

# Commissie BOM beoordeelt drie middelen

De commissie BOM beoordeelde onlangs cetuximab bij het gemetastaseerd colorectaal carcinoom, oxaliplatine als adjuvante behandeling bij het coloncarcinoom en fulvestrant bij hormoongevoelig mammacarcinoom. Daarnaast gaat de commissie in op de huidige toepassingsmogelijkheden van bevacizumab.

**H**oewel bevacizumab nog niet is geregistreerd in Europa, zodat een beoordeling formeel nog niet aan de orde is, is het middel al wel in de commissie besproken. Bevacizumab wordt momenteel voor *compassionate use* ter beschikking gesteld aan een beperkt aantal patiënten in Nederland.

In juni van dit jaar verschenen in *The New England Journal of Medicine* de resultaten van de eerste fase III-studie met bevacizumab. Bevacizumab werd toegevoegd aan irinotecan/5-FU/LV volgens het zogenaamde Saltz-schema, toegepast als eerstelijns therapie bij gemetastaseerd of gevorderd colorectaal carcinoom. Er werd een aanzienlijke, 5 maanden langere overleving gevonden in de combinatiearm ten opzichte van de controles, waarbij er geen cross-over plaatsvond.

Het is goed om te realiseren dat het effect van bevacizumab uitsluitend is aangetoond in combinatie met dit chemotherapieregime, dat in Nederland ongebruikelijk is door de hoge intensiteit (wekelijks 5-FU/LV) en een relatief hoge toxiciteit. Dat was ook het geval in deze studie:

## COMMISSIE BOM

De commissie bestaat uit de volgende leden:

- A. van Bochove, internist-oncoloog, Zaans Medisch Centrum, Zaandam
- Dr. R. Otter, internist-oncoloog, directeur, Integraal Kankercentrum Noord-Nederland, Groningen
- Dr. J.F.M. Pruijt, internist-oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch
- Dr. J. Schornagel, internist-oncoloog, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam
- Dr. W.M. Smit, internist-oncoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Dr. J.M.L. Stouthard, internist-oncoloog, Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, Rotterdam
- Dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, UMC St. Radboud, Nijmegen (secretaris)
- Dr. P.H.B. Willemse, internist-oncoloog, Academisch Ziekenhuis Groningen (voorzitter)
- Dr. R. de Wit, internist-oncoloog, Erasmus MC, locatie Daniel, Rotterdam

in beide armen moest bijna 40 procent van de patiënten worden opgenomen wegens bijwerkingen. De effectiviteit van bevacizumab in combinatie met andere regimens is tot dusverre niet aangetoond en deze data worden nu met grote spanning afgewacht. In dit licht gezien lijkt het raadzaam om met de toepassing van bevacizumab op dit moment nog grote terughoudendheid te betrachten.

## De rol van cetuximab bij de behandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom

**D**e epidermale groeifactorreceptor (EGFR) is een lid van de HER/Erb-B2-familie van tyrosinekinasereceptoren die ontregeld zijn in vele tumoren. In circa 60 tot 80 procent van de gevallen van colorectaal carcinoom is sprake van expressie van EGFR of up-regulatie van het EGFR-gen. Verhoogde EGFR-expressie is geassocieerd met een slechte prognose bij het coloncarcinoom [1].

Cetuximab is een antilichaam gericht tegen het extracellulaire domein van de EGFR-receptor en blokkeert na binding verdere activatie van de receptor. In eerdere (pre-

klinische) studies werd aangetoond dat cetuximab het antitumoreffect van irinotecan versterkt, ook bij patiënten die refractair waren voor irinotecan. Het exacte mechanisme hierachter is onbekend.

Meerdere fase II-studies toonden een respons van circa 10 procent met cetuximab monotherapie bij patiënten die refractair waren voor irinotecan. Daarnaast was er ook nog een groep van circa 30 tot 35 procent met stabiele ziekte. In totaal werden in deze fase II-studies 404 patiënten behandeld [1, 3]. Of dit ook geldt voor patiënten die refractair zijn voor oxaliplatine, is nog niet geheel bekend;

dit lijkt echter wel het geval. Er was tot nu toe slechts één fase II-studie waarin irinotecan werd gecombineerd met cetuximab. De studie is alleen gepresenteerd op het ASCO-congres in 2001 en is tot op heden nog niet gepubliceerd [4]. Het betrof 121 patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en refractair voor irinotecan. In deze studie werd een responspercentage van 17 procent gezien en ook circa 30 procent stabiele ziekte. Recentelijk is een Europese, gerandomiseerde fase II/fase III-studie verschenen (BOND-studie) waarin bij patiënten die refractair voor irinotecan waren, de combinatie van irinotecan en cetuximab werd vergeleken met cetuximab monotherapie [2]. Alleen patiënten met EGFR-overexpressie werden geïncludeerd. Opvallend was hierbij dat in circa 40 procent van de patiënten er slechts 0 tot 10 cellen positief waren. Uiteindelijk werden 329 patiënten gerandomiseerd met een 2:1-verhouding (218 voor combinatiebehandeling cetuximab en irinotecan en 111 voor cetuximab monotherapie). Van de 111 patiënten die werden behandeld met cetuximab monotherapie kregen er 56 (circa 50 procent) uiteindelijk alsnog irinotecan. Het primaire eindpunt van de studie was het responspercentage. Secundaire eindpunten waren tijd tot progressie (TTP), responsduur, *overall survival* en toxiciteit.

## RESULTATEN

Er was een significant verschil in responskans in het voordeel van de combinatiebehandeling: 22,9 vs. 10,8 procent ( $p = 0,007$ ). De TTP was significant verlengd van 1,5 naar 4,1 maanden ( $p < 0,001$ ) en de mediane responsduur bedroeg 5,7 vs. 4,2 maanden. De mediane overleving was met 8,6 en 6,9 maanden niet significant verschillend. Na 1 jaar was nog 29 procent van de patiënten in de combinatiearm en 32 procent in de cetuximab monotherapiearm in leven. Ondanks het feit dat cetuximab goed werd verdragen, trad – weliswaar reversibele – graad 3-4 toxiciteit op bij 65 procent van de patiënten in de cetuximab/irinotecanarm (met name diarree, neutropenie, acne-achtige rash, misselijkheid en braken) en toch nog bij 43,5 procent van de patiënten in de cetuximab monotherapiearm (met name acne-achtige rash, dyspnoe, misselijkheid en braken). Bij 4 van de 329 patiënten trad een ernstige anafylactische reactie op en moest de behandeling met cetuximab worden gestaakt. Er was geen toxische mortaliteit. Opvallend was het feit dat respons op cetuximab mogelijk samenhangt met het ontwikkelen van huidafwijkingen (respons 25,8 vs. 6,3 procent in de combinatiebehandeling en 13,0 vs. 0 procent in de monotherapiearm). Een relatie met de typische bij EGFR-blokade behorende acne-achtige huidafwijkingen is minder duidelijk: respons 24,7 vs. 16,7 procent in de combinatiebehandeling en 12,0 vs. 7,1 procent in de monotherapiearm. Als zij ontstaan, treden deze huidafwijkingen op bij 89 procent van de patiënten binnen 3 weken na start van cetuximab. Graad 3-4 huidtoxiciteit trad op bij 9,4 procent van de patiënten in de combinatiearm en bij 5,2 procent in de cetuximab monotherapiearm, maar 23 procent van de patiënten ontwikkelde geheel geen acneachtige huidafwijkingen. Er was

opvallend genoeg geen relatie tussen respons en de expressie van EGFR.

## CETUXIMAB: BESPREKING

Cetuximab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen EGFR, is een actueel voorbeeld van *targeted therapy* bij het colorectaal carcinoom. In de hier besproken gerandomiseerde fase II-studie bij patiënten met irinotecan-refractair gemetastaseerd colorectaal carcinoom werd in feite de waarde onderzocht van het toevoegen van cetuximab aan een herhaalde behandeling met irinotecan. Deze studie liet zien dat irinotecan in combinatie met cetuximab wederom een tumorrespons kan induceren bij 22,9 procent vergeleken met 10,8 procent met cetuximab alleen. Hiermee lijkt het bewijs van het principe te zijn geleverd, maar het primaire eindpunt van de studie was uitsluitend de tumorrespons. Het verschil in overleving was niet significant en cetuximab kan niet worden beschouwd als een standaard controlearm in deze situatie. Door de beperkte opzet voldoet de studie niet aan de overige Paskwil-criteria.

Bij deze uitvoerig voorbehandelde groep patiënten heeft cetuximab alléén slechts een beperkte responskans van korte duur, waarmee cetuximab als monotherapie onvoldoende meerwaarde heeft bij de behandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom. De resultaten van cetuximab in combinatie met irinotecan zijn evenmin voldoende om dit bij patiënten met irinotecan-refractair gemetastaseerd colorectaal carcinoom toe te passen. De BOND-studie toont aan dat het concept van EGFR-inhibitie valide is. Naast het aantonen van een overlevingsvoordeel zal echter ook meer duidelijkheid moeten komen over het optimale chemotherapieschema in combinatie met cetuximab. Het zou ook wenselijk zijn dat de responders beter te selecteren zouden zijn. Hoewel cetuximab in staat blijkt om de resistentie tegen irinotecan op te heffen, zijn er op dit moment weinig argumenten om cetuximab standaard in deze situatie aan te bevelen. Er zijn nog te weinig gegevens bekend over een invloed op overleving, omdat het een gerandomiseerde fase II-studie betreft. Momenteel lopen er studies met cetuximab in combinatie met verschillende chemotherapieschema's, zowel in de eerste lijn als in de adjuvante setting. Hopelijk zal de plaats van cetuximab bij de behandeling van het colorectaal carcinoom daarmee duidelijker worden.

## CONCLUSIE

Cetuximab toegepast als monotherapie heeft onvoldoende meerwaarde bij behandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom. De resultaten van de BOND-studie voldoen niet aan de criteria voor toepassing van cetuximab in combinatie met irinotecan bij patiënten met irinotecan-refractair gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

## Literatuur

1. Saltz LB, et al. 'Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that express the epidermal growth factor receptor'. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-8.
2. Cunningham D, et al. 'Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer'. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
3. Lenz HJ, et al. 'Activity of cetuximab in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan and oxaliplatin'. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:248 (abstr 3510).
4. Saltz L, et al. 'Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR)'. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:3a (abstr 7).

# Oxaliplatine, 5-fluorouracil en leucovorin als adjuvante behandeling bij coloncarcinoom stadium II en III (MOSAIC-studie)

Coloncarcinoom is de tweede meest voorkomende doodsoorzaak door kanker in de westerse wereld. Adjuvante therapie na chirurgie met 5-fluorouracil (5-FU) en leucovorin (LV) gedurende 6 maanden resulteert in een relatieve risicoreductie van de mortaliteit met 25 tot 33 procent. Voor het coloncarcinoom stadium III is deze behandeling dan ook algemeen geaccepteerd als standaardtherapie.

Oxaliplatine, toegevoegd aan behandeling met 5-FU en LV, geeft een toename van de kans op respons bij het gemetastaseerd coloncarcinoom (50,7 vs. 22,2 procent). In een prospectieve, gerandomiseerde, multicenter-studie (MOSAIC-studie) [1] werd de waarde bestudeerd van oxaliplatine toegevoegd aan 5-FU en LV als adjuvante therapie voor het coloncarcinoom stadium II en III. In deze studie werd gestart met chemotherapie binnen 7 weken na operatie bij patiënten van 18 tot 75 jaar met een Karnofsky-index  $\geq$  60 procent, een serum CEA  $<$  10 ng/l en een normale lever- en nierfunctie. De standaardtherapie bestond uit 12 kuren 5-FU en LV, toegediend volgens het De Gramont-schema, eenmaal per 14 dagen. (Na 200

mg/m<sup>2</sup> LV in 2 uur (d 1,2) wordt een bolus 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> (d 1,2) toegediend, waarna 600 mg 5-FU/m<sup>2</sup> in 22 uur op dag 1 en 2, volgens De Gramont [2]). De te onderzoeken behandeling bestond uit het zogenaamde FOLFOX4-schema, waarbij aan het bovengenoemde schema met 5-FU en LV, 85 mg/m<sup>2</sup> oxaliplatine in 2 uur op dag 1 wordt toegevoegd.

Het primaire eindpunt van de studie was ziektevrije overleving (disease-free survival: DFS) na 3 jaar. Uitgaande van een toename in DFS na 3 jaar van 73 naar 79 procent en een verhouding van stadium II/III van 40/60 procent was berekend dat 2.200 patiënten moesten worden geïncludeerd. Secundaire eindpunten waren veiligheid en overleving.

Van oktober 1998 tot januari 2001 werden 2.246 patiënten in 146 centra geïncludeerd. De groepen waren gebalanceerd voor leeftijd, geslacht, *performance status*, stadium van de ziekte en tumorkarakteristieken. Bij analyse bleek inderdaad bij 60 procent van de patiënten sprake van een coloncarcinoom stadium III en bij 40 procent van stadium II. Slechts 41 patiënten (1,8 procent) bleken achteraf

	FL	FL + O
Neutropenie	4,7%	41,1%
+ koorts of infectie	0,2%	1,7%
Trombocytopenie	0,4%	1,7%
Neuropathie	0,2%	12,4%
Misselijkheid	1,8%	5,1%
Braken	1,4%	5,8%
Diarree	6,6%	10,8%
Allergie	0,2%	2,9%

Tabel 1. De belangrijkste toxiciteit bij respectievelijk het De Gramont-schema (FL) en FOLFOX4-schema (FL + O).

Graad	tijdens	Aantal maanden na voltooiën van therapie			
		1	6	12	18
0	8	39%	59%	71%	76%
1	48	40%	32%	24%	20%
2	32	16%	8%	5%	3%
3	12	5%	1%	1%	0,5%

Tabel 2. Beloop van neurotoxiciteit (percentage patiënten) tijdens en na behandeling met 5-FU, LV en oxaliplatine (FOLFOX4) als adjuvante therapie.

	FL	FL + O	HR
Alle	72,9%	78,1%	0,77
Stadium II	84,3%	87,0%	0,80
Stadium III	65,3%	72,2%	0,76

**Tabel 3. Hazard ratio (HR) en 3 jaar ziektevrije overleving (DFS) voor alle onderzochte patiënten met coloncarcinoom stadium II en stadium III tijdens de behandeling volgens het De Gramont-schema (FL) of het FOLFOX4-schema (FL + O).**

niet evalueerbaar. Bij 74,7 procent van de patiënten behandeld volgens het FOLFOX4-schema konden alle 12 kuren worden toegediend vs. 86,5 procent alle 12 kuren 5-FU en LV. Van de geplande dosis oxaliplatine werd 80,5 procent toegediend en van de geplande dosis 5-FU 84,4 procent in de FOLFOX4-arm vs. 97,7 procent in de 5-FU/LV-arm. De belangrijkste toxiciteit is samengevat in tabel 1. Perifere sensorische neuropathie trad op bij 92,1 procent van alle patiënten behandeld volgens het FOLFOX4-schema (12,4 procent graad 3, 31,6 procent graad 2 en 48,2 procent graad 1). De incidentie en ernst van de neuropathie namen af na stoppen van de therapie: na 18 maanden had nog 23,7 procent van de patiënten klachten van neuropathie, waarvan slechts 0,5 procent graad 3 (zie tabel 2).

De studie werd gesloten op 22 april 2003. Het primaire eindpunt, 3 jaar ziektevrije overleving (DFS), bleek 72,9 procent (70,2-75,7) in de 5FU/LV-arm vs. 78,2 procent (75,6-80,7) in de FOLFOX4-arm. Het recidiefpercentage bedroeg 26,1 vs. 21,1 procent. De relatieve risicoreductie was consistent in alle subgroepen. De absolute risicoreductie op DFS na 3 jaar door toevoeging van oxaliplatine bedroeg 2,7 procent in patiënten met een coloncarcinoom stadium II en 6,9 procent voor coloncarcinoom stadium III (zie tabel 3).

Na een mediane follow-up van ruim 37 maanden bleek de overleving in de groep behandeld met 5-FU en LV 86,6 procent; in de groep behandeld volgens het FOLFOX4-schema 87,7 procent (HR 0,90 [0,71-1,13, n.s.]).

### BESPREKING

De commissie BOM beoordeelt de effectiviteit van adjuvante therapie volgens de Paskwil-criteria op verschillen in 5-jaarsoverleving (overall). De data over een verschil in 5-jaarsoverleving door toevoeging van oxaliplatine aan 5-FU en LV zijn niet voor april 2005 beschikbaar. Op het ASCO-jaarcongres van 2004 werd een overzicht gegeven van een analyse naar de relatie tussen 3-jaars-DFS en 5-jaarsoverleving (overall) in alle grote gerandomiseerde studies met 5-FU en LV als adjuvante therapie bij het coloncarcinoom stadium II en III (Sargent et al, *Proceedings ASCO* 2004;3502). Ruim 17.000 patiënten werden gebruikt voor deze analyse. Hieruit bleek dat 74 procent van de recidieven werd gezien in de eerste 3 jaar. De correlatie tussen 3-jaars-DFS en 5-jaarsoverleving (overall) kon worden weergegeven als: 5-jaarsoverleving (overall) = 0,0002 + 0,998 x 3-jaars-DFS.

De 3-jaars-DFS is dus een goede surrogaatparameter voor de 5-jaarsoverleving (overall). Ondanks het feit dat

deze relatie tussen DFS en *overall survival* slechts is bestudeerd voor 5-FU/LV-schema's en niet voor combinaties of na secundaire behandeling met oxaliplatine of irinotecan, heeft de FDA de 3-jaars-DFS nu geaccepteerd als surrogaateindpunt voor adjuvante studies.

### SAMENVATTING

De MOSAIC-studie is een grote en betrouwbare studie van goede kwaliteit, die laat zien dat er door toevoeging van oxaliplatine aan infusie van 5-FU en LV als adjuvante behandeling bij stadium III (Dukes C) coloncarcinoom (mediane DFS 72,2 vs. 65,3 procent) een toename van 6,9 procent in de 3-jaars-DFS wordt bereikt (*number needed to treat*, NNT = 14,5). Sensorische perifere neuropathie is een frequent optredende bijwerking van oxaliplatine, maar is meestal ten dele reversibel.

De toevoeging van oxaliplatine aan adjuvante behandeling met continue infusie van 5-FU en LV is slechts in één studie bestudeerd. Data over een verschil in 5-jaarsoverleving zijn nog niet beschikbaar. Uit een recente meta-analyse blijkt wel dat bij het coloncarcinoom de mediane DFS een goede voorspelling geeft van de totale overleving in studies met alleen 5FU en LV, echter wel in een periode dat er nog maar in beperkte mate een tweede- en derdelijnsbehandeling beschikbaar waren.

### KOSTEN EN LOGISTIEK

De kosten van oxaliplatine in dit regiem (FOLFOX4) zijn 10.061 euro per behandeling met 12 kuren. Het invoeren van het FOLFOX4-schema als adjuvante therapie in plaats van de gebruikelijke 5-FU- en LV-schema's zal organisatorische en financiële gevolgen hebben voor de ziekenhuizen. Een her-evaluatie van bovengenoemd advies zal plaatsvinden zodra gegevens over de 5-jaarsoverleving en eventuele langetermijntoxiciteit beschikbaar zijn.

### CONCLUSIE

Op basis van deze gegevens kan worden geconcludeerd dat oxaliplatine, in combinatie met het FOLFOX4-schema, meerwaarde heeft boven behandeling met 5FU/LV als adjuvante therapie bij patiënten met coloncarcinoom stadium III. Door de beperkte winst met deze combinatie ten opzichte van de belasting voor de patiënt komt dit regiem niet in aanmerking bij patiënten met coloncarcinoom stadium II.

### Literatuur

1. André T, et al (MOSAIC). 'Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer'. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
2. Gramont A de, et al. 'Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer'. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.

# Fulvestrant bij postmenopauzale patiënten met een gemetastaseerd hormoongevoelig mammacarcinoom

Fulvestrant bindt zich evenals tamoxifen competitief aan de oestrogeenreceptor (ER). Anders dan bij tamoxifen treedt er na binding degradatie en verlies van zowel ER als progesteronreceptor (PgR) op. Fulvestrant is daarmee een pure oestrogeenantagonist, zonder agonistische eigenschappen. In muismodellen is fulvestrant in staat de tumorgroei in sterkere mate te onderdrukken dan tamoxifen, en in humane fase II-studies bleek fulvestrant effectief na eerdere progressie tijdens tamoxifen. Inmiddels zijn enkele fase III-studies met fulvestrant gepubliceerd.

In twee fase III-studies is fulvestrant direct vergeleken met anastrozol, een niet-steroidale, derdegeneratie aromataseremmer. Eén studie was dubbelblind van opzet [1] en de andere open-label [2]. Beide studies waren vooraf gepland voor een gecombineerde analyse [3]. Voor beide studies kwamen in aanmerking: postmenopauzale patiënten met een hormoongevoelig mammacarcinoom (bij 15 procent was de receptorstatus overigens onbekend en bij 5 procent bleek deze achteraf negatief te zijn), progressief tijdens gebruik van tamoxifen (in 50 procent als adjuvante behandeling en bij 50 procent in de eerstelijns) en met een indicatie voor endocriene therapie. De studie was opgezet om superioriteit van fulvestrant te detecteren, maar achteraf werden testen voor non-inferioriteit uitgevoerd en de tijd tot progressie (TTP) was het primaire eindpunt.

In totaal werden er 851 patiënten gerandomiseerd voor fulvestrant 250 mg per maand i.m. injectie of anastrozol 1 mg per dag per os. Er werden geen significante verschillen gevonden: de mediane TTP bedroeg 5,5 maanden voor fulvestrant en 4,1 maanden voor anastrozol ( $P = 0,48$ ), de mediane tijd tot *treatment failure* (TTF) 4,6 vs. 3,6 maanden, objectieve respons (OR) 19,2 vs. 16,5 procent, de duur van OR 16,7 vs. 13,7 maanden, *clinical benefit respons* (OR + stabiele ziekte  $\geq 24$  weken) 43,5 vs. 40,9 procent, met een mediane duur van 11,8 vs. 11,2 maanden. De gecombineerde analyse laat zien dat fulvestrant bij een maandelijkse dosis van 250 mg even effectief is als anastrozol wat betreft TTP en optreden van respons, indien het wordt gegeven als eerste- of tweedelijns hormonale behandeling bij het optreden van progressie tijdens gebruik van tamoxifen. De meest voorkomende bijwerkingen waren opvliegers, gastro-intestinale klachten, asthenie, lokale reactie op de injectie, huiduitslag, urineweginfecties en hoofdpijn. De bijwerkingen lijken acceptabel en onderling vergelijkbaar (alleen vaker gewrichtsklachten bij anastrozol), en ook de impact op de kwaliteit van leven was beperkt en niet verschillend tussen de beide armen.

In een zeer recent gepubliceerde fase III-studie werd fulvestrant dubbelblind vergeleken met tamoxifen als eerstelijns behandeling van een lokaal of gemetastaseerd mammacarcinoom [4]. Postmenopauzale patiënten met een mammacarcinoom kwamen in aanmerking voor de studie bij een positieve of onbekende ER- en/of PgR-status bij een indicatie voor eerstelijns endocriene therapie, waarbij eerdere adjuvante tamoxifen tenminste 12 maanden tevoren gestaakt moest zijn (25 procent van de patiënten). Het primaire eindpunt was TTP. In totaal werden 587 patiënten gerandomiseerd tussen fulvestrant 250 mg i.m. injectie eens per maand of tamoxifen 20 mg per dag per os. Na een mediane follow-up van 14,5 maanden was er geen significant verschil tussen fulvestrant en tamoxifen voor het primaire eindpunt (TTP 6,8 maanden voor fulvestrant en 8,3 maanden voor tamoxifen,  $P = 0,088$ ). In een prospectief geplande subgroepanalyse van patiënten met positieve ER- en/of PgR-status bedroeg de mediane TTP 8,2 vs. 8,3 maanden met tamoxifen. Alle andere analyses bij de totale studiepopulatie toonden geen verschil of een klein voordeel voor tamoxifen. Echter, voor de subgroep met positieve ER- en/of PgR-status (77 procent van de patiënten) waren er geen significante verschillen wat betreft mediane tijd tot *treatment failure* (TTF) (8,2 vs. 8,3 maanden), responskans (OR) (33,2 vs. 31,1 procent) of *clinical benefit respons* (CBR) (57,1 vs. 62,7 procent). Beide behandelingen werden overigens goed verdragen en het bijwerkingsprofiel was vergelijkbaar (gastro-intestinale bijwerkingen, opvliegers – iets vaker bij tamoxifen, vaginitis en tromboembolische complicaties). Samenvattend bleek in de totale studiepopulatie tamoxifen op een aantal eindpunten iets effectiever te zijn dan fulvestrant en kon statistisch de non-inferioriteit voor fulvestrant niet worden aangetoond. Echter, bij patiënten met een positieve ER- en/of PgR-status was fulvestrant even effectief als tamoxifen. De vooraf veronderstelde superioriteit van fulvestrant ten opzichte van tamoxifen kon dus niet worden aangetoond. Beide behandelingen werden goed verdragen.

## BESPREKING

Een plaatsbepaling van fulvestrant is lastig, omdat de volgorde van hormonale behandeling bij postmenopauzale patiënten recentelijk is veranderd. Ten tijde van de hier besproken studies was tamoxifen nog de standaard eerstelijnsbehandeling. Volgens de huidige CBO-richtlijn en internationale richtlijnen is de eerstelijnsbehandeling thans een aromataseremmer, met als tweedelijns tamoxifen en in de derdelijns een progestatium.

In besproken studies blijkt fulvestrant even effectief te zijn als een aromataseremmer of tamoxifen. Bovendien blijkt fulvestrant effectief na progressie onder tamoxifen. Echter, er zijn geen gegevens over de effectiviteit van fulvestrant na eerdere toepassing van een aromataseremmer. De commissie BOM is van mening dat, voorzover er nu al een plaats kan worden aangegeven op basis van de besproken studies, fulvestrant wellicht het beste kan worden toegepast als derde- of vierdelijns endocriene therapie, bij progressie na een aromataseremmer en na tamoxifen, voorafgaand aan of na een progestageen [5]. Van deze laatste vergelijking zijn geen klinische data beschikbaar. Het is raadzaam om alleen postmenopauzale patiënten met een bewezen hormoongevoelig mammacarcinoom in aanmerking te laten komen die op eerdere lijnen endocriene therapie een objectieve respons of langdurige stabiele ziekte hebben laten zien. Budgettair heeft fulvestrant duidelijk consequenties. Voor een behandelduur van 1 jaar bedragen de kosten van anastrozol (1 mg per dag) 1.440 euro, voor tamoxifen (20 mg per dag) 108 euro, megestrolacetaat (160 mg per dag) 627 euro en fulvestrant (250 mg per maand i.m.) 5.720 euro. Fulvestrant is wel geregistreerd in Europa en Nederland, maar vooralsnog heeft het College voor Zorgverzekeringen geen vergoeding vastgesteld. Het is daardoor alleen leverbaar via het ziekenhuis.

#### CONCLUSIE

Fulvestrant lijkt vrijwel even effectief als tamoxifen bij patiënten met gevorderde ziekte of met een recidief na adjuvant tamoxifen. Bij progressie onder tamoxifen is de effectiviteit van fulvestrant gelijk aan anastrozol. Het

middel is echter nog niet getest bij progressie tijdens eerdere behandeling met een aromataseremmer en is ook nog niet vergeleken met progestativa na een standaard eerste- en tweedelijns hormonale behandeling. De plaats van fulvestrant in de behandeling van het gemetastaseerd mammacarcinoom is dan ook nog onduidelijk. De commissie BOM is van mening dat, voorzover er nu al een plaats kan worden aangegeven op basis van de eerder besproken studies, fulvestrant wellicht het beste kan worden toegepast als derde- of vierdelijns endocriene therapie bij hormoongevoelige tumoren.

#### Literatuur

1. Osborne CK, et al. 'Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant vs. anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial'. *J Clin Oncol* 2002;20:3386-95.
2. Howell A, et al. 'Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment'. *J Clin Oncol* 2002;20:3396-403.
3. Robertson JFR, et al. 'Fulvestrant vs. anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women'. *Cancer* 2003;98:229-38.
4. Howell A, et al. 'Comparison of fulvestrant vs. tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial'. *J Clin Oncol* 22:2004:1605-13.
5. Craig Henderson, I. 'A rose is no longer a rose (editorial)'. *J Clin Oncol* 2002;20:3365-8.