

Nieuwe behandelopties beoordeeld van mesotheliom, milde anemie, glioblastoma multiforme en gemetastaseerd mammacarcinoom

De commissie BOM heeft zich recentelijk gebogen over de toepassing van pemetrexed in combinatie met cisplatine bij mesotheliom, epoëtine bij milde anemie door chemotherapie, temozolomide in combinatie met radiotherapie bij glioblastoma multiforme en van liposomaal doxorubicine bij gemetastaseerd mammacarcinoom.

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. Willemse, internist-oncoloog, UMC Groningen (voorzitter)
- Dr. R. de Wit, internist-oncoloog, Erasmus MC, locatie Daniel, Rotterdam
- Dr. P.O. Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utecht

Pemetrexed in combinatie met cisplatine bij mesotheliom

Het mesotheliom is een moeilijk te behandelen tumor. Chirurgie is bij deze aandoening zelden mogelijk. Als resectie lukt, dan is de 5-jaarsoverleving minder dan 15 procent. Radiotherapie wordt beperkt door de negatieve invloed op de longfunctie. Chemotherapie bleek tot voor kort ook weinig succesvol te zijn. In 2003 werd door Vogelzang et al [1] de eerste vergelijkende fase III-studie gepubliceerd. In deze studie werden in 2 jaar tijd 456 patiënten gerandomiseerd voor behandeling met pemetrexed in combinatie met cisplatine of voor cisplatinemonotherapie. De *intent-to-treat*-analyse betrof overigens alleen de 448 patiënten die evalueerbaar waren. Het betrof een *single-blinded* studie. Na inclusie van de eerste 43 patiënten waren er 7 procent toxische doden in de experimentele arm, waarna vervolgens alle patiënten standaard folinezuur en vitamine-B12-suppletie kregen. De patiëntkenmerken waren goed verdeeld over beide armen. Overeenkomstig met de praktijk betrof de patiëntengroep voornamelijk mannen, met een gemiddelde leeftijd van 60 jaar, een Karnofsky-*performance score* van ten minste 70 procent, en met name stadium III/IV.

Bij eenderde van de patiënten was de histologie niet door een onafhankelijk panel beoordeeld. De FDA heeft overigens voor de overige patiënten (tweederde deel), bij wie de PA wèl centraal bevestigd was, aangetoond dat de resultaten niet anders waren dan voor de totale patiëntengroep.

Overleving was het primaire eindpunt. De mediane overleving was 12,1 maanden voor de pemetrexed-cisplatinegroep versus 9,3 maanden voor de cisplatinegroep ($p = 0,02$). Tijd tot progressie bedroeg 5,7 versus 3,9 maanden ($p = 0,001$). De tumorrespons was 41,3 versus 16,7 procent. Bij centrale review door de FDA bleek echter dat de helft van alle respons niet kon worden bevestigd. Dit was reden om deze percentages in het FDA-rapport niet te vermelden. Verdere (niet vooraf geplande) subgroepanalyse liet zien dat patiënten die vitaminesuppletie hadden gekregen een iets betere overleving hadden. Hierbij dient echter te worden opgemerkt dat ook de cisplatinemonotherapiegroep het beter deed. In elk geval heeft vitaminesuppletie geen negatieve invloed op de overleving gehad.

PASKWIL-criteria	Pemetrexed-cisplatine vs. cisplatinemonotherapie ITT-analyse (N = 448) (Vogelzang et al [1])	
Respons \geq 20%	41,3% vs. 16,7% (p < 0,001)	(+)
TTP \geq 6 weken	5,7 mnd vs. 3,9 mnd (p = 0,001)	+
MST \geq 6 weken	12,1 mnd vs. 9,3 mnd (p = 0,02)	+
1-jaaroverleving \geq 20%	50,3% vs. 38% (p = 0,012)	+/-
Toxische mortaliteit < 5%	Vóór vitaminesuppletie: 7%. Ná suppletie: 0%	+
Acute opname < 25%	Waarschijnlijk < 25% (niet expliciet genoemd)	+
Chronische invalidering < 10%	Waarschijnlijk < 25% (niet expliciet genoemd)	+
OOL	Verbeterde longfunctie	+
Impact van behandeling	Opname in beide armen voor cisplatine	--
Level of evidence	Eén fase III-studie	A2, niveau 3
Kosten	3.500 euro per kuur (gemiddeld 4 kuren)	-

Met vitaminesuppletie trad er minder ernstige toxiciteit op. De kans op febrile neutropenie bedroeg 9,4 procent zonder suppletie en < 1 procent mét suppletie (p = 0,009). Ook de kans op misselijkheid en braken was evident verminderd met suppletie (31 versus 11 procent, p = 0,012). Een deel van dit verschil kan theoretisch overigens ook worden verklaard door betere patiëntselectie. Andere relevante bijwerkingen waren stomatitis en diarree (5 procent). Slechts 1 procent van de patiënten kreeg een *rash*, mede dankzij profylaxe met dexamethason.

BESPREKING

Het is een goed opgezette studie, ondanks de genoemde kritiekpunten. Combinatietherapie met pemetrexed en cisplatine geeft een klinisch relevante toename in overleving in vergelijking met cisplatinemonotherapie. Overigens is de waarde van cisplatine alleen nooit bewezen ten opzichte van alleen ondersteunende zorg. Wel is uit eerder fase II-onderzoek gebleken dat ongeveer 10 procent van de patiënten een respons op cisplatine laat zien.

Op 15 augustus 2005 is de combinatietherapie met pemetrexed en cisplatine door de EMEA geregistreerd voor behandeling van patiënten met een irresectabel maligne pleuraal mesotheliom. Een goede patiëntselectie is van belang. Combinatietherapie met pemetrexed en cisplatine dient alleen te worden overwogen bij patiënten met een Karnofsky-*performance score* (PS) van ten minste 70 procent (WHO PS 0-1) voor maximaal 4 tot 6 kuren, afhankelijk van toxiciteit en klachten. De EMEA-tekst luidt als volgt (www.emea.eu.int): 'De aanbevolen pemetrexeddosering is 500 mg/m² iv in 10 minuten, na 30 minuten gevolgd door cisplatine 75 mg/m² in 2 uur op dag 1, elke 3 weken'.

REGIME VAN VOORAFGAANDE MEDICATIE

Om de incidentie en ernst van huidreacties te verminderen, dient een corticosteroïd te worden gegeven op

de dag vóór, op de dag van en op de dag na toediening van pemetrexed. Het corticosteroïd dient equivalent te zijn aan 4 mg dexamethason tweemaal daags oraal toegediend. Om de toxiciteit te verminderen, moeten patiënten die worden behandeld met pemetrexed tevens vitaminesupplementen krijgen. Patiënten moeten dagelijks oraal foliumzuur of een multivitaminepreparaat met foliumzuur (350 tot 1000 µg) innemen. Gedurende de 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis pemetrexed moeten ten minste 5 doses foliumzuur worden ingenomen, en de inname ervan moet gedurende de gehele behandelingsperiode en gedurende 21 dagen na de laatste dosis pemetrexed worden voortgezet. Patiënten moeten tevens een intramusculaire injectie vitamine B12 (1000 µg) toegediend krijgen in de week voorafgaand aan de eerste dosis pemetrexed en daarna eenmaal per drie cycli. Daaropvolgende vitamine-B12-injecties kunnen op dezelfde dag als pemetrexed worden toegediend.

CONCLUSIE

Combinatietherapie met pemetrexed en cisplatine als eerstelijnsbehandeling van patiënten met een pleuraal mesotheliom geeft een klinisch relevante toename in overleving in vergelijking met cisplatinemonotherapie en heeft dus meerwaarde boven behandeling met cisplatine alleen.

Literatuur

1. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.
2. Hazarika M, White RM Jr, Booth BP, et al. Pemetrexed in malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2005;11:982-92.
3. Alimta, European Public Assessment Report, EMEA, www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/alimta/alimtaM.htm