

RESULTATEN SUNLIGHT-STUDIE BEOORDEELD

# Trifluridine/tipiracil en bevacizumab bij het gemetastaseerd colorectaal carcinoom

## Inleiding

Elk jaar wordt in Nederland bij ongeveer 13.000 patiënten de diagnose colorectaal carcinoom (CRC) gesteld. Ongeveer 20 procent van de patiënten heeft stadium IV-ziekte op het moment van diagnose en ongeveer 40 procent van alle patiënten overlijdt uiteindelijk aan de gevolgen van een CRC.<sup>1</sup>

In Nederland is 5-FU-bevattende chemotherapie met oxaliplatine en bevacizumab de meest frequent gekozen eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom (mCRC), ongeacht lokalisatie van de primaire tumor of het moleculaire subtype.<sup>2</sup> Behandeling met FOLFOXIRI met bevacizumab is voor fitte patiënten ook een optie. In de daarop volgende lijnen kan – afhankelijk van het moleculaire subtype – irinotecan, een EGFR-antilichaam (panitumumab of cetuximab) en een *BRAF*-remmer (encorafenib) met cetuximab worden toegepast.<sup>3,4,5</sup> Trifluridine/tipiracil (FTD-TPI, ook wel TAS-102 genoemd) is een orale formulering van trifluridine (FTD) en tipiracilhydrochloride (TPI). Trifluridine is een antimetabool en een analogon van thymidine. Tipiracil wordt toegepast in combinatie met trifluridine, om de afbraak hiervan tegen te gaan. Het remt de werking van thymidinefosforylase, dat trifluridine afbreekt. In de RECURSE-studie liet FTD-TPI in vergelijking met placebo een statistisch significante verlenging zien van de overleving (OS) van 1,8 maanden (HR: 0,68 [95%-BI: 0,58-0,81];  $p < 0,001$ ) bij patiënten die alle gangbare therapieën voor mCRC hadden gehad. Voor deze indicatie heeft cieBOM een positief advies gegeven.<sup>6</sup>

In de hier te bespreken SUNLIGHT-studie, een gerandomiseerde fase III-studie, wordt behandeling met FTD-TPI in combinatie met bevacizumab vergeleken met FTD-TPI monotherapie bij patiënten die eerder maximaal 2 lijnen chemotherapie hebben gehad voor mCRC.<sup>7</sup>

De EMA heeft de combinatie FTD-TPI en bevacizumab goedgekeurd voor volwassen patiënten die eerder zijn behandeld met 2 lijnen antikankertherapie, inclusief fluoropyrimidine-, oxaliplatin- en irinotecangebaseerde chemotherapie, een anti-VEGF-antilichaam, en/of anti-EGFR-antilichaam.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

Behandeling met trifluridine/tipiracil (FTD-TPI) alleen werd vergeleken met FTD-TPI plus bevacizumab bij mCRC-patiënten die eerder waren behandeld met een fluoropyrimidine, irinotecan, oxaliplatine, een anti-VEGF-antilichaam of een anti-EGFR-antilichaam (bij patiënten met *RAS*-wildtype-ziekte).

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland bestaat de standaardbehandeling van mCRC uit een fluoropyrimidine, irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab, en in geval van *RAS*-wildtype een anti-EGFR-antilichaam. Na deze behandelingen kan in Nederland trifluridine/tipiracil (FTD-TPI) gegeven worden. Hiermee voldoet de referentiebehandeling in de studie aan de standaardbehandeling in Nederland.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

SUNLIGHT is een gerandomiseerde fase III-studie (open label) voor patiënten met een histologisch bevestigd mCRC. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn en een ECOG-performancestatus van 0 of 1 te hebben met adequate orgaanfuncties. Patiënten moesten in ieder geval behandeld zijn met een fluoropyrimidine, irinotecan, oxaliplatine, een anti-VEGF-antilichaam (niet per se bevacizumab) of een anti-EGFR-antilichaam (bij patiënten met *RAS*-wildtype-ziekte). Deze therapie mocht ook gegeven zijn indien er sprake was van progressie binnen 6 maanden na de laatste toediening van een (neo)adjuvante behandeling. *RAS*-mutatiestatus moest bekend zijn.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met FTD-TPI met bevacizumab of FTD-TPI alleen. Randomisatie werd gestratificeerd naar geografische regio (Noord-Amerika of Europa versus de rest van de wereld), tijd sinds eerste diagnose van metastasen (korter versus langer dan 18 maanden geleden) en *KRAS*-/*NRAS*-mutatiestatus (wildtype of gemuteerd). FTD-TPI werd oraal 2 maal daags toegediend in een dosis van 35 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 tot en met 5 en van dag 8 tot en met 12 in een cyclus

<b>Palliatief</b> (overleving controlegroep $\leq$ 12 maanden), <b>effectiviteit</b> • primair eindpunt • mediane follow-upduur • winst overleving ( $>$ 12 weken en HR $<$ 0,70)	overall survival 14 maanden 10,8 versus 7,5 maanden HR: 0,61 (95%-BI: 0,49-0,77); $p <$ 0,001	+
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>		4
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal $<$ 5% • acuut, ernstig $<$ 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>FTP-TPI + bevacizumab</i> geen 31% ? 16% 13%	<i>FTP-TPI</i> geen 25% ? 12% 13%
<b>Kwaliteit van leven</b> • kwaliteit-van-levenanalyse	wel onderzocht, nog niet gerapporteerd	
<b>Impact van behandeling</b> • behandellast	acceptabele behandellast	+
<b>Bewijskracht</b>	fase III-studie	
<b>Medicijnkosten</b> • kosten per 28 dagen • mediane behandelduur • totale behandelkosten	3409 euro voor combinatie 5 maanden 20.454 euro	

Resultaten van de SUNLIGHT-studie afgezet tegen de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij mediane overleving in de controlegroep  $\leq$  12 maanden.

van 28 dagen. Bevacizumab 5 mg/kg werd intraveneus toegediend op dag 1 en 15. De behandeling werd gecontinueerd tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. De behandeling continueren met alleen FTD-TPI was toegestaan, maar continueren van bevacizumab monotherapie was niet toegestaan.

Het primaire eindpunt van de studie was OS. Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS), objectieve respons en ziektecontrole volgens *RECIST 1.1*. Kwaliteit van leven (*EORTC QLQ-C30* en *5-ED*) werd gemeten maar niet gerapporteerd in dit artikel. Beeldvormend onderzoek werd verricht

iedere 8 weken en beoordeeld volgens *RECIST 1.1*. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *CTC-AE 5.0*. In totaal waren 490 patiënten (245 in elke groep) en ten minste 331 events (overlijdens) nodig om met een power van 90 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,70 aan te tonen met een eenzijdige alfa van 0,025. Er werd hiërarchisch getest om de kans op type I-fout te controleren; PFS zou alleen worden getest indien de OS-winst significant was. Een gestratificeerde logranktest met een 2-zijdige alfa werd gebruikt om de verdeling van OS en PFS in beide behandelgroepen te vergelijken. Er waren vooraf gedefinieerde subgroepanalyses gepland. →

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

Tussen november 2020 en februari 2022 werden 659 patiënten gescreeud in 13 landen, hiervan werden 492 patiënten gerandomiseerd, 246 patiënten in elke groep. Demografische en klinische kenmerken waren vergelijkbaar in beide groepen. De tijd vanaf diagnose van de metastasen tot aan randomisatie was 18 maanden of langer in 57,5 procent van de patiënten en 30,7 procent had een *RAS*-wildtype-tumor.

De meeste patiënten (92 procent) hadden 2 lijnen chemotherapie gehad voor gemetastaseerde ziekte. Alle patiënten hadden eerdere behandeling met een fluoropyrimidine-gebaseerd schema gehad, 355 patiënten (72 procent) hadden eerdere anti-VEGF-behandeling, allemaal bevacizumab, gehad (48 procent in de eerste lijn, 44 procent in de tweede lijn en 20 procent in eerste en tweede lijn). Van de patiënten met een *RAS*-wildtype-tumor had 94 procent anti-EGFR-therapie gehad.

De mediane duur van de behandeling was 5,0 maanden (range: 0,1-18,5 maanden) in de combinatiegroep en 2,1 maanden (range: 0,6-14,3 maanden) in de monotherapiegroep. In de combinatiegroep was de mediane relatieve dosisintensiteit van FTD-TPI en bevacizumab respectievelijk 88,3 procent en 87,6 procent. De mediane relatieve dosisintensiteit van FTD-TPI in de monotherapiegroep was 90,4 procent.

De meest voorkomende reden voor het stoppen van de behandeling was ziekteprogressie. De mediane follow-up was 14,2 maanden in de combinatiegroep en 13,6 maanden in de monotherapiegroep. De mediane OS was 10,8 maanden (95%-BI: 9,4-11,8) in de combinatiegroep en 7,5 maanden (95%-BI: 6,3-8,6) in de monotherapiegroep (HR: 0,61; [95%-BI: 0,49-0,77];  $p < 0,001$ ). De OS na 6 maanden was 77 procent in de combinatiegroep en 61 procent in de monotherapiegroep; de OS na 12 maanden was respectievelijk 43 procent en 30 procent. De mediane PFS was 5,6 maanden (95%-BI: 4,5-5,9) in de combinatiegroep en 2,4 maanden (95%-BI: 2,1-3,2) in de monotherapiegroep (HR: 0,44 [95%-BI: 0,36-0,54];  $p < 0,001$ ). De PFS na 6 maanden was 43 procent in de combinatiegroep en 16 procent in de monotherapie-

groep; na 12 maanden was de PFS respectievelijk 16 procent en 1 procent. De OS- en PFS-winst werd in alle geanalyseerde subgroepen gezien.

Bijwerkingen van graad 3 of hoger werden gerapporteerd in 193 patiënten (72,4 procent) in de combinatiegroep en in 167 patiënten (69,5 procent) in de monotherapiegroep. Neutropenie was de meest voorkomende bijwerking van graad 3 of 4 en kwam voor bij 43 procent in de combinatiegroep en 32 procent in de monotherapiegroep. Febriele neutropenie kwam weinig voor (bij respectievelijk 1 en 6 patiënten). *Serious adverse events* (SAE's) werden gerapporteerd in respectievelijk 24,8 procent en 31,3 procent van de patiënten. Er waren geen patiënten overleden aan de gevolgen van de behandeling. Bijwerkingen die leidden tot onderbreking van therapie waren in beide groepen gelijk (12,6 procent). Dosisreductie vond plaats in 16,3 procent van de patiënten in de combinatiegroep en 12,2 procent in de monotherapiegroep, uitstel van kuren vond plaats in respectievelijk 69,5 procent en 53,3 procent. De mediane tijd tot achteruitgang van de ECOG-performancescore van 0 of 1 naar 2 was 9,3 maanden (95%-BI: 8,3-10,6) in de combinatiegroep en 6,3 maanden (95%-BI: 5,6-7,2) in de monotherapiegroep (HR: 0,54 [95%-BI: 0,43-0,67]).

#### 5. Discussie

De resultaten van deze internationale, prospectieve, gerandomiseerde fase III-studie (open label) bij patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom die eerder behandeld zijn met een fluoropyrimidine, irinotecan, oxaliplatine, een anti-VEGF-antilichaam of een anti-EGFR-antilichaam (bij patiënten met *RAS*-wildtype-ziekte) tonen een significant betere OS bij behandeling met FTD-TPI in combinatie met bevacizumab vergeleken met FTD-TPI monotherapie; 10,8 maanden (95%-BI: 9,4-11,8) in de combinatiegroep en 7,5 maanden (95%-BI: 6,3-8,6) in de monotherapiegroep (HR: 0,61 [95%-BI: 0,49-0,77];  $p < 0,001$ ). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling (bij mediane overleving in de controlegroep  $< 12$  maanden) voor een positief advies.

Een minderheid van de patiënten heeft de studiebehandeling niet als derdelijnsbehandeling gehad; meer dan 90 procent van de patiënten had voor start 2 lijnen therapie gehad. De geobserveerde toename in OS in de combinatiegroep werd ook gezien bij patiënten die eerder waren behandeld met bevacizumab, maar was wel een stuk beperkter dan bij patiënten die nog niet eerder waren behandeld met bevacizumab (namelijk een absoluut verschil van mediaan 1,9 maanden met een HR van 0,72). Opvallend is dat 69 procent van de patiënten een tumor met een RAS-mutatie had; dit is hoger dan verwacht op grond van de literatuur. Bevacizumab met chemotherapie geeft bij RAS-gemuteerde patiënten over het algemeen een beperktere winst dan bij RAS-wildtype-patiënten.<sup>8</sup> Verder is het opvallend dat de OS-winst van de combinatiegroep groter is dan de winst die wordt gezien in eerdere studies met bevacizumabgebaseerde chemotherapie schema's in de experimentele groep, zelfs in eerstelijns studies. Een duidelijke verklaring hiervoor ontbreekt. Er zijn ook geen gegevens gepubliceerd over vervolghandelingen na progressie op de studiebehandeling. Zeker bij OS als primair eindpunt van de studie was dat waardevolle informatie geweest. De toevoeging van bevacizumab aan FTP-TPI leidt niet tot een toename van SAE's of tot bijwerkingen die leiden tot onderbreking van de behandeling. Er werden geen kwaliteit-van-levendata gerapporteerd. Gezien het ontbreken van deze data is het niet mogelijk om de behaalde langere mediane (ziektevrije) overleving te spiegelen aan de kwaliteit van leven en het welbevinden tijdens en na de behandeling.

## 6. Kosten

De behandeling met FTP-TPI kost per 28 dagen 1492 euro (bij een BSA 2 m<sup>2</sup>, bron: medicijnkosten.nl, d.d. 28-12-2023). Bevacizumab 5 mg/kg bij een geschat gewicht van 80 kg kost bij een cyclus van 28 dagen 1917 euro (bron: medicijnkosten.nl, d.d. 28-12-2023). Bij een mediane behandelduur van 5 maanden komt de prijs per behandeling neer op 20.454 euro voor deze behandeling.

## 7. Conclusie

In de hier besproken SUNLIGHT-studie wordt bij mCRC-patiënten die eerder behandeld zijn met fluoropyrimidine, irinotecan, oxaliplatine, en bevacizumab, of een anti-EGFR-antilichaam (bij patiënten met RAS-wildtype-tumor) een statistisch significant langere mediane OS en PFS gezien na behandeling met FTP-TPI in combinatie met bevacizumab vergeleken met FTP-TPI alleen. De langere mediane OS leidt tot een positief advies volgens de PASKWIL2023-criteria bij mediane overleving in de controlegroep < 12 maanden. ←

## Referenties

- <sup>1</sup> iknl.nl, NKR-cijfers.
- <sup>2</sup> Richtlijn Colorectaal carcinoom (versie 4.0) 2022.
- <sup>3</sup> NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Panitumumab en cetuximab-monotherapie in de derde lijn bij de behandeling van met chemotherapie refractair gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Med Oncol 2008;11(6):52-5.
- <sup>4</sup> NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Cetuximab voor eerstelijns behandeling gemetastaseerd en/of irresectabel colorectaal carcinoom zonder KRAS-genmutatie (KRASwt). Med Oncol 2011;14(5):29-35.
- <sup>5</sup> NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Panitumumab toegevoegd aan eerstelijns of tweedelijns combinatiechemotherapie bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Med Oncol 2012;15(4):27-31.
- <sup>6</sup> NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). TAS-102 voor het gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Med Oncol 2016;19(8):55-7.
- <sup>7</sup> Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine / tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. NEJM 2023;388:1657-67.
- <sup>8</sup> Zhou M, Yu P, Qu J, et al. Efficacy of bevacizumab in the first-line treatment of patients with RAS mutations metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. Cell Physiol Biochem. 2016;40(1-2):361-9.