



Nieuwe SIRFLOX-analyse toont aan dat patiënten met levermetastasen als gevolg van colorectale kanker aanzienlijk meer tumorrespons vertoonden met SIR-Spheres® Y-90 harsmicrosferen

Barcelona, Spanje (1 juli 2016) --

Uit nieuwe gegevens gepresenteerd door Prof. Dr. Volker Heinemann tijdens een voordracht op het 18e Wereldcongres over gastro-intestinale kanker van de Europese Vereniging voor Medische Oncologie blijkt dat patiënten met leverdominante mCRC, die een eerstelijnsbehandeling kregen met de combinatie van mFOLFOX6 en SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen in de onlangs gepubliceerde SIRFLOX-studie, veel sterker reageerden op behandeling in de lever dan degenen die alleen chemotherapie kregen.¹

Volgens een analyse van de respons-intensiteit (Depth of Response, DpR), een relatief nieuwe methodologie die een verband heeft aangetoond met algehele overleving (overall survival, OS) en post-progressie-overleving in vroegere mCRC-studies,² is er een aanzienlijk grotere respons-intensiteit (75,0% vs. 67,8% gemiddelde verlaging van de levertumorlast; $p=0,039$) bij patiënten die SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen kregen in combinatie met chemotherapie. Patiënten hadden ook een statistisch significante, langere tijd van twee maanden tot DpR of maximale verschrompeling van de tumor (gemiddeld 266 vs. 206 dagen; $p<0,001$), vergeleken met patiënten die alleen chemotherapie kregen.

De analyse toonde ook aan dat het effect van de behandeling met SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen het duidelijkst was bij patiënten die met de studie begonnen met een grotere baseline-belasting als gevolg van de levertumor (>12% van de lever is vervangen door de tumor, een statistische grenswaarde die vooraf was bepaald om potentiële voorspellers van DpR vast te stellen). Deze groep van meer verzwakte patiënten die de helft van de patiënten in SIRFLOX vertegenwoordigt, ervoeren een statistisch significante, 20% grotere respons-intensiteit (77,5% vs. 57,2%; $p=0,003$) en een langere tijd tot DpR van meer dan drie maanden (gemiddeld 298 vs 196 dagen; $p<0,001$) vergeleken met patiënten die alleen chemotherapie kregen. SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen werden ook geassocieerd met een verdubbeling van de gemiddelde progressievrije overleving (PVO) in de lever door concurrerende risico-analyse (27,2 vs. 13,1 maanden ; $p=0,003$) bij deze patiënten.

Omgekeerd was het tot zes keer waarschijnlijker dat patiënten met een geringere levertumorlast ($\leq 12\%$) bij de start van de studie een volledige respons ervoeren of dat alle levertumoren verdwenen na behandeling met SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen, vergeleken met patiënten die alleen chemotherapie kregen (11,3% vs. 1,7%; $p=0,003$).

Prof. Heinemann, hoogleraar Medische Oncologie aan het Comprehensive Cancer Centre, Ludwig-Maximilian Universiteit, München, Duitsland en Europees hoofdonderzoeker van de SIRFLOX-studie verklaarde dat, "Aangezien behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker in de afgelopen twintig

jaar is verbeterd, de levensverwachting vier keer zo groot is geworden. Maar dit gunstige effect van toegenomen overlevingsvoordeel heeft op zijn beurt de lat hoger gelegd voor bewijs van werkzaamheid van nieuwe therapieën of combinaties van therapieën die zijn opgekomen.”

“Oncologen hebben gedurende enige tijd waargenomen dat progressievrije overleving of PVO niet altijd een goede voorspeller is van algehele overleving voor patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker, zoals is waargenomen in sommige studies met biologische agentia,” lichtte Prof. Heinemann toe. “Om deze reden hebben we in de afgelopen jaren een belangrijke toename van activiteit gezien om betere surrogaatmarkers te vinden voor algehele overleving in mCRC, vooral ten aanzien van het effect van behandeling op de respons-intensiteit van patiënten. De grotere respons-intensiteit en tijd tot maximale respons na toediening van SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen samen met de verlengde PVO in de lever zijn zeer bemoedigend en laat onze verwachting toenemen voor de gegevens aangaande de overleving die we in 2017 hopen te zien.”

Het DpR-concept en methodologie zijn ontwikkeld door Prof. Heinemann en zijn collega's in München, in samenwerking met andere experts voor de behandeling van colorectale kanker. In de SIRFLOX DpR-analyse werd een nieuw volumetrisch model gebruikt om het sferische levertumorvolume van elke patiënt te schatten, op basis van de lengte van maximaal vijf te behandelen levertumoren, die werden geselecteerd tijdens een centrale, onafhankelijke geblindeerde beoordeling van de beelden van de uitgangswaarden van de patiënten en daaropvolgende radiografische beelden. DpR werd daarna gemeten door de verschrompeling van de tumor te volgen tot aan zijn laagste punt, de nadir. In vroegere DpR-analyses van de FIRE-3 studie met het biologische agens cetuximab, stelde Prof. Heinemann een statistisch significant verband vast tussen DpR en algehele overleving.² Deze observatie werd ook ondersteund door een beoordeling van de TRIBE-studie.³

“We konden deze DpR-analyse voltooien omdat de originele SIRFLOX-methodologie uitgebreide radiografische gegevens bevatte voor het bepalen van respons op behandeling aan de hand van traditionele RECIST-criteria. Dat is echter het mooie van deze methodologie; wanneer de juiste dataset beschikbaar is hebben we geen nieuwe informatie nodig om de volumes te schatten en mogelijk belangrijk nieuw licht te werpen op de oorspronkelijke bevindingen,” zei Prof. Heinemann.

De voorspellende waarde van deze aanpak kan worden bevestigd wanneer gegevens over algehele overleving van de gecombineerde SIRFLOX, FOXFIRE en FOXFIRE Global-studies aangaande het verband tussen mFOLFOX6 en SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen in de eerstelijnsbehandeling van levermetastasen als gevolg van colorectale kanker in 2017 beschikbaar worden.

Over SIRFLOX

Het SIRFLOX-onderzoek is, met 530 deelnemende patiënten, het grootste gerandomiseerde interventioneel-radiologische onderzoek in de oncologie ter wereld.⁴ SIRFLOX onderzocht het eerstelijnsgebruik van SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen, in combinatie met de huidige standaard chemotherapie, bij patiënten met onlangs gediagnosticeerde niet-reseceerbare levermetastasen van colorectale kanker die zich vanuit de darm hebben verspreid. Het onderzoek was een prospectief, open-label, gerandomiseerd gecontroleerd multicenteronderzoek dat werd uitgevoerd in onderzoekscentra in Australië & Nieuw-Zeeland, Europa, het Midden-Oosten en Noord-Amerika.

Het primaire eindpunt van SIRFLOX was progressievrije overleving (PVO) om het even waar in het lichaam, zoals vastgesteld door onafhankelijke centrale beoordeling van CT- of MRI-beelden. PVO

behelst het onderzoeken hoe lang een persoon overleeft zonder dat de kanker zich verder ontwikkelt. In patiënten met secundaire tumoren als gevolg van darm kanker gaat verbeterde PVO gewoonlijk samen met een verbeterde algehele overleving.⁵⁻⁷ PVO in de lever was ook een belangrijk secundair eindpunt van SIRFLOX, en andere eindpunten waren het tumor-responspercentage in de lever; tumor-responspercentage om het even waar in het lichaam; leverresectie-percentages; intrahepatische en extrahepatische recidiefkans; gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven; toxiciteit en veiligheid en algehele overleving.

De patiënten geworven voor het SIRFLOX-onderzoek hadden niet-resecteerbare levermetastasen van colorectale kanker, van wie ongeveer 40% ook metastasen in de longen en/of lymfklieren had, en van wie 45% intacte primaire colorectale tumoren had. Circa 90% van de patiënten had synchrone ziekte, wat betekent dat de aanwezigheid van afstandsmetastasen van de kanker rond dezelfde tijd werd bevestigd als toen de primaire tumor werd gediagnosticeerd. Patiënten met synchrone ziekte hebben een slechtere prognose dan patiënten bij wie zich, enige tijd nadat de primaire tumor is gediagnosticeerd en chirurgisch verwijderd metastasen op afstand ontwikkelden.⁸

De resultaten van de SIRFLOX-studie laten geen significant verschil zien in de progressievrije overleving (PVO) op welke locatie dan ook in het lichaam voor de patiënten die chemoradiatie kregen. Dit was geen verrassing aangezien SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen een op de lever gerichte therapie vormen en geen effect hebben op metastasen buiten de lever. De onderzoekers rapporteerden echter middels concurrerende risico-analyse een aanzienlijk verlengde PVO in de lever – van een gemiddelde van 12,6 maanden voor de controle-patiënten tot 20,5 maanden ($p=0,002$) voor de patiënten die SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen kregen – wat een verlaging van 31% tot gevolg heeft van het risico op progressie in de lever, het orgaan waarin de radiotherapie zich op de tumoren richt.

Over de algehele overleving zal later worden gerapporteerd als deel van een gecombineerde overlevingsanalyse, die gegevens bevat van twee aanvullende, gerandomiseerde gecontroleerde studies. Deze studies met een opzet die zeer veel lijkt op die van SIRFLOX, zijn FOXFIRE, die wordt uitgevoerd in het VK, en FOXFIRE Global, een internationaal onderzoek. Samen hebben deze aanvullende onderzoeken de inschrijving voltooid van 573 patiënten, in toevoeging van die in SIRFLOX. Het samenvoegen van de gegevens van meer dan 1.100 patiënten zal voldoende statistische onderbouwing leveren om het overlevingsvoordeel te onderzoeken van het toevoegen van SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen aan huidige chemotherapie. De gegevens aangaande de overleving van de drie gecombineerde onderzoeken worden naar verwachting in 2017 vrijgegeven.

Over SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen

SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen zijn goedgekeurd om te worden gebruikt in Argentinië, Australië, Brazilië, de Europese Unie (CE-markering), Zwitserland, Turkije en verscheidene landen in Azië voor de behandeling van niet-resecteerbare levertumoren. In de VS hebben SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen een goedkeuring voor het in de handel brengen (Pre-Market Approval, PMA) van de FDA en zijn ze geïndiceerd voor de behandeling van niet-resecteerbare levertumoren als gevolg van gemetastaseerde primaire colorectale kanker met adjuvante intra-arteriële chemotherapie (IHAC) met FUDR (Floxuridine).

Over Sirtex

Sirtex Medical Limited (ASX: SRX) is een in Australië gevestigd wereldwijd medisch-technologisch bedrijf dat werkt aan de verbetering van de behandelingsresultaten voor mensen met kanker. Ons huidige voornaamste product, SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen, is een therapie om leverkanker gericht te bestralen. Ongeveer 61.000 doses zijn geleverd om patiënten met leverkanker te behandelen in meer dan 1000 medische centra in meer dan 40 landen. Kijk voor meer informatie op www.sirtex.com.

SIR-Spheres® is een geregistreerd handelsmerk van Sirtex SIR-Spheres Pty Ltd.

Voor media-informatie

Contact op te nemen met:

Bianca Lippert, PhD

blippert@sirtex.com

+49 228 1840 783

Kenneth Rabin, PhD

krabin@sirtex.com

+48 502 279 244

Referenties

1. Heinemann V, van Hazel GA, Sharma NK *et al.* Evaluation of depth of response within a volumetric model in patients with metastatic colorectal cancer: Results of the SIRFLOX study. *Annals of Oncology* 2016; **27** (Suppl 2): Abs. O-014.
2. Heinemann V, Stintzing S, Modest DP *et al.* Early tumour shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). *European Journal of Cancer* 2015; **51**: 1927–1936.
3. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C *et al.* Early tumor shrinkage and depth of response predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab: results from phase III TRIBE trial by the Gruppo Oncologico del Nord Ovest. *Annals of Oncology* 2015; **26**: 1188–1194.
4. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK *et al.* SIRFLOX: Randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2016; **34**: 1723–1731.
5. Sherrill B, Kaye J, Sandin R *et al.* Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology. *OncoTargets and Therapy* 2012; **5**: 287–296.
6. Shi Q, de Gramont A, Grothey A *et al.* Individual patient data analysis of progression-free survival versus overall survival as a first-line end point for metastatic colorectal cancer in modern randomized trials: Findings from the analysis and research in cancers of the digestive system database. *Journal of Clinical Oncology* 2015; **33**: 22–28.
7. Petrelli F, Barni S. Correlation of progression-free and post-progression survival with overall survival in advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2013; **24**: 186–192.
8. Kumar R, Price TJ, Beeke C *et al.* Colorectal cancer survival: An analysis of patients with metastatic disease synchronous and metachronous with the primary tumor. *Clinical Colorectal Cancer* 2014; **13**: 87–93.

342-EUA-0616