

Trifluridine /tipiracil (TAS-102) als derdelijns behandeling bij gemetastaseerd maagcarcinoom

Inleiding

In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 1.800 patiënten de diagnose maagcarcinoom of carcinoom van het gastro-oesofageale overgangsgebied gesteld. De meeste patiënten presenteren zich met irresectabele of gemetastaseerde ziekte en hebben een slechte prognose. De 5-jaarsoverleving is 5 tot 20 procent en de mediane overleving is minder dan 1 jaar. In 95 procent van de gevallen betreft het een adenocarcinoom.¹ De landelijke richtlijn (versie 2.2) uit 2017 stelt dat het standaardbeleid bij lokaal voortgeschreden of gemetastaseerd maagcarcinoom bij patiënten in een goede conditie, die in aanmerking willen komen voor een behandeling, bestaat uit chemotherapie, eventueel gecombineerd met doelgerichte therapie. De eerstelijns behandeling is meestal in de vorm van 5-FU/capecitabine in combinatie met een platinumderivaat (oxaliplatine of cisplatine), eventueel gecombineerd met trastuzumab. De richtlijn beschrijft verschillende tweedelijns systeembehandelopties inclusief paclitaxel en ramucirumab, irinotecan en fluoropyrimidine (5-FU), en docetaxel-monotherapie.²

Trifluridine/tipiracil (TAS-102) is een orale formulering van trifluridine en tipiracilhydrochloride. Na opname in tumorcellen wordt trifluridine door thymidinekinase gefosforyleerd tot F_3dTMP en F_3dTTP . F_3dTTP wordt ingebouwd in het DNA, waardoor het proliferatie van tumorcellen voorkomt. In tumorweefsel vindt inbouw van F_3dTTP relatief meer plaats dan in gezond weefsel. Tipiracil is een remmer van thymidinefosforylase dat trifluridine afbreekt. Tipiracil verhoogt de AUC van trifluridine met ongeveer een factor 37.

TAS-102 is in Nederland geregistreerd voor patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom die eerder behandeld zijn met óf niet in aanmerking komen voor andere beschikbare therapieën, waaronder chemotherapie op basis van 5-FU, oxaliplatine en irinotecan, al dan niet in combinatie met doelgerichte therapie.³

Recentelijk heeft de European Medicines Agency (EMA) TAS-102 geregistreerd voor patiënten met een gemetastaseerd maagcarcinoom die ten minste 2 eerdere behandelingslijnen ondergingen.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De internationale gerandomiseerde TAGS-studie vergeleek TAS-102 met placebo als derdelijns of hogere lijns behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd maagcarcinoom.⁴

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Er is geen standaard derdelijns chemotherapie voor gemetastaseerd maagcarcinoom en in het algemeen wordt in deze setting deelname aan een experimentele behandeling of geen actieve behandeling geadviseerd. De placebo-controlearm van de TAGS-studie is dus een juiste controlearm.

3. Methode en kwaliteit van de studie

TAGS is een dubbelblind gerandomiseerde placebogecontroleerde fase III-studie voor patiënten met een gemetastaseerd maagcarcinoom die ziekteprogressie hadden tijdens of na minstens 2 eerdere lijnen chemotherapie. De studie werd uitgevoerd in 110 centra in 17 landen. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten ouder dan 18 jaar te zijn, een ECOG-performancestatus 0-1 (ECOG-PS) te hebben, eerder te zijn behandeld met minstens 2 lijnen chemotherapie (waaronder 5-FU, een platinumderivaat, taxaan of irinotecan of beide) en trastuzumab bij HER2-overexpressie of deze behandelingen niet te kunnen verdragen. Radiologische progressie moest binnen 3 maanden na de laatste behandeling vastgesteld zijn. Indien er progressie binnen 6 maanden na een perioperatieve behandeling met chemotherapie werd vastgesteld, telde deze chemotherapie mee als 1 lijn. Orgaan- en beenmergfuncties moesten adequaat zijn. Patiënten met onbehandelde hersenmetastasen, actieve infectie, auto-immuunziekte of een recent cardiovasculair incident mochten niet deelnemen.

Geïnccludeerde patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen behandeling met TAS-102 en behandeling met placebo. TAS-102 35 mg/m² of placebo werd 2 keer per dag ingenomen; van dag 1 t/m 5 en van dag 8 t/m 12 in een cyclus van 28 dagen. Bij toxiciteit kon de dosering worden gereduceerd met telkens 5 mg/m² tot een maximale reductie van →

15 mg/m² in totaal (3 dosisreducties). De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, onacceptabele bijwerkingen of intrekking van *informed consent* door de patiënt. Cross-over was niet toegestaan. De randomisatie werd gestratificeerd naar geografisch regio (Japan versus rest van de wereld), ECOG-performancestatus (0 versus 1) en eerdere behandeling met ramucirumab (ja versus nee).

Het primaire eindpunt van de studie was overleving (OS). Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS), bijwerkingen en verdraagbaarheid. Overige eindpunten waren responskans (ORR), ziektecontrole, tijd tot afname performancestatus naar ECOG-PS ≥ 2 en kwaliteit van leven. Alle eindpunten waren op de gebruikelijke manier gedefinieerd. Responsevaluatie werd uitgevoerd door de onderzoeker en vond plaats met CT of MRI voor start van de behandeling en elke 8 weken tot ziekteprogressie of stoppen van de behandeling, en beoordeeld volgens *RECIST 1.1*. Een partiële of complete respons diende middels beeldvorming ten minste 4 weken na de eerste beeldvorming bevestigd te worden. Bijwerkingen werden geëvalueerd volgens *CTCAE v4.03*. Er waren 500 patiënten en 384 events (overlijden) nodig om met 90 procent power een toename van de OS van 5,0 naar 7,15 maanden met een HR van 0,70 vast te kunnen stellen in alle gerandomiseerde patiënten (*intention to treat*) met een tweezijdige alfa van 5 procent. OS en PFS werden geanalyseerd in de *intention to treat*-populatie. Er werd één interim-analyse na 220 events (57 procent) gepland. Inflatie van de type 1-error gerelateerd aan de interim-analyses was gecontroleerd met de *Lan-DeMets O'Brien-Fleming alpha spending function*.⁵ Er werden vooraf geplande subgroepanalyses uitgevoerd op basis van het *Cox proportional hazards model* met drie stratificatiefactoren en diverse potentiële prognostische factoren. Voor zowel de OS- als PFS-analyse werden meerdere sensitiviteitsanalyses uitgevoerd.

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

Tussen februari 2016 en januari 2018 werden 625 patiënten gescreend en 507 in de studie geïncludeerd, waarbij 337 patiënten gerandomiseerd werden voor behandeling met

TAS-102 en 170 voor behandeling met placebo. In beide groepen kregen 2 patiënten geen behandeling. Ten tijde van *data-cutoff* op 31 maart 2018 waren 316 patiënten (94 procent) in de TAS-102-groep en 165 patiënten (98 procent) in de placebogroep gestopt met de behandeling, meestal vanwege ziekteprogressie.

De uitgangskarakteristieken ten aanzien van relevante patiënt- en tumorkenmerken waren vergelijkbaar tussen beide groepen. De gemiddelde leeftijd was ongeveer 64 jaar (55 procent was < 65 jaar), bijna driekwart van de deelnemers was mannelijk en een derde had een ECOG-PS 0. Ruim 70 procent had een primair maagcarcinoom en 28,5 procent een tumor van het gastro-oesofageale overgangsgebied. Het histologische type was bij 50 procent van alle patiënten onbekend en bij 31 procent van de patiënten werd het intestinale tumortype vastgesteld. Bij 80 procent van de patiënten was de HER2-status bekend; bij minder dan 20 procent van de patiënten was deze positief. Alle patiënten hadden eerder ten minste 2 lijnen behandeling ondergaan en 25 procent van de patiënten had meer dan 4 eerdere systeembehandelingen ontvangen. Het merendeel van de patiënten kwam uit Europa en 70 procent was Kaukasisch. De verdeling van patiënten met peritoneale metastasen (28 procent) en eerdere maagresectie (43,5 procent) was evenredig tussen de twee behandelgroepen. De meeste patiënten hadden eerder zowel irinotecan- als taxaanbevattende behandeling ondergaan, maar patiënten in de TAS-102-arm hadden iets vaker een taxaan gekregen en minder vaak irinotecan.

De mediane OS bedroeg 5,7 maanden (95%-BI: 4,8-6,2) in de TAS-102-groep en 3,6 maanden (95%-BI: 3,1-4,1) in de placebogroep (HR: 0,69 [95%-BI: 0,56-0,85]; P = 0,00058). Het OS-voordeel van de behandeling met TAS-102 ten opzichte van placebo werd in alle vooraf gespecificeerde subgroepen waargenomen, maar de subgroepen waren veelal te klein om definitieve conclusies hierover te kunnen trekken. De 1 jaars-OS in de TAS-102-groep was 21 procent en in de placebogroep 13 procent.

De mediane PFS bedroeg 2,0 maanden (95%-BI: 1,9-2,3) in de TAS-102-groep en 1,8 maanden (95%-BI: 1,7-1,9) in de

Palliatief, effectiviteit • winst totale overleving (primair eindpunt) • winst progressievrije overleving (secundair eindpunt)	5,7 versus 3,6 maanden HR: 0,69 (95%-BI: 0,56-0,85); P = 0,00058 2,0 versus 1,8 maanden HR: 0,57 (95%-BI: 0,57-0,70); P < 0,0001	- + - +	
ESMO-MCBS-gradering	onbekend	?	
Bijwerkingen • lethaal < 5% verschil • acuut, ernstig < 25% verschil • chronisch beperkend • dosisaanpassing of uitstel • staken van behandeling vanwege bijwerkingen	<i>TAS-102-groep</i> < 1% 53% niet bekend (korte behandelduur) 58% 13%	<i>Placebogroep</i> 1% 14% 22% 17%	+ - - +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	nog niet gerapporteerd	-	
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		?	
Level of evidence	1 fase III-studie	+	
Medicijnkosten • kosten per cyclus van 1 maand • totale behandelkosten	€ 3.270 per 28 dagen € 5.477 euro (mediane behandelduur: 6,7 weken)		

Resultaten TAGS-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

placebogroep (HR: 0,57 [95%-BI: 0,47-0,70]; P < 0,0001). De ORR was 4 procent in de TAS-102-groep en 2 procent in de placebogroep. De mediane tijd tot afname van de performancestatus tot 2 of hoger bedroeg in de TAS-102-groep 4,3 maanden en in de placebogroep 2,3 maanden (HR: 0,69 [95%-BI: 0,56-0,85]). De mediane behandelduur bedroeg 6,7 weken in de TAS-102-groep en 5,7 weken in de placebogroep. De meest

frequente reden voor het staken van de behandeling was radiologische ziekteprogressie (78 versus 88 procent). Staken vanwege bijwerkingen gebeurde bij 13 procent van de patiënten in de TAS-102-groep en bij 17 procent van de patiënten in de placebogroep. Dosisaanpassing of -uitstel vond plaats bij 58 procent van de patiënten in de TAS-102-groep en bij 22 procent van de patiënten in de placebogroep.

Bijwerkingen van graad 3-5 traden op bij 79 procent van de patiënten in de TAS-102 groep en bij 57 procent van de patiënten in de placebogroep. Bijwerkingen van graad 3-5 die aan de behandeling werden toegeschreven traden op bij respectievelijk 53 en 13 procent van de patiënten. De meest frequente bijwerkingen van graad 3 of hoger (≥ 5 procent) van TAS-102 waren neutropenie (34 procent), anemie (19 procent), verminderde eetlust (8 procent) en vermoeidheid (7 procent). Een vergelijkbaar aantal patiënten stopte behandeling in verband met klinische achteruitgang (4 versus 3 patiënten) of overleden ten gevolge van de behandeling (beide 1). In de TAS-102-groep ontving 17 procent van de patiënten G-CSF versus 2 procent van de patiënten in de placebogroep.

Discussie

De prognose van patiënten met een niet curatief te behandelen maagcarcinoom en progressie tijdens tweedelijns systeembehandeling is somber. De meeste patiënten komen niet in aanmerking voor een vervolgbehandeling. In deze dubbelblind gerandomiseerde placebogecontroleerde fase III-studie bij fitte patiënten met een gemetastaseerd maagcarcinoom leidt behandeling met TAS-102 tot een iets langere OS in vergelijking met placebo (mediane OS: 5,7 versus 3,6 maanden; Δ 2,1 maanden; HR: 0,69 [95%-BI: 0,56-0,85]; $P = 0,00058$). Het primaire eindpunt van deze studie voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Het secundaire eindpunt PFS toonde geen significant verschil. Behandeling met TAS-102 gaat frequent gepaard met vooral hematologische bijwerkingen. Opvallend is dat bijna 17 procent van de patiënten in de TAS-102-groep G-CSF toegediend kreeg. In totaal 6 patiënten (2 procent) ontwikkelden neutropene koorts zonder sepsis of overlijden. Gastro-intestinale bijwerkingen kwamen vaker voor bij de met TAS-102 behandelde patiënten, maar deze waren mild.

De analyse van kwaliteit van leven laat een voordeel zien ten opzichte van TAS-102. Desalniettemin lijkt de behandellast – met frequente hematologische toxiciteit, noodzaak tot dosis-aanpassingen en -uitstel en staken vanwege bijwerkingen – niet onaanzienlijk.

5. Kosten

TAS-102 wordt 5 dagen per week gedurende 2 weken gegeven, gevolgd door 2 weken rust in een cyclus van 4 weken, in de dosering van 2 maal daags 35 mg/m² tot progressie. Uitgaande van een lichaamsoppervlak van 2,0 m² bedragen de medicijnkosten 3.270 euro voor 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 4 september 2019). De mediane behandelduur in deze studie bedroeg slechts 6,7 weken en de totale kosten zijn daarmee 5.477 euro per patiënt.

Conclusie

Bij patiënten met een niet curatief te behandelen maagcarcinoom en progressie na 2 of meer lijnen chemotherapie, in goede fysieke conditie, leidt behandeling met TAS-102 tot een statistisch significante, maar beperkte overlevingswinst (mediaan 5,7 versus 3,6 maanden; Δ 2,1 maanden; HR: 0,69 [95%-BI: 0,56-0,85]; $P = 0,00058$) ten opzichte van placebo. Deze bescheiden overlevingswinst voldoet op grond van de HR aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. De overlevingswinst moet afgewogen worden tegen de behandellast. ←

Referenties

- 1 Nederlandse Kankerregistratie (www.cijfersoverkanker.nl).
- 2 Landelijke richtlijn Maagcarcinoom (versie 2.2). Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren, 1 maart 2017 (www.oncoline.nl/maagcarcinoom).
- 3 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). TAS-102 voor het gemetastaseerd colorectaal carcinoom. *Med Oncol* 2018;19(8):55-7.
- 4 Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(11):1437-48.
- 5 DeMets DL, Lan KK. Interim analysis: the alpha spending function approach. *Stat Med* 1994;13(13-14):1341-52; discussion 1353-6.