

Eén herzien advies en twee nieuwe adviezen commissie BOM

Recentelijk heeft de commissie BOM op grond van nieuwe studieresultaten een herbeoordeling uitgevoerd van haar begin dit jaar uitgebrachte advies over adjuvante therapie met gemcitabine bij curatief geopereerd pancreascarcinoom. Daarnaast keek de commissie naar de therapeutische waarde van docetaxel toegevoegd aan inductiechemotherapie met cisplatine en fluorouracil bij het lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied. Ook werd de klinische waarde bepaald van oraal toegediend topotecan als tweedelijnsbehandeling van het kleincellig bronchuscarcinoom.

Commissie BOM

De commissie BOM (beoordeling oncologische middelen) komt jaarlijks meerdere malen bijeen en beoordeelt dan nieuwe geneesmiddelen of indicaties. De resultaten van die adviezen worden telkens als voorpublicatie op de NVMO-website (www.nvmo.org) geplaatst en tevens in het NVMO-tijdschrift *Medische Oncologie* gepubliceerd. Alle reeds gepubliceerde adviezen 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. V.C.G. (Vivianne) Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, Maastricht UMC (voorzitter commissie BOM);
- Prof. dr. P.H.B. (Pax) Willemsse, 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-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;
- Ir. H. (Harm) van Tinteren, statisticus, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam;
- Dr. R. (Ronald) de Wit, internist-oncoloog, Erasmus MC-Daniel den Hoed, Rotterdam (bestuurslid NVMO);
- Dr. P.O. (Els) Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utecht.

Herbeoordeling: adjuvante therapie met gemcitabine bij curatief geopereerd pancreascarcinoom

De commissie BOM beoordeelde begin 2008 de onderzoeksgegevens van de CONKO-001-studie, die zijn gepubliceerd in de *Journal of the American Medical Association* [1]. Dit advies van de commissie over de plaats van adjuvante therapie met gemcitabine bij curatief geopereerd pancreascarcinoom, op grond van de destijds beschikbare gegevens van CONKO-001, werd in maart 2008 gepubliceerd in het tijdschrift *Medische Oncologie* [2] en op de NVMO-website.

CONKO-001 is een multicenter gerandomiseerde fase-III-studie bij patiënten die een in opzet – curatieve – operatieve ingreep ondergingen vanwege pancreascarcinoom. In de periode van juli 1998 tot en met december 2004 werden 368 patiënten geïncludeerd (R0-R1-resectie), die werden gerandomiseerd tussen observatie versus adjuvante chemotherapie met gemcitabine (1000 mg/m²; 6 cycli van 3 weken op en 1 week af). Er werd gestratificeerd voor R0 versus R1, T1-2 versus T3-4 en N- versus N+. Het primaire einddoel was ziektevrije overleving en de secundaire eindpunten waren totale overleving, toxiciteit en kwaliteit van leven.

De studie liet zien dat gemcitabinebehandeling leidde tot een significant betere ziektevrije overleving (DFS) voor alle subgroepen (mediaan 13,4 maanden versus 6,9 maanden; $p < 0,0001$). Een significant overlevingsverschil (OS) werd echter niet gezien (mediaan 22,1 maanden versus 20,2 maanden). Deze resultaten werden volgens de PASKWIL-criteria als onvoldoende beschouwd om de toepassing van gemcitabine in de adjuvantsetting te rechtvaardigen.

Tijdens de ASCO-jaarbijeenkomst van 2008 werden als *late breaking abstract* de – eindresultaten – gepresenteerd van de CONKO-001-studie per 1 december 2007 [3]. In deze door een discussant geleide bijeenkomst werd de verbeterde DFS in de gemcitabinegroep bevestigd (13,4 maanden versus 6,9 maanden; $p < 0,0001$), terwijl nu ook de OS significant beter was (22,8 maanden versus 20,2 maanden; $p = 0,005$). De geschatte 3- en 5-jaarsoverleving bedroegen respectievelijk 36,5 procent en 21 procent in de gemcitabinegroep versus 19,5 procent en 9,0 procent in de observatiegroep. Hiermee voldoen de overlevingsresultaten inmiddels wél aan de PASKWIL-criteria (te weten: ten minste 5 procent toename van overleving).

Conclusie

Aangezien de CONKO-001-studie bij langere follow-up naast een significante verbetering van de DFS ook een significante winst in OS toont, is de commissie BOM van mening dat adjuvante chemotherapie met gemcitabine meerwaarde heeft bij patiënten die een in opzet curatieve operatie ondergingen in verband met pancreascarcinoom.

Referenties gemcitabine

- Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer. *JAMA* 2007;297:267-77.
- Tjan-Heijnen VCG, Willemse PHB, Guchelaar HJ, et al (voor de NVMO-commissie BOM). Adjuvante therapie met gemcitabine bij curatief geopereerd pancreascarcinoom. *Med Oncol* 2008;1:43-5.
- Neuhaus P, Riess H, Post S, et al. CONKO-001: final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(S):LBA4504.

Docetaxel toegevoegd aan inductiechemotherapie met cisplatine en fluorouracil bij het lokaal gevorderd plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied

Chemoradiatie (gelijktijdige radiotherapie en chemotherapie) is momenteel de standaardbehandeling voor het niet-resectabel plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied. Inductiechemotherapie gevolgd door radiotherapie is echter nog altijd niet als behandelingsmogelijkheid terzijde geschoven. Een meta-analyse van Pignon heeft een overlevingsvoordeel laten zien voor toevoegen van chemotherapie als initiële behandeling voorafgaand aan radiotherapie en/of chirurgie [1].

Omdat docetaxel als monotherapie activiteit heeft laten zien bij recidieftumor of metastasen op afstand, is de waarde van de toevoeging van docetaxel aan inductiebehandeling met cisplatine en fluorouracil in twee, vrijwel gelijktijdig lopende, fase-III-studies onderzocht (TAX-323 en TAX-324). TAX-323 heeft tussen april 1999 en maart 2002 358 patiënten geïncludeerd vanuit verschillende Europese centra, die zijn vertegenwoordigd in de EORTC Head and Neck Cancer Group [2]. De TAX-324-studie heeft 539 patiënten geïncludeerd uit 55 centra in Argentinië, Canada, Europa en de Verenigde Staten tussen mei 1999 en december 2003 [3].

In beide studies is in de experimentele arm 75 mg/m² docetaxel toegevoegd aan cisplatine en fluorouracil (TPF). In de TAX-323-studie volgde na deze middelen radiotherapie. In de TAX-324-studie volgde na deze middelen chemoradiatie in combinatie met wekelijks carbo-platine in plaats van radiotherapie alleen. In deze studie vond tevens

halsklierdissectie na afloop van de chemotherapie plaats. De controle-arm bestond in beide studies uit inductiechemotherapie met cisplatine en fluorouracil (PF).

De studies verschillen enigszins in patiëntkenmerken: in de Europese TAX-323-studie zijn alleen patiënten met een niet-resectabele tumor geïncludeerd, terwijl in de Amerikaanse TAX-324-studie ook patiënten werden geïncludeerd met orgaansparende behandeling als doel of patiënten bij wie de operatieve resectabiliteit ter discussie stond. Géén van beide studies laten overigens een verschil zien in patiëntkenmerken tussen de randomisatiegroepen onderling.

Zoals ook duidelijk uit verschillende fase-II-studies bleek, was de toevoeging van docetaxel goed haalbaar met wel meer neutropenie en febrile neutropenie, tegenover meer trombocytopenie en stomatitis in de controle-armen. In beide studies werd profylactisch antibiotica gegeven aan de patiënten die docetaxel kregen. Ook opvallend was dat er meer dosisaanpassing in de controle-arm nodig was dan in de experimentele arm. Hierover zijn alleen data in de TAX-324-studie gerapporteerd. In beide studies werd zowel een progressievrij als een totaal overlevingsvoordeel gezien in de groep die was behandeld met docetaxel.

In de Europese studie (TAX-323) werd een mediane PFS gevonden van 11 maanden in de TPF-groep versus 8,2 maanden in de PF-groep (HR voor progressievrije overleving: 0,72; p = 0,007) en een mediane

	Paskwil-criteria	EORTC TAX-323	TAX-324
RR	≥ 20%	68% vs 54%	niet vermeld
Responsduur	≥ 6 weken	15,4 mnd vs 11,6 mnd	13 mnd vs 36 mnd
TTP	≥ 6 weken	10,5 mnd vs 7,8 mnd	14 mnd vs n.r.
OS: mediaan	≥ 6 weken	18,8 mnd vs 14,5 mnd	71 mnd vs 30 mnd
OS: 1 jaar	≥ 20 %	72% vs 55%	67% vs 55% (2 jaar)
Toxiciteit	lethaal < 5% acuut < 25% chronisch < 10%	graad 3-4 neutropenie 2,3% vs 5,5% graad 3-4 trombocytopenie: > 25%	graad 3-4 neutropenie > 50%
Kwaliteit van leven	respons in PS	niet vermeld	niet vermeld
Impact van behandeling	poliklinisch < 3 dagen	+	+

totale overleving van 18,8 maanden in de TPF-groep vergeleken met 14,5 maanden in de PF-groep. In de Amerikaanse studie (TAX-324) werd een mediane PFS waargenomen van 36 maanden versus 13 maanden (HR: 0,71; $p = 0,004$) en een mediane totale overleving van 71 maanden versus 30 maanden (HR: 0,70; $p = 0,006$).

Bespreking

De verschillen in overleving tussen beide studies weerspiegelen vooral de verschillen in geïncludeerde patiënten, terwijl de toevoeging van docetaxel in beide studies een min of meer gelijk effect heeft, blijkend uit de overeenkomende *hazard ratios*. In de commentaren op beide studies komt overigens wel steeds hetzelfde discussiepunt naar voren: de waarde van inductiechemotherapie gevolgd door (chemo)radiotherapie ten opzichte van huidige standaardbehandeling (chemoradiatie) is nog onvoldoende onderzocht om deze twee behandelingsmogelijkheden als equivalent te mogen beschouwen. Ook de plaats van aanvullende chirurgie verdient nader onderzoek [4, 5].

Conclusie

Concluderend kan worden gesteld dat de toevoeging van docetaxel meerwaarde heeft indien er een indicatie is voor inductiechemotherapie met cisplatine en fluorouracil bij het lokaal uitgebreid plaveiselcelcarcinoom in het hoofd-halsgebied.

Status

Docetaxel is geregistreerd voor deze indicatie en toegevoegd aan de NVMO-consensus *De behandeling van kanker met dure (intramurale) medicamenten*, die te raadplegen is op de NVMO-website (www.nvmo.org).

Referenties docetaxel

1. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment of head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000;355:949-55.
2. Vermorken JB, Remenar E, Herpen C van, et al (for the EORTC 24971/TAX 323 Study Group). Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1695-704.
3. Posner M, Hershock D, Blajman C, et al (for the TAX 324 Study Group). Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-15.
4. Bölke E, Peiper M, Gripp S, et al. Chemotherapy in unresectable head and neck cancer (correspondence). *N Engl J Med* 2008;358:1075.
5. Forastiere A, Weber R, Ang K, et al. Treatment of head and neck cancer (correspondence). *N Engl J Med* 2008;358:1076-8.

Topotecan bij kleincellig bronchuscarcinoom

Op 5 september 2008 heeft de commissie BOM oraal toegediend topotecan als tweedelijnsbehandeling van het kleincellig bronchuscarcinoom (SCLC) besproken naar aanleiding van het eind augustus 2008 uitgebrachte CFH-advies [1] met betrekking tot dit medicament.

Voor SCLC-patiënten met een recidief wordt in het algemeen een onderscheid gemaakt tussen patiënten die binnen 3 maanden na het beëindigen van de eerstelijnschemotherapie een recidief krijgen – het zogenaamde ‘resistent recidief’ – en patiënten die op een later tijdstip een recidief krijgen – het zogenaamde ‘sensitief recidief’. De gebruikelijke behandeling van deze twee patiëntengroepen is verschillend: patiënten met een sensitief recidief krijgen behandeling met dezelfde chemotherapie aangeboden als eerder in de eerstelijns werd

toegediend; in de regel een combinatie van platina en etoposide. Bij patiënten met een resistent recidief wordt een zinvolle tumorreductie niet bereikt met dezelfde chemotherapie die in de eerstelijns werd toegediend en wordt bij voorkeur behandeld met de zogenaamde ‘niet-kruisresistente combinatie’. Vaak wordt dan in Nederland ofwel géén behandeling gegeven ofwel een combinatie van cyclofosfamide, adriamycine en etoposide (CDE).

Topotecan is in 3 fase-III-studies geëvalueerd bij SCLC-patiënten met een recidief. O’Brien et al [2] randomiseerden 141 SCLC-patiënten met een recidief die niet in aanmerking kwamen voor een standaardbehandeling, gebaseerd op moment van recidief (< 90 dagen) of slechte performanscore, naar *best supportive care* of oraal toegediend topotecan in een dosering van 2,3 mg/m² dag 1-5 elke 3 weken. De overleving voor patiënten in de actieve behandelarm was significant beter dan voor patiënten gerandomiseerd naar *best supportive care* alleen (25,9 weken versus 13,9 weken). De kwaliteit van leven – gemeten met PSA- en EQ-5D-vragenlijsten – was beter bij de patiënten behandeld met oraal topotecan.

Intraveneus toegediend topotecan is eind jaren '90 van de vorige eeuw in een fase-III-studie vergeleken met de Noord-Amerikaanse standaard bij recidiefziekte – te weten: cyclofosfamide, adriamycine, en vincristine (CAV). Von Pawel et al [3] randomiseerden 211 SCLC-patiënten met een sensitief recidief naar een behandeling met topotecan 1,5 mg/m² dag 1-5 elke 3 weken of standaardgedoseerde combinatiebehandeling met CAV. De primaire eindpunten van deze studie waren het objectieve responsepercentage en de responsduur, die vrijwel identiek in beide armen bleken te zijn (respectievelijk 24,3 procent versus 18,3 procent en 14,4 weken versus 15,3 weken). Ook de overleving was niet significant verschillend: 25,0 weken versus 24,7 weken. De analyse van de kwaliteit van leven was ten gunste van de

Referenties topotecan

1. *CFH-rapport 08/19: topotecan (Hycamtin®)*, oraal. Vastgesteld in de CFH-vergadering van 25 augustus 2008. College voor Zorgverzekeringen, Diemen (www.cvz.nl).
2. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, et al. Phase III trial comparing best supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5441-7.
3. Pawel J von, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:658-67.
4. Eckardt JR, Pawel J von, Pujol JL, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:2086-92.

Paskwil-criteria	Studies 1 t/m 3 [2-4]
Palliatief	
- responskans > 20%	ja
- responsduur > 6 weken	ja
- tijd tot progressie > 6 weken	ja
Overleving	
- mediaan > 6 weken	ja
- na 1 jaar > 20% beter	nee
Adjuvant	
- mediane overleving > duur behandeling	
- overleving na 5 jaar > 5% beter	
Specifieke bijwerkingen	
- lethaal < 5%	ja
- acuut, ernstig (graad 3-4 non-hematologisch) < 25% (opname)	nee
- chronisch (beperkend) < 10%	n.v.t.
Impact van behandeling	
- palliatief < 5 dagen	nee
- poliklinisch < 3 dagen	nee
Kwaliteit van leven	
- respons in performancestatus > 20% (WHO/Karnofsky)	niet vermeld
- stabiele PS > 6 weken (TTP-PS)	niet vermeld
Level of evidence	
- 1 of meer fase-III-studies of meta-analyse	ja
Kosten	
- medicijn per behandeling van standaardpatiënt (1,73m ²)	Wanneer wordt uitgegaan van 100 procent therapietrouw en gemiddeld 3,59 behandelcycli per patiënt bedragen de totale kosten per behandeling € 5.711 (inclusief afronding in dosering [i.e. 4 capsules per kuur], BTW, <i>clawback</i> en afleververgoeding).

patiënten behandeld met topotecan voor 5 van de 9 gerapporteerde items.

De derde fase-III-studie [4] vergeleek standaardgedoseerde (zoals eerder beschreven) oraal toegediend topotecan met intraveneus toegediend topotecan bij SCLC-patiënten met een sensitief recidief (n = 309). Voor géén van de eindpunten van deze studie (*response rate*, responsduur, overleving, toxiciteit en kwaliteit van leven) bleek er een verschil te zijn tussen de beide toedieningsvormen.

Bespreking

Wanneer topotecan langs de 'Paskwil-lat' wordt gelegd (zie tabel), dan blijkt het medicament aan de meeste criteria voor toelating te voldoen. Van belang is op te merken dat deze therapie niet zonder

toxiciteit is; met name is er sprake van beenmergtoxiciteit WHO-graad 3-4 (75 procent) en neutropene koorts (4 procent). Vooral bij patiënten met een resistent recidief, die in het algemeen een beperkte beenmergreserve hebben, is dit een punt van aandacht. De commissie BOM merkt tevens op dat er geen gegevens van fase-III-studies zijn die de Nederlandse situatie weergeven – dat wil zeggen: de strategie van reïnductiechemotherapie bij sensitief recidief versus topotecan.

Conclusie

Oraal toegediend topotecan heeft therapeutische meerwaarde bij patiënten met chemotherapiessensitief of -resistent kleincellig bronchuscarcinoom bij progressie na eerstelijnschemotherapie.