

# Nieuw advies toevoeging gemcitabine aan paclitaxel bij mammacarcinoom en geactualiseerd advies ESA's

Onlangs boog de commissie BOM zich over de klinische plaats van toevoeging van gemcitabine aan paclitaxel bij gemetastaseerd mammacarcinoom. Daarnaast stelden de commissieleden een geactualiseerd advies op voor erytropoësestimulerende agentia bij oncologiepatiënten.

## Commissie BOM

De commissie BOM (Beoordeling Oncologische Middelen) komt jaarlijks meerdere malen bijeen en beoordeelt dan nieuwe geneesmiddelen of nieuwe indicaties. De resultaten van deze adviezen worden doorgaans als voorpublicatie op de NVMO-website ([www.nvmo.org](http://www.nvmo.org)) geplaatst en via de e-nieuwsbrief onder de aandacht van de NVMO-leden gebracht en tevens in het NVMO-tijdschrift *Medische Oncologie* gepubliceerd. Alle gepubliceerde adviezen van de commissie BOM zijn in pdf-formaat te raadplegen en te downloaden via het online archief op de NVMO-website.

De commissie BOM bestaat uit de volgende leden:

- prof. dr. V.C.G. (Vivianne) Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, Maastricht UMC (voorzitter commissie BOM);
- prof. dr. P.H.B. (Pax) Willemse, internist-oncoloog, UMC Groningen (secretaris commissie BOM);
- prof. dr. H.J. (Henk-Jan) Guchelaar, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, LUMC, Leiden;
- dr. ir. J.J.M. (Koos) van der Hoeven, internist-oncoloog, Medisch Centrum Alkmaar (voorzitter NVMO);
- dr. J.M. (Martijn) Kerst, internist-hematoloog/oncoloog, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam;
- dr. R. (Renée) Otter, internist-oncoloog, directeur, Integraal Kankercentrum Noord Oost, Groningen;
- dr. J.F.M. (Hans) Pruijt, internist-hematoloog/oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch;
- dr. W.M. (Wim) Smit, internist-hematoloog/oncoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede;
- dr. J.M.L. (Jacqueline) Stouthard, internist-oncoloog, Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, Rotterdam;
- ir. dr. H. (Harm) van Tinteren, statisticus, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam;
- dr. R. (Ronald) de Wit, internist-oncoloog, Erasmus MC, locatie Daniel, Rotterdam (bestuurslid NVMO);
- dr. P.O. (Els) Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utecht.

## Toevoeging van gemcitabine aan paclitaxel bij gemetastaseerd mammacarcinoom

Albain et al onderzochten in een multicenterstudie het effect van gemcitabine toegevoegd aan 3-wekelijkse toediening van paclitaxel bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom, na toepassing van antracyclines in de adjuvante setting. Afgelopen jaar publiceerden de onderzoekers hun studieresultaten in de *Journal of Clinical Oncology* [1].

In de studie werden 529 van de 599 geregistreerde patiënten gerandomiseerd: 266 voor de combinatie gemcitabine en paclitaxel (GP) en 263 voor paclitaxel alleen (P). Vereisten voor inclusie waren minstens één meetbare afwijking, een Karnofski-performancestatus van 70 procent of hoger en normale beenmerg-, lever- en nierfunctie. Het betrof een eerstelijnsbehandeling na neoadjuvante of adjuvante antracyclinebevattende chemotherapie. Patiënten met uitsluitend botmetastasen of hersenmetastasen werden uitgesloten.

Patiënten in de gecombineerde arm kregen gemcitabine (1.250 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 en 8) en in beide armen paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), gegeven over 3 uur en herhaald eens per 3 weken. Het primaire eindpunt was overleving en de secundaire eindpunten waren tijd tot progressie, progressievrije overleving, respons, responsduur en verdraagbaarheid.

### Statistiek

Het protocol was opgezet om een *hazard ratio* van 0,75 voor de eindpunten overleving en tijd tot progressie te kunnen detecteren, met een baseline gebaseerd op bestaande literatuur met paclitaxel.

### Resultaten

De patiëntkarakteristieken, leeftijd, performansescore, de lokalisatie en het aantal metastasen, de oestrogeenreceptorstatus en voorgaande behandeling verschilden niet tussen beide armen. Patiënten in de GP-arm kregen een langere behandeling (gemiddeld 7,4 cycli) vergeleken met de P-arm (gemiddeld 5,7 cycli). Van de geplande doses gemcitabine werd 8,4 procent gereduceerd en 6,9 procent niet gegeven. Patiënten in de GP-arm kregen minder paclitaxel: de dosisreductie in GP-arm was 5,2 procent versus 2,0 procent in de P-arm. De relatieve dosisintensiteit was 83,8 procent voor gemcitabine en 92,8 procent voor paclitaxel versus 96,2 procent in de P-arm. De behandeling werd gestaakt wegens toxiciteit door 6,1 procent in de GP-arm versus 3,5 procent in de P-arm, meestal vanwege neuropathie.

### Effectiviteit

Op het moment van de uiteindelijke overlevingsanalyse bij 377 events bedroeg de mediane overleving in de GP-arm 18,6 maanden versus 15,8 maanden in de P-arm (*logrank test* P = 0,0489), met een *hazard ratio* van 0,82 (95% CI: 0,67-1,0; P = 0,0493). Een aantal factoren was van invloed op de overleving, waaronder

	<b>gemcitabine + paclitaxel</b> <b>266 patiënten</b>	<b>paclitaxel</b> <b>263 patiënten</b>	<b>P-waarde</b>
<b>Effectiviteit</b>			
Respons (%)	41,4	26,2	0,0002
PFS (mnd)	5,9	3,9	niet vermeld
<i>HR 0,73 (95% CI: 0,61-0,87)</i>			<i>0,0005</i>
TTP (mnd)	6,14	3,98	0,0002
<i>HR 0,70 (95% CI: 0,59-0,85)</i>			<i>niet vermeld</i>
Overleving (mnd)	18,6	15,8	0,0489
<i>HR 0,82 (95% CI: 0,67-1,00)</i>			<i>0,0493</i>
<b>Specifieke bijwerkingen</b>			
neutropenie graad 3 en 4 (%)	30 + 17 = 47	4,6 + 6,9 = 11,5	
febrile neutropenie	16 (6,1%)	3 (1,2%)	
sensorische neuropathie graad 2-3-4	48 + 14 + 1 = 63 (24,1%)	46 + 10 + 0 = 56 (21,6%)	
motorische neuropathie graad 2-3-4	16 + 6 + 1 = 23 (8,8%)	6 + 2 + 0 = 8 (3,1%)	
moeheid graad 2-3-4	32 + 16 + 2 = 50 (19,2%)	29 + 3 + 0 = 32 (12,4%)	
<b>Kwaliteit van leven</b>			
	duur stabiele PS: niet vermeld		
<b>Impact van behandeling</b>			
poliklinisch	1 x per 3 weken intraveneus		
<b>Level of evidence</b>			
	fase-III-studie		
<b>Kosten</b>			
Per kuur gemcitabine (dag 1 + 8)			
bij lichaamsoppervlak van 1,76 m <sup>2</sup>	908 euro		
<b>Status</b>			
	geregistreerd en vergoed voor deze indicatie		

**Tabel 1.** Samenvatting van de studieresultaten van Albain et al [1].

de performancestatus, het aantal metastatische lokalisaties, chirurgie in het verleden, tijd tussen diagnose en randomisatie, ziekteprogressie onder adjuvante chemotherapie en hormoonreceptorstatus. Na correctie voor deze factoren in een Cox-multivariaatmodel werd een *hazard ratio* van 0,78 gevonden (95% CI: 0,64-0,96;  $P = 0,0187$ ).

De mediane tijd tot progressie was langer in de GP-arm: 6,14 versus 3,98 maanden (*logrank test*  $P = 0,0002$ ), met een *hazard ratio* van 0,70 (95% CI: 0,59-0,85). Dit gold ook voor de progressievrije overleving: 5,9 versus 3,9 maanden, met een *hazard ratio* van 0,73 (95% CI: 0,61-0,87;  $P = 0,0005$ ).

De respons was hoger op GP (41,4 versus 26,2 procent), maar de responsduur verschilde niet tussen beide armen (9,9 versus 8,4 maanden; *hazard ratio*: 0,82 – niet-significant). Meer dan de helft, 55 procent van de patiënten, ontving aanvullende chemotherapie na voltooiing van de studie, zonder grote verschillen tussen beide armen, behoudens vaker gemcitabine in de P-arm bij 15,6 versus 4,1 procent.

### Toxiciteit

Het merendeel van het uitstel van de kuren in de G-arm was ten gevolge van hematologische toxiciteit, waarbij febrile neutropenie optrad bij 5,0 versus 1,2 procent. Bloedtransfusie werd gegeven bij 28 versus 10 patiënten. Er was meer moeheid graad 3 of 4 in de GP-arm, maar evenveel sensorische neuropathie (24,1 versus 21,6 procent). Er was wel meer motorische neuropathie in de GP-arm (8,8 versus 3,1 procent) en wat meer leverfunctiestoornissen (zie tabel).

### Bespreking

Deze studie laat zien dat toevoeging van gemcitabine aan een standaardbehandeling met paclitaxel leidt tot een langere overleving en toename van tijd tot progressie, met een hogere respons tegen een prijs van meer hematologische toxiciteit, moeheid en gestoorde leverfuncties. In deze studie is echter geen vergelijking gemaakt tussen de combinatie versus sequentiële behandeling met dezelfde cytostatica, terwijl slechts bij 15 procent van de patiënten alsnog gemcitabine is toegepast. Wel is het verrassend dat het verschil in overleving blijft bestaan, ondanks het grote aantal aanvullende lijnen chemotherapie:

1 tot 2 lijnen bij 36 procent en 3 of meer lijnen bij 16 procent van de patiënten.

Afgezien van de hogere frequentie van febrile neutropenie en moeheidsklachten lijkt er weinig verschil te zijn in toxiciteit tussen beide armen, waarbij het verschil in motorische neuropathie waarschijnlijk te verklaren is door het hogere aantal kuren in de GP-arm. Een ander discussiepunt is de 3-wekelijkse toediening van paclitaxel, waarvan bekend is dat deze frequentie inferieur is aan wekelijkse toediening. Ook is deze combinatie niet gegeven na voorafgaande adjuvante behandeling met taxoïden, zoals steeds vaker gebruikelijk is.

### Samenvatting

Toevoeging van gemcitabine aan een (niet meer standaard) 3-wekelijks paclitaxelschema in de eerste lijn leidt tot een langere overleving, tijd tot progressie en hogere respons, maar gaat ten koste van meer febrile neutropenie, moeheid en gestoorde leverfunctie. Onduidelijk is wat de waarde is van deze combinatie na voorgaande behandeling met taxoïden in de adjuvante setting. Daarnaast valt nog te bezien of sequentiële toepassing van beide middelen niet ook tot een gelijkwaardig resultaat zou leiden.

### Conclusie

Gemcitabine toegevoegd aan een 3-wekelijks paclitaxelschema in de eerste lijn leidt tot een langere overleving dan paclitaxel alleen en heeft dus meerwaarde.

#### Referentie gemcitabine en paclitaxel

1. Albain KS, Nag SM, Calderillo-Ruiz G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol* 2008;24:3950-7.

## Update: erythropoësestimulerende agentia bij oncologiepatiënten

Sinds 2005 – toen het advies van de commissie BOM over het gebruik van erythropoësestimulerende agentia (ESA's) bij oncologiepatiënten in het NVMO-tijdschrift *Medische Oncologie* verscheen [1] – zijn er nieuwe gegevens over de veiligheid van ESA's en daaruit volgende adviezen beschikbaar gekomen. Destijds werd op basis van de beschikbare literatuur geconcludeerd dat behandeling met ESA's, naast het geven van bloedtransfusies, kan worden overwogen tijdens chemotherapie en bij anemiegerelateerde klachten met een Hb-gehalte lager dan 6,2 mmol/l. Volgens een recente update van de Cochrane Collaboration bespaart dat circa 1 bloedtransfusie per patiënt en zijn er aanwijzingen dat een toename in Hb-gehalte een positief effect heeft op de gemiddelde kwaliteit van leven.

De laatste jaren zijn resultaten van meerdere studies en meta-analyses gepubliceerd waarin, naast een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, mogelijk ook het risico op tumorprogressie en overlijden is verhoogd bij patiënten behandeld met ESA's. Inmiddels is duidelijk geworden dat bij oncologiepatiënten die geen chemotherapie

kregen met name door het gebruik van ESA's de overleving negatief wordt beïnvloed. Mede om die reden zijn in 2007 en 2008 de richtlijnen van de American Society of Hematology (ASH) en American Society of Clinical Oncology (ASCO) aangepast [2]. De European Medicines Agency (EMA) heeft op 26 juni 2008 in een apart schrijven haar standpunt over het gebruik van ESA's aangescherpt en ook gevraagd om de productinformatie van de betreffende ESA's aan te passen [3]. Verder zijn op de afgelopen ASH-jaarconferentie de resultaten van een meta-analyse van de Cochrane Collaborative Group gepresenteerd op basis van een analyse van individuele patiëntendata [4-7].

### Aanbevelingen ASH en ASCO

De belangrijkste aanbevelingen uit de richtlijnen van de ASH en ASCO luiden als volgt.

1. Toediening van ESA's aan oncologiepatiënten die geen chemotherapie krijgen is gecontraïndiceerd vanwege een verhoogde mortaliteit.

2. ESA's blijven aanbevolen als een behandelingsoptie bij chemotherapiegeïnduceerde anemie met een Hb-gehalte van circa 6,2 mmol/l of lager, met als voornaamste doel om het Hb-gehalte te verhogen en het aantal bloedtransfusies te verminderen.
3. Het geven van een bloedtransfusie is een goed alternatief.
4. Bij patiënten met een beperkte cardiopulmonale reserve, coronairlijden, angina pectoris of sterk verminderde inspanningsmogelijkheden, kan worden overwogen om ESA's te starten bij een Hb-gehalte boven de 6,2 mmol/l.
5. De Hb-streefwaarde dient in alle gevallen niet hoger te zijn dan 7,4 mmol/l.
6. Dosisreductie van de ESA's wordt geadviseerd indien het Hb-gehalte binnen 2 weken stijgt met meer dan 0,6 mmol/l of tot boven de 6,8 mmol/l.
7. Toediening van ESA's dient te worden gestaakt indien er géén of onvoldoende Hb-respons (< 0,6-1,2 mmol/l) is opgetreden na 6 tot 8 weken, ondanks adequate dosisverhoging of als er geen afname van de transfusiebehoefte is gerealiseerd.
8. Er is geen verschil tussen de verschillende ESA's in effectiviteit en evenmin tussen de diverse toedieningsschema's.
9. Bij patiënten met hematologische maligniteiten dient eerst het effect van de chemotherapie op de anemie te worden afgewacht, behalve bij MDS-patiënten met een laag risico, waarbij de continue toediening van ESA's kan zijn geïndiceerd.
10. ESA's dienen terughoudend te worden voorgeschreven aan patiënten met een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties. Specifieke profylactische adviezen zijn er niet.

### Aanbevelingen EMEA

De belangrijkste constatering en aanbevelingen van de EMEA luiden als volgt.

1. Er zijn nieuwe data beschikbaar gekomen waarin is aangetoond dat ESA's een verhoogd risico geven op tumorprogressie, trombo-embolische complicaties en een verminderde overleving.
2. ESA's zijn nog steeds geschikt voor de geregistreerde indicaties, indien er klachten zijn van het lage Hb-gehalte.
3. De Hb-streefwaarde is 6,2-7,4 mmol/l.
4. Indien er sprake is van 'een redelijk lange levensverwachting' (niet nader omschreven), dan wordt geadviseerd geen ESA's voor te schrijven, maar zo nodig een bloedtransfusie te geven.
5. De productinformatie van de ESA's dient te worden aangepast.
6. Er zijn additionele studies nodig om duidelijkheid te krijgen over de voor- en nadelen van ESA's bij de behandeling van oncologiepatiënten in het licht van de nieuwe behandeladviezen.

### Aanbevelingen Cochrane Collaboration

In een recente meta-analyse van de Cochrane Collaboration, waarvan de resultaten in december 2008 zijn gepresenteerd op de ASH-conferentie, werden de individuele data van 13.933 oncologiepatiënten en het gebruik van ESA's uit 53 studies geanalyseerd, waarvan 38 studies met 10.441 oncologiepatiënten die chemotherapie kregen. ESA's verhoogden de *on-study* mortaliteit met 17 procent (HR: 1,17; 95% CI: 1,06-1,30) en verslechterde de totale overleving met 6 procent (HR: 1,06; 95% CI: 1,00-1,12). De *on-study* mortaliteit was gedefinieerd als willekeurige sterfte tussen de datum van randomiseren en 28 dagen na het beëindigen van de actieve studiefase. In de groep met patiënten die chemotherapie kregen, was de *on-study* mortaliteit toegevoegd met 10 procent (HR: 1,10; 95% CI: 0,98-1,24) en er was weinig bewijs voor een verschil tussen chemotherapietrials en andere trials (P voor interactie = 0,42). De totale overleving in de chemo-

therapietrials verslechterde met 4 procent (HR: 1,04; 95% CI: 0,97-1,11). Correctie voor bekende prognostische factoren had nauwelijks effect op de uitkomsten. Er was ook geen beslissende effectmodificatie gerelateerd aan de hoogte van het Hb-gehalte – noch bij aanvang, noch aan het uiteindelijke bereikte plafond.

De auteurs concluderen hieruit dat door behandeling van oncologiepatiënten met ESA's de *on-study* mortaliteit wordt verhoogd en de totale overleving is verkort. De toename was weliswaar minder uitgesproken voor patiënten die chemotherapie kregen, maar een negatief effect kan ook hier niet worden uitgesloten.

### Samenvatting

Inmiddels is aangetoond dat ESA's, naast een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties, een significante oversterfte laten zien bij oncologiepatiënten met anemie die geen chemotherapie ontvangen. Gezien de onzekerheid over tumorprogressie en oversterfte door het gebruik van ESA's bij patiënten met anemie die wel gelijktijdig chemotherapie krijgen, wordt geadviseerd om patiënten met een 'redelijk' lange levensverwachting, waaronder dus ook alle patiënten die een adjuvante behandeling ondergaan, geen ESA's voor te schrijven, maar in voorkomende gevallen te volstaan met een bloedtransfusie.

### Referenties ESA's

1. Willemsse PHB, Tjan-Heijnen VCG, Bochove A van, et al (NVMO-commissie BOM). Epoëtine bij milde anemie door chemotherapie. *Med Oncol* 2005;4:41-4.
2. Rizzo JD, Somerfeld MR, Hagerty KL, et al. Use of epoetin and darbopoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2008;1:132-49.
3. EMEA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients. European Medicines Agency. Londen, 26 juni 2008 ([www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/33396308en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/33396308en.pdf)).
4. Bohlius J, Trelle S, Weingart O, et al. Erythropoietin or darbopoetin for patients with cancer: meta-analysis based on individual patient data (protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3.
5. Bohlius J, Brillant C, Clarke M, et al. Recombinant human erythropoiesis stimulating agents in cancer patients: individual patient data meta-analysis on behalf of the EPO IPD Meta-Analysis Collaborative Group. *Blood* 2008;112:LBA-6.
6. Bennet CL, Silver SM, Djulbegovic B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbopoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;8:914-24.
7. Smith RE, Aapro MS, Ludwig H, et al. Darbopoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2008;7:1040-50.