

Beoordeling trastuzumab en gemcitabine/cisplatine

In dit nummer van *Medische Oncologie* presenteert de commissie BOM de beoordelingen van trastuzumab bij het mammacarcinoom en gemcitabine/cisplatine versus MVAC bij blaaskanker.

CLINICAL ALERT

In een recent clinical alert attenderen enkele onderzoekers de redactie van *The New England Journal of Medicine* erop dat er een overmatige mortaliteit is opgetreden in twee studies waar een combinatie van CPT11 met 5FU/LV werd onderzocht, hetgeen leidde tot tijdelijke opschorting van beide onderzoeken (1). In onze beoordeling van de studies van Saltz et al en Douillard et al heeft de commissie BOM gesteld dat een kritische toepassing van deze combinatie aangewezen is, dat wil zeggen: beperken tot patiënten met een goede algemene conditie en voldoende levensverwachting (commentaar *Medische Oncologie* 2001, nr. 1, jrg. 4, pag. 30-31). Opvallend in beide studies was reeds de geconstateerde toename van bijwerkingen zoals diarree en dehydratie waarvoor opname nodig was, in combinatie met een paradoxale verbetering in de gerapporteerde kwaliteit van leven. Het is duidelijk dat een kritische houding bij de toepassing van bovenstaande combinatie noodzakelijk is, met een snelle en agressieve behandeling van optredende diarree in combinatie met een goede instructie van patiënt en partner. Alleen patiënten met een goede algemene conditie (WHO performance status 0-1) dienen met deze combinatie te worden behandeld. De auteurs van de brief adviseren het gebruik van continu infusie 5-FU volgens het schema van Douillard als een mogelijk alternatief voor het MAYO regiem (2).

TRASTUZUMAB BIJ MAMMACARCINOOM

Bij het gebruik van trastuzumab bij gemetastaseerd mammacarcinoom dient nog terughoudendheid te worden betracht bij het stellen van indicatie tot behandeling. Hoewel het middel is geregistreerd voor toepassing na eerdere behandeling met anthracyclines en/of taxoiden, lijkt de grootste winst te liggen in een combinatie met paclitaxel bij

sterk HER2-positieve tumoren (3+ score in immunohistochemie of genamplificatie in FISH). Het is aan te raden om trastuzumab uitsluitend te geven indien cardiotoxiciteit na voorafgaande antracycline-behandeling is uitgesloten. Over de waarde van trastuzumab als de enige palliatieve of adjuvante behandeling (monotherapie) is nog onvoldoende onderzoek beschikbaar.

GEMCITABINE/CISPLATINE BIJ BLAASKANKER

In een studie die erop was gericht om een hogere effectiviteit van gem/cis (GC) aan te tonen over het bekende MVAC-schema, bleek de toxiciteit met GC aanzienlijk lager, met slechts een geringe afname van effectiviteit bij patiënten met gemetastaseerde blaaskanker. Deze combinatie lijkt vooral aangewezen bij oudere of minder fitte patiënten met deze aandoening. Dosisescalatie met gebruik van groeifactoren en een korter therapie-interval om een hogere dosisintensiteit van MVAC te bereiken, leidde in een recente EORTC-studie wel tot een iets langer progressievrij interval, maar helaas niet tot een betere overleving van deze patiënten (3).

Namens de leden van de commissie BOM,

A. van Bochove

Dr. F.L.G. Erdkamp

Dr. R. Otter

Dr. C.J. Rodenburg

Dr. J.H. Schornagel

Prof. dr. D.J.Th. Wagener

Prof. dr. J. Wagstaff

Dr. P.H.B. Willemsse, voorzitter

Dr. R. de Wit

Dr. B.A. Zonnenberg, secretaris

TRASTUZUMAB BIJ GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM

HER2 (synoniem voor c-erbB2/neu) is een tyrosinekinasemembraanreceptor, die na fosforylering leidt tot RNA-transcriptie en celgroei. HER2 blijkt een belangrijke rol te spelen in het biologische gedrag van het mammacarcinoom.

Overexpressie van HER2 bij 20-25 procent van de patiënten met een mammacarcinoom heeft geleid tot de ontwikkeling van het monoclonaal antilichaam trastuzumab (Herceptin). Data van Cobleigh et al (1) betreffende enkelvoudige toediening van trastuzumab laten zien dat bij 222 patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom, die al met één of twee chemotherapieschema's waren behandeld, een objec-

tieve respons van 15 procent verkregen werd en bij ongeveer 30 procent van de patiënten stabiele ziekte (na externe review van de gemeten respons). De mediane responsduur bedroeg 9,1 maanden en de mediane overleving 13 maanden.

VERGELIJKEND ONDERZOEK

Recent is een grote, multicenter, gerandomiseerde fase III-studie gepubliceerd, die de basis vormt voor deze beoordeling (4). Het doel van de studie was om de effectiviteit en veiligheid te onderzoeken van trastuzumab gecombineerd met chemotherapie versus chemotherapie alleen bij 469 patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. Chemotherapie bestond uit adriamycine/cyclofosfamide of paclitaxel bij

Literatuur

1. Sargent DJ, Schilsky RL, et al. Recommendation for caution with Irinotecan, 5FU and leucovorin for colorectal cancer. Letter to the editor. *NEJM* 2001, 345, 144-146.
2. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. *Lancet* 2000; 355:1041-7. Erratum *Lancet* 2000, 355, 1372.
3. Sternberg CN, de Mulder PHM, Schornagel JH. Randomized phase III trial of high dose-intensity MVAC chemotherapy and G-CSF versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors. *J Clin Oncol* 2001, 19, 2638-2646.

eerder met anthracycline behandelde patiënten. 25 procent van de tumoren was 2+ in een immunohistochemische HER2-test. Er waren geen significante verschillen tussen de beide groepen en de helft van de patiënten was oestrogeen-receptornegatief. Een aantal resultaten van de studie is weer gegeven in de tabel. Er is sprake van een significant verschil in mediane responsduur (3 maanden), tijd tot progressie (2,6 maanden) en mediane overleving (4,8 maanden) in het voordeel van de gecombineerde behandeling met trastuzumab (zie tabel). Hoewel er in de studieopzet geen sprake was van een *cross-over design*, is 65 procent van de chemotherapie-groep nadien alsnog met trastuzumab behandeld.

TOXICITEIT

De bijwerkingen van trastuzumab (koorts, koude rillingen, hoofdpijn, huiduitslag) zijn vrij mild en worden vooral gezien na de eerste infusie, terwijl maar zelden anafylactische reacties optreden. Ernstiger zijn de cardiale complicaties (cardiomyopathie), die met name worden gezien in combinatie of na behandeling met anthracyclines. Bij deze laatste subgroep trad met trastuzumab bij 16 versus 3 procent van de patiënten zonder trastuzumab NYHA-klasse 3-4 hartfalen op, dat slechts ten dele medicamenteus te verbeteren was en bij-

vend bleek bij 6 procent van de aldus behandelde patiënten.

Bij de antracyclinegroep betrof dit 39 versus 11 patiënten, en in de paclitaxelgroep slechts 12 versus 1 patiënt. 44 van de 63 patiënten met NYHA-klasse 3-4 hartfalen werd medicamenteus behandeld. Er trad verbetering van de cardiale functie op bij 33 patiënten, stabilisatie bij 5, toename bij 4 en overlijden van 1 patiënt in elke behandelarm. Er was een toename van infecties (47 versus 29 procent), deels door gebruik van implanteerbare centrale catheters (14 maal). De behandeling bij 25 patiënten, namelijk 19 na AC en 6 na paclitaxel (10 procent van het totale aantal) moest worden gestaakt wegens overmatige toxiciteit van trastuzumab.

Twee recente artikelen laten zien dat er geen cardiotoxiciteit werd gevonden bij patiënten die voordien cumulatief minder dan 240 mg/m² doxorubicine hadden ontvangen met een LVEF > 50 procent bij aanvang van de behandeling met trastuzumab (5, 6).

Trastuzumab voldoet aan de meeste Paskwil-criteria, behoudens het vereiste verschil van 20 procent in éénjaarsoverleving en de blijvende cardiotoxiciteit bij 6 procent van alle patiënten bij combinatie met anthracyclines. De resultaten van trastuzumab met anthracyclines betreffen de eerste behandeling bij gemetastaseerde ziekte, terwijl de paclitaxel-

Paskwil-criteria	Uitkomst (verschil) Slamon 2001 (4)	Goed
Palliatief		
- Respons	50 vs 32% = 18%	≥ 20%
- Responsduur	9,1 vs 6,1 mnd = 3 mnd	≥ 6 wk
- TTP	7,4 vs 4,6 mnd = 2,6 mnd	≥ 6 wk
Overleving*		
- Mediaan	25,1 versus 20,3 mnd = 4,8 mnd	≥ 6 wk
- Na 1 jaar	33 versus 22% = 11%	≥ 20%
Specifieke bijwerkingen	Het overgrote deel van de totale sterfte in de studie (95%) werd veroorzaakt door de maligne aandoening zelf. Hartfalen trad op tijdens AC + of - trastuzumab bij 27 versus 8% (verschil 19%), en met paclitaxel (P) + of - trastuzumab bij 13 versus 1% (verschil 12%). Bij 25 patiënten (10%, 19 na AC en 6 na P) moest de behandeling met trastuzumab worden gestaakt wegens overmatige (cardio)toxiciteit. 6% van de patiënten had blijvende cardiale functiestoornissen. Er was een verschil van 18% (47 vs 29%) in infecties. > 75% infecties waren luchtweginfecties. Er waren ook 14 intraveneuze catheterinfecties waarvoor opname, maar het optreden van bewezen sepsis was gelijk verdeeld over beide groepen.	< 5% < 25% < 10%
Kwaliteit van leven	Algemene bijwerkingen (+ of - trastuzumab)	
- PS-respons (WHO/Karnofsky)	Rillerigheid 38 vs 8%	≥ 20%
- Stabiele PS, TTP-PS	Koorts 53 vs 29%	≥ 6 wk
	Huiduitslag 31 vs 17%	
	Hoesten 43 vs 26%	
	Dyspnoe 36 vs 25%	
	Er zijn geen nadere gegevens betreffende kwaliteit van leven gepubliceerd.	
Impact van behandeling		
Palliatief		
- Klinisch		≤ 5 dagen
- Poliklinisch	Wekelijks poliklinisch, intraveneus met een aanbevolen observatieduur van twee uur na beëindigen van de infusie met trastuzumab.	≤ 3 dagen
Level of evidence		
Peer reviewed publicaties	Eén gerandomiseerd onderzoek. Slamon 2001 (4).	Eén of meer fase III-studie(s) of meta-analyse
Kosten	f 1645,- per ampul à 150 mg. Dosis 2 mg/kg, dus omstreeks f 1645,- per toediening, de eerste dosis is de dubbele hoeveelheid.	

Trastuzumab gecombineerd met chemotherapie versus chemotherapie alleen bij het gemetastaseerd mammacarcinoom

groep eerder was behandeld met anthracyclines of met hoge doses chemotherapie met perifere stamcelreïfusie (PSCT). Alle patiënten werden behandeld tot het moment van progressie, gemiddeld gedurende 36 weken, hetgeen ongebruikelijk is bij een cytostatische behandeling. Een deel van de patiënten had nog geen palliatieve hormonale behandeling ontvangen. Het is in het algemeen niet te verwachten dat een middel bij toepassing als tweede- of derdelijnsbehandeling eenzelfde effectiviteit zal laten zien. Het betrof patiënten met zowel een 2+ als 3+ HER2-score bij immuunhistochemisch onderzoek van het tumorweefsel, en 65 procent van de controlegroep kreeg bij progressie alsnog trastuzumab.

Door de toegenomen cardiotoxiciteit in combinatie met anthracyclines en de onbekende pathofysiologie, lijkt het niet raadzaam om trastuzumab toe te passen in deze combinatie. Er zijn nog te weinig gegevens beschikbaar over combinatie met andere cytostatica dan paclitaxel. Een meerwaarde van trastuzumab als monotherapie aangaande tijd tot progressie en overleving kan niet uit de beschikbare gegevens worden aangegeven, omdat hierover nog slechts fase II-data beschikbaar zijn.

CONCLUSIE EN OVERWEGINGEN

Samenvattend kan worden gesteld dat trastuzumab toegepast in combinatie met paclitaxel meerwaarde heeft bij patiënten met een aangetoonde HER2-receptor in de primaire tumor (immuunhistochemische uitslag 3+). Over de optimale methode voor het vaststellen van Her2 positiviteit (door middel van IHC of FISH) bestaat nog geen eenstemmigheid. Er bestaat een discrepantie met de registratietekst, waarin het gebruik van trastuzumab wordt aanbevolen na het toepassen van anthracyclines of een taxoid – dus niet specifiek in combinatie met één van beide. Er bestaan ook andere opties voor de tweedelijnsbehandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoom, zodat de plaats van trastuzumab nog niet precies kan worden aangegeven. Geconcludeerd kan worden dat trastuzumab in combinatie met paclitaxel meerwaarde heeft boven behandeling met paclitaxel alleen bij de behandeling van HER-2 (3+) positieve patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom. Het advies is om voorlopig terughoudendheid in acht te nemen bij de toepassing van trastuzumab als monotherapie of in combinatie met andere cytostatica dan paclitaxel. De kosten van trastuzumab-behandeling bedragen bij een gemiddelde therapieduur van 18 weken en f 1645,- per kuur f 31.255,- (18 x f 1645,- + eerste kuur dubbele dosis).

Literatuur

1. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999, 17, 2639-2644.
2. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity. *J Clin Oncol* 1998, 16, 2659-2671.
3. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185 HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996, 14, 737-744.
4. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *New Engl J Med* 2001, 344, 783-792.
5. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001, 19, 2722-2730.
6. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of activity by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 2001, 19, 2587-2595.

CISPLATINE/GEMCITABINE BIJ GEMETASTASEERD BLAASCARCINOOM

MVAC wordt min of meer beschouwd als het standaard chemotherapieschema voor het gemetastaseerd blaascarcinoom. Hoewel met MVAC zowel een hoge repons (gemiddeld 50 procent) als verbetering van de overleving (mediane overleving 12 maanden) worden bereikt, leidt dit schema tot significante morbiditeit. De gemiddelde patiënt die zich presenteert met gemetastaseerde ziekte is rond de 70 jaar, en mede vanwege roken als gecombineerde risicofactor hebben veel patiënten obstructieve longziekte en/of cardiovasculaire aandoeningen. MVAC geeft aanzienlijke myelosuppressie, hetgeen bij 25 procent van de patiënten tijdens de behandeling tot neutropene koorts leidt, bij 50 procent van de patiënten graad 2 tot 3 mucositis en bij 3 procent zelfs tot chemotherapiegerelateerde mortaliteit. Gemcitabine blijkt bij patiënten die eerder gefaald hadden op MVAC alsnog effectief. Dit is opmerkelijk, daar patiënten die falen op MVAC tot dusver refractair waren voor andere cytostatica. Het responspercentage van 27 procent na gemcitabine is onafhankelijk van het feit of de patiënten eerder behandeld zijn of niet. Combinatie van gemcitabine en cisplatine (GC) is in drie fase II-studies onderzocht. De twee

grootste studies, waarvan er één is uitgevoerd in de Verenigde Staten en één in Canada, zijn onlangs gepubliceerd. De responspercentages waren respectievelijk 41 en 57 procent en de mediane overleving respectievelijk 14,3 en 13,2 maanden (1, 2).

FASE III-STUDIE

Van 1996 tot 1998 is een grote multinationale fase III-studie uitgevoerd waarin CG werd vergeleken met MVAC (5). De studie was opgezet om een verbetering van 4 maanden te detecteren in de mediane overleving in de CG-arm en hier toe waren 400 patiënten nodig. In totaal zijn 405 patiënten in de studie geïnccludeerd. Na een mediane follow-up van 19 maanden werd geconcludeerd dat er geen verschil was in de mediane overleving (CG 13,9 maanden en MVAC 14,8 maanden; Hazard Ratio 1,04; 95 procent CI: 0,82 tot 1,32; $p = 0,75$). Ook de tijd tot progressie (7,4 maanden in beide armen) en de overall respons (49 versus 46 procent) waren vergelijkbaar. In vergelijking tot MVAC ontwikkelden in de CG-arm minder patiënten graad 3 tot 4 neutropenie (respectievelijk in 71 en 82 procent in de CG- en de MVAC-arm), neutropene koorts (respectievelijk in 2 en 14 procent) en graad 3 tot 4 mucositis (respectievelijk in 1 en 22 procent). De mortaliteit ten gevolge van toxiciteit was 1 procent na CG

en 3 procent na MVAC. Vanwege de hogere incidentie van neutropene koorts en mucositis waren er in de MVAC-arm meer ziekenhuisopnames noodzakelijk (49 opnames met een totale duur van 272 dagen) dan in de CG-arm (9 opnames met een totale duur van 33 dagen). Wat betreft de kwaliteit van leven was de vermoeidheidsindex in het voordeel van CG. Hoewel de onderzoekers geen formele kosteneffectiviteitanalyse uitgevoerd hebben, overtroffen de kosten voor extra ziekenhuisopnames, G-CSF, antibiotica, antivirale en antifungale middelen in de MVAC-arm de kosten voor gemcitabine in de CG-arm (6). Ondanks het feit dat de studie geen verschil heeft kunnen aantonen in overleving, hetgeen het primaire eindpunt was, was de gunstige risicoratio de reden om deze resultaten te bezien in het licht van een secundaire doelstelling; namelijk het aantonen van therapeutische niet-inferioriteit. Dit is gerechtvaardigd door de lagere toxiciteit van GC met minder ziekenhuisopnames en gebruik van medische middelen. Hoewel de bovengrens van het betrouwbaarheidsinterval van de voor prognostische factoren gecorrigeerde Hazard Ratio voor overleving de 1,2 niet overschrijdt (1,22), is niet-inferioriteit aannemelijk (4). CG kan derhalve worden beschouwd als een goed alternatief voor MVAC voor patiënten met gemetastaseerde blaaskanker, met een vergelijkbare therapeutische winst en minder bijwerkingen. Wel moet worden opgemerkt dat een deel van de toxiciteit in de MVAC-arm mogelijk had kunnen worden beperkt door G-CSF profylaxe. G-CSF, ter beperking van de duur van de neutropenie conform het onderzoeksprotocol, werd slechts beperkt toegepast. Anderzijds is er, conform de Nederlandse richtlijn met betrekking tot de toepassing van hematopoietische groeifactoren, geen indicatie voor primair gebruik van G-CSF als ondersteuning van chemotherapie in de palliatieve setting.

CONCLUSIE EN OVERWEGINGEN

GC doet niet onder voor MVAC in effectiviteit (respons, PFS en overleving), maar is beduidend minder toxisch. Met name het verschil in neutropene sepsis en ernstige (graad 3 tot 4) mucositis zijn van gewicht. Naar Paskwil-criteria gemeten zijn de gevonden verschillen in ernstige toxiciteit en acute opnames echter niet voldoende: 9 opnames (1 procent) voor neutropene koorts na GC versus 49 (7 procent) na MVAC; een verschil van 6 procent. De verschillen in neutropene sepsis (1 versus 12 procent) en mucositis (1 versus 22 procent) zijn zeker klinisch relevant. Vanwege de geringere toxiciteit van de chemotherapie komt behandeling met chemotherapie bij de oudere blaaskankerpatiënt, voor wie het MVAC-schema doorgaans te toxisch is, binnen bereik.

Paskwil-criteria	Goed	Uitkomst (verschil) Von der Maase 2000 (5)
Palliatief		
- Responskans	20%	3% (49 vs 46%)
- Responsduur	> 6 wk	9,6 versus 11,0 mnd (ns)
- TTP	> 6 wk	7,4 mnd in beide armen
Overleving		
- Mediaan	> 6 wk	1 mnd korter (13,8 vs 14,8 mnd, ns)
- Na 1 jaar	> 20%	5% lager (58 vs 63%, ns)
Specifieke bijwerkingen		
- Mortaliteit		(GC versus MVAC)
- Acuut, ernstig (opname)	< 25%	Verskil in mortaliteit 2% (1 vs 3%)
- Chronisch (beperkend)	< 10%	Verskil in opnames 6% (1 vs 7%)
		Graad 3-4 leukopenie 11% lager (71 vs 82%)
		Opnames voor neutropene koorts 20% lager (5 vs 25%)
		Opnameduur gemiddeld 3,5 vs 5,5 dagen per opname
		Neutropene koorts: 12% lager (2 vs 14%)
		Infecties: 12,5% lager (2,5 vs 15%)
		Verskil in optreden van sepsis 11% (1 vs 12%)
		Graad 3-4 mucositis: 21% lager (1 vs 22%)
		Gebruik van groeifactoren: 15% minder (6 vs 21%)
Impact van behandeling	≤ 5 dagen ≤ 3 dagen	Twee dagen opname: beide armen Tweemaal poliklinisch (dag 8 en 15): beide armen
Kwaliteit van leven		
- PS-tespons (WHO/Karnofsky)	> 20% verbetering	Toename gewicht > 5% in 9% (3 vs 12%, p < 0.02)
- Stabiele PS, TTP-PS	> 6 wk	Afname gewicht > 5% in 8% (8 vs 16%, p < 0.02)
		Toename KPS > 10%, verschil 6% (37 vs 31%, ns)
		Afname moeheid > 10%, verschil 5% (33 vs 28%, ns)
		Toename moeheid > 10%, verschil 5% (44 vs 49 %, ns)
Level of evidence	Eén of meerdere fase III-studies of meta-analyse	Eén fase III-studie
Kosten		
Medicijn per behandeling standaard patiënt (1,73m ²)		Kosten gemcitabine f 12.600,- (3 inj. per 4 w x 6), d.w.z. f 2100,- per kuur (medicatiekosten per gemiddelde patiënt).

Cisplatine/gemcitabine versus MVAC bij het gemetastaseerd blaascarcinoom

Geconcludeerd kan worden dat gemcitabine in combinatie met cisplatine kan worden beschouwd als een alternatief voor MVAC bij de behandeling van het gemetastaseerde blaascarcinoom. Vanwege de geringere toxiciteit heeft gemcitabine-cisplatine de voorkeur, vooral bij de oudere en minder vitale patiënt.

Literatuur

1. Kaufman D, Raghaven D, Carducci M et al. Phase II trial of cisplatin plus gemcitabine in patients with metastatic urothelial cell cancer. *J Clin Oncol*, 2000, 18, 1821-1827
2. Moore MJ, Winquist EW, Murray N et al. Gemcitabine plus cisplatin: an active regimen in advanced urothelial cell cancer. *J Clin Oncol*, 1999, 17, 2876-2881.
3. Von der Maase H, Andersen L, Crino L et al. Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium. *Ann Oncol*, 1999, 10, 1461-1465.
4. Cohen MH, Rothmann M. Gemcitabine and cisplatin for advanced, metastatic bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2001, 18, 1229. In response: Von der Maase H, Hayden AM, *ibid* p 1230.
5. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*, 2000, 17, 3068-3077.
6. Von der Maase H, Hansen SW, Liepa A, et al. Health care resource use for patients with advanced bladder treated with gemcitabine plus cisplatin (GC) versus MVAC in a phase III trial. *Ann Oncol*, 2000, 11, 74 (abstr 3270).