

# Bevacizumab bij het colorectaal carcinoom en docetaxel bij het hormoonrefractair prostaatcarcinoom

In navolging op de registratie in januari 2005 beoordeelde de commissie BOM onlangs bevacizumab als eerstelijns behandeling van het colorectaal carcinoom (CRC). Bovendien heeft de commissie zich gebogen over de toepassingsmogelijkheden van docetaxel bij het hormoonrefractair prostaatcarcinoom (HRPC).

## COMMISSIE BOM

De commissie BOM bestaat uit de volgende leden:

- A. van Bochove, internist-oncoloog, Zaans Medisch Centrum, Zaandam (voorzitter NVMO)
- Prof. dr. H.J. Guchelaar, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, LUMC, Leiden
- Dr. R. Otter, internist-oncoloog, directeur Integraal Kankercentrum Noord-Nederland, Groningen
- Dr. J.F.M. Pruijt, internist-oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch
- Dr. J. Schornagel, internist-oncoloog, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam
- Dr. W.M. Smit, internist-oncoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Dr. J.M.L. Stouthard, internist-oncoloog, Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, Rotterdam
- Dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, UMC St. Radboud, Nijmegen (secretaris)
- Dr. P.H.B. Willemse, internist-oncoloog, UMC Groningen (voorzitter)
- Dr. R. de Wit, internist-oncoloog, Erasmus MC, locatie Daniel, Rotterdam
- Dr. P.O. Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utecht

## Bevacizumab als eerstelijns behandeling van het colorectaal carcinoom

Eind vorig jaar heeft de commissie gekeken naar de eerste resultaten van bevacizumab toegevoegd aan eerstelijns chemotherapie bij patiënten met CRC. Op dat moment was bevacizumab nog niet geregistreerd in Nederland, en was er slechts één studie gepubliceerd in combinatie met een voor Nederland ongebruikelijk chemotherapieschema. In afwachting van de registratie is er destijds nog geen advies gegeven. Inmiddels is het middel in januari 2005 geregistreerd en zijn er aanvullende gegevens beschikbaar. Om die redenen heeft de commissie BOM nu haar licht laten schijnen over de rol van bevacizumab bij de behandeling van CRC-patiënten.

### BEVACIZUMAB-STUDIES

Bevacizumab is een gehumaniseerd monoklonaal muizen-antilichaam gericht tegen *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Overexpressie van VEGF in colorectale carcinomen correleert met tumorinvasie, dichtheid van tumorvasculatuur, metastasering, recidiefkans, en overleving. Blokering van VEGF leidt in (dier)experimentele modellen tot tumorreductie. Inmiddels zijn drie gerandomiseerde studies met bevacizumab, toegevoegd aan chemotherapie, verschenen.

De eerste betreft een gerandomiseerde fase II-studie bij 104 patiënten met gemetastaseerd CRC die in de eerste lijn werden behandeld met 5FU/LV in een wekelijks schema (Roswell-Park-regiem [3]). Patiënten werden gerandomiseerd tussen alleen chemotherapie, chemotherapie in combinatie met bevacizumab 5 mg per kg per 14 dagen en chemotherapie in combinatie met bevacizumab 10 mg per kg per 14 dagen. In deze studie werden de beste resultaten (met betrekking tot respons en tijd tot progressie) bereikt bij de patiënten die tweewekelijks bevacizumab 5 mg per kg kregen. De volgende studies werden uitgevoerd met deze dosering.

### BEVACIZUMAB MET IRINOTECAN EN 5FU/LV

In de studie van Hurwitz et al [1] werden 813 patiënten gerandomiseerd tussen behandeling met irinotecan/5FU/LV/placebo in een wekelijks toedieningsschema (Saltz-regiem) vs. dezelfde chemotherapie, maar dan met bevacizumab 5 mg per kg per 14 dagen. De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie of maximaal 24 maanden. Aan patiënten uit de controlegroep werd geen bevacizumab gegeven, ook niet na progressie. De

**Tabel 1. Overzicht van de belangrijkste resultaten van de studies van Hurwitz et al en Kabbinavar et al.**

Therapie	Hurwitz et al (1)		Kabbinavar et al (2)	
	IFL + placebo	IFL + bevacizumab	5FU/LV + placebo	5FU/LV + bevacizumab
N	411	402	105	104
Mediane therapieduur (weken)	27,6	40,4	23	31
Mediane overleving (maanden)	15,6	20,3 p < 0,001	12,9	16,6 p = 0,16
Mediane progressievrije overleving (maanden)	6,2	10,6 p < 0,001	5,5	9,2 p = 0,0002
Totale respons (%)	34,8	44,8 p = 0,004	15,2	26 p = 0,055
Mediane responsduur (maanden)	7,1	10,4 p = 0,001	6,8	9,2 p = 0,088
Totale incidentie van graad 3-4 toxiciteit (%)	74	84,9	68	87 †
Mortaliteit < 60 dagen, elke oorzaak (%)	4,9	3,0 †	13	5 †

† Geen p vermeld.

studie werd uitgevoerd bij patiënten met een goede performancestatus (PS 0 of 1). Uit de data blijkt dat een relatief jonge populatie werd geselecteerd (gemiddelde leeftijd 59 jaar). Een stollingsstoornis of gebruik van stollingsremmende middelen (anticoagulantia, aspirine of NSAID's) vormde een exclusiecriteria.

De resultaten van deze studie staan vermeld in tabel 1. Patiënten in de bevacizumabgroep hadden een statistisch langere overleving (HR 0,66), een hogere responskans (44,8 vs. 34,8 procent) en een langere tijd tot progressie (HR 0,54). De toxiciteit in deze studie was aanzienlijk. 40 procent van de patiënten werd in verband met toxiciteit opgenomen in het ziekenhuis, maar hierin verschilden de twee groepen niet van elkaar. Wel trad in de bevacizumabgroep vaker hypertensie op (22,4 vs. 8,3 procent). Die bleek echter goed te behandelen met anti-hypertensiva. Er was geen verschil in het optreden van proteïnurie of bloedingen, waarvoor voorafgaand aan de studie werd gevreesd. Wel ontstond bij 6 patiënten in de bevacizumabgroep een gastro-intestinale perforatie, waaraan 1 patiënt overleed.

#### BEVACIZUMAB EN 5FU/LV

Tegelijk met de studie van Hurwitz [1] werd door Kabbinavar et al [2] een placebogecontroleerde gerandomiseerde fase II-studie uitgevoerd bij patiënten die niet geschikt werden geacht voor combinatiebehandeling met irinotecan en 5FU/LV. Het betrof 209 patiënten met één van de volgende karakteristieken: leeftijd ouder dan 65 jaar, PS van 1 of 2, serum albumine van < 35 g/l, en/of voorgaande abdominale radiotherapie. De primaire eind-

punten waren dezelfde als in de studie van Hurwitz. De resultaten staan vermeld in tabel 1. Door deze selectie was de gemiddelde leeftijd van de onderzochte populatie hoger dan in de eerste studie (gemiddeld 70 jaar). Toevoeging van bevacizumab aan chemotherapie bleek ook hier effectief. Er werd een statistisch significante toename van progressievrije overleving gezien (HR 0,50). De mediane overleving en de kans op respons namen eveneens toe, zij het niet statistisch significant door de kleinere aantallen. Ook in deze studie trad graad 3 hypertensie vaker op met bevacizumab dan in de controlegroep (16 vs. 3 procent). Bij 2 patiënten (2 procent) trad tijdens behandeling met bevacizumab een gastro-intestinale perforatie op, hetgeen bij 1 patiënt een fatale afloop had. Arteriële trombose (myocardinfarct, CVA of in perifere arteriën) werd gerapporteerd bij 10 patiënten (10 procent) vs. 5 in de controlegroep (5 procent). Er was geen verschil in de incidentie van trombotische processen (18 procent in beide armen).

Het aantal patiënten dat binnen 60 dagen na start van de studie overleed aan een andere oorzaak dan ziekteprogressie bedroeg 1 patiënt in de arm met bevacizumab (MI) vs. 8 patiënten in de controlegroep. Bij de controlegroep ging het om de volgende oorzaken: hartfalen (1 patiënt), sepsis (3 patiënten), diarree (2 patiënten), respiratoire insufficiëntie (1 patiënt) en longembolie (1 patiënt).

#### BESPREKING

De gepubliceerde data over toevoeging van bevacizumab aan chemotherapie bij deze patiëntengroep tonen winst

Tabel 2.

PASKWIL-criteria	Goed	Bevacizumab + FU-bevattende chemotherapie
Kans op respons	≥ 20%	+
Responsduur*	≥ 6 weken	+
TTP*	≥ 6 weken	+
Mediane overleving*	≥ 6 weken	+
Letale toxiciteit*	≤ 5%	+
Acute, ernstige toxiciteit*	≤ 25%	+
Chronische/beperkende toxiciteit*	≤ 10%	+
Level of evidence	één fase III-studie of meta-analyse	+
Kosten standaardbehandeling per patiënt (20 kuren in 40 weken à 1.350 euro per kuur)		27.000 euro

\*Verskil ten opzichte van behandeling met chemotherapie alleen.

voor de gecombineerde behandeling. Het effect lijkt niet afhankelijk van het gebruikte chemotherapieschema. De winst in de studie van Kabbinavar is in dezelfde orde van grootte als in de studie van Hurwitz, hoewel bij de gekozen populatieomvang geen statistische significantie wordt bereikt met betrekking tot overleving en kans op respons. Tijdens het laatste ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium in februari 2005 zijn de eerste data gepresenteerd over toevoeging van bevacizumab aan oxaliplatine/5FU/LV (FOLFOX) bij de tweedelijns behandeling van patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Ook in deze groep wordt een statistisch significante toename van overleving vermeld van 10,7 naar 12,5 maanden (HR 0,74,  $p = 0,0024$ ).

De toxiciteit van bevacizumab, toegevoegd aan chemotherapie, bestaat vooral uit een toegenomen kans op graad 3 hypertensie, dat wil zeggen met indicatie tot behandelen, hetgeen doorgaans goed mogelijk blijkt. Daarnaast treedt bij een klein aantal patiënten een maag- of darmperforatie op. In hoeverre een relatie bestaat met recente darmoperaties, het bestaan van divertikels of een peptisch ulcus in de (recente) voorgeschiedenis, zoals door de auteurs gesuggereerd, blijft onduidelijk.

Een beoordeling volgens de PASKWIL-module valt voor bevacizumab gunstig uit (tabel 2). Registratie in Europa (EMA 15 januari 2005) is verkregen voor eerstelijns behandeling van patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom in combinatie met 5FU/LV +/- irinotecan. In de Verenigde Staten heeft de FDA bevacizumab geregistreerd als 'eerstelijns behandeling voor patiënten met gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom in combinatie met intraveneuze, op 5FU gebaseerde chemotherapie'. Bij een gemiddelde behandelduur van 40 weken (20 kuren eens per 2 weken) bedragen de toegevoegde kosten ongeveer 27.000 euro per patiënt.

#### AFWEGINGEN

Bevacizumab toegevoegd aan eerstelijns chemotherapie bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom verbetert niet alleen de kans op respons en de tijd tot progressie, maar verbetert ook de overleving. Het effect van bevacizumab lijkt niet afhankelijk te zijn van het chemotherapieschema. Publicatie van data in combinatie met het FOLFOX-schema volgt alsnog. De bijwerkingen van bevacizumab (huidrash, epistaxis en hypertensie) zijn in het algemeen mild, en goed te behandelen (met uitzondering van de arteriële trombose en darmperforatie). Er is geen negatief effect op de kwaliteit van leven.

#### CONCLUSIE

Toevoeging van bevacizumab aan een 5FU/LV-bevattend chemotherapie schema als eerstelijns behandeling van patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom heeft meerwaarde en kan derhalve worden beschouwd als een nieuwe standaardbehandeling.

#### Literatuur

1. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
2. Kabbinavar F, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005. Published ahead of print on February 28, 2005 as 10.1200/JCO.2005.05.112.
3. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-5.

# Docetaxel bij het hormoonrefractair prostaatcarcinoom

Chemotherapie bij het hormoonrefractair prostaatcarcinoom (HRPC) heeft decennia lang geen therapeutische rol van betekenis gespeeld. In de jaren negentig zijn voor het eerst studies gepubliceerd waaruit bleek dat mitoxantrone samen met lage dosis prednison een gunstig effect had bij ongeveer 30 procent van de patiënten, gemeten naar pijn, vermindering van analgeticagebruik en PSA-dalingen [1, 2]. Géén van deze studies toonde echter een effect op overleving. In de tweede helft van de jaren negentig zijn fase II-studies verricht met docetaxel en paclitaxel, zowel als *single agent*, als in combinatie met prednison, of in combinatie met estramustine. Deze studies lieten over het geheel genomen bij 50 procent van de patiënten PSA-dalingen en/of pijnrespons zien. Vanwege een mediane overleving van 17 tot 23 maanden rees de verwachting dat docetaxel een gunstig effect op overleving had. Daarop zijn twee grote gerandomiseerde fase III-studies uitgevoerd met *survival* als primair eindpunt. Deze studies zijn inmiddels voltooid en onlangs gepubliceerd [1, 2]. Beide studies vergeleken het gangbare mitoxantrone/prednison schema met docetaxelbevattende chemotherapie. In beide studies

werden mannen geïncludeerd met HRPC, performance-status  $\leq 2$ , en verhoogd PSA, met of zonder meetbare ziekte en/of symptomen.

## TAX327-STUDIE

De TAX327-studie is uitgevoerd in de Verenigde Staten, Canada en een groot aantal Europese landen, waaronder Nederland. In deze studie werden 1.006 mannen met HRPC gerandomiseerd tussen behandeling met docetaxel in een wekelijks schema 30 mg/m<sup>2</sup>, docetaxel in een driewekelijks schema 75 mg/m<sup>2</sup> of met mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup>, in alle drie studiearmen gecombineerd met prednison 2 x 5 mg per dag. De rationale voor het wekelijkse docetaxelschema was de verwachting dat dit schema door deze veelal oudere populatie HRPC-patiënten beter zou worden verdragen.

Het bleek dat docetaxel in een driewekelijks schema duidelijk superieur was in deze studie. De winst van docetaxel eens per 3 weken bedroeg 2,5 maand ten opzichte van mitoxantrone/prednison en vertaalde zich naar een relatieve risicoreductie in de kans op overlijden van 24 procent ( $p = 0,009$ ). Ook wanneer de overleving

**Tabel 1. Docetaxel per 3 weken bij het HRPC.**

	<b>Docetaxel + prednison vs. mitoxantrone + prednison (Tannock et al [1])</b>	<b>Docetaxel + estramustine vs. mitoxantrone + prednison (Petrylak et al [2])</b>
<b>Effectiviteit</b>		
Pijn-respons (%)	35 vs. 22 ( $p = 0,01$ )	NA
PSA-respons (%)	45 vs. 32 ( $p < 0,001$ )	50 vs. 27 ( $p < 0,001$ )
Mediane overleving (maanden)	18,9 vs. 16,5	17,5 vs. 15,6
HR-reductie (risk of death) (%)	24 ( $p = 0,009$ )	20 ( $p = 0,02$ )
<b>Specifieke bijwerkingen</b>		
Mortaliteit (%)	0,3 vs. 1	8 vs. 4 patiënten
Febriële neutropenie (%)	3 vs. 2	5 vs. 2
Graad 3-4 niet-hematologische toxiciteit (overall) (%)	5 vs. 5	Gastro-intestinaal: 20 vs. 5 Cardiovasculair: 15 vs. 7
<b>Kwaliteit van leven</b>		
FACT-P-verbetering ( $\geq 16$ punten) (%)	22 vs. 13 ( $p = 0,005$ )	NA
<b>Level of evidence</b>		
	Twee fase III-studies	
<b>Kosten</b>		
	75 mg/m <sup>2</sup> docetaxel bij lichaamsoppervlak 1,73 m <sup>2</sup> : 1.225 euro per kuur	60 mg/m <sup>2</sup> docetaxel bij lichaamsoppervlak 1,73 m <sup>2</sup> : 980 euro per kuur

van beide docetaxelarmen tezamen met mitoxantrone werd vergeleken, kwam docetaxelarm er beter uit (risicoreductie 17 procent,  $p = 0,03$ ). De wekelijkse docetaxelarm vertoonde weliswaar een trend naar betere overleving, maar deze was niet significant (risicoreductie 9 procent,  $p = 0,3$ ). Het driewekelijkse docetaxelschema werd over het geheel goed verdragen met slechts 2,7 procent febriële neutropenie en minder dan 5 procent graad 3-4 niet-hematologische toxiciteit. Het wekelijkse schema werd ten opzichte van het driewekelijkse docetaxelschema niet beter verdragen. Integendeel: er werden vaker gastro-intestinale bijwerkingen, tranenvloed, nagelklachten en neusbloedingen gezien.

Pijnrespons (gemeten aan de hand van individuele pijnscores), analgeticagebruik (vastgelegd in patiëntendagboekjes) en de PSA-respons waren significant hoger bij behandeling met docetaxel eens per drie weken (respectievelijk 35 vs. 22 procent,  $p = 0,01$  en 45 procent vs. 32 procent,  $p = 0,0005$ ) ten opzichte van mitoxantrone. Belangrijk was bovendien dat de kwaliteit van leven, gemeten op basis van de FACT-P-score, significant vaker verbeterde bij de patiënten die met docetaxel werden behandeld. Een verbetering van de kwaliteit van leven, gedefinieerd als een  $> 16$  punten verbetering ten opzichte van uitgangswaarde, werd gezien bij 22 procent van de met driewekelijkse docetaxelschema behandelde patiënten vs. 13 procent in de mitoxantrone/prednisonpatiënten ( $p = 0,009$ ). Daarmee werd duidelijk dat de patiënten dus niet alleen langer leefden, maar zich ook daadwerkelijk beter voelden tijdens de behandeling met chemotherapie. Subgroepanalyse van verschillende prognostische parameters naar leeftijd, het al dan niet bestaan van pijn en de Karnofsky-score leverde geen aanwijzingen dat bepaalde patiëntenpopulaties minder baat hadden bij docetaxel eens per 3 weken ten opzichte van mitoxantrone, gemeten naar overleving [3, 4, 5].

#### SWOG9916-STUDIE

In de SWOG9916-studie werd docetaxel ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) in combinatie met estramustine (3 d.d. 280 mg, dag 1-5) vergeleken met mitoxantrone/prednison bij 770 mannen met HRPC. Ook in deze studie was de mediane overleving in de met docetaxel behandelde groep significant langer (17,5 vs. 15,6 maanden) en vertaalde zich naar een relatieve risicoreductie van overlijden van 20 procent ( $p = 0,02$ ). De tijd tot progressie was verdubbeld (mediaan 6 vs. 3 maanden,  $p = 0,0001$ ). In lijn met eerdere fase II-studies en de resultaten van de TAX327-studie was de PSA-respons in de met docetaxel/estramustine behandelde patiënten beduidend hoger dan de met mitoxantrone behandelde patiënten (50 vs. 27 procent,  $p = 0,0001$ ). Daartegenover stond dat meer ernstige bijwerkingen werden gezien in de met docetaxel/estramustine behandelde patiënten: graad 3-4 cardiovasculair 15 vs. 7 procent (vooral diepveneuze trombose, ondanks preventief gebruik van aspirine en lage doses coumarines) en graad 3-4 gastro-intestinale bijwerkingen (20 vs. 5 procent).

#### NIEUWE STANDAARD

Op grond van deze twee onafhankelijke studies kan worden gesteld dat docetaxel in een driewekelijks schema met prednison als een nieuwe standaard bij het HRPC kan worden beschouwd (level I evidence). In het licht van de lagere effectiviteit zonder de winst van een gunstiger bijwerkingenprofiel is er geen duidelijke plaats voor wekelijkse docetaxel. Er is geen directe vergelijking geweest tussen docetaxel plus prednison ten opzichte van docetaxel plus estramustine. Omdat zowel de patiëntenkarakteristieken als de medische overleving in de mitoxantronearmen in TAX327 en SWOG9916 sterk overeenkwamen, is met enige voorzichtigheid een indirecte vergelijking naar de uitkomsten tussen de twee docetaxelarmen in beide studies mogelijk. Gezien het ontbreken van aanwijzingen voor een betere uitkomst van docetaxel plus estramustine (SWOG9916) ten opzichte van docetaxel plus prednison en bovendien in het licht van de toegenomen cardiovasculaire toxiciteit door toevoeging van estramustine aan docetaxel, lijkt er geen plaats voor het gebruik van estramustine in combinatie met docetaxel.

Voor de FDA zijn de studieresultaten van de TAX327-studie aanleiding geweest om docetaxel in combinatie met prednison via een versnelde procedure te registreren voor de behandeling van HRPC-patiënten en ook in Europa heeft de EMEA inmiddels (november 2004) deze registratie goedgekeurd.

#### CONCLUSIE

Op grond van overlevingswinst (2 respectievelijk 2,5 maanden ten opzichte van behandeling met mitoxantrone plus prednison in twee onafhankelijke fase III-studies) kan worden gesteld dat docetaxel in een driewekelijks schema met lage dosis prednison als een nieuwe standaardbehandeling bij het HRPC kan worden beschouwd.

#### Literatuur

1. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
2. Petrylak DP, Tangen C, Hussain MHZ, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351:1513-20.
3. Joly F, Tannock IF. Editorial: chemotherapy for patients with hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1582-84.
4. Petrylak DP, Wit R de. Editorial: the coming revolution in the treatment of prostate cancer patients. *Semin Urol Oncol* 2002;20:1-3.
5. Wit R de, Eisenberger MA, Tannock IF, et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel + prednisone (P) and mitoxantrone (MTZ) + P in patients with androgen-independent prostate cancer (AIPC): secondary analysis of survival in patient subgroups. The TAX 327 Investigators. *Ann Oncol* 2004;15 (supplement 3):12.
6. Wit R de. Shifting paradigms in prostate cancer; docetaxel plus low-dose prednisone. Finally an effective chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41:502-7.