

Commissie BOM bepaalt plaats van pazopanib bij RCC en cetuximab bij CRC

De commissie BOM boog zich recentelijk over de klinische plaats van pazopanib bij lokaal gevorderd of gemetastaseerd (vergevoerd) niercelcarcinoom. Verder stelde de commissie naar aanleiding van onlangs gepubliceerde studieresultaten de plaats vast van cetuximab voor de eerstelijns behandeling van gemetastaseerd en/of irresectabel colorectaalcarcinoom zonder KRAS-genmutatie (KRAS^{wt}).

Commissie BOM

De leden van de NVMO-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 worden in het NVMO-tijdschrift *Medische Oncologie* gepubliceerd en geregeld als voorpublicatie op de NVMO-website (www.nvmo.org) geplaatst. Alle gepubliceerde adviezen zijn via het online archief op de NVMO-website in pdf-formaat te raadplegen en downloaden.

Pazopanib bij lokaal gevorderd of gemetastaseerd (vergevoerd) niercelcarcinoom

De systemische behandelmogelijkheden van het heldercellig niercelcarcinoom (RCC) zijn de afgelopen jaren sterk toegenomen. Er zijn inmiddels twee anti-angiogene tyrosinekinaseremmers (sunitinib en sorafenib) en twee mTOR-remmers (everolimus en temsirolimus) voor de behandeling van gemetastaseerde ziekte geregistreerd. De verwachting is dat het arsenaal geneesmiddelen voor deze indicatie de komende jaren verder zal uitbreiden met steeds specifiekere werkende middelen die op allerlei verschillende signaleringsroutes in de tumorcellen en de omgevingscellen van de tumor aangrijpen. Voor de eerstelijns behandeling van gevorderd en gemetastaseerd heldercellig RCC zijn naast interleukine-2 bij de jonge patiëntengroep met beperkte ziekte (eigenlijk alleen

toegepast in het buitenland) en een kleine kans op curatie op dit moment sunitinib of interferon-alfa in combinatie met bevacizumab geregistreerd. Deze beide behandelingen hebben geleid tot een duidelijke progressievrije overlevingswinst, terwijl van sunitinib is aangetoond dat ook de totale overleving verbetert. De behandeling in de tweede lijn met sorafenib of de mTOR-remmer everolimus geeft een significante verlenging van de progressievrije overleving.

Studieresultaten pazopanib

In een gerandomiseerde fase-III-studie, waarvan onlangs de resultaten zijn gepubliceerd, is pazopanib in meerdere internationale centra bestudeerd bij patiënten met een gevorderd

Leden commissie BOM

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.

De commissie wordt ambtelijk ondersteund door projectmedewerker T. (Thijs) van Vegchel van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), locatie Amsterdam

Correspondentie secretariaat commissie BOM: j.kerst@nki.nl.

Palliatief		
- respons > 20%	30% (95% CI: 25,1-35,6)	+
- tijd tot progressie > 6 weken	9,2 vs 4,2 mnd (HR: 0,46; 95% CI: 0,34-0,62)	+
- overleving > 6 weken	nog niet bekend	?
- overleving op 1 jaar	niet vermeld	
Bijwerkingen		
- lethaal < 5%	-	+
- acuut, ernstig > 25%	-	+
- chronisch beperkend	niet bekend	?
Kwaliteit van leven		
- QoL-analyse	niet verschillend	+
- impact klinisch > 5 dagen	-	+
Level of evidence	1 fase-III-studie	+

Tabel 1. Paskwil-criteria afgezet tegenover studieresultaten pazopanib bij RCC [1].

of gemetastaseerd RCC [1]. Pazopanib is een orale anti-angiogene tyrosinekinaseremmer. Het remt specifiek de *vascular endothelial growth factor receptors 1-3*, de *platelet derived growth factor receptor* en *c-KIT* – alle belangrijke signalerings-eiwitten en betrokken bij angiogenese. In een fase-II-onderzoek werd een responspercentage van 35 procent behaald bij een gemiddelde responsduur van ruim 16 maanden [2].

In de nu besproken studie werden patiënten geïncludeerd met (voornamelijk) heldercellig RCC die eerdere cytokinebehandeling hadden ondergaan (interferon-alfa of interleukine-2) en progressie toonden. In latere instantie werden ook patiënten geïncludeerd die geen eerdere behandeling hadden ondergaan, mits ze in landen woonden waar geen sunitinib of sorafenib beschikbaar was. De studie is placebogecontroleerd en dubbelblind uitgevoerd. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd voor pazopanib 800 mg eenmaal daags of placebo. Het primaire eindpunt was progressievrije overleving en als secundaire eindpunten werden totale overleving, responspercentage alsmede kwaliteit van leven meegenomen. De groepen waren goed gematched voor onder meer leeftijd, histologie, mediane tijd sinds primaire diagnose, aantal en plaats van metastasen, eerdere cytokinebehandeling, performancestatus en MSKCC-risicoclassificatie (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Van de 435 geïncludeerde patiënten waren 233 niet eerder systemisch behandeld en 202 hadden eerder cytokinebehandeling ondergaan. Er werden 290 patiënten met pazopanib behandeld en 145 met placebo. Analyse van het primaire eindpunt toonde dat 78 procent van de patiënten progressie hadden tijdens pazopanibbehandeling en 90 procent van de patiënten tijdens placebo. De mediane progressievrije overleving in de pazopanibarm was significant langer dan in de placebo-arm (mediane PFS: 9,2 versus 4,2 maanden; HR:

0,46; 95% CI: 0,34-0,62; $p < 0,0001$). In de 233 niet eerder behandelde patiënten verbeterde pazopanib de progressievrije overleving van 2,8 naar 11,8 maanden (HR: 0,4; 95% CI: 0,27-0,6; $p < 0,0001$). In de 202 voorbehandelde patiënten verbeterde pazopanib de progressievrije overleving van 4,2 naar 7,4 maanden (HR: 0,54; 95% CI: 0,35-0,84; $p < 0,001$). Pazopanib verbeterde de progressievrije overleving onafhankelijk van MSKCC-risicoclassificatie, leeftijd, performance-status of geslacht.

Het responspercentage in de pazopanibarm was 30 procent in de gehele studiegroep (95% CI: 25,1-35,6), met een gemiddelde responsduur van 58,7 weken. Het responspercentage verschilde niet tussen de voorbehandelde en niet-voorbehandelde groep. De interimanalyse van de overleving is gebaseerd op 176 overleden patiënten (61 procent van de van tevoren gedefinieerde finale analyse) waarbij (vooralsnog) geen significant verschil werd gezien.

De belangrijkste bijwerkingen van pazopanib waren diarree (52 procent), hypertensie (40 procent), ontkleurde haren (38 procent), misselijkheid (26 procent), verminderde eetlust (22 procent) en overgeven (21 procent). Verreweg de meeste toxiciteit betrof graad 1 of 2. De meest voorkomende toxiciteit graad 3 en 4 waren hypertensie (4 procent) en diarree (4 procent). De toxiciteit was in de voorbehandelde groep iets hoger dan in de niet-behandelde groep (19 versus 12 procent). Opvallend waren arteriële trombose (3 procent) en myocardinfarct (2 procent) in de pazopanibgroep, terwijl dit niet voorkwam in de controlegroep. In het algemeen niet ernstige bloedingen werden in de pazopanibgroep bij 13 procent van de patiënten gezien, terwijl dit bij de placebogroep bij 5 procent voorkwam. Er werd geen significant verschil in kwaliteit van leven gevonden tussen de pazopanibgroep en placebogroep.

Bespreking

De resultaten van deze gerandomiseerde fase-III-studie tonen aan dat pazopanib actief is in de behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd RCC, zowel na eerdere cytokinebehandeling als bij patiënten die niet eerder systemisch zijn behandeld. Wanneer de studiegegevens op de Nederlandse situatie worden toegespitst, dan biedt pazopanib een alternatief voor sunitinib in de eerstelijns behandeling, dan wel na eerdere cytokinebehandeling. Aangezien behandeling met sunitinib een significant overlevingsvoordeel biedt en de gegevens van pazopanib ten aanzien van overleving nog onvoldoende matuur zijn, er ruime ervaring met sunitinib bestaat en resultaten van een direct vergelijkende studie tussen sunitinib en pazopanib (NCT00720941) vooralsnog ontbreken, blijft sunitinib op dit moment het middel van eerste keuze in de dagelijkse praktijk. Indien sunitinib niet wordt verdragen, kan pazopanib als alternatief worden overwogen. Over de effectiviteit van pazopanib na eerdere behandeling met een tyrosinekinaseremmer kan geen uitspraak worden gedaan.

Conclusie

Pazopanib is een effectieve anti-angiogene tyrosinekinaseremmer in de behandeling van het gevorderd heldercellig

niercelcarcinoom, zowel als eerstelijns behandeling als na eerdere cytokinebehandeling. Echter: sunitinib blijft vooralsnog voor de praktijk het middel van eerste keus.

Status

Pazopanib werd beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor Zorgverzekeringen. Op grond van een gelijksoortig indicatiegebied, gelijke toedieningsweg en de afwezigheid van klinisch relevante verschillen in eigenschappen kan pazopanib als onderling vervangbaar worden beschouwd met sunitinib. De kosten van het middel bedragen 3.419,68 euro per 60 tabletten van 400 mg.

Referenties pazopanib

1. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061-8.
2. Hutson TE, Davis ID, Machiels JH, et al. Biomarker analysis and final efficacy and safety results of a phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib, a multi-kinase angiogenesis inhibitor. *J Clin Oncol* 2008;26:261s(abstr 5046).

Cetuximab voor eerstelijns behandeling gemetastaseerd en/of irresectabel colorectaalcarcinoom zonder KRAS-genmutatie (KRAS^{wt})

De eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd en/of irresectabel colorectaalcarcinoom (vergevoerd CRC) bestaat op dit moment in Nederland uit fluoropyrimidinebevattende chemotherapie in combinatie met oxaliplatine al of niet in combinatie met de angiogeneseremmer bevacizumab [1, 2].

Remmers van de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) hebben aangetoonde activiteit bij de behandeling van CRC met een KRAS^{wt} (bij ongeveer 40 tot 50 procent van de patiënten) [3]. Tot nu toe is de indicatie voor de behandeling met anti-EGFR-antilichamen bij deze patiënten beperkt gebleven tot derdelijns monotherapie bij chemotherapiereistente tumoren waarbij sprake is van zowel EGFR-expressie als KRAS^{wt}. Onlangs zijn de resultaten gepubliceerd van twee gerandomiseerde fase-III-studies waarin de toevoeging van cetuximab aan eerstelijns chemotherapie werd bestudeerd bij het vergevoerde CRC: de CRYSTAL- en de COIN-studie.

Resultaten CRYSTAL-studie

De CRYSTAL-studie betreft een gerandomiseerd fase-III-onderzoek (multicenter) waarin 1.198 patiënten met gemetastaseerd en/of irresectabel CRC werden behandeld met een fluoropyrimidinebevattend schema met irinotecan (FOLFIRI)

versus FOLFIRI plus cetuximab [4]. De belangrijkste inclusiecriteria waren een vergevoerd CRC, EGFR-expressie in de primaire tumor en een ECOG-performancestatus 0-2 (Eastern Cooperative Oncology Group). Belangrijkste exclusiecriteria waren eerdere behandeling met anti-EGFR, irinotecan en chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte en adjuvante therapie binnen 6 maanden voor start van de behandeling.

De behandeling bestond uit tweewekelijkse toediening van irinotecan 180 mg/m², gevolgd door leucovorine en fluorouracil in een bolus van 400 mg/m², gevolgd door een continu infuus in 46 uur met 2.400 mg/m² (FOLFIRI). In de experimentele arm werd cetuximab aan FOLFIRI toegevoegd en volgens de standaarddosering van 400 mg/m² oplaaddosis, gevolgd door wekelijks 250 mg/m² toegediend. Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving en de secundaire eindpunten waren totale overleving, respons en veiligheid. Retrospectief werd onderscheid gemaakt tussen KRAS^{wt} en KRAS^{mt}, waarbij uiteindelijk van 89 procent van de patiënten de KRAS-genmutatiestatus bekend is geworden. Er bleek bij 666 patiënten (62,7 procent) sprake te zijn van KRAS^{wt} [5]. Van deze patiënten werden er 316 (47,4 procent) behandeld met FOLFIRI in combinatie met cetuximab en 350 met FOLFIRI alleen. Van tevoren gedefinieerde analyses