

## Pemetrexed (in combinatie met cisplatine) als eerstelijnsbehandeling voor NSCLC

De commissie BOM besprak recentelijk ‘pemetrexed als eerstelijnsbehandeling van het niet-kleincellig bronchuscarcinoom’. De beoordeling stoelt vrijwel geheel op de gerandomiseerde fase-III-studie waarbij de combinatie cisplatine-pemetrexed (cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> d1 en pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> d1, q 3 weken) werd vergeleken met cisplatine-gemcitabine (cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> d1 en gemcitabine 1.250 mg/m<sup>2</sup> d1 en 8, q 3 weken); de geaccepteerde Europese standaard voor deze indicatie [1].

In dit onderzoek werden 1.725 patiënten gerandomiseerd met stadium IIIB/IV (UICC 6) die nog geen behandeling met chemotherapie hadden ondergaan. De studie had een zogenaamd *non-inferiority design* en was gepowered om aan te tonen dat de combinatie cisplatine-pemetrexed niet tot slechtere klinische uitkomstmaten zou leiden in vergelijking met de combinatie cisplatine-gemcitabine. De uitkomst van de studie was dat, gegeven de *non-inferiority*-grenzen, de combinatie cisplatine-pemetrexed tot eenzelfde mediane

progressievrije en *overall survival* leidt (mediane progressievrije overleving: 4,8 versus 5,1 maanden; mediane overleving: 10,3 versus 10,3 maanden; zie tabel 1). De behandeling met pemetrexed-cisplatine was geassocieerd met significant minder hematologische toxiciteit CTC-graad 3 of 4. Ten aanzien van niet-hematologische toxiciteit (CTC-graad 3 en 4) was er minder alopecia maar meer misselijkheid (zie tabel 1).

Het bijzondere van dit fase-III-onderzoek is dat er voorafgaand aan de start van het onderzoek een subgroepanalyse was gepland waarbij de klinische activiteit van beide combinaties werd geanalyseerd naar histologie (plaveiselcel- versus niet-plaveiselcelcarcinoom). De hypothese van de onderzoekers was op basis van eerder retrospectief onderzoek dat pemetrexed vooral werkzaam zou zijn bij patiënten met een lage TS-expressie (dat wil zeggen: bij niet-plaveiselcelcarcinomen). Voor de hele groep niet-plaveiselcelcarcinoom was de mediane overleving 11,8 versus 10,4 maanden voor de arm met pemetrexed-cisplatine versus de arm met gemcitabine-cisplatine (HR: 0,81; 95% CI: 0,70-0,94;  $p < 0,005$ ). Omgekeerd was de overleving voor patiënten met een plaveiselcelcarcinoom beter in de arm met gemcitabine-cisplatine: 10,8 versus 9,4 maanden (HR: 1,23; 95% CI: 1,00-1,51;  $p = 0,05$ ). Opvallend was overigens dat in dit onderzoek geen verschil werd gevonden in progressievrije overleving. De behandeling die werd gegeven na progressie was in beide behandelarmen niet significant verschillend.

In de arm met pemetrexed-cisplatine trad significant minder vaak toxiciteit CTC-graad 3-4 op. Dit betrof echter vooral hematologische laboratoriumafwijkingen, zoals neutropenie zonder koorts. Klinisch relevante toxiciteit kwam in beide behandelarmen weinig voor.

### Bespreking

De besproken studie laat zien dat de combinatie pemetrexed-cisplatine in vergelijking met de geaccepteerde Europese standaardbehandeling gemcitabine-cisplatine leidt tot een gelijkwaardige (mediane) overleving bij patiënten met een gemetastaseerd niet-kleincellig bronchuscarcinoom.

In de geplande subgroepanalyse werd met pemetrexed-cisplatine een significant betere overleving gezien voor de patiënten met een niet-plaveiselcelcarcinoom (11,8 versus 10,4 maanden; HR 0,81). Dit verschil is volgens de Paskwil-criteria echter onvoldoende om tot een positieve aanbeveling te komen. Dit geldt ook voor het absolute verschil in mediane overleving ten voordele van gemcitabine-cisplatine bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom (10,8 versus 9,4 maanden; HR 1,23).

Vergelijkbare resultaten werden in een Noorse studie gevonden, waarbij pemetrexed en gemcitabine met carboplatine in plaats van cisplatine werd gecombineerd [2]. Om deze resultaten in perspectief te plaatsen, dient te worden opgemerkt dat carboplatine bij het niet-plaveiselcellongcarcinoom minder effectief is dan cisplatine, zo blijkt uit een recente

meta-analyse [3]. Ook de (conceptversie) van de gereviseerde landelijke CBO-richtlijn *Diagnostiek en behandeling van het niet-kleincellig longcarcinoom* beveelt het gebruik van cisplatine aan voor behandeling van patiënten met niet-plaveiselcelcarcinoom van de long.

In studies waarbij twee middelen een min of meer vergelijkbare effectiviteit hebben laten zien, is het belangrijk tevens de toxiciteit en de kosten van beide behandelingen in het eindadvies te laten meewegen. In de besproken studie blijkt de toxiciteit voor beide behandelingen acceptabel, en niet relevant verschillend tussen beide behandelarmen. De kosten van pemetrexed (alleen het geneesmiddel) bedragen voor 5 kuren 14.000 euro, af te zetten tegen de kosten van gemcitabine (circa 400 euro voor 5 kuren).

### Conclusie

Bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom van zowel het plaveiselcel- als het niet-plaveiselceltype in een gevorderd stadium is de combinatie pemetrexed-cisplatine als eerste lijnsbehandeling even effectief als de combinatie gemcitabine-cisplatine. Gezien het vergelijkbare toxiciteitsprofiel en de hogere kosten is de commissie van mening dat standaard toepassen van cisplatine-pemetrexed niet is geïndiceerd.

### Status

Pemetrexed bij de indicatie eerstelijnsbehandeling van niet als plaveiselcelcarcinoom te karakteriseren NSCLC werd positief beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor Zorgverzekeringen, en is inmiddels opgenomen op de lijst met dure geneesmiddelen.

### Referenties pemetrexed

1. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3543-51.
2. Grønberg BH, Bremnes RM, Flotten O, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3217-24.
3. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(11):847-57.

**Scagliotti et al, 2008 [1]**

fase-III-studie, N = 1.725

Titel: cisplatine + pemetrexed versus cisplatine + gemcitabine

Inclusie: chemotherapie-naïef niet-kleincellig bronchuscarcinoom stadium IIIB/IV

Design: non-inferiority

		cis +pem vs cis + gem		PASKWIL
<b>Palliatief</b>				
- responskans	> 20%	30,6-28,2%	ns	
- responsduur	> 6 wkn	4,5-5,1 mnd		
- mediane PFS	> 6 wkn	4,8-5,1 mnd	ns	
- HR PFS		1,04 (95% CI: 0,44-1,15)	ns	
- mediane overleving		10,3-10,3 mnd	ns	
- overleving na 1 jaar	> 20%	43,5-41,9%	ns	
- HR overleving		0,94 (95% CI: 0,84-1,05)	ns	
<b>Toxiciteit</b>				
- mortaliteit	< 5%	1% vs 0,7%	ns	
- ernstige bijwerkingen	< 25%	febriële neutropenie: 1-4% alopecia: 12-21% misselijkheid: 7-4%	p = 0,002 p < 0,001 p = 0,004	-
<b>Late bijwerkingen</b>	< 10%			
<b>Impact van behandeling</b>				
- palliatief	< 5 dagen			
- poliklinisch	< 3 dagen			
<b>Kwaliteit van leven</b>		niet gemeten		
<b>Level of evidence</b>				
1 of meer fase-III-studies				+
<b>Kosten</b>		pemetrexed (5 cycli): 14.000 euro		

**Geplande subgroepanalyse (superiority)**

<b>Adenocarcinoom (N = 847)</b>				
- mediane overleving		12,6-10,9 mnd	p = 0,03	
- HR overleving		0,84 (95% CI: 0,71-0,99)		
<b>Grootcellig carcinoom (N = 153)</b>				
- mediane overleving		10,4-6,7 mnd	p = 0,03	
- HR overleving		0,67 (95% CI: 0,48-0,96)		
<b>Non-squamous (N = 1.000)</b>				
- mediane overleving		11,8-10,4 mnd	p = 0,005	-
- HR overleving		0,81 (95% CI: 0,70-0,94)		
<b>Squamous (N = 244)</b>				
- mediane overleving		9,4-10,8 mnd	0,005	
- HR overleving		1,23 (95% CI: 1,00-1,51)	0,05	

**Tabel 1.** Resultaten van studie Scagliotti et al [1] afgezet tegenover de Paskwil-criteria.