

Bevacizumab in combinatie met carboplatine-paclitaxel bij gerecidiveerd platinumgevoelig epitheliaal ovariumcarcinoom

Introductie

In Nederland wordt jaarlijks bij 1.100 vrouwen de diagnose epitheliaal ovariumcarcinoom (EOC) gesteld. Omdat het EOC doorgaans laat klachten geeft, heeft bijna 70 procent van de patiënten bij het stellen van de diagnose gevorderde ziekte (stadium IIB en hoger). De primaire behandeling van EOC bestaat uit chirurgische resectie en combinatiechemotherapie, waarbij de volgorde afhankelijk is van een aantal patiëntgebonden factoren. De combinatie van carboplatine en paclitaxel eenmaal per 3 weken of wekelijks is daarbij de standaardchemotherapie. Bij een meerderheid van de EOC-patiënten treedt op enig moment een recidief op. Bij het optreden van een recidief langer dan 6 maanden na afronding van de initiële therapie wordt het EOC beschouwd als platinumgevoelig en is herbehandeling met een platinumgebaseerd schema aangewezen. De toevoeging van bevacizumab aan carboplatine en gemcitabine bij een platinumgevoelig recidief resulteert in een verlengde progressievrije overleving.¹⁻²

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Bij de behandeling van het gevorderd EOC is in verschillende fase III-studies gekeken naar de waarde van toevoeging van angiogeneseremmers, waaronder bevacizumab, aan combinatiechemotherapie. In de studie naar de waarde van bevacizumab bij de behandeling van het gerecidiveerd platinumgevoelig EOC was de standaardbehandeling carboplatine met gemcitabine. Primair eindpunt van die studie was progressievrije overleving (PFS). In Nederland was op dat moment de standaardcombinatietherapie bij het

platinumgevoelig recidief carboplatine-paclitaxel. In de combinatie met paclitaxel wordt meestal een dosering carboplatine AUC5 of AUC6 gegeven, terwijl de dosering in combinatie met gemcitabine AUC4 is. Er is geen direct vergelijkende studie tussen carboplatine met paclitaxel of carboplatine met gemcitabine in deze setting.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland is een platinumbevattend regime standaardbehandeling bij een gerecidiveerd platinumsensitief ovariumcarcinoom. Zowel patiënten met een kiembaan- of somatische BRCA-mutatie als patiënten met een hooggradig sereus platinumgevoelig recidief komen in aanmerking voor onderhoudsbehandeling met een PARP-remmer bij respons op een platinumbevattend regime.³ Bij patiënten zonder indicatie voor een PARP-remmer wordt overwogen om platinumbevattende chemotherapie met gemcitabine te geven met onderhoudsbehandeling bevacizumab. Deze behandeling is eerder door de commissie BOM positief beoordeeld.²

De meerwaarde van chirurgie bij het platinumgevoelig recidief is onbekend. In de studieopzet van de te bespreken NRG/GOG-0213-studie werd enerzijds het effect op overleving van toevoeging van bevacizumab aan de combinatie van carboplatine en paclitaxel bij het gerecidiveerd platinumgevoelig ovariumcarcinoom onderzocht en anderzijds de meerwaarde van herchirurgie voorafgaand aan systemische behandeling. In dit artikel zal de toegevoegde waarde van bevacizumab worden besproken.⁴ →

3. Methode en kwaliteit van de studie

In deze fase III-studie werden patiënten eerst beoordeeld op basis van de chirurgische selectiecriteria. Indien patiënten daar niet aan voldeden, werd nagegaan of zij kandidaat waren voor de studie voor de systemische behandeling. In totaal 674 patiënten met een gerecidiveerd platinumgevoelig ovariumcarcinoom werden 1:1 gerandomiseerd tussen chemotherapie met bevacizumab of placebo.³ Stratificatie vond plaats naar tijd tussen voorafgaande behandeling en optreden van het recidief (6-12 of > 12 maanden) en participatie in het chirurgische deel van de studie (wel of niet). Inclusie vond plaats in 67 centra in 3 landen (65 Verenigde Staten, 1 Japan, 1 Zuid-Korea) tussen december 2007 en augustus 2011. Patiënten met een eerste gerecidiveerd platinumgevoelig ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaalcarcinoom mochten participeren. Alle patiënten hadden volgens *RECIST* of CA-125 een complete respons op de eerstelijns behandeling, met een interval tot het eerste recidief van minimaal 6 maanden. Patiënten mochten eerder bevacizumab hebben gehad. Exlusiecriteria waren eerdere immunotherapie, eerdere radiotherapie, ongecontroleerde infectie, significant cardiovasculair lijden, hoog bloedingsrisico of CZS-aandoeningen. De behandeling bestond uit 3-wekelijks paclitaxel 175 mg/m² in combinatie met carboplatine AUC5 gedurende 6 cycli. Patiënten die respondeerden (partieel en compleet) mochten 2 extra cycli ondergaan. Indien er ernstige neuropathie ontstond, werd paclitaxel vervangen door docetaxel. De patiënten in de bevacizumab-arm kregen tijdens chemotherapie op dag 1 van elke 3-wekelijkse cyclus 15 mg/kg bevacizumab toegediend. Indien zij waren geopereerd, startte bevacizumab bij de tweede cyclus. Na afronding van de chemotherapie werd bevacizumab 3-wekelijks gecontinueerd tot aan progressie of onacceptabele toxiciteit. Voor paclitaxel en carboplatine was een dosisreductie mogelijk; voor bevacizumab was alleen dosisreductie mogelijk in geval van meer dan 10 procent gewichtsverlies. Er was dosisuitstel mogelijk in geval van bijwerkingen. Voorafgaand aan en na 3 en 6 (en indien gegeven 8) van elke chemotherapiecyclus werd beeldvorming uitgevoerd en beoordeeld volgens *RECIST 1.0*. De eerste 2 jaar daarna volgde 3-maandelijke beeldvorming, daarna halfjaarlijks.

Tijdens iedere cyclus werd het CA-125 bepaald, en veranderingen werden beoordeeld volgens GCIG-criteria. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens *CTCAE 3.0*. Het primaire eindpunt van deze studie was OS. Secundaire eindpunten waren PFS, incidentie van overgevoeligheid voor carboplatine of paclitaxel, en kwaliteit van leven (*Trial Outcome Index* van de *Functional Assessment of Cancer Therapy for Ovarian Cancer / FACT-O* en de subschaal voor fysiek functioneren van *RAND-36*). Gestreefd werd om superioriteit van bevacizumab voor OS volgens *intention to treat* aan te tonen. Ten minste 214 overlijden-events waren nodig in de chemotherapie-arm om met 81 procent power en een eenzijdige alfa van 2,5 procent een HR van 0,75 aan te tonen. Een interim-analyse ten aanzien van effect en futiliteit van behandeling met bevacizumab was vooraf gepland na het overlijden van 110 patiënten in de chemotherapie-arm.

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

In de studie werden 674 patiënten gerandomiseerd tussen chemotherapie (n = 337) en chemotherapie met bevacizumab (n = 337). De basiskarakteristieken waren niet verschillend tussen de groepen. De meeste patiënten (84 procent) participeerden niet in het chirurgische deel van de studie. Het platinumvrije interval was voor de meeste patiënten meer dan 1 jaar (≥ 69 procent). In totaal 10 procent van de patiënten had eerder behandeling met bevacizumab gehad. Op 5 november 2014 waren 214 patiënten in de chemotherapie-arm overleden. Ten aanzien van het chirurgische

Bevacizumab-behandeling bij gerecidiveerd platinumgevoelig ovariumcarcinoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	€ 3.274 per 21 dagen

Palliatief, effectiviteit • winst OS (primair eindpunt)	37,3 versus 42,2 maanden (NS) HR: 0,829 (95%-BI: 0,683-1,005); P = 0,056	- -
ESMO-MCBS-gradering	niet bekend	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch < 10%	1% versus 3% < 25%	+ + ?
Kwaliteit van leven • geen ernstige deterioratie	niet gerapporteerd	?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten	€ 3.274 per 21 dagen totale behandelkosten: € 52.385	

Tabel 1. Resultaten van bevacizumab in combinatie met carboplatine-paclitaxel bij gerecidiveerd platinumgevoelig epitheliaal ovariumcarcinoom afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

eindpunt van de studie zijn de data nog niet matuur (ten minste 250 patiënten overleden die chirurgie hadden ondergaan). Op het moment van analyse waren 415 patiënten overleden. De mediane follow-up was 49,6 maanden in beide armen (IQR: 40,8-59,3 maanden in de chemotherapie-arm; IQR: 41,5-62,2 maanden in de bevacizumab-arm). Het primaire eindpunt mediane OS bedroeg 37,3 maanden (95%-BI: 32,6-39,7) in de chemotherapie-arm en 42,2 maanden (95%-BI: 37,7-46,2) in de bevacizumab-arm (HR: 0,829 [95%-BI: 0,683-1,005]; P = 0,056). Het secundaire eindpunt mediane PFS bedroeg 10,4 maanden (95%-BI: 9,7-11,0) in de chemotherapie-arm en 13,8 maanden (95%-BI: 13,0-14,7) in de bevacizumab-arm (HR: 0,628 [95%-BI: 0,534-0,739]; P < 0,0001). Van de patiënten in beide behandelarmen kreeg 85 procent

ten minste 6 cycli chemotherapie. In totaal 5 patiënten gerandomiseerd in de bevacizumab-arm hebben nooit bevacizumab gekregen. Mediaan ontvingen patiënten in de bevacizumab-arm 16 (IQR: 8-24) toedieningen bevacizumab. Een of meer doses chemotherapie (gedefinieerd als een interval > 3 weken) werd gemist bij 31 procent van de patiënten in de chemotherapie-arm en bij 28 procent van de patiënten in de bevacizumab-arm. Meer patiënten in de bevacizumab-arm hadden een toxiciteit graad ≥ 3 (96 versus 86 procent in de chemotherapie-arm). De meest voorkomende bijwerkingen in de chemotherapie-arm waren allergische reacties (8 procent graad 3), beenmergdepressie (52 procent graad 4), neurotoxiciteit (5 procent graad 3) en pijn (5 procent graad 3). In de bevacizumab-arm kwamen allergische reacties (9 procent graad 3), →

beenmergdepressie (63 procent graad 4), neurotoxiciteit (8 procent graad 3) en pijn (15 procent graad 3) voor. Buikpijn graad ≥ 3 kwam vaker voor in de bevacizumab-arm (12 versus 0 procent). Hypertensie graad ≥ 3 trad op bij 6 procent van de patiënten in de bevacizumab-arm versus 0 procent van de patiënten in de chemotherapie-arm. Er was 1 bloedig CVA in de bevacizumab-arm. In totaal 11 patiënten overleden ten gevolge van de behandeling. In de chemotherapie-arm was de oorzaak hiervan neutropene koorts ($n = 1$) en de ontwikkeling van een myelodysplastisch syndroom ($n = 1$). In de bevacizumab-arm waren de oorzaken progressieve ziekte ($n = 5$), neutropene koorts ($n = 1$), infectie ($n = 2$) en tweede maligniteit ($n = 1$).

Discussie

In Nederland is voor vrouwen met een eerste gerecidiveerd platinumgevoelig ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaalcarcinoom zonder BRCA-mutatie de combinatie van carboplatine-gemcitabine met bevacizumab de behandeling van keuze. Deze keuze is gebaseerd op de eerder gepubliceerde resultaten van de OCEANS-studie, en is eerder positief beoordeeld door de commissie BOM.¹⁻² Het primaire eindpunt van de OCEANS-studie was PFS. In OCEANS werd geen voordeel op het secundaire eindpunt OS aangetoond.

In tegenstelling tot genoemde OCEANS-studie is het primaire eindpunt van de in dit rapport beschreven studie naar de toegevoegde waarde van bevacizumab in combinatie met carboplatine en paclitaxel in geval van een eerste gerecidiveerd platinumgevoelig ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaalcarcinoom zonder BRCA-mutatie OS. De commissie BOM beoordeelt een studie altijd op basis van het primaire eindpunt.

In de in dit rapport beschreven studie resulteert het toevoegen van bevacizumab aan carboplatine-paclitaxel niet in significante verbetering van het primaire eindpunt OS. Derhalve voldoen de resultaten van deze studie niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Wel is er een significant verlengde PFS, maar dit is een secundair eindpunt in deze studie.

Of deze combinatie even effectief is als de combinatie carboplatine-gemcitabine-bevacizumab voor vrouwen met

een eerste gerecidiveerd platinumgevoelig ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaalcarcinoom zonder BRCA-mutatie is niet onderzocht.

5. Kosten

Behandeling met bevacizumab 15 mg/kg bij een geschat gewicht van 70 kg (afgerond op 1.000 mg) kost 3.274 euro per 21 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 15 maart 2018). Bij een mediane behandelduur van 16 cycli bedragen de totale behandelkosten 52.385 euro.

Conclusie

Voor vrouwen met een eerste gerecidiveerd platinumgevoelig ovariumcarcinoom, tubacarcinoom of primair peritoneaalcarcinoom zonder BRCA-mutatie geeft toevoeging van bevacizumab aan carboplatine en paclitaxel, gevolgd door onderhoudsbehandeling met bevacizumab, geen significante verlenging van het primaire eindpunt OS (HR: 0,829 [95%-BI: 0,683-1,005]; $P = 0,056$). De resultaten van deze studie voldoen daarmee niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. ←

Referenties

- Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2039-45.
- Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Bevacizumab bij de behandeling van het gevorderd epitheliaal ovariumcarcinoom. *Med Oncol* 2013;16(6):41-5.
- Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. PARP-remmers als onderhoudsbehandeling bij gerecidiveerd platinumgevoelig epitheliaal ovariumcarcinoom. *Med Oncol* 2018;21(3):39-43.
- Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multi-centre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):779-91.