

mFOLFOX6 als tweedelijnsbehandeling voor het lokaal gevorderd of gemetastaseerd cholangiocarcinoom of galblaascarcinoom

Inleiding

Met een incidentie van 920 nieuwe gevallen in 2020 zijn carcinomen van de galblaas of galwegen of periampullaire carcinomen relatief zeldzame maligniteiten.¹ In dit advies vallen deze carcinomen onder 'cholangio- of galblaascarcinoom'. De behandelmogelijkheden zijn in de afgelopen jaren niet wezenlijk veranderd; chirurgische resectie is de enige behandeling die een kans op curatie geeft. De 5-jaars-overleving na in opzet curatieve resectie varieert tussen de 25 en 50 procent. Cholangiocarcinomen presenteren zich vaak met obstructie-icterus en bevinden zich dan meestal in een lokaal irresectabel of gemetastaseerd stadium.

Eerstelijnsbehandeling met gemcitabine en cisplatine wordt geadviseerd indien de conditie van patiënt dit toestaat.² Tweedelijnsbehandeling wordt niet standaard geadviseerd. De meerderheid van de patiënten komt vanwege snelle verslechtering van conditie niet hieraan toe. Als tweedelijnsbehandeling wel wordt gegeven, dan wordt vaak gekozen voor een fluoropyrimidine-bevattend schema.

In de hier te bespreken ABC-06-studie wordt actieve surveillance (ACS) versus actieve surveillance plus mFOLFOX6 bij patiënten met gevorderd cholangio- of galblaascarcinoom en progressie op eerstelijnsbehandeling onderzocht.³

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De ABC-06-studie vergelijkt ACS versus ACS plus mFOLFOX6 bij patiënten met gevorderd cholangiocarcinoom en progressie op eerstelijnsbehandeling bestaande uit gemcitabine en cisplatine.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Er is in Nederland geen standaard tweedelijnsbehandeling voor het gevorderd cholangiocarcinoom. De controlearm voldoet daarmee aan de Nederlandse situatie.

3. Methode en kwaliteit van de studie

ABC-06 is een gerandomiseerde, gecontroleerde fase III-studie (open label) uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk. Inclusiecriteria waren leeftijd van 18 jaar of ouder, histologisch of cytologisch bewezen lokaal gevorderd of gemetastaseerd cholangiocarcinoom met radiologische progressie op eerstelijnsbehandeling met gemcitabine en cisplatine, een WHO-performancestatus van 0 of 1 en een levensverwachting van minimaal 3 maanden. Een exclusie criterium was aanhoudende neurotoxiciteit van meer dan graad 1.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd met gebruik van een algoritme om patiënten gelijk te verdelen over 3 stratificatiefactoren: platinumgevoeligheid (sensitief, gedefinieerd als progressie langer dan 3 maanden na de laatste kuur met cisplatine, versus refractair of resistent), serumalbumine ($< 3,5$ mg/l versus $\geq 3,5$ mg/l) en ziektestadium (lokaal gevorderd versus gemetastaseerd). ACS bestond uit vroege detectie en behandeling van galweggerelateerde complicaties en kankergelateerde klachten. Afhankelijk van de individuele patiënt kon de behandeling uit onder andere galwegdrainage, steroïden, bloedtransfusie en radiotherapie bestaan. In de experimentele groep werd aan ACS elke 2 weken met een maximum van 12 cycli mFOLFOX6 toegevoegd. Een cyclus bestond uit oxaliplatine 85 mg/m², L-folinezuur 175 mg of folinezuur 350 mg, fluoro-uracil 400 mg/m² (bolus) gevolgd door fluoro-uracil 2.400 mg/m² continu infuus in 2 dagen. Alle middelen werden intraveneus toegediend. Patiënten moesten binnen 6 weken na progressie starten met de chemotherapie. Upfront dosisreductie was toegestaan voor fluoro-uracil (dosering 80 procent bij leeftijd > 70 jaar mits volledige dosering oxaliplatine) en voor oxaliplatine (dosering 65 mg/m² indien creatinineklaring 30-60 ml/min). Op geleide van de bijwerkingen waren twee dosisreducties toegestaan (naar 80 procent en vervolgens naar 50 procent). Indien oxaliplatine vroegtijdig gestaakt moest worden, was het toegestaan om door te gaan met alleen fluoro-uracil en folinezuur, waarbij de dosering van deze middelen naar inzicht van de behandelaar verhoogd kon worden.

Alle patiënten werden elke 4 weken gezien voor ACS. De patiënten in de mFOLFOX6-groep werden elke 12 weken geëvalueerd middels CT-scan, beoordeeld volgens RECIST 1.1, tijdens en na chemotherapie tot aan progressie. CT-scans werden niet centraal beoordeeld. Patiënten in de controlegroep kregen geen standaard CT-scans.

Patiënten in de mFOLFOX6-groep kregen na progressie behandeling naar inzicht van de hoofdbehandelaar. Volgens het studieprotocol mochten alle patiënten bij progressie behandeling in het kader van fase I-studies krijgen.

Kwaliteit van leven werd onderzocht middels de vragenlijsten EORTC QLQ-BIL21 en EQ-5D. Deze data zijn nog niet gepubliceerd. Het primaire eindpunt van de studie is totale overleving (OS), gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot dood door elke oorzaak. Secundaire eindpunten zijn progressievrije overleving (PFS), radiologische respons,

bijwerkingen, kwaliteit van leven en *health economics*.

In het ontwerp van de studie waren 162 patiënten en 148 sterfgevallen nodig om met 80 procent power en een tweezijdige alfa van 0,05 een *hazard ratio* (HR) van 0,63 voor overlijden te kunnen vaststellen, wat zou resulteren in een OS-verlenging van 4 naar 6,4 maanden. Het primaire eindpunt (OS) werd geanalyseerd middels multivariabele Cox-regressieanalyse met inachtneming van de stratificatiefactoren (platinumgevoeligheid, serumalbumine en ziektestadium). Mediane OS en PFS werden met de Kaplan-Meier-methode geëvalueerd.

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

Tussen maart 2014 en januari 2018 werden 290 patiënten benaderd en 162 patiënten gerandomiseerd in 20 centra in het Verenigd Koninkrijk; 81 patiënten in elke groep. De uitgangskarakteristieken in de beide groepen waren vergelijkbaar: de mediane leeftijd bedroeg 65 jaar, ongeveer 50 procent was man, een derde had een WHO-performancestatus van 0 en ongeveer 80 procent had gemetastaseerde ziekte. Ongeveer 45 procent van de patiënten had eerder chirurgie ondergaan. In de controlegroep was de baseline CA 19-9 hoger dan in de mFOLFOX6-groep: 443 (spreiding: 46-5.714) versus 162 U/ml (spreiding: 25-1.903). In de mFOLFOX6-groep was 33 procent van de patiënten platinumsensitief. De mediane follow-up bedroeg 21,7 maanden ten tijde van data-analyse. Er waren 150 patiënten die het primaire eindpunt overlijden hadden bereikt: 74 in de controlegroep en 76 in de mFOLFOX6-groep. De mediane OS was 6,2 maanden (95%-BI: 5,4-7,6) in de mFOLFOX6-groep versus 5,3 maanden (95%-BI: 4,1-5,8) in de controlegroep (*adjusted HR*: 0,69 [95%-BI: 0,50-0,97]; $P = 0,031$). In de mFOLFOX6-groep was de OS na 6 maanden 50,6 procent (95%-BI: 39,3-60,9) en na 12 maanden 25,9 procent (95%-BI: 17,0-35,8). De OS in de controlegroep was 35,5 procent (95%-BI: 25,2-46,0) na 6 maanden en 11,4 procent (95%-BI: 5,6-19,5) na 12 maanden.

Tijdens dataverzameling en kwaliteitscontroles werd duidelijk dat door een aantal centra ten tijde van randomisatie incorrecte baselinegegevens verstrekt waren. Hierop werd een post-hoc-sensitiviteitsanalyse voor OS uitgevoerd waarbij het gevonden effect van mFOLFOX6 op OS bevestigd werd (*adjusted HR*: 0,68 [95%-BI: 0,49-0,95]; $P = 0,022$).

Palliatief, effectiviteit • primair eindpunt • winst OS (> 12 weken óf HR < 0,7)	totale overleving 0,9 maanden (6,2 versus 5,3 maanden) HR: 0,69 (95%-BI: 0,50-0,97); P = 0,031		- +
ESMO-MCBS-gradering			?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>mFOLFOX6-groep</i> 3,7% 65% ? 61% 13%	<i>Controlegroep</i> 52% ? niet van toepassing niet van toepassing	+ +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	niet gerapporteerd		
Impact van behandeling • acceptabele behandellast			+
Level of evidence	1 fase III-studie		+
Medicijnkosten • kosten per cyclus • totale behandelkosten	€ 505,80 € 2.529,00 (bij mediane behandelduur van 5 cycli)		

Resultaten ABC-06-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

In de mFOLFOX6-groep was de mediane PFS 4,0 maanden (95%-BI: 3,2-5,0). De PFS na respectievelijk 3, 6 en 12 maanden was 66,7 procent (95%-BI: 55,3-75,8), 32,1 procent (95%-BI: 22,3-42,3) en 8,6 procent (95%-BI: 3,8-16,0). In totaal 4 (5 procent) van de 81 patiënten hadden een objectieve respons; 1 patiënt (1 procent) had een complete respons en 3 patiënten (4 procent) een partiële respons. Subgroepanalyse toonde een OS-voordeel door toevoeging van mFOLFOX6 in alle vooraf gedefinieerde subgroepen. De gevonden HR was iets lager in de platinumresistente groep (HR: 0,63 [95%-BI: 0,41-0,96]) dan in de platinum-sensitieve groep (HR: 0,81 [95%-BI: 0,47-1,40]). In totaal 21 (13 procent) van de 162 patiënten kregen na de studie nog systeemtherapie; 5 (3 procent) in fase I-studies en

16 (10 procent) chemotherapie. In de controlegroep kregen 10 patiënten (12 procent) aanvullende chemotherapie bij progressie, waarvan 3 patiënten FOLFOX/CAPOX of FOLFIRI. In de mFOLFOX6-groep kregen 6 (7 procent) van de 81 patiënten om verschillende redenen geen chemotherapie. Het mediane aantal gegeven cycli was 5; 13 patiënten (16 procent) kregen alle 12 cycli. In totaal 46 patiënten (61 procent) hadden een dosisreductie van een of beide middelen nodig. De voornaamste redenen voor staken van de therapie waren radiologische progressie (bij 24 patiënten: 30 procent), klinische progressie (bij 13 patiënten: 16 procent) of toxiciteit (bij 10 patiënten: 12 procent). In de controlegroep kregen 8 patiënten (10 procent) buiten het protocol chemotherapie. Bijwerkingen van graad 3, 4 of 5 werden gerapporteerd →

bij 56 patiënten (69 procent) in de mFOLFOX6-groep en bij 42 patiënten (52 procent) in de controlegroep. In de mFOLFOX6-groep waren de meest voorkomende bijwerkingen ten gevolge van de chemotherapie neurotoxiciteit (64 procent), moeheid (58 procent) en misselijkheid (37 procent). De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 en hoger waren moeheid (19 versus 7 procent), neutropenie (12 versus 1 procent), infectie (18 versus 6 procent) en pijn (10 versus 7 procent). Er werden 3 therapiegerelateerde sterfgevallen gerapporteerd (ten gevolge van een infectie, nierfalen en febriële neutropenie).

Discussie

In deze gerandomiseerde fase III-studie met tweedelijns-behandeling voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd cholangiocarcinoom resulteert ACS plus mFOLFOX6, vergeleken met alleen ACS, in een statistisch significant voordeel voor het primaire eindpunt OS van 0,9 maanden (27 dagen): 6,2 versus 5,3 maanden (*adjusted* HR: 0,69 [95%-BI: 0,50-0,97]; $P = 0,031$). Dit resultaat voldoet aan de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling voor een positief advies.

Het gevonden absolute verschil in winst in mediane OS is gering (0,9 maanden). Hierbij speelt mogelijk een rol dat de controlegroep met een OS van 5,3 maanden het wellicht wat beter deed dan verwacht op basis van eerdere studies, mogelijk doordat 10 van de 81 patiënten (12 procent) in de controlegroep alsnog met chemotherapie werden behandeld. Er is een verschil in OS na 6 en na 12 maanden: 50,6 versus 35,5 procent na 6 maanden en 25,9 versus 11,4 procent na 12 maanden voor respectievelijk de mFOLFOX6- en de controlegroep.

ABC-06 is een goed opgezette studie die aansluit bij de Nederlandse praktijk, waar op dit moment geen standaard tweedelijns therapie voor gevorderd cholangiocarcinoom wordt geadviseerd.

Ondanks dat de bijwerkingen ten opzichte van de controlegroep meevielen, had 61 procent van de patiënten toch een dosisreductie nodig en kreeg slechts 16 procent van de patiënten alle 12 geplande cycli mFOLFOX6.

In deze studie wordt oxaliplatine gegeven na progressie op een ander platinumderivaat (cisplatine). Men zou kunnen verwachten dat voor platinumrefractaire of -resistente patiënten de toegevoegde waarde van tweedelijnsbehande-

ling met een ander platinumderivaat gering is. De vooraf gedefinieerde subgroepanalyse in deze studie suggereert echter dat patiënten die (cis)platinumrefractair of -resistent waren, een groter voordeel hebben van de combinatie-behandeling dan de (cis)platinumgevoelige patiënten. De synergistische werking van oxaliplatine met fluoro-uracil speelt hier mogelijk een rol. De subgroepen zijn echter te klein om hier duidelijke conclusies uit te kunnen trekken.

5. Kosten

De behandeling met mFOLFOX6 kost bij een patiënt met een BSA van 2,0 m² en de eerder genoemde dosering 505,80 euro per behandelcyclus van 14 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 7 augustus 2021). De kosten van 5 cycli (mediane behandelduur) bedragen daarmee 2.529 euro.

Conclusie

In de hier besproken ABC-06-studie wordt bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd cholangiocarcinoom na een follow-up van mediaan 21,7 maanden een statistisch significant langere OS gezien na tweedelijns palliatieve behandeling met mFOLFOX6 plus ACS versus ACS: 6,2 maanden (95%-BI: 5,4-7,6) in de mFOLFOX6-groep versus 5,3 maanden (95%-BI: 4,1-5,8) in de controlegroep (*adjusted* HR: 0,69 [95% BI: 0,50-0,97]; $P = 0,031$). De winst in absolute OS is gering (0,9 maanden). Bijwerkingen komen frequent voor, maar zijn in het algemeen hanteerbaar. Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. ←

Referenties

- ¹ Nederlandse Kankerregistratie (www.cijfersoverkanker.nl).
- ² NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Cisplatine en gemcitabine bij het irresectabel of gemetastaseerd galwegcarcinoom. *Med Oncol* 2010;13(5):33-4.
- ³ Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al; Advanced Biliary Cancer Working Group. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):690-701.