

Effectiviteit van toevoeging van bevacizumab aan standaard eerstelijnschemotherapie bij de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom: een observationeel retrospectief onderzoek

O. Breukels ^{a*}, R. Lange ^a, E. Kuck ^b, H.J. Bloemendal ^c,
C.J. Rodenburg ^c en M.M.L. van der Westerlaken ^a

^a Ziekenhuisapotheek, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

^b Ziekenhuisapotheek, Diaconessenhuis, Utrecht.

^c Interne geneeskunde, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

* Correspondentie: o.breukels@meandermc.nl.

Kernpunten

- De angiogeneseremmer bevacizumab wordt sinds 2006 toegepast als toevoeging aan eerstelijnschemotherapie bij de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom.
- Bevacizumab behoort tot de dure geneesmiddelen.
- De effectiviteit van bevacizumab blijkt in studieverband beperkt.
- Dit retrospectieve praktijkonderzoek toont geen significante verbetering van de progressievrije overleving door bevacizumab.
- Farmaco-economisch praktijkonderzoek zal moeten aantonen of bevacizumab kosteneffectief is.

Het colorectaal carcinoom is een zeer frequent voorkomende maligniteit met in Nederland een incidentie van ruim negenduizend patiënten per jaar [1]. Indien sprake is van gemetastaseerd colorectaal carcinoom (stadium IV, Dukes D), wordt een palliatieve behandeling ingesteld op basis van chemotherapie. Fluorpyrimidines vormen de hoeksteen van deze chemotherapeutische behandeling en worden toegepast in combinatie met oxaliplatine (CapOx-schema) of met folinezuur en oxaliplatine (Folfox-schema).

Een recente ontwikkeling is de toepassing van angiogeneseremmers. De angiogeneseremmer bevacizumab (Avastin) is in 2006 in Nederland geregistreerd als toevoeging aan standaard eerstelijnschemotherapie voor de behandeling van gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Bevacizumab remt de signaaltransductie van celoppervlak naar celkern, waardoor de angiogenese van bloedvaten en hierdoor de tumorgroei wordt geremd [2]. Tevens verlaagt bevacizumab de interstitiële druk van het tumorvatbed, waardoor de chemotherapie efficiënter wordt afgeleverd in de tumor, zodat de werkzaamheid verbetert [3, 4].

Vanwege de hoge kosten van bevacizumab en de schijnbaar beperkte toegevoegde waarde in studieverband [5-7], is in dit onderzoek de effectiviteit van bevacizumab in de dagelijkse praktijk onderzocht. Het doel was te onderzoeken of toevoeging van bevacizumab aan standaard eerstelijnschemotherapie de effectiviteit van de behandeling in de dagelijkse praktijk vergroot.

Abstract

Effectiveness of bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a retrospective study

Objective

To investigate the effectiveness of bevacizumab when added to first-line chemotherapy [capecitabine + oxaliplatin (CapOx)] in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC).

Design

Observational retrospective cohort study.

Methods

Patients with Dukes D colorectal cancer and age >18 years were treated with CapOx alone or CapOx in combination with bevacizumab (CapOx-B). The primary endpoint was progression-free survival; secondary endpoints were overall survival and response rate.

Results

In total 51 patients were included; 24 in the CapOx-group and 27 in the CapOx-B group. The groups were comparable regarding demographic and diagnostic criteria. No significant differences between the two groups were observed for effectiveness. However, a trend was seen towards improvement of the progression-free survival.

Conclusion

In our study, the addition of bevacizumab to oxaliplatin-based chemotherapy did not significantly improve progression-free survival, overall survival or response rate in patients with metastatic colorectal cancer. Since the study was underpowered, significant differences might be seen in a larger study population. Future pharmacoeconomic research is necessary to investigate the cost-effectiveness of bevacizumab.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(2):33-36

Methoden

Onderzoeksmethode en onderzoekspopulatie

Het onderzoek was een observationeel, retrospectief statusonderzoek. Het onderzoeksvoorstel is goedgekeurd door de Commissie Toetsing Wetenschappelijk Onderzoek van het Meander Medisch Centrum te Amersfoort.

De onderzoekspopulatie bestond uit patiënten van het Meander Medisch Centrum. Patiënten die van april 2005 tot december 2006 zijn behandeld, behoren tot de CapOx-groep (capecitabine + oxaliplatine; de controlegroep), patiënten die van december 2006 tot mei 2009 zijn behandeld met bevacizumab, behoren tot de CapOx-B-

Tabel 1**Basiskarakteristieken patiëntgroepen**

| | CapOx (n = 24) | CapOx-B (n = 27) | p-waarde |
|---------------------------|-------------------|---------------------|-----------------|
| Leeftijd (gemiddeld ± SD) | 63 ± 11 | 62 ± 9 | NS [□] |
| Man/vrouw (%) | 17/7 (71/29) | 14/13 (52/48) | NS ⁺ |
| Tumorlokalisatie | | | |
| • colon (%) | 17 (71) | 20 (74) | NS ⁺ |
| • rectum (%) | 5 (21) | 7 (26) | NS ⁺ |
| • dubbeltumor (%) | 2 (8) | 0 | ◇ |

□ mann-whitney-U-test; + chikwadraattest;

◇ te klein aantal waarnemingen

CapOx: capecitabine + oxaliplatine (controlegroep); CapOx-B:

capecitabine + oxaliplatine + bevacizumab (behandelgroep);

SD: standaarddeviatie; NS: niet-significant

groep (capecitabine + oxaliplatine + bevacizumab; de behandelgroep).

Als inclusiecriteria zijn gehanteerd een leeftijd >18 jaar, Dukes D CRC, niet eerder behandeld met chemotherapeutica en behandeld met minimaal drie cycli van de onderzochte behandelingen (inclusief aanvullende CT-scan ter beoordeling van het effect).

Effectiviteit

De progressievrije overleving is gekozen als primaire uitkomstmaat. Totale overleving en *response rate* zijn secundaire uitkomstmaten. Progressievrije overleving en totale overleving zijn gedefinieerd als de tijdsperiode vanaf de datum van de uitgangs-CT-scan vóór start van de chemotherapeutische behandeling tot aan de datum van de CT-scan waarop progressie van de ziekte door de radioloog is geconstateerd, respectievelijk het overlijden. De *overall response rate* is gedefinieerd als combinatie van complete respons en partiële respons, vastgesteld volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [8].

Veiligheid

De veiligheid is beoordeeld op basis van de ernstigste bijwerkingen: trombo-embolieën en maag- en darmperforaties.

Statistiek en gegevensanalyse

De power van de studie is berekend met de formule van Stolley. Hierbij is op basis van de literatuur gekozen voor een 'kleinste effect van belang' van drie maanden [9]. Berekend is dat per groep minimaal 28 patiënten moesten worden geïncludeerd om met een power van 80% een significante toename van drie maanden in progressievrije overleving te kunnen aantonen. Statistische analyse is uitgevoerd met SPSS 17.0. De curves van de progressievrije overleving en de totale overleving zijn geschat met de kaplan-meiermethode en de verschillen tussen groepen zijn getoetst met de log-rank-test. Met behulp van *Cox proportional hazards*-regressie is gecorrigeerd voor prognostische factoren. Verschil in *overall response rate* is getest met de fischer-exacttest. Middels logistische regressie is gecorrigeerd voor prognostische factoren.

Resultaten

In de CapOx-groep zijn 24 patiënten geïncludeerd en in de CapOx-B-groep 27 patiënten. De patiëntkarakteristieken staan vermeld in tabel 1. Tussen beide groepen zijn geen significante demografische en klinische verschillen aangetoond.

Effectiviteit

De progressievrije overleving is bereikt bij 23 patiënten van de CapOx-groep en bij 23 patiënten van de CapOx-B-groep. Toevoeging van bevacizumab aan de standaard eerstelijnschemotherapie gaf geen significante verlenging van de progressievrije overleving (6,8 maanden in de CapOx-groep versus 9,3 maanden in de CapOx-B-groep, $p = 0,09$) (tabel 2 en figuur 1). Correctie voor leeftijd, geslacht en lokalisatie van de primaire tumor verandert het beeld niet. In de CapOx-groep zijn 18 patiënten overleden en in de CapOx-B-groep 13 patiënten. Toevoeging van bevacizumab aan de standaard eerstelijnschemotherapie gaf geen significante verlenging van de totale overleving (17,8 maanden in de CapOx-groep versus 21,2 maanden in de CapOx-B-groep, $p = 0,43$) (tabel 2). Correctie voor leeftijd, geslacht en lokalisatie van de primaire tumor verandert het beeld niet.

In *overall response rate* is geen significant verschil na zowel drie cycli (46% in de CapOx-groep versus 68% in de CapOx-B-groep, $p = 0,15$) als na zes cycli (73% in de CapOx-groep versus 86% in de CapOx-B-groep, $p = 0,41$) (tabel 2).

Tabel 2**Resultaten primaire en secundaire uitkomstmaten**

| | CapOx | CapOx-B | p-waarde |
|--|----------------|-----------------|----------|
| Progressievrije overleving (maanden) mediaan; BI95 | 6,8; 4,6-9,0 | 9,3; 8,0-10,6 | 0,09 |
| Totale overleving (maanden) mediaan; BI95 | 17,8; 8,5-27,2 | 21,2; 13,2-29,2 | 0,43 |
| <i>Overall response rate</i> na drie kuren (%) | 46 | 68 | 0,154 |
| <i>Overall response rate</i> na zes kuren (%) | 73 | 86 | 0,408 |

CapOx: capecitabine + oxaliplatine (controlegroep); CapOx-B: capecitabine + oxaliplatine + bevacizumab (behandelgroep)

Veiligheid

In de CapOx-groep is bij 4% van de patiënten een trombo-embolie gemeld versus 11% in de CapOx-B-groep. Maag- en/of darmperforaties zijn niet gerapporteerd.

Behandelkarakteristieken

In de praktijk is bij 67% van de patiënten bevacizumab toegediend vanaf cyclus 1. Bij 30% van de patiënten is bevacizumab toegediend vanaf cyclus 2, bij 4% van de patiënten na cyclus 2.

Kosten

In de CapOx-B-groep zijn in totaal 291 cycli met bevacizumab toegediend als eerstelijnschemotherapie, hetgeen een extra geneesmiddelkostenpost betekent van € 21.103 per patiënt. Omdat bevacizumab onder de beleidsregel dure geneesmiddelen valt, bedragen de extra kosten voor het ziekenhuis € 4221 per patiënt.

Beschouwing

Effectiviteit

Met het aantal geïncludeerde patiënten gaf toevoeging van bevacizumab aan standaard eerstelijnschemotherapie geen significante toename in progressievrije overleving. Hetzelfde geldt voor het effect op totale overleving en *overall response rate*. Er is echter wel een trend zichtbaar. Deze trend was mogelijk wel significant gebleken als het beoogde aantal patiënten was gehaald. Progressievrije overleving en totale overleving van de CapOx-B groep komen overeen met de resultaten uit de klinische onderzoeken [6, 7]. Voor de CapOx-groep lijken progressievrije overleving en totale overleving korter te zijn. Dit is mogelijk te verklaren door het feit dat de CapOx-groep in dit onderzoek uit 'minder fitte' patiënten bestaat dan in de klinische onderzoeken. Het betreft hier immers een historisch cohort waarbij geen selectie heeft plaatsgevonden op basis van de inclusiecriteria die gelden voor klinische onderzoeken met bevacizumab.

Veiligheid

In dit onderzoek zijn geen bijwerkingen gemeld die nog niet bekend waren uit de literatuur. De frequentie van embolieën en perforaties ligt in dezelfde orde van grootte als beschreven in klinisch onderzoek [5-7].

Behandelkarakteristieken

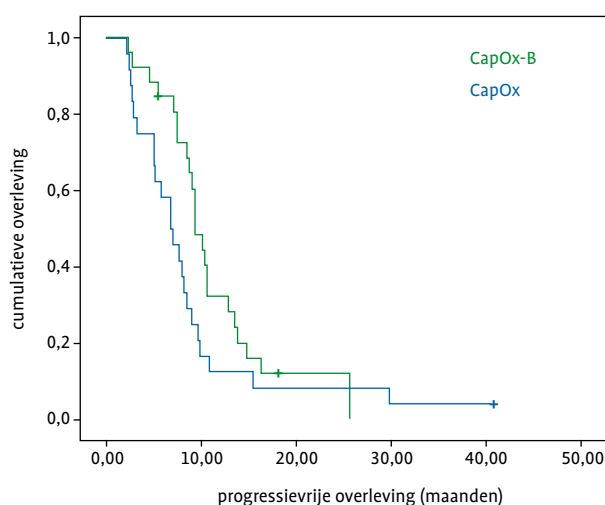
Dit onderzoek toont aan dat de toedienschema's zoals toegepast in klinisch onderzoek niet altijd haalbaar zijn in de praktijk. Bevacizumab wordt bij 33% van de patiënten in een later stadium van de eerstelijnschemotherapie toegepast. Het is niet aantoonbaar of dit van invloed is geweest op de uitkomsten.

Kosten

De extra geneesmiddelkosten per patiënt blijken circa € 21.103 te bedragen als bevacizumab standaard wordt toegevoegd aan eerstelijnschemotherapie. In de praktijk zal dit bedrag hoger liggen in verband met spillage. Naar schatting zullen de werkelijke extra geneesmiddelenkosten circa 10% hoger liggen dan berekend.

Figuur 1

Kaplan-meierschatting van de progressievrije overleving



CapOx: capecitabine + oxaliplatine (controlegroep);

CapOx-B: capecitabine + oxaliplatine + bevacizumab (behandelgroep)

Beperkingen

Bij de resultaten dient te worden aangetekend dat het hier een retrospectieve, observationele studie betreft, wat beperkingen met zich meebrengt. Zo is gebleken dat slechts een beperkt gedeelte van de patiënten kon worden geïncludeerd voor evaluatie. Correctie voor prognostische factoren is verplicht om een gefundeerde uitspraak te kunnen doen. Vanwege het relatief kleine aantal waarnemingen is dit maar beperkt mogelijk. De resultaten laten zien dat correctie voor leeftijd en geslacht weinig invloed heeft. Een verklaring hiervoor is dat de opbouw van de groepen vergelijkbaar is. Ook het feit dat in dit onderzoek twee behandelingen ná elkaar zijn vergeleken, kan mogelijk leiden tot bias, aangezien in de loop van de tijd bijvoorbeeld de gevoeligheid van de meting van de tumorgrootte verbeterd kan zijn.

Uitkomstenonderzoek neemt een steeds prominentere rol in bij de beoordeling van nieuwe geneesmiddelen [10, 11]. Hoewel in dit onderzoek is gekeken naar de effectiviteit, is het niet mogelijk een uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit. Hiervoor zijn meer gegevens nodig, zoals het effect op kwaliteit van leven.

Conclusie

Bevacizumab wordt sinds enkele jaren toegepast als standaard toevoeging aan eerstelijnschemotherapie. Dit onderzoek laat geen significante verbetering zien van progressievrije overleving, totale overleving en *overall response* van deze toevoeging in de dagelijkse praktijk. Er is wel een trend zichtbaar ten gunste van bevacizumab. Omdat slechts een gedeelte van de patiënten kon worden geïncludeerd, is de oorspronkelijk beoogde power niet gehaald. In hoeverre deze uitkomsten de kosteneffectiviteit beïnvloeden is onduidelijk. Aanvullend prospectief onderzoek kan hierover uitsluitsel geven.

Gebaseerd op de registratievoordracht van O. Breukels.

LITERATUUR

- 1 Punt CJA. Medicamenteuze behandeling van patiënten met colorectumcarcinoom. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005;149:1441-7.
- 2 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
- 3 Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001;7(9):987-9.
- 4 Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004;10(2):145-7.
- 5 Tyagi P, Grothey A. Commentary on a phase III trial of bevacizumab plus XELOX or FOLFOX for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NO 16966 trial. *Clin Colorectal Cancer* 2006;6(4):261-4.
- 6 Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013-9.
- 7 Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3523-9.
- 8 Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
- 9 Cao Y, Tan A, Gao F, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(6):677-85.
- 10 Steenhoek A. Nieuwe geneesmiddelen ... Kunnen ze er nog wel bij? [oratie]. Rotterdam: Erasmus MC; 2005.
- 11 Delwel GO. Leidraad voor uitkomstenonderzoek 'ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen'. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2008.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Aanvullende methoden naast gelpermeatiechromatografie voor bepaling van aggregaten in therapeutische eiwitproducten

Suzanne Vink-Hermeling

Hoeveelheid, grootte en type van aggregaten in therapeutische eiwitproducten verdienen bijzondere aandacht van producenten en autoriteiten. Het zijn belangrijke kwaliteitsaspecten omdat aggregaten allerlei bijwerkingen kunnen geven, van irritatie op de injectieplaats tot immunogeniteit. Aggregaten van eiwitmoleculen worden gezien als afbraakproducten en kunnen variëren in grootte (van dimeren tot zichtbare deeltjes) en type (chemisch of fysisch gebonden). Aggregatie kan optreden bij iedere stap van het productieproces, en ook tijdens vervoer en bewaring en zelfs bij toediening aan de patiënt.

Al kunnen bijwerkingen door aggregaten niet voorspeld worden, hun hoeveelheid, grootte en type zijn daarbij wel van invloed. Het is dan ook belangrijk ze goed te karakteriseren en te kwantificeren. In de biotechnologische industrie is momenteel gelpermeatiechromatografie (GPC) de belangrijkste methode hiervoor. Hoewel GPC belangrijke voordelen heeft, kunnen toch inaccurate resultaten voorkomen, bijvoorbeeld door adsorptie aan kolommateriaal, verdunning van het monster, inductie van aggregaten door (schuif)spanningen, enzovoort. Hierdoor kunnen belangrijke verschillen in aggregatiepatronen tijdens procesontwikkeling en opschaling onopgemerkt blijven en bestaat de kans dat patiënten die de handelsproducten toegediend krijgen, aan een ander aggregatiepatroon worden blootgesteld dan de patiënten in de klinische studies.

Om zeker te zijn dat GPC accurate resultaten geeft, is daarnaast altijd een aanvullende methode nodig. Veel biotechnologische bedrijven gebruiken de analytische ultracentrifuge (AUC) voor de optimalisatie van de GPC. Een belangrijk voordeel van de AUC is dat er geen monstervoorbewerking nodig is: het eiwitproduct wordt

onverdund in een centrifugebuisje gestopt. Een groot nadeel is dat ervaren analisten nodig zijn om de gegevens te interpreteren. Andere methoden die wel gebruikt worden zijn *flow field flow fractionation* (FFFF) of lichtverstrooiing. Beide worden echter niet routinematig gebruikt voor controle van GPC.

Verder is van groot belang dat de massabalans van op het GPC-systeem geïnjecteerd eiwit gecontroleerd wordt. Bij monsters die spanning hebben doorstaan, moet getest worden of de gebruikte GPC-methode de monsters adequaat analyseert. Er moeten nieuwe kolommaterialen ontwikkeld worden om adsorptie van eiwit aan de kolom te verminderen. Het zou de ontwikkeling van nieuwe methoden ten goede komen als er een standaard zou zijn met bekende aggregaatconcentratie en aggregaatgrootte. Verder geven de auteurs aan dat het belangrijk is dat de industrie gegevens publiceert over de ontwikkeling van nieuwe methoden, inclusief een database met negatieve resultaten, zodat het wiel niet door iedereen uitgevonden hoeft te worden. Maar zelfs als de AUC- en FFFF-methoden geoptimaliseerd worden, is de kans klein dat ze de GPC zullen verslaan als routinetest voor vrijgifte in de industrie.

Tot slot is het belang evident van goede communicatie tussen academici, industrie en autoriteiten om een *best practice* te ontwikkelen voor analyse van eiwitaggregaten.

Carpenter JF, Randolph TW, Jiskoot W, Crommelin DJ, Middaugh CR, Winter G. Potential inaccurate quantitation and sizing of protein aggregates by size exclusion chromatography: Essential need to use orthogonal methods to assure the quality of therapeutic protein products. *J Pharm Sci.* 2009 Nov 16. [Epub ahead of print]