



## **Uit nieuw onderzoek in Azië-Pacific is gebleken dat de behandeling van gevorderd HCC met SIR-Spheres® Y-90 harsmicrosferen geen significant verschil in totale overleving (OS) oplevert in vergelijking met de behandeling met Sorafenib, maar wel significant minder bijwerkingen**

### **De eindresultaten van het SIRveNIB-onderzoek werden gepresenteerd op de 2017 jaarlijkse vergadering van de American Society of Clinical Oncology (ASCO)**

Chicago, IL, Verenigde Staten (5 juni 2017) -- Voor de tweede keer in minder dan twee maanden heeft een grootschalig vergelijkend onderzoek aangetoond dat rechtstreeks in de lever toegediende SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen belangrijke behandelingsvoordelen oplevert in vergelijking met de tweemaal daags toegediende orale dosis van sorafenib, de huidige standaardbehandeling voor gevorderd hepatocellulair carcinoom (primaire leverkanker of HCC).<sup>1</sup>

De resultaten van de 360 patiënten van het SIRveNIB-onderzoek werden gepresenteerd op de jaarlijkse ASCO conferentie door hoofdonderzoeker Prof. Pierce Chow, Senior Consultant Chirurg bij het National Cancer Centre Singapore en het Singapore General Hospital. Prof. Chow verklaarde: "We hebben vastgesteld dat Aziatische patiënten met lokaal gevorderd HCC die met Y-90 harsmicrosferen werden behandeld een aanzienlijk beter tumor-responspercentage hadden van 16,5 % in vergelijking met 1,7 % bij de behandeling met sorafenib ( $p < 0,001$ ) in de ITT-analyse ("intention to treat") en 23,1 % voor SIRT in vergelijking met 1,9 % ( $p < 0,001$ ) in de behandelde populatie, ofwel patiënten die daadwerkelijk hun toegewezen behandeling ontvingen. Ze ondervonden ook een bijna tweevoudige vermindering van ernstige bijwerkingen (graad  $\geq 3$ ; 27,7 % vs. 50,6 %;  $p < 0,0001$ ) in vergelijking met de groep die met sorafenib werd behandeld."

"Het primaire eindpunt van onderzoek, totale overleving (OS), werd niet bereikt", voegde prof. Chow eraan toe. "Als men naar de patiënten toegewezen aan elk van beide therapieën kijkt in de ITT-analyse was de mediane overlevingsduur in de onderzoeksarm van de Y-90 harsmicrosferen 8,84 versus 10,02 maanden voor de sorafenibgroep ( $p = 0,360$ ). Het verschil is niet statistisch significant. Deze analyse houdt er echter geen rekening mee dat meer dan een kwart van de patiënten (28,6 %; 52 patiënten) die de Y-90-therapie zouden ondergaan de behandeling niet hebben ontvangen. Als we kijken we naar de overlevingsgegevens op basis van die patiënten die daadwerkelijk de Y-90 harsmicrosferen ontvingen, dan was de mediane overlevingsduur 11,3 maanden in vergelijking met 10,4 maanden bij patiënten die met sorafenib werden behandeld. Een tegenovergestelde trend die ook niet statistisch significant is."

"De vergelijkende gegevens van het SIRveNIB-onderzoek met betrekking tot bijwerkingen tonen eenduidig het voordeel aan van Y-90 harsmicrosferen ten opzichte van sorafenib", zei prof. Chow. "Naast de tweevoudige vermindering van het aantal ernstige bijwerkingen hebben we ongeveer een vierde van het aantal bijwerkingen geconstateerd (60,0 % vs. 84,6 %  $p < 0,0001$ ) en tevens minder ernstige bijwerkingen (SAEs - Serious Adverse Events) geconstateerd (20,8 % vs. 35,2 %;  $p = 0,009$ ). Vooral vertoonden de patiënten behandeld met Y-90 harsmicrosferen aanzienlijk minder vermoeidheid (3,8 % vs. 15,4 %), diarree (1,5 % vs. 29,6 %), hand-voethuidreactie (0,8 % vs. 54,9 %), alopecia (0 % vs. 9,9 %) en hypertensie (0 % vs. 14,8 %) dan bij patiënten die met sorafenib werden behandeld."

Met Y-90 harsmicrosferen geassocieerde bijwerkingen waren niet-frequent en bleven beheersbaar. De incidentie van maagzweren bedroeg slechts 0,8 %, bloeding in de bovenste helft van het maagdarmkanaal was 1,5 % (vs. 1,9 % voor sorafenib), geelzucht was 1,5 % (vs. 1,9 %) en portale hypertensie was 0 % in de SIRT-arm (vs. 0,6 %) en er waren geen significante verschillen met de sorafenib groep. Het incidentiecijfer van radiatie hepatitis (1,5 %) was consistent met eerder gepubliceerde onderzoeken.<sup>2</sup>

Hoewel deze verschillen niet significant waren in de ITT-populatie, hadden patiënten die de behandeling met Y-90 harsmicrosferen in het SIRveNIB-onderzoek daadwerkelijk ontvingen aanvullende voordelen met betrekking tot secundaire eindpunten, zoals progressievrije overleving [PFS] - Progression-Free Survival, 6,3 vs 5,2 maanden, Hazard Ratio (HR = 0,73,  $p = 0,013$ ), PFS in de lever (6,7 vs. 5,2 maanden, HR = 0,71,  $p = 0,09$ ), tijd tot progressie (TTP - Time to Progression, 6,4 vs. 5,4 maanden, HR = 0,73,  $p = 0,019$ ) en TTP in de lever (6,8 vs 5,5 maanden, HR=0,72,  $p = 0,013$ ).

De bevindingen van het SIRveNIB-onderzoek die op de jaarlijkse vergadering van ASCO<sup>1</sup> werden gepresenteerd, weerspiegelen de bevindingen van het Europese onderzoek SARAH van 459 patiënten, waarvan de resultaten door prof. Valerie Vilgrain, Hoofd Radiologie, Hôpital Beaujon, Clichy, Frankrijk, werden gepresenteerd op het 2017 International Liver Congress™ in Amsterdam op 23 april 2017.<sup>3</sup>

Tumorresponspercentage [TRR] in SARAH was 19,0 % voor SIRT vs. 11,6 % voor sorafenib ( $p = 0,042$ ).<sup>3</sup> In SIRveNIB, TRR was 16,5 % vs. 1,7 %;  $p < 0,001$ .<sup>1</sup> Veiligheidsprofielen waren vergelijkbaar. In SARAH hadden aanzienlijk minder patiënten (76,5 % vs. 94,0 %;  $p < 0,001$ ) die met SIR-Spheres werden behandeld behandelingsgerelateerde bijwerkingen; en ze waren ook minder ernstig (graad  $\geq 3$ ; 40,7 % vs. 63,0 %;  $p < 0,001$ ).<sup>3</sup> In SIRveNIB hadden minder patiënten (60,0 % vs. 84,6 %;  $p < 0,0001$ ) die met SIR-Spheres werden behandeld enige bijwerkingen, ernstige bijwerkingen (graad  $\geq 3$ ; 27,7 % vs. 50,6 %;  $p < 0,0001$ ) of SAEs (20,8 % vs. 35,2 %;  $p = 0,009$ ).<sup>1</sup>

In het SARAH-onderzoek behielden patiënten in de onderzoekarm met SIR-Spheres een aanzienlijk betere kwaliteit van leven (QoL - Quality of Life) over de tijd gemeten als algemene gezondheidsstatus met de EORTC QLQ-C30-enquête dan patiënten in de sorafenib groep, die een aanzienlijke en blijvende vermindering van QoL ten opzichte van de baseline vertoonden (groepseffect:  $p = 0,005$ ; tijdseffect:  $p < 0,001$ ; tussen groepsverschillen over tijd:  $p = 0,045$ ).<sup>3</sup>

De overlevingsverschillen waren in geen van beide onderzoeken significant, noch bij ITT-analyse, noch bij de per-protocol analyse.<sup>1,3</sup> Het SIRveNIB-onderzoek werd geleid door de Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group (AHCC) in samenwerking met het National Cancer Centre Singapore en het Singapore Clinical Research Institute (SCRI) en werd ondersteund door het National Medical Council Singapore en Sirtex Medical Limited.<sup>1</sup>

Het SARAH-onderzoek werd gesponsord door Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) en ondersteund door Sirtex Medical Limited.<sup>3</sup>

### **Wat is hepatocellulair carcinoom (HCC)?**

90 % van patiënten met primaire leverkanker hebben HCC, wereldwijd de op vijf na meest voorkomende vorm van kanker en de tweede voornaamste kankergerelateerde doodsoorzaak. HCC treft voornamelijk patiënten met cirrose van om het even welke oorzaak, waaronder virale hepatitis en alcoholmisbruik, en is jaarlijks verantwoordelijk voor meer dan 670.000 sterfgevallen.<sup>4</sup> Risicopersonen van HCC hebben een ziekte-incidentie die progressief toeneemt met de leeftijd en rond de 70 piekt.<sup>5</sup>

Over het algemeen zal een derde van de patiënten met levercirrose gedurende hun leven HCC ontwikkelen.<sup>6</sup>

- Wereldwijd kan ongeveer 54 % van de HCC-gevallen worden toegeschreven aan een HBV-infectie (treft 400 miljoen mensen) en 31 % kan worden toegewezen aan een HCV-infectie (treft 170 miljoen mensen).<sup>5</sup>
- In Afrika en Oost-Azië is de grote boosdoener een HBV-infectie (60 %) en in de ontwikkelde Westerse wereld is chronische HCV-infectie de belangrijkste risicofactor.<sup>7,8</sup>

Naast deze oorzaken heeft men nu het beeld dat tot een op de acht (12,8 %) nonalcoholische steatohepatitis (NASH)-patiënten met cirrose HCC zal ontwikkelen.<sup>9</sup> NASH, waarvan algemeen wordt aangenomen dat dit het gevolg is van type II diabetes, insuline-resistentie, obesitas, hyperlipidemie en hypertensie, is de voornaamste oorzaak geworden van leverziekte in de westerse landen. De toename van NASH doet de risico's op cirrose, leverfalen en HCC dramatisch toenemen. Men denkt dat dit gerelateerd is aan de wereldwijde epidemie van diabetes en obesitas.<sup>10</sup>

HCC komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen, behalve in Afrika, waar de ziekte meer vrouwen treft.<sup>4</sup>

### **Wat is SIRT met SIR-Spheres Y-90-harsmicrosferen?**

SIRT met SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen is een goedgekeurde behandeling voor inoperabele levertumoren. Het is een minimaal-invasieve behandeling waarbij hoge doses bètastraling rechtstreeks op de tumoren worden gericht. SIRT wordt aan patiënten toegediend door interventieradiologen die miljoenen radioactieve microsferen inbrengen (met een diameter van 20-60 micron) via een katheter in de leverslagaders die de tumoren van bloed voorzien. Door de bloedtoevoer van de tumoren te

gebruiken kunnen de microsferen de levertumoren rechtstreeks blootstellen aan een stralingsdosis die tot 40 keer hoger is dan bij conventionele radiotherapie, en waarbij gezond weefsel wordt gespaard.

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-reseceerbare levertumoren. In de Verenigde Staten genieten de SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen van een pre-market goedkeuring (PMA - Pre-Market Approval) van de FDA en worden ze voorgeschreven voor de behandeling van niet-reseceerbare metastatische levertumoren als gevolg van primaire colorectale kanker met adjuvante intra-arteriële chemotherapie (IHAC) of met FUDR (floxuridine).

– eindigt –

**Voor meer informatie neemt u contact op met:**

Bianca Lippert, PhD, Sirtex Medical: [blippert@sirtex.com](mailto:blippert@sirtex.com) +49 175 9458089  
Ken Rabin, PhD, Sirtex Medical: [krabin@sirtex.com](mailto:krabin@sirtex.com) +48 50227 9244

**Referenties:**

1. Chow PKH *et al.* 2017 ASCO Annual Meeting; *J Clin Oncol* 2017; **35** (Suppl): Abs 4002.
2. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Inarrairaegui M *et al.* *Hepatology* 2013; **57**(3): 1078-87.
3. Vilgrain V *et al.* *The International Liver Congress™ 2017 – 52<sup>nd</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL)*, *J Hepatol* 2017; **66** (Suppl 1): Abs. GS-012.
4. Extrapolated from Ferlay J *et al.* *Globocan 2012. v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 14 April 2017.
5. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; **56**: 908–43.
6. Sangiovanni A *et al.* *Hepatology* 2006; **43**: 1303–10.
7. Di Bisceglie AM. *Hepatology* 2009; **49** (Suppl 5): S56–60.
8. Davis GL *et al.* *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2008; **21**: 266–80.
9. White DL *et al.* *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; **10**: 1342–59.
10. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis, 2012.

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

754-EUA-0617