

# Commissie BOM oordeelt over vinflunine bij blaascarcinoom

Afgelopen najaar verschenen in de *Journal of Clinical Oncology* de resultaten van een studie naar tweede-lijnschemotherapie met vinflunine bij urotheelcelcarcinoom met progressieve ziekte na eerdere platinumbevattende chemotherapie. In deze uitgave van *Medische Oncologie* oordeelt de commissie BOM aan de hand van de PASKWIL-criteria over de klinische relevantie van de bevindingen in deze gerandomiseerde fase-III-studie.

## Commissie BOM

De leden van de commissie BOM (Beoordeling Oncologische Middelen) komen jaarlijks meerdere malen bijeen en beoordelen dan nieuwe oncologische geneesmiddelen of nieuwe indicaties. De rapportages van de adviezen van de commissie BOM worden geregeld als voorpublicatie op de NVMO-website ([www.nvmo.org](http://www.nvmo.org)) geplaatst en tevens in het 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)
- dr. J.M. (Martijn) Kerst, internist-hematoloog/oncoloog, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam (secretaris commissie BOM)
- dr. F.A.L.M. (Ferry) Eskens, internist-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. H.J. (Henk-Jan) Guchelaar, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, LUMC, Leiden
- dr. ir. J.J.M. (Koo) van der Hoeven, internist-oncoloog, Medisch Centrum Alkmaar (voorzitter NVMO)
- dr. J.F.M. (Hans) Pruijt, internist-hematoloog/oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch
- prof. dr. E.F. (Egbert) Smit, longarts, VU Medisch Centrum, Amsterdam (vertegenwoordiger NVALT)
- dr. W.M. (Wim) Smit, internist-hematoloog/oncoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- dr. J.M.L. (Jacqueline) Stouthard, internist-oncoloog, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam
- dr. ir. H. (Harm) van Tinteren, statisticus, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam
- prof. dr. H.M.W. (Henk) Verheul, internist-oncoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam
- dr. P.O. (Els) Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utrecht

Correspondentie secretariaat commissie BOM: [j.kerst@nki.nl](mailto:j.kerst@nki.nl).

## Vinflunine als tweede-lijnschemotherapie bij blaascarcinoom

**O**vergangsepitheelcarcinoom van het urotheel wordt over het algemeen beschouwd als een chemotherapiegevoelige aandoening. Met (cis)platinumbevattende chemotherapie worden goede responspercentages bereikt en een significante levensverlenging. Een standaardtweedelijnschemotherapie is er echter niet. In meerdere fase-II-onderzoeken is (enige) effectiviteit aangetoond van middelen als taxanen en pemetrexed. Responspercentages variëren van 10 tot 30 procent en de mediane overleving van 6 tot 9 maanden. Gerandomiseerde fase-III-studies zijn er tot op heden niet.

### Bespreking

Vinflunine is een nieuwe remmer van het microtubulysysteem. In eerdere fase-II-studies bij patiënten met gemetastaseerd of vergevorderd urotheelcelcarcinoom werden responspercentages beschreven van 15 tot 18 procent, een mediane progressievrije overleving van 2,8 tot 3,0 maanden en een mediane totale overleving van 6,6 tot 8,2 maanden [1, 2]. De toxiciteit was beperkt (myelosuppressie en constipatie). Op basis hiervan volgde een internationale gerandomiseerde fase-III-studie, waarvan de resultaten recentelijk werden gepubliceerd [3]. In deze studie werden patiënten geïncludeerd met een histologisch bewezen urotheelcelcarcinoom (lokaal voortgeschreden of gemetastaseerd), met gedocumenteerde progressie na platinumbevattende eerstelijnschemotherapie. Tussen mei 2003 en augustus 2006 werden 370 patiënten geïncludeerd afkomstig uit 83 centra verdeeld over 21 landen. Randomisatie vond plaats in een 2:1-verhouding: 253 patiënten kregen vinflunine en 117 patiënten *best supportive care* (BSC). Een goede performancestatus was vereist (PS: 0-1), beperkte eerdere radiotherapie was toegestaan en de patiënten dienden een adequate beenmerg-, lever- en nierfunctie te hebben (kreatinineklaring  $\geq$  40 ml/min). De groepen waren demografisch gezien gelijk, hoewel in de vinfluninegroep 10 procent meer PS 1 had. Bij 70 procent van de patiënten was sprake van viscerale metastasering en bij 80 procent was er progressie binnen 6 maanden na de laatste chemotherapie.

Het primaire eindpunt van de studie was overlevingswinst. De klinische hypothese was mediane totale overleving van 6 maanden in de behandelde ITT-groep (*intention to treat*) versus 4 maanden in de controlegroep. Om een verbetering van 2 maanden in overleving te detecteren in de behandelde (vinflunine)groep vergeleken met de controlegroep (BSC), met een power van 90 procent en een  $\alpha$  van 5 procent (tweezijdige logranktest en een 2:1-randomisatie), waren 290 events nodig en 364 patiënten. Naast de ITT-analyse werd tevens een post-hocanalyse uitgevoerd in de *eligible population*. Secundaire eindpunten waren responspercentages, *clinical benefit* (CR + PR + SD) en progressievrije overleving. Een multivariate Cox-analyse aangaande de totale overleving werd uitgevoerd met vooraf gedefinieerde prognostische factoren (alkalische fosfatase, hemoglobinewaarde, viscerale metastasering, PS, kliermetastasering en radiotherapie

verbeterde overleving gezien ( $n = 357$ ; 6,9 versus 4,3 maanden; HR: 0,78; 95% CI: 0,61-0,99). Het responspercentage bedroeg 8,6 procent in de vinfluninegroep versus 0 procent in de BSC-groep ( $p = 0,0063$ ). De *clinical benefit* bedroeg 41,1 versus 24,8 procent ( $p = 0,002$ ) en de progressievrije overleving respectievelijk 3,0 versus 1,5 maanden ( $p = 0,001$ ). De belangrijkste toxiciteit graad 3-4 was myelosuppressie (met name 50 procent neutropenie) en constipatie (16 procent). Neutropene koorts kwam voor bij 6 procent. Vinfluninebehandeling had geen invloed op de kwaliteit van leven.

### Bespreking

De besproken studie is de eerste gerandomiseerde studie aangaande tweedelijnschemotherapie bij urotheelcelcarcinoompatiënten met progressieve ziekte na eerdere plati-

#### PASKWIL-criteria

<b>Palliatief</b>			
respons > 20 %	8,6 versus 0%	-	$p = 0,063$
PFS > 6 weken	3,0 versus 1,5 mnd	+/-	$p = 0,012$
$\Delta$ OS mediaan > 6 weken	6,9 versus 4,6 mnd	-	HR 0,88 (0,69-1,12)
<b>Toxiciteit</b>			
lethaal < 5%		+	
<b>Impact behandeling</b>			
poliklinisch < 3 dagen	poliklinisch	+	
<b>Level of evidence</b>			
1 fase-III-studie	ja	+	

**Tabel 1.** Resultaten van de internationale gerandomiseerde fase-III-studie van Bellmunt et al [3] afgezet tegenover de PASKWIL-criteria.

op het bekken). Ten slotte werd ook de kwaliteit van leven gedocumenteerd.

In de ITT-groep ( $n = 370$ ) was de mediane overleving in de vinfluninegroep weliswaar meer dan 2 maanden beter dan in de BSC-groep (6,9 versus 4,6 maanden), maar dit verschil was niet-significant (logrank  $p = 0,287$ ; HR: 0,88; 95% CI: 0,69-1,12). Bij multivariate analyse van de vooraf gedefinieerde prognostische factoren was de overleving in de vinfluninegroep *borderline* significant beter ( $p = 0,036$ ; HR: 0,77; 95% CI: 0,61-0,98). In de post-hocanalyse van de *eligible population* werd ook een *borderline* significant

numbevattende chemotherapie. Een internationale groep van vooraanstaande urotheelcelcarcinoombehandelaars is erin geslaagd een met BSC vergelijkende studie uit te voeren in een groep patiënten die voornamelijk visceraal gemetastaseerd waren en progressie vertoonden binnen 6 maanden na afsluiten van platinumbevattende chemotherapie. De effectiviteit van vinfluninebehandeling in deze patiëntengroep wordt echter niet overtuigend aangetoond. Er werd weliswaar bij de mediaan een verschil in overleving gezien van meer dan 2 maanden, maar dit verschil was in de ITT-groep statistisch gezien niet-significant. De responspercentages,

de *clinical benefit* en de progressievrije overleving waren wel beter in de vinfluninegroep. Het is echter de vraag of deze verschillen ook daadwerkelijk klinisch relevant zijn: ze voldoen namelijk niet aan de PASKWIL-criteria (zie tabel 1). De behandeling werd wel redelijk goed verdragen. Ondanks aanzienlijke neutropenie graad 3-4 was er relatief weinig neutropene koorts. Vinfluninebehandeling had geen invloed op de kwaliteit van leven.

#### Status

Vinflunine werd op 21 september 2009 door de European Medicines Agency geregistreerd voor de behandeling van gevorderd of gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom na eerdere behandeling met platinumbevattende chemotherapie. De Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor Zorgverzekeraars heeft het middel nog niet beoordeeld.

#### Conclusie

Vinflunine heeft onvoldoende meerwaarde voor patiënten met progressief gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom na eerdere platinumbevattende chemotherapie.

#### Referenties

1. Culine S, Theodore C, De Santis M, et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer* 2006;94(10):1395-401.
2. Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer* 2009;115(18):4110-7.
3. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4454-61.