende de behandeling of binnen 30 dagen na de laatste behandeling, waarvan 30 ten gevolge van het pancreas-carcinoom, 7 ten gevolge van een adverse event (2 in de combinatietherapie-arm en 5 in de controle-arm), en 1 patiënt overleed in de combinatietherapie-arm aan een behandelgerelateerde septische shock.

Er is een analyse van kwaliteit van leven verricht waarbij geen verminderde kwaliteit van leven werd gerapporteerd tijdens de combinatietherapie.⁸

Discussie

Deze gerandomiseerde NAPOLI-1-studie toont een significante verlenging van het primaire eindpunt OS van 1,9 maanden (6,1 versus 4,2 maanden; HR: 0,67; 95%-BI: 0,49-0,92; P = 0,012) voor de combinatie van nanoliposomaal irinotecan met 5-fluorouracil en leucovorine in vergelijking met 5-fluorouracil en leucovorine voor patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom →

na eerdere behandeling met gemcitabine voor lokaal uitgebreide of gemetastaseerde ziekte dan wel voor patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom dat ontstaat binnen 6 maanden na afronden van neoadjuvante/adjuvante behandeling met gemcitabine. Er is ook een significant effect op het secundaire eindpunt PFS met 1,6 maanden (3,1 versus 1,5 maanden; HR: 0,56; 95%-BI: 0,41-0,75; P = 0,0001). Ondanks deze zeer beperkte verlenging van OS en PFS voldoen beide eindpunten aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Bijwerkingen ten gevolge van behandeling komen vaker voor in de combinatietherapie-arm dan in de controle-arm, maar zijn over het algemeen hanteerbaar. Er is een analyse van kwaliteit van leven verricht.

Van de geïncludeerde patiënten in deze studie had 45 procent gemcitabine-monotherapie als eerdere behandeling gehad; de overige patiënten hadden gemcitabine-combinatietherapie gehad, maar onbekend is welke. Ruim 30 procent van de patiënten had twee of meer lijnen behandeling gehad. Ook patiënten met eerdere irinotecan, 5-fluorouracil of combinatie van deze middelen werden geïncludeerd. Een beperking van deze studie is dat FOLFIRINOX en gemcitabine in combinatie met NAB-paclitaxel gangbare eerstelijns behandelingen zijn voor de populatie zoals die in deze studie is onderzocht. Gemcitabine-monotherapie kan bij een geselecteerde groep patiënten te overwegen zijn, maar deze groep blijkt echter slechts zeer beperkt in deze studie onderzocht te zijn (Karnofsky-performancescore \leq 70 procent).

Dat er sprake is van een geselecteerde patiëntenpopulatie blijkt ook uit het gegeven dat 577 patiënten voor deze studie werden gescreend en slechts 417 patiënten konden worden gerandomiseerd.

Voor de in deze studie beschreven patiënten bestaat in de Nederlandse situatie geen standaardbehandeling. De controle-arm met leucovorine en 5-fluorouracil in deze NAPOLI-1-studie komt echter wel overeen met de controle-arm in de CONKO-003-studie.⁶

5. Kosten

Nanoliposomaal irinotecan in de combinatietherapie-arm wordt gegeven in een dosis van 80 mg/m² elke 2 weken. Bij een lichaamsoppervlak van 1,8 m² (totaal 144 mg) bedragen de medicijnkosten daarmee 5.632 euro per 28 dagen. Bij een mediane behandelduur van 8,7 weken bedragen de kosten 12.249 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 10 mei 2017).

Deze berekening vindt plaats op basis van de informatie op het label: ONIVYDE-ampul bevat 50 mg nanoliposomaal irinotecan, wat overeenkomt met 43 mg irinotecan (concentratie op flacon = 4,3 mg/ml ampul van 10 ml).

Conclusie

De NAPOLI-I-studie toont dat bij patiënten met gemetastaseerd pancreascarcinoom, na eerdere behandeling met gemcitabine voor lokaal uitgebreide of gemetastaseerde ziekte dan wel metastasering binnen 6 maanden na afronden van neoadjuvante/adjuvante behandeling met gemcitabine, de combinatie van nanoliposomaal irinotecan met 5-fluorouracil en leucovorine een 1,9 maanden langere OS (6,1 versus 4,2 maanden; HR: 0,67; 95%-BI: 0,49-0,92; P = 0,012) geeft dan behandeling met 5-fluorouracil en leucovorine alleen. Er is ook een significant effect van 1,6 maanden (3,1 versus 1,5 maanden; HR: 0,56; 95%-BI: 0,41-0,75; P = 0,0001) op het secundaire eindpunt PFS. Ondanks deze zeer beperkte verlenging van OS en PFS voldoen beide eindpunten aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Behandeling met de combinatietherapie gaat ten koste van meer toxiciteit. ←

Referenties

- 1 Kalra AV, Kim J, Klinz SG, et al. Preclinical activity of nanoliposomal irinotecan is governed by tumor deposition and intratumor prodrug conversion. *Cancer Res* 2014;74(23):7003-13.
- 2 Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al; NAPOLI-1 Study Group. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10018):545-57.
- 3 Kerst JM, Eskens FALM, Gelderblom AJ, et al; NVMO-commissie BOM. FOLFIRINOX bij gemetastaseerd pancreascarcinoom. *Med Oncol* 2012;15(2):19-21.
- 4 Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Herbeoordeling NAB-paclitaxel bij de behandeling van het gemetastaseerd pancreascarcinoom. *Med Oncol* 2015;18(5):25-7.
- 5 Richtlijn Pancreascarcinoom (versie 2.0). Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren, 22 augustus 2011.
- 6 Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2423-9.
- 7 Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Bachet JB, et al. PEPOL: a GERCOR randomized phase II study of nanoliposomal irinotecan PEP02 (MM-398) or irinotecan with leucovorin/5-fluorouracil as second-line therapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Med* 2016;5(4):676-83.
- 8 Pelzer U, Blanc JF, Melisi D, et al. Quality-adjusted survival with combination nal-IRI+5-FU/LV vs 5-FU/LV alone in metastatic pancreatic cancer patients previously treated with gemcitabine-based therapy: a Q-TWIST analysis. *Br J Cancer* 2017;116(10):1247-53.