

Vier nieuwe beoordelingen commissie BOM

Recentelijk heeft de commissie BOM onder leiding van de nieuwe voorzitter – prof. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen – de plaats bepaald van respectievelijk bevacizumab bij niet-kleincellig longcarcinoom, bevacizumab bij voortgeschreden niercelcarcinoom, temsirolimus bij niercarcinoom met ongunstige prognose en sorafenib bij gevorderd hepatocellulair carcinoom.

Bevacizumab bij niet-kleincellig longcarcinoom

In een gerandomiseerde fase-II-studie bij patiënten met gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom zonder eerdere behandeling met chemotherapie bleek toevoeging van bevacizumab aan chemotherapie met carboplatine-paclitaxel een toename van de ziektevrije overleving te bereiken, met name bij de hogere dosis van 15 mg/kg in vergelijking met de lagere dosis van 7,5 mg/kg. Bij 6 van de 66 met bevacizumab behandelde patiënten trad echter ernstige hemoptoë op, met name bij patiënten met planocellulair carcinoom en centraal gelegen tumoren [1]. In de daaropvolgende studie van Sandler et al [2, 4] werden patiënten met planocellulair carcinoom, hersenmetastasen, eerdere hemoptoë of therapeutische antistolling uitgesloten van deelname. 878 patiënten met voortgeschreden onbehandeld stadium IIIB-IV niet-kleincellig longcarcinoom werden vervolgens gerandomiseerd tussen chemotherapie alleen met paclitaxel 200 mg/m² plus carboplatine (AUC = 6), al dan niet in combinatie met bevacizumab 15 mg/kg intraveneus eens per 3 weken. Patiënten met hersenmetastasen waren uitgesloten van deelname aan de studie. Het aanvankelijk geplande aantal van 336 patiënten werd verhoogd naar 842, met het doel om 80 procent power te bereiken om een *hazard ratio* < 0,80 bij een eenzijdige test te kunnen aantonen. Tijdens de studie vond continue monitoring voor ernstige hemoptoë plaats.

Resultaten

De mediane follow-up bedroeg ten tijde van de analyse 19 maanden, 444 patiënten kregen alleen chemotherapie en 434 chemotherapie in combinatie met bevacizumab. Door uitsluiting van planocellulaire tumoren namen relatief veel vrouwen aan de studie deel (42 versus 50 procent), 44 versus 42 procent patiënten was ouder dan 65 jaar en 40 versus 40 procent had een ECOG-performancescore 0. Het betrof voornamelijk patiënten in stadium IV (78 versus 74 procent) en 88 versus 80 procent had een adenocarcinoom. De mediane overleving bedroeg 12,3 versus 10,3 maanden (*hazard ratio*: 0,79; 95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,67-0,92; $p = 0,003$). De overleving na 1 jaar was 44 versus 23 procent en de mediane progressievrije overleving bedroeg 6,2 versus 4,5 maanden (*hazard ratio*: 0,66; 95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,57-0,77, $p = 0,001$). De respons nam toe van 15 naar 35 procent. De mediane overleving voor mannen bedroeg 11,7 versus 8,7 maanden en voor vrouwen 13,3 versus 13,1 maanden. De VEGF-spiegels bij het begin van de behandeling correleerden niet met de overleving. Het effect op de overleving was consistent in alle 4 de subgroepen waarvoor stratificatie plaatsvond: meetbare ziekte, eerdere

Commissie BOM

De commissie BOM (beoordeling oncologische middelen) komt meerdere malen per jaar bijeen en beoordeelt dan nieuwe geneesmiddelen of indicaties. De resultaten van die beoordelingen worden telkens als voorpublicatie op de NVMO-website (www.nvmo.org) geplaatst en tevens in het tijdschrift *Medische Oncologie* gepubliceerd. Alle reeds gepubliceerde beoordelingen zijn in pdf-formaat online te raadplegen en te downloaden via het online archief op de NVMO-website.

De commissie BOM bestaat uit de volgende leden:

- 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-Nederland, 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
- H. (Harm) van Tinteren, statisticus, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam
- Prof. dr. V.C.G. (Vivianne) Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht (voorzitter commissie BOM)
- Prof. dr. P.H.B. (Pax) Willemse, internist-oncoloog, UMC Groningen (secretaris commissie BOM)
- Dr. R. (Ronald) de Wit, internist-oncoloog, Erasmus MC-Daniel den Hoed, Rotterdam (bestuurslid NVMO)
- Dr. P.O. (Els) Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utecht

bestraling, gewichtsverlies meer dan 5 procent en patiënten met stadium IIIB. Wat betreft overleving was er significant minder effect in een subgroepanalyse voor vrouwen en patiënten ouder dan 65 jaar.

Toxiciteit

In totaal overleden 15 versus 2 patiënten ten gevolge van toxiciteit. Van de 15 fatale events waren er 5 het gevolg van longbloeding, 5 van febriële neutropenie, 2 door een CVA, 2 door een gastro-intestinale bloeding en 1 waarschijnlijk door een longembolie. De meeste events traden op tijdens de eerste 2 cycli. 3 patiënten in de bevacizumab-arm overleden aan cardiale oorzaken na het staken van de behandeling. Bij 215 patiënten werd bevacizumab als monotherapie voortgezet. Bij hen werd vooral hypertensie (5,6 procent), proteïnurie (4,2 procent), vermoeidheid (5,1 procent) en dyspnoë (5,6 procent) gezien (zie tabel).

Bespreking

Bevacizumab toegevoegd aan chemotherapie met carboplatine-paclitaxel geeft een verbetering van de totale en progressievrije overleving. Een probleem is echter dat deze chemotherapiecombinatie momenteel geen standaardbehandeling is in Nederland, waar momenteel de voorkeur wordt gegeven aan een combinatie van

carboplatine met gemcitabine. Bovendien blijkt in meta-analyses dat cisplatine superieur is aan carboplatine bij het adenocarcinoom [6, 7]. In een derde studie, waarin 2 verschillende doseringen bevacizumab (7,5 en 15 mg/kg) werden toegevoegd aan de combinatie cisplatine-gemcitabine, werd weliswaar een verbetering van de progressievrije overleving gezien (*hazard ratio*: 0,75 en 0,82 voor respectievelijk 7,5 en 15 mg bevacizumab), maar niet in de overleving (0,88 en 1,02, niet significant voor beide combinatie-armen) [3, 5]. Het is derhalve onduidelijk of het toevoegen van bevacizumab aan een cisplatine-bevattend schema ook na langere follow-up een verbetering van de overleving zal bewerkstelligen. Het lijkt dan ook raadzaam om in de praktijk bevacizumab alleen toe te voegen aan een carboplatine-bevattend schema – dat wil zeggen: alleen bij die patiënten bij wie een contra-indicatie bestaat voor behandeling met cisplatine. Ook is de combinatie bevacizumab met chemotherapie gecontraïndiceerd bij patiënten met planocellulair carcinoom, eerdere hemoptoë, therapeutische antistolling of hersenmetastasen.

Conclusie

Bevacizumab heeft alleen meerwaarde in combinatie met carboplatine-paclitaxel bij patiënten met gevorderd niet-planocellulair, niet-kleincellig longcarcinoom in redelijke tot goede conditie.

Sandler, <i>NEJM</i> 2006 [2]	carboplatine-paclitaxel (E4599)	carboplatine-paclitaxel + bevacizumab	P-waarde	PASKWIL
Patiënten (n)	444	435		
Respons (%)	13	29		
Performancestatus (mnd)	4,8	6,4		
Hazard ratio (95% BI)	0,65	0,56 - 0,76	0,0001	+
Overall survival (mnd)	10,3	12,3		
Hazard ratio (95% BI)	0,80	0,69 - 0,93	0,003	+
Bijwerkingen				
<i>Fataal</i>	2	15		
- febriële neutropenie	1	5		
- maagdarmbloeding	1	2		
- hemoptoë	0	5		
- CVA	0	2		
- longembolie	0	1		
- myocardiinfarct	0	3		
<i>Graad 3-4 (n)</i>				
- febriële neutropenie	8 - 0	17 - 0	0,02	
- hypertensie	2 - 1	29 - 1	0,001	
- proteïnurie	0 - 0	11 - 2		
Bloedingen graad 3-4	3	19*	0,001	
- epistaxis	1 - 0	3 - 0		
- hematemesis	0 - 0	0 - 0		
- hemoptoë	1 - 0	2 - 1		
- melena	1 - 0	3 - 1		
- anders	0 - 0	1 - 1		
		* 7 fataal, 2 gastro-intestinaal, 5 hemoptoë (zie boven)		

Referenties niet-kleincellig longcarcinoom

1. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. *J Clin Oncol* 2004;22:2184-91.
2. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
3. EPAR bevacizumab (Avastin®) (revisie 6 [12 oktober 2007]). EMEA, Londen (www.emea.europa.eu).
4. Letters to the editor on the subject of bevacizumab for non-small-cell lung cancer (Sandler et al. 2006; reference 7). *N Engl J Med* 2007;356:1373-75.
5. Farmacotherapeutisch rapport bevacizumab bij de indicatie niet-kleincellige longkanker (27070543, versie 3).
6. Cisplatin versus carboplatin for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: an old rivalry renewed. Azzoli CG, Kris MG, Pfister DG. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:828-9.
7. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV. *Natl Cancer Inst* 2007;99:847-57.

Bevacizumab bij voortgeschreden niercelcarcinoom

Bij het heldercellig niercelcarcinoom is vaak sprake van verlies van of mutaties in het Von Hippel-Lindau-gen. Een gevolg hiervan is verhoogde VEGF-productie via een toename van de HIF (hypoxie-induceerbare factor). Blokkeren van VEGF zou van therapeutische waarde kunnen zijn bij het niercelcarcinoom. In 2003 publiceerde de groep van Rosenberg de resultaten van een gerandomiseerde fase-II-studie met 2 verschillende doseringen bevacizumab – 3 en 10 mg/kg eens per 2 weken – versus placebo bij 116 patiënten die eerder waren behandeld met interleukine-2 en van wie het merendeel een nefrectomie had ondergaan. In de groep die met de hoge dosis bevacizumab was behandeld, werd een langere progressievrije overleving gevonden van 2,5 maanden in de placebogroep tegenover 4,8 maanden in de behandelde groep (*hazard ratio*: 2,55; $p = 0,001$). In de groep die werd behandeld met de lagere dosering bevacizumab werd een marginaal significant verschil gevonden in progressievrije overleving [2]. Toevoeging van bevacizumab aan interferon verhoogde de objectieve tumorrespons van 12,8 naar 31,4 procent ($p = 0,0001$).

Gebaseerd op deze gegevens werd een groot gerandomiseerd, dubbelblind fase-III-onderzoek gedaan bij 649 patiënten met onbehandelde voortgeschreden niercelcarcinoom, die alle werden behandeld met interferon-alfa (9 MU 3 keer per week subcutaan). De helft van de patiënten ontving tevens bevacizumab (10 mg/kg eens per 2 weken; $n = 327$) en de andere helft een placebo-infuus. Het primaire eindpunt was overleving, maar wegens het beschikbaar komen van meerdere therapeutische opties werd progressievrije overleving als eindpunt ook voldoende geacht door de FDA. Na het bereiken van 505 events (progressie) werd de studie gedeblindeerd. De mediane progressievrije overleving was significant langer in de combinatie-arm: 10,2 versus 5,4 maanden (*hazard ratio*: 0,63; 95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,52-0,75; $p = 0,0001$). Dit voordeel werd gevonden in alle risicogroepen (op basis van geslacht, leeftijd, VEGF-niveaus, longmetastasen en risicogroep). Er was geen invloed van een dosisreductie van interferon.

Verdeeld naar risicogroep was het verschil in progressievrije overleving in de gunstige-prognosegroep 12,9 versus 7,6 maanden, in de intermediate-groep 10,2 versus 4,5 maanden en in de ongunstige-prognosegroep 2,2 versus 2,1 maanden (niet significant). De *hazard ratio* was respectievelijk 0,69 (95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,36-1,33), 0,74 (95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,53-1,02) en

0,87 (95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,48-1,56; niet significant). De gemiddelde duur van de bevacizumabbehandeling was bijna tweemaal zo lang als van placebo: 9,7 versus 5,1 maanden. Ook de duur van interferontherapie was langer in de combinatie-arm: 7,8 versus 4,6 maanden. Na 1 jaar was nog 31 procent van de combinatiegroep in behandeling versus 16 procent van de interferonmonotherapie-arm. Het effect was gelijk voor mannen en vrouwen (*hazard ratio*: respectievelijk 0,64 en 0,60). Het effect bij oudere patiënten leek echter minder uitgesproken (*hazard ratio*: 0,77 voor patiënten ouder dan 65 jaar versus 0,54 voor patiënten tussen 40 en 64 jaar).

Bijwerkingen

Interferon werd gereduceerd bij 40 procent van de patiënten in de combinatiegroep versus 30 procent van de patiëntengroep die een behandeling met alleen interferon onderging. Ernstige bijwerkingen werden gezien bij 29 procent van de patiënten met bevacizumab versus 16 procent voor interferon, waarbij de behandeling moest worden gestaakt bij 28 versus 12 procent. Fatale events traden op bij 8 versus 7 patiënten. Hiervan waren 4 mogelijk gerelateerd aan bevacizumab: maagperforatie na chirurgie voor een darmfistel, haemoptoe, ruptuur van een bestaand AAA (alle bij patiënten ouder dan 65 jaar) en een myocardinfarct. Andere ernstige complicaties tijdens bevacizumab waren arteriële trombose bij 5 patiënten (versus 2 patiënten tijdens interferon), maagdarmp perforaties bij 5 versus 0 patiënten, gestoorde wondgenezing bij 5 versus 3 patiënten en decompensatie bij 1 versus 1 patiënt met interferon alleen. Daarnaast traden bloedingen op bij 33 versus 9 procent, hypertensie bij 26 versus 9 procent en proteïnurie bij 18 versus 3 procent.

Bespreking

Bevacizumab lijkt effectief te zijn in combinatie met interferon bij patiënten met gunstige of gemiddelde prognose. Er is winst in progressievrije overleving; afgewacht moet worden of dit zich ook zal vertalen in overlevingswinst, met het oog op de nieuwe therapeutische alternatieven. Cross-over was in het kader van deze studie niet toegestaan.

Bevacizumab veroorzaakt wel aanzienlijke toxiciteit, die met name bij de oudere leeftijdsgroep levensbedreigend kan zijn – behandeling moest bij 19 procent van de patiënten worden gestaakt wegens bij-

werkingen. Met name arteriële trombose en darmperforaties kunnen fataal zijn. Deze lijken met name op te treden in de groep oudere patiënten, bij wie bovendien een minder uitgesproken effect van de behandeling wordt gezien. Dosisaanpassing van interferon, die in 40 procent noodzakelijk was, leek niet van invloed te zijn op het behandelingsresultaat.

Conclusie

Bevacizumab in combinatie met interferon heeft toegevoegde waarde boven interferon alleen bij niercelcarcinoompatiënten met een gunstige of intermediate-prognose.

Overwegingen

In samenspraak met de Werkgroep Immunotherapie Nederland Oncologie (WINO) is de commissie BOM tot de volgende overwegingen gekomen. Door de toename van therapeutische keuzemogelijkheden – interferon, sorafenib, sunitinib en nu bevacizumab – is het lastig om de exacte plaats van deze nieuwe combinatie aan te geven. Er zijn nog geen gegevens over de directe vergelijking met sunitinib beschikbaar en ook het effect van beide middelen na cross-over in de tweedelij (sunitinib na bevacizumab + interferon of vice versa) is nog onbekend. Een deel van de bijwerkingen – zoals malaise, moeheid en asthenie – lijkt vooral te wijten aan interferon.

Escudier, <i>Lancet</i> 2007 [3]	bevacizumab + interferon		placebo + interferon	PASKWIL
Patiënten (n)	337		304	
Respons (%)	31		13	+
Responsduur (mnd)	13,5		11,1	
Duur van behandeling (mnd)	9,7		5,1	
Clinical benefit (mnd)	10,1		7,2	+
Time to treatment failure (mnd)	7,7		4,4	+
Mediane progressievrije overleving (mnd)	10,2		5,4	+
- goede prognose (180) (mnd)	12,9		7,6	n.s.
- gemiddeld (363) (mnd)	10,2		4,5	n.s.
- slechte prognose (54) (mnd)	2,2		2,1	n.s.
Bijwerkingen	bevacizumab + interferon		placebo + interferon	
	alle (%)	graad 3-4 (%)	alle (%)	graad 3-4 (%)
Moeheid	33	12	27	8
Zwakte	32	10	28	7
Anorexia	36	3	30	3
Diarree	20	2	15	< 1
Dyspnoe	13	< 1	13	2
Koorts	45	2	43	< 1
Hoofdpijn	23	2	16	1
Griepsymptomen	24	3	25	2
Hypertensie	26	3	9	< 1
Proteïnurie	18	7	3	-
Bloeding	33	3	9	< 1
VTE (veneus) (n) (%)	10 (3)	3 (< 1)	6 (2)	2 (< 1)
ATE (arterieel)	5 (1)	2 (< 1)	4 (1)	1 (< 1)
Gastro-intestinale perforatie	5 (1)	4 (1)	-	-
Wondgenezing	5 (1)	2 (< 1)	3 (1)	-
Decompensatie	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	-
Staken wegens bijwerkingen				
- alle	95 (28%)		37 (12%)	
- bevacizumab/placebo	63 (19%)		17 (6%)	
- interferon	76 (23%)		35 (12%)	
Overleden zonder PD	8 (2)		7 (2)	

Advies

Patiënten met gunstige prognostische kenmerken komen in aanmerking voor een combinatie van interferon met bevacizumab. Bij patiënten met *intermediate risk* op grond van de Motzer-criteria heeft sunitinib het voordeel van orale toediening; bevacizumab in combinatie met interferon is voor deze patiënten een goed alternatief. Bij aangetoonde progressie op een eerstelijnsbehandeling kan cross-over naar een andere behandeling (bij voorkeur in studieverband) plaatsvinden. Patiënten met een ongunstige prognose, maar desondanks acceptabele performancestatus, komen in aanmerking voor behandeling met temsirolimus (zie bespreking op pagina 43).

Referenties voortgeschreden niercelcarcinoom

1. Bevacizumab for patients with metastatic renal cancer: an update. *Clin Cancer Res* 2004;10:6367S-70S.
2. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. *N Engl J Med* 2003;349:427-34.
3. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. *Lancet* 2007;370:2103-11.

Temsirolimus bij niercelcarcinoom met ongunstige prognose

Gebaseerd op 2 studies die een effect aantonen van temsirolimus bij cytokinerefractair niercelcarcinoom verrichtten Hudes et al een 3-armige studie met temsirolimus, interferon of een combinatie van beide middelen bij patiënten met ongunstige prognose niercelcarcinoom zonder voorgaande behandeling. In deze studie werden patiënten geïncludeerd met een voortgeschreden niercelcarcinoom met ten minste 3 van de 6 volgende prognostisch ongunstige criteria: verhoogd LDH, verlaagd Hb, hoog serum calcium, interval vanaf diagnose minder dan 1 jaar, Karnofsky-score 60 of 70, dan wel metastasen in meerdere organen. Patiënten met stabiele hersenmetastasen zonder steroidbehandeling werden ook tot de studie toegelaten. Responseevaluatie gebeurde volgens RECIST-criteria. Patiënten ontvingen in opklimmende dosering 3 keer per week tot 18 ME interferon, 25 mg temsirolimus als kortdurende infusie na premedicatie met een antihistaminicum of een combinatie van beide: 3 keer per week 6 ME interferon in combinatie met 15 mg intraveneus temsirolimus. Het primaire eindpunt van de studie was overleving. Secundaire eindpunten waren progressievrij interval en tumorrespons.

Patiënten

Het percentage patiënten jonger dan 65 jaar bedroeg in de 3 armen 69 tot 73 procent, het percentage mannen 66 tot 71 procent, voorgaande nefrectomie 66 tot 67 procent en *clear cell*-histologie 78 tot 82 procent. Van de patiënten had 69 tot 76 procent *poor risk* (3 of meer ongunstige factoren), met name een Karnofsky-score < 70 bij 80 tot 84 procent van de patiënten.

Resultaten

De groep die met alleen temsirolimus werd behandeld had een betere overleving, met een *hazard ratio* van 0,73 (95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,58-0,92; $p = 0,008$). De combinatie had een vergelijkbare overleving (*hazard ratio*: 0,96; 95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,76-1,2). De mediane overleving bedroeg respectievelijk 10,9 versus 8,4 versus 3,7 maanden. De mediane progressievrije overleving was beter voor beide groepen met temsirolimus: 3,8 versus 3,7 versus 1,9 maanden. Echter: de objectieve responsen waren niet verschillend: 8,6 versus 8,1 versus 4,8 procent. De groep met *clinical benefit* (objectieve respons of stabiele ziekte gedurende 6 maanden) was het grootst bij temsirolimus alleen: 32,1 versus 28 procent voor de combinatie en 15 procent voor interferon. In de subsetanalyse was

er wel een verschil wat betreft de leeftijd, met een beter effect bij patiënten jonger dan 65 jaar, en een beter effect bij een lage Karnofsky-score (< 70) of bij patiënten met een niet-verhoogd LDH-gehalte. Een Karnofsky-score van < 70 houdt in dat de patiënt niet kan werken, maar wel dagelijkse activiteiten zelfstandig kan uitvoeren.

Bijwerkingen

Graad 3-4 zwakte overheerste bij interferon: 51 versus 64 procent met de combinatie en 62 procent voor interferon alleen, evenals anemie (respectievelijk 45, 42 en 61 procent). Anemie, neutropenie en trombopenie traden vooral op in de combinatie-arm (respectievelijk 61, 27 en 31 procent), maar hyperglykemie, hypercholesterolemie en hyperlipemie vooral in de temsirolimus-arm (respectievelijk 26, 24 en 27 procent). Dosisreductie en -uitstel kwamen het meest voor bij interferon (respectievelijk 23, 39 en 48 procent), met een gemiddelde dosisintensiteit van temsirolimus van 92 procent, van de combinatie 72 à 73 procent en van interferon alleen 56 procent. Staken wegens bijwerkingen trad op bij respectievelijk 7 versus 20 versus 14 procent. De mediane tijd tot falen van behandeling was 3,8 versus 2,5 versus 1,9 maanden, waarbij de behandeling wegens tumorprogressie werd gestaakt bij 74 versus 58 versus 48 procent en wegens bijwerkingen of achteruitgang bij respectievelijk 14, 28 en 30 procent (temsirolimus versus de combinatie versus interferon alleen).

Bespreking

Deze studie laat zien dat in de groep patiënten met ongunstige prognose behandeling met temsirolimus een meetbaar effect heeft op de gemiddelde overleving en ook op de progressievrije periode, hoewel het verschil hier slechts 1,9 maanden bedraagt ten opzichte van behandeling met interferon alleen. Veelvoorkomend (meer dan 10 procent) waren zwakte, anemie en hyperglykemie, naast misselijkheid, diarree, dyspnoe, oedeem en huidrash. Het effect bij oudere patiën-

Referentie niercelcarcinoom met ongunstige prognose

1. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.

ten, patiënten met een Karnofsky-score > 70 of een normale LDH-waarde was minder uitgesproken.

Overwegingen

Temsirolimus heeft meerwaarde bij patiënten met een gevorderd niercelcarcinoom met slechte prognose. In het licht van de vele bijwerkingen tegenover het ongemak van intraveneuze behandeling is een goede patiëntselectie aangewezen. Er zijn geen gegevens

betreffende het gebruik van temsirolimus na andere doelgerichte behandeling, evenmin over gebruik van deze therapie-opties na temsirolimus.

Conclusie

Temsirolimus heeft meerwaarde bij de behandeling van patiënten met voortgeschreden niercelcarcinoom met een slechte prognose, die nog in een redelijke conditie verkeren (Karnofsky-score > 60).

Hudes, <i>NEJM</i> 2007 [1]	temsirolimus		temsirolimus + interferon		interferon		PASKWIL
Respons (%)	8,6		8,1		4,8		-
Clinical benefit > 24 wk (%)	32,1		28,1		15,5		+
Time to treatment failure (mnd)	3,8		2,5		1,9		+
PFS (mediaan)							
- volgens auteurs (mnd)	3,8		3,7		1,9		+
- volgens onafhankelijk panel (mnd)	5,5		4,7		3,1		+
Overleving (mnd)	10,9		8,4		7,3		+
Bijwerkingen	temsirolimus		temsirolimus + interferon		interferon		
	alle (%)	graad 3-4 (%)	alle (%)	graad 3-4 (%)	alle (%)	graad 3-4 (%)	
Zwakte	51	11	62	28	64	26	
Misselijkheid	37	2	40	3	41	4	
Braken	19	2	30	2	28	2	
Diarree	27	1	27	5	20	2	
Obstipatie	20	0	19	0	18	1	
Oedeem	27	2	16	0	8	0	
Mucositis	20	1	21	5	4	0	
Dyspnoe	28	9	26	10	24	6	
Koorts	24	1	60	3	50	4	
Hoofdpijn	15	1	22	0	15	0	
Infectie	27	5	34	11	14	4	
Anemie	45	20	61	38	42	22	
Neutropenie	7	3	27	15	12	7	
Trombopenie	6	1	31	9	17	5	
Hyperglykemie	26	11	17	6	11	2	
Hypercholesterolemie	24	1	26	2	4	0	
Hyperlipemie	27	3	38	8	14	1	
Impact	temsirolimus i.v. eens per week		temsirolimus i.v. eens per week + interferon s.c. 3 x per week		interferon s.c. 3 x per week		
Kwaliteit van leven	niet vermeld		niet vermeld		niet vermeld		
Level of evidence	1 fase-III-studie						

Sorafenib bij gevorderd hepatocellulair carcinoom

De standaardbehandeling van patiënten met hepatocellulair carcinoom (HCC) bij wie curatieve locoregionale behandeling niet mogelijk is – of niet medisch zinvol wordt geacht (gevorderd HCC) – bestaat uit *best supportive care*. In 2007 tijdens de *43th Annual Meeting of the American Society of Clinical* werden door Llovet et al de resultaten gepresenteerd van een fase-III-studie waarin de effectiviteit van sorafenib werd bestudeerd bij patiënten met een gevorderd HCC met een goede performancestatus en een goede leverfunctie [1]. Het betrof een fase-III-onderzoek waarin 602 HCC-patiënten in goede conditie (WHO 0-1) werden gerandomiseerd tussen placebo (n = 303) en sorafenib 2 d.d. 400 mg (n = 299). Vrijwel uitsluitend patiënten in stadium Child-Pugh A deden mee. De mediane leeftijd bedroeg 69 jaar (overwegend BCLC-stadium C; zie kadertekst). De primaire eindpunten betroffen de overleving (OS) en tijd tot symptomatische progressie (TTSP). Secundaire eindpunten waren tijd tot progressie (TTP) en *disease control rate* (DCR). De studie werd voortijdig beëindigd toen de overleving significant beter bleek te zijn in de sorafenibgroep: 324 (286-405) versus 241 (206-276) dagen (*hazard ratio*: 0,69; 95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,55-0,87; p = 0,00058). De TTP was eveneens significant verschillend (*hazard ratio*: 0,58), maar er werd geen verschil gezien in de TTSP. Ernstige toxiciteit van de behandeling leek beperkt te zijn (< 10 procent graad 3-4 toxiciteit; met name diarree, hand-voetsyndroom en hypertensie). Er werden geen gegevens gepresenteerd over de kwaliteit van leven.

De resultaten van de studie zijn nog niet als *full paper* verschenen, maar sorafenib voor gevorderd HCC werd inmiddels wel positief beoordeeld door respectievelijk de EMEA [2] en de Commissie Farmaceutische Hulp van het CVZ [3]. Gesteld wordt dat 'sorafenib kan worden gebruikt ter behandeling van patiënten met HCC in goede of matige lichamelijke toestand bij wie in opzet curatieve behandeling of (voortzetting van) locoregionale of lokale palliatieve behandeling niet mogelijk is of niet medisch zinvol wordt geacht. Aanvullende gegevens over werkzaamheid en bijwerkingen bij patiënten met een slechte leverfunctie zijn van belang voor een definitieve plaatsbepaling'.

De commissie BOM heeft kennisgenomen van de – voorlopige – studieresultaten en van de respectievelijke rapporten en stelt de beroepsgroep voor de aanbevelingen ten aanzien van het gebruik van

*Disclaimer commissie BOM

Dit is een voorlopig advies van de commissie BOM, dat is gebaseerd op het EPAR (European Public Assessment Report) van het CHMP (Committee for Evaluation of Human Medicinal Products) van de EMEA (European Medicines Evaluation Agency) dat is opgesteld voordat de onderzoeksdata openbaar zijn gemaakt.

Het oordeel van de commissie BOM kan indien nodig nog worden aangepast naar aanleiding van publicatie van de definitieve data (zie www.emea.europa.eu/htms/human/epar/n.htm).

sorafenib bij HCC over te nemen. Zij benadrukt dat het middel uitsluitend dient te worden toegepast bij HCC-patiënten in goede conditie, met klinisch stadium Child-Pugh A. Het oordeel van de commissie BOM kan nog aangepast worden naar aanleiding van de definitieve data bij publicatie (zie disclaimer*).

De incidentie van HCC in Nederland bedraagt ongeveer 165 personen per jaar en naar schatting 12 tot 30 procent van hen komt in aanmerking voor primaire chirurgische of lokale behandeling. Naar verwachting komen jaarlijks 116 tot 145 patiënten op enig moment in aanmerking voor sorafenib. De prijs van sorafenib bedraagt 135,43 euro per dag (circa 4.050 euro per maand). Naar verwachting zal de incidentie van HCC stijgen door de toenemende incidentie van hepatitis B en hepatitis C in Nederland.

Advies

Sorafenib heeft meerwaarde bij patiënten met primair hepatocellulair carcinoom met een goede conditie en Child-Pugh-stadium A (BCLC-stadium B/C; zie kadertekst).

Referenties gevorderd hepatocellulair carcinoom

1. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. *J Clin Oncol* 2007 (*Proc ASCO 2007*);25:18S(LBA1).
2. EPAR sorafenib Nexavar (Nexavar®). Revisie 4, 18 december 2007 (www.emea.europa.eu/htms/human/epar/n.htm). EMEA, Londen
3. CFH-rapport 08/03 sorafenib (Nexavar®). Vastgesteld in de CFH-vergadering van 28 januari 2008 (www.cvz.nl/resources/cfh0803%20sorafenib-Nexavar%20rapport_tcm28-25418.pdf). CVZ, Diemen.
4. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. *J Clin Oncol*; 24: 4293-300.

BCLC-stadia

De BCLC-stadia (Barcelona Clinic Liver Cancer) luiden als volgt.

Stadium A. Early stage: asymptomatic early tumors suitable for radical therapy (resection, transplantation, percutaneous treatments).

Stadium B. Intermediate stage: asymptomatic multinodular HCC.

Stadium C. Advanced stage: symptomatic tumors and/or invasive tumoral pattern (vascular invasion/extrahepatic spread).

Stadium D. End stage: extremely grim prognosis.

Llovet, JCO 2007 [1]	sorafenib (2 x 400 mg oraal)	placebo	P-waarde	PASKWIL
Patiënten (n)	299	303		
Overleving (d)	324 (286 - 405) HR: 0,69	241 (206 - 276) 95% BI: 0,55 - 0,87	p = 0,0005 p = 0,77	+
Tijd tot symptoomprogressie (d)	126 HR: 1,08	148 95% BI: 0,88 - 1,31	n.s.	-
Tijd tot progressie (mnd)	5,5	2,9	n.s.	+
Clinical benefit (2 kuren stabiel) (%)	44	32		-
Bijwerkingen graad 3-4				
SAE	52	54		
Diarree	11	2		
Hypertensie	4	1		
Moeheid	10	15		
Hand-voetsyndroom	8	1		
Bloedingen	6	9		
Impact	oraal, continu, poliklinisch			
Kwaliteit van leven	niet gerapporteerd			
Level of evidence	EPAR [2]; nog geen peer-reviewed publicatie beschikbaar			
Kosten	4.050 euro per maand**			

** De prijs van sorafenib bedraagt 31,94 euro per tablet van 200 mg.