

Twee nieuwe beoordelingen

Onlangs heeft de commissie BOM zich gebogen over de toepassing van radiotherapie gecombineerd met cetuximab bij de behandeling van lokaal vergevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied en over oraal ibandronaat bij het naar het skelet gemetastaseerd mammacarcinoom.

Radiotherapie gecombineerd met cetuximab bij de behandeling van lokaal vergevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied

De epidermale groeifactorreceptor (EGFR) is een lid van de HER/ErbB-familie van tyrosinekinaseceloppervlaktereceptoren, die ontregeld zijn in vele tumoren. In bijna alle gevallen van hoofd-halscarcinomen is er sprake van overexpressie van EGFR. In preklinische studies bleek radiotherapie de expressie van EGFR te verhogen en bleek blokkade van EGFR-siginaaltransductie kankercellen gevoeliger te maken voor radiotherapie [1]. Cetuximab is een antilichaam dat zich richt tegen het extracellulaire domein van de EGFR-receptor en zo activatie van de receptor blokkeert. In eerdere studies werd aangetoond dat cetuximab in combinatie met radiotherapie goed werd verdragen en dat cetuximab alleen of in combinatie met cisplatine een tumorrespons te zien gaf bij patiënten met een platinarefractair hoofd-halscarcinoom [2].

Studieopzet en patiëntenkarakteristieken

Onlangs zijn de resultaten gepubliceerd van een fase III-studie waarin patiënten met een primair, lokaal vergevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (stadium III/IV orofarynx-, hypofarynx- of larynxcarcinoom) werden gerandomi-

seerd tussen radiotherapie alleen of radiotherapie in combinatie met cetuximab [3]. Het betrof patiënten die primair werden behandeld, met meetbare ziekte en een Karnofsky-score van minimaal 60 procent. Verhoogde EGFR-expressie in de tumor was niet vereist. Stratificatie werd verricht op basis van de Karnofsky-index (60-80 versus 90-100), halsklieren (negatief versus positief), stadium (T1-3 versus T4) en het bestralingschema. De onderzoekers konden vooraf per centrum kiezen uit 3 verschillende radiotherapieschema's (zie tabel 1). De hoofdonderzoeker beoordeelde de kwaliteit van de gegeven radiotherapie op basis van een centrale review. Alle data werden verzameld en geanalyseerd door de sponsor: de firma ImClone Systems.

Cetuximab werd gestart in de week voor de radiotherapie met een oplaaddosis van 400 mg/m², gevolgd door een wekelijkse toediening van 250 mg/m² tijdens de gehele duur van de radiotherapie. Cetuximab werd gestopt bij graad 3-4 allergische reacties, maar niet voor radiotherapiegerelateerde toxiciteit. Het primaire eindpunt van de studie was de duur van de regionale controle, gedefinieerd als de afwezigheid van lokale

	Radiotherapieschema's			Aantal (%)
	Totale radiotherapiedosis	Fractionering	Concomitant boost	
1 x daags	70,0 Gy in 35 fracties	2,0 Gy/fractie; 5 fracties/week; gedurende 7 weken		26
2 x daags	72,0-76,8 Gy in 60-64 fracties	1,2 Gy/fractie; 10 fracties/week; over 6-6,5 weken		18
concomitant boost	72,0 Gy in 42 fracties	32,4 Gy; 1,8 Gy/fractie; 5 fracties/week; over 3,6 weken	's morgens: 21,6 Gy; 1,8 Gy/fractie; 5 fracties/week; over 2,4 weken 's middags: 18,0 Gy; 1,5 Gy/fractie; 5 fracties/week; over 2,4 weken	56

Tabel 1.

commissie BOM

progressie tijdens de geplande follow-upvisites (*intention to treat*-basis). Secundaire eindpunten waren de progressievrije overleving, totale overleving, respons en toxiciteit.

Er werden in totaal 424 patiënten gerandomiseerd (213 in de arm met radiotherapie alleen en 211 in de arm met cetuximab). De groepen waren goed gebalanceerd. Het merendeel van de patiënten (circa 60 procent) betrof patiënten met orofarynxcarcinoom, waarvan 135 (63 procent) in de arm met radiotherapie alleen en 118 (56 procent) in de arm met cetuximab. Van de patiënten had 90 procent een Karnofsky-score van ≥ 80 procent.

Resultaten

Er was een significant verschil van 9,5 maanden in de mediane duur van de regionale controle (24,4 maanden voor radiotherapie met cetuximab versus 14,9 maanden voor radiotherapie alleen; HR 0,68,

$p = 0,005$). Opvallend was dat dit verschil alleen werd gezien in de groep met orofarynxcarcinoom; in deze groep was het verschil zelfs 26 maanden (49 versus 23 maanden; HR 0,61). De 3-jaars locoregionale controle voor de gehele groep was 47 procent voor de cetuximab-arm versus 34 procent voor de controlegroep. De mediane overleving was met 49 versus 29,3 maanden (verschil 19,7 maanden) tevens significant verschillend; ook dit werd alleen gezien in de subgroep met orofarynxcarcinoom. Indien naar de bestralingsschema's werd gekeken, was er alleen een significant verschil in mediane overleving te zien voor het *concomitant boost*-schema (> 66 versus 31 maanden; HR 0,64). Er was geen verschil in het percentage patiënten dat afstandsmetastasen ontwikkelde. De toegevoegde graad 3-4 toxiciteit van cetuximab was beperkt en betrof met name huidklachten (*acne/rash*), hoofdpijn, jeuk en infusiegerelateerde reacties (zie tabel 2).

Aantal	Radiotherapie + cetuximab (n = 211)	Radiotherapie (n = 213)	Verskil	Hazard ratio	P
Mediane duur locoregionale controle (maanden)	24,4	14,9	9,5	0,68	0,005
Naar lokalisatie (N)					
- orofarynx (135)	49	23	26	0,61	
- larynx (51)	12,9	11,9	1	0,69	
- hypofarynx (27)	12,5	10,3	2,2	0,92	
1-, 2-, 3-jaars locoregionale controle (%)	63, 50 en 47	55, 41 en 34	8, 9 en 13		< 0,01
Mediane overleving (maanden)	49	29,3	19,7	0,74	0,03
Naar lokalisatie					
- orofarynx	> 66	30,3	> 36	0,62	
- larynx	32,8	31,6	1,2	0,87	
- hypofarynx	13,7	13,5	0,2	0,94	
Mediane overleving naar radiotherapieschema					
- 1 x daags (26%)	18,9	15,3	3,6	1,01	
- 2 x daags (18%)	58,9	53,3	5,6	0,74	
- gelijktijdige boost (in 56%)	> 66	31,0	> 35	0,64	
Afstandsmetastasen (%)					
- na 1 jaar	8	10	2		
- na 2 jaar	16	17	1		
Toxiciteit (% graad 3/4)					
- <i>acne/rash</i>	87 (17)	10	77	< 0,001	
- hoofdpijn	19	8	11	0,001	
- jeuk	16	4	12	< 0,001	
- infusiereactie	15	2	13	< 0,001	
- anemie	3	13 (6)	10	< 0,001	

Tabel 2.

Bespreking

Deze studie laat zien dat bij patiënten met een lokaal vergevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied toevoeging van cetuximab aan intensieve radiotherapie een significante verlenging geeft van de duur van de locoregionale controle en de totale overleving, zonder sterke toename van de toxiciteit. Bij subgroepenanalyse lijkt dit effect alleen te worden gezien bij patiënten met een orofarynxcarcinoom, en in combinatie met het *concomitant boost*-radiotherapie-schema.

In het editorial was kritiek op het feit dat de radiotherapie-schema's niet gelijk waren binnen de studie [4]. Het belangrijkste bezwaar was echter dat de combinatie van radiotherapie en cetuximab niet is vergeleken met de huidige standaard: radiotherapie met cisplatinumbevattende chemotherapie [5, 6]. De 3-jaarsoverleving is daarmee verbeterd van circa 20 tot 25 procent naar circa 30 tot 35 procent. Dit gaat echter wel ten koste van toegenomen toxiciteit. Bij patiënten waar chemotherapie is gecontraïndiceerd gaat de voorkeur uit naar geacceleerde en/of gehyperfractioneerde radiotherapie [6]. Het aantal patiënten met een Karnofsky-index van < 80 procent bedroeg in deze studie slechts 10 procent, zodat niet duidelijk is of vooral patiënten in een te slechte conditie voor chemotherapie voordeel hebben van de toevoeging van cetuximab aan radiotherapie.

Gezien het eerder vermelde zal uit verdere studies moeten blijken of toevoeging van cetuximab ten minste even effectief is als cisplatinum, en of cetuximab toegevoegd aan chemoradiatie additionele waarde heeft. Recentelijk is een fase II-studie gepubliceerd van 22 patiënten met een stadium III/IV plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied [7] behandeld met cisplatinum en *concomitant boost*-radiotherapie in combinatie met cetuximab. Deze studie is helaas voortijdig gesloten in verband met een onverwacht hoog aantal ernstige *adverse events*.

Conclusie

Toevoeging van cetuximab aan hoge doses radiotherapie bij patiënten met een lokaal vergevorderd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied geeft een significante verlenging van de locoregionale controle en totale overleving, zonder grote toename van toxiciteit. Deze resultaten gelden vooral voor patiënten met een orofarynx-

carcinoom en bij toepassen van hyperfractionering.

Nader onderzoek zal moeten aantonen of deze combinatie even effectief is als de huidige standaardchemoradiatie. Voor enkele patiënten met een orofarynxcarcinoom bij wie chemotherapie gecontraïndiceerd is, kan toevoeging van cetuximab aan geacceleerde en/of gehyperfractioneerde radiotherapie worden overwogen.

Referenties

1. Head and neck cancer as a clinical model for molecular targeting of therapy: combining EGFR blockade with radiation. Harari PM, Huang SM. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:427-33.
2. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with cisplatinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:5578-87.
3. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
4. Cetuximab and radiotherapy for head and neck cancer. Posner MP, Wirth LJ. *N Engl J Med* 2006;354:634-6.
5. Final results of the 94-01 French head and neck oncology and radiotherapy group randomised trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. *J Clin Oncol* 2004;22:69-76.
6. CBO-richtlijn *Mondholte- en orofarynxcarcinoom* (2004).
7. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. Pfister DG, Bernard Su Y, Kraus DH, et al. *J Clin Oncol* 2006;24:1072-8.

Oraal ibandronaat bij een naar het skelet gemetastaseerd mammacarcinoom

Maligne cellen in het bot bij patiënten met mammacarcinoom, prostaatacarcinoom of multipel myeloom stimuleren osteoclasten en daarmee botafbraak. Bisfosfonaten remmen de proliferatie en bevorderen de apoptose van osteoclasten, resulterend in een significante afname van botresorptiemarkers zoals het C-terminaal telopeptide vrijkomend uit type I collageen. Bisfosfonaten kunnen zowel intraveneus (ibandronaat, pamidronaat en zoledronaat) als oraal (clodronaat en ibandronaat) worden gegeven. Oraal clodronaat en ibandronaat zijn geregistreerd voor de behandeling van tumorgeïnduceerde hypercalciëmie en de preventie van nieuwe skeletmetastasen bij patiënten met een naar het skelet gemetastaseerd mammacarcinoom. Direct vergelijkende studies tussen de verschillende bisfosfonaten zijn nooit gepubliceerd. Ook zijn er geen publicaties betreffen-

de ibandronaat oraal versus intraveneus, of ibandronaat oraal versus clodronaat oraal. Een recente Cochrane-analyse toont een significant effect van zowel orale als intraveneuze bisfosfonaten bij mammacarcinopatiënten met aangetoonde skeletlokalisaties [5]. Ibandronaat intraveneus (eenmaal per 3 weken 6 mg) gaf 38 procent relatieve risicoreductie van nieuwe skeletgerelateerde events (SRE's), en een significante verlenging van de tijd tot een nieuwe SRE (50,6 versus 33,1 weken) [1]. Een SRE kan een wervelfractuur, pathologische (niet-wervel)fractuur, radiotherapie voor pijn, en chirurgie voor een dreigende fractuur zijn. In deze studie met intraveneus ibandronaat is het primaire eindpunt de *skeletal morbidity period rate* (SMPR), gedefinieerd als het aantal perioden van 12 weken met een nieuwe SRE + 1, gedeeld door het aantal observatieperioden van 12 weken +

0,5. Ibandronaat geeft een significante reductie (-20 procent) van deze SMPR; het verschil is significant voor nieuwe wervelfracturen en events waarvoor radiotherapie is geïndiceerd.

In een fase III-studie [2] werden 435 patiënten gerandomiseerd tussen dubbelblind placebo dan wel 20 of 50 mg oraal ibandronaat gedurende maximaal 2 jaar, met SMPR als het primaire eindpunt. Beide doseringen ibandronaat gaven een significante daling van het aantal SMPR's per jaar behandeling (1,2 met placebo, 0,97 met 20 mg en 0,98 met 50 mg ibandronaat). Bij nadere analyse van de events bleek het verschil alleen significant voor SMPR waarvoor radiotherapie was geïndiceerd. De mediane tijd tot een event bedroeg respectievelijk 48, 76 en 54 weken (ter vergelijking: 33 versus 50 weken in de studie met intraveneus ibandronaat [1]). De patiënten uit deze studie met placebo (n = 143) of 50 mg ibandronaat (n = 148) werden tezamen geëvalueerd met patiënten uit een tweede – vergelijkbare – studie, waarin eveneens werd gerandomiseerd tussen placebo of 50 mg ibandronaat [3]. Hierin werden 564 patiënten met radiologisch bevestigde skeletmetastasen, een creatinineklaring van > 30 ml/min en een levensverwachting van > 60 weken gerandomiseerd tussen placebo of 50 mg ibandronaat gedurende 96 weken (8 perioden van 12 weken). De medicatie werd 1 uur voor het ontbijt ingenomen met een glas water. Bij aanvang van de studie had de ibandronaatgroep een (overigens niet significant) hoger percentage patiënten met voorgaande chemotherapie, preëxistente fracturen en gemiddelde pijnscore. Ten aanzien van het primaire eindpunt (SMPR) werd een significante afname gezien in de behandelde groep (1,15 versus 0,99 SMPR per jaar behandeling, p = 0,041). Er was geen significant verschil in het aantal nieuwe fracturen of het aantal *skeletal events* waarvoor chirurgie was geïndiceerd. Wel was er een significant verschil in het aantal *skeletal events* waarvoor radiotherapie nodig werd geacht (0,98 versus 0,80 per jaar therapie). In deze studie daalde het aantal patiënten met nieuwe *skeletal events* met ibandronaat van 52,2 naar 45,3 procent (absolute winst: 6,9 procent; NNT: 14,5). De mediane tijd tot een event bedroeg respectievelijk 65 en 90 weken (absolute toename: 25 weken).

De bijwerkingen van behandeling met ibandronaat waren beperkt tot buikpijn (2,1 versus 0,7 procent in de placebogroep), dyspepsie (7,0 versus 4,7 procent), misselijkheid (3,5 versus 1,4 procent), oesofagitis (2,1 versus 0,7 procent) en hypocalciëmie (9,4 versus 5,1 procent).

In een separaat artikel werd beschreven dat de pijnscore bij behandeling met ibandronaat in dezelfde patiëntengroep significant lager was dan in de placebogroep. Tevens was de toename van analgetica-gebruik en de daling in kwaliteit van leven significant minder groot in de behandelde groep [4].

Kosten

De kosten van 1 jaar behandeling met ibandronaat 50 mg oraal per dag bedragen 3.274 euro. De kosten van 1 jaar behandeling met clodronaat 2 x 800 mg bedragen 2.495 euro en met clodronaat 2 x 520 mg 1.812 euro. Een kosteneffectiviteitanalyse is gewenst om de plaats van oraal ibandronaat beter te kunnen definiëren [5]. Er moet bovendien worden opgemerkt dat de patiënt het prijsverschil moet bijpassen in het kader van de huidige vergoedingssystematiek.

Samenvattend

Behandeling met oraal ibandronaat geeft geen significante afname van het aantal fracturen bij patiënten met een naar het skelet gemetastaseerd mammacarcinoom. Wel is er een significante afname van de noodzaak tot radiotherapie. De TTP neemt met 25 weken toe (van 65 naar 90 weken) en het aantal SMPR's per jaar neemt met 16 procent af (HR: 1,15 versus 0,99), met een absolute daling van 6,9

COMMISSIE BOM

De commissie bestaat uit de volgende leden:

- A. van Bochove, internist-oncoloog, Zaans Medisch Centrum, Zaandam (voorzitter NVMO)
- Prof. dr. H.J. Guchelaar, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, LUMC, Leiden
- 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, NKI-AVL 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. Willemsse, internist-oncoloog, UMC Groningen (voorzitter)
- Dr. R. de Wit, internist-oncoloog, Erasmus MC, locatie Daniel, Rotterdam
- Dr. P.O. Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utrecht

procent in events (NNT: 14,5). In vergelijking met placebo heeft 7 procent van de behandelde patiënten baat bij behandeling.

Conclusie

Er zijn geen studies uitgevoerd waarin de intraveneuze en orale toediening van ibandronaat zijn vergeleken. Ook gegevens over een directe vergelijking in effectiviteit met andere bisfosfonaten zijn niet beschikbaar. Op basis van de Cochrane-analyse lijkt er geen meerwaarde te bestaan voor één specifiek oraal bisfosfonaat.

Referenties

1. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. *Ann Oncol* 2003;14:1399-405.
2. Oral ibandronate for the treatment of metastatic bone disease in breast cancer: efficacy and safety results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Tripathy D, Lichinitzer M, Lazarev A, et al. *Ann Oncol* 2004;15:743-50.
3. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III trials. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. *Br J Cancer* 2004;90:1133-7.
4. Oral ibandronate improves pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. Body JJ, Diel IJ, Bell R, et al. *Pain* 2004;111:306-12.
5. Ibandronate: its pharmacology and clinical efficacy in the management of tumor-induced hypercalcemia and metastatic bone disease. Heidenreich A, Ohlmann CH. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004;4:991-1005.
6. Bisphosphonates for breast cancer. Pavlakis N, Stockler M. *The Cochrane Library* issue 1. Oxford, 2006.