

# Drie nieuwe beoordelingen commissie BOM

De commissie BOM heeft onlangs de plaats bepaald van adjuvante therapie met gemcitabine bij curatief geopereerd pancreascarcinoom, bevacizumab voor de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom en cisplatine in combinatie met topotecan bij gerecidiveerd of gemetastaseerd cervixcarcinoom.

## Adjuvante therapie met gemcitabine bij curatief geopereerd pancreascarcinoom

De prognose van het curatief geopereerd pancreascarcinoom is, zoals bekend, zeer matig en de waarde van adjuvante behandeling (respectievelijk chemoradiatie en chemotherapie) is controversieel.

Recentelijk werden door Oettle et al in de *The Journal of the American Medical Association* de onderzoeksgegevens van de CONCO-001-studie gepubliceerd [1]. Het betrof een *multi-center* gerandomiseerde fase-III-studie bij patiënten die een *curative-intent*-operatie ondergingen in verband met pancreascarcinoom. In de periode van juli 1998 tot en met december 2004 werden 368 patiënten geïncludeerd (R0-R1-resectie), die werden gerandomiseerd tussen observatie versus adjuvante chemotherapie met gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup>; 6 cycli van 3 weken op/1 week af). Er werd gestratificeerd voor R0 versus R1, T1-2 versus T3-4 en N- versus N+. Het primaire einddoel was ziektevrije overleving en de secundaire eindpunten waren totale overleving, toxiciteit en kwaliteit van leven.

### Resultaten studie

De meeste patiënten ondergingen een R0-resectie (80-85 procent), hadden een T3-tumor (80-85 procent) en N1-ziekte (70 procent). Het mediane aantal cycli chemotherapie bedroeg 6 (range 0-6). Graad 3-4 toxiciteit werd nauwelijks gezien, terwijl de kwaliteit van leven niet verschilde tussen de studiegroepen. De mediane follow-up bedroeg 53 maanden.

De mediane ziektevrije overleving was in de gemcitabinegroep (13,4 maanden; 95 procent CI 11,4-15,3) significant beter dan in de observatiegroep (6,9 maanden; 95 procent CI 6,1-7,8;  $p < 0,001$ , *log rank*). Voor alle subgroepen werd een significant verschil in progressievrije overleving waargenomen. Een significant overlevingsverschil werd echter niet gezien (22,1 maanden versus 20,2 maanden). De *estimated survival* na respectievelijk 3 en 5 jaar was evenmin significant (na 3 jaar 34 procent versus 20,5 procent en na 5 jaar 22,5 procent versus 11,5 procent).

### Overwegingen

Deze goed onderbouwde studie bereikte het primair gestelde einddoel: in casu een significant verbeterde ziektevrije overleving (verschil > 6 maanden). Het secundaire eindpunt (significante winst in totale overleving) werd bij de *intention to treat*-analyse niet behaald. Volgens de Paskwil-criteria zijn de gepubliceerde gegevens onvoldoende om toepassing van gemcitabine in de adjuvant-setting te rechtvaardigen. Immers: het doel van behandeling is een winst van minimaal 5 procent in overleving en niet alleen toename van de progressievrije overleving. Nu is de duur van de behandeling even lang als de winst in ziektevrije overleving, terwijl de totale overleving niet significant wordt beïnvloed.

### Commissie BOM

De commissie BOM (beoordeling oncologische middelen) komt meerdere malen per jaar bijeen en beoordeelt dan nieuwe geneesmiddelen of indicaties. De resultaten van die beoordelingen worden steeds als voorpublicatie op de NVMO-website ([www.nvmo.org](http://www.nvmo.org)) geplaatst en tevens in het tijdschrift *Medische Oncologie* gepubliceerd. Alle reeds gepubliceerde beoordelingen zijn in pdf-formaat online te raadplegen en te downloaden via het online archief op de NVMO-website.

De commissie BOM bestaat uit de volgende leden:

- Prof. dr. H.J. (Henk-Jan) Guchelaar, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, LUMC, Leiden
- Dr. ir. J.J.M. (Koos) van der Hoeven, internist-oncoloog, Medisch Centrum Alkmaar (voorzitter NVMO)
- Dr. J.M. (Martijn) Kerst, internist-hematoloog/oncoloog, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam
- Dr. R. (Renée) Otter, internist-oncoloog, directeur, Integraal Kankercentrum Noord-Nederland, Groningen
- Dr. J.F.M. (Hans) Puijijt, internist-hematoloog/oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch
- Dr. W.M. (Wim) Smit, internist-hematoloog/oncoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Dr. J.M.L. (Jacqueline) Stouthard, internist-oncoloog, Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, Rotterdam
- H. (Harm) van Tinteren, statisticus, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam
- Prof. dr. V.C.G. (Vivianne) Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht (secretaris commissie BOM)
- Prof. dr. P.H.B. (Pax) Willemse, internist-oncoloog, UMC Groningen (voorzitter commissie BOM)
- Dr. R. (Ronald) de Wit, internist-oncoloog, Erasmus MC, locatie Daniel, Rotterdam (bestuurslid NVMO)
- Dr. P.O. (Els) Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utecht

Oettle et al, JAMA 2007 [1]	gemcitabine (186 patiënten)	controle (182 patiënten)	P-waarde
<b>Effectiviteit</b>			
- progressievrije overleving (mnd)	13,4 (95% CI 11,4-15,3)	6,9 (95% CI 6,1-7,8)	< 0,001
- overleving (mnd)	22,1	20,2	
- overleving na 3 jaar (%)	34	20,5	n.s.
- overleving na 5 jaar (%)	22,5	11,5	
<b>Qualified analysis*</b>			
	<b>127 vs 164 patiënten*</b>		
- overleving R0 (mnd)	24,4 vs 21,7		
- overleving stadium T3-4 (mnd)	22,5 vs 19,9		
- overleving N0 (mnd)	34,0 vs 27,6		
<b>Specifieke bijwerkingen graad 3 of 4</b>			
	vrijwel geen		
- neutropenie graad 3/4	2,4	0,1	
- trombocytopenie graad 3/4	0,5	0	
- infectie (elke)	3,9	1,7	
- misselijk (elke)	21,2	2,8	
- diarree (elke)	9,0	5,1	
- SAE (N)	26	15	
- therapiegerelateerde SAE's (N)	5	2 fataal (1 GE bloeding, 1 perforatie)	
<b>Kwaliteit van leven</b>			
- respons in PS	niet verschillend (Spitzer-scores)		
- stabiele PS, TTP-PS	duur stabiele PS: niet vermeld		
<b>Impact van behandeling</b>			
- palliatief	poliklinisch 3x per maand		
<b>Level of evidence</b>			
	1 fase-III-studie		

\* Qualified analysis: patiënten die minstens één cyclus gemcitabine kregen of een complete controlecyclus ondergingen.

De studieresultaten voldoen wel aan de criteria voor *palliatieve* behandeling, met een verbetering van 6,5 maanden in de progressievrije overleving, tegenover slechts 1,9 maanden verbetering in de totale overleving.

### Conclusie

De studieresultaten zijn onvoldoende om toepassing van gemcitabine in de adjuvant-setting bij het pancreascarcinoom te rechtvaardigen.

### Referentie pancreascarcinoom

1. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. *JAMA* 2007;297:267-7.

## Bevacizumab voor de behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 13.000 vrouwen mammacarcinoom vastgesteld. Bij ongeveer een derde is de aandoening bij de diagnose al gemetastaseerd of zal de ziekte zich na de primaire behandeling tot dit stadium ontwikkelen. De mediane overleving bedraagt 2 tot 3 jaar vanaf het moment van vaststellen van metastasen op afstand. Na 5 jaar is omstreeks 20 procent van de patiënten nog in leven. In combinatie met capecitabine is bevacizumab aanvankelijk onderzocht bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom, die al eerder met één of twee lijnen chemotherapie waren behandeld [1]. Hoewel combinatietherapie werkzamer was dan capecitabine alleen (responspercentage: 20 procent versus 9 procent), resulteerde dit niet in een significante verlenging van de progressievrije (4,9 maanden versus 4,2 maanden) of algehele overleving (15,1 maanden versus 14,5 maanden).

De resultaten van bevacizumab bij andere solide tumoren leidde tot de verwachting dat het effect van bevacizumab in de eerstelijns beter zou