

# Docetaxel en irinotecan aan PASKWIL-module onderworpen

In deze nieuwe vaste rubriek van het tijdschrift *Medische Oncologie* zullen recente beoordelingen door de NVMO-commissie BOM volgens de PASKWIL-module van (nieuwe) oncologische medicijnen worden vermeld. Deze editie komen de indicaties voor docetaxel en irinotecan aan de orde.

Een van de vaste commissies die is ingesteld binnen de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie is de commissie Beoordeling Oncologische Middelen (BOM). Deze commissie, onder voorzitterschap van dr. P.H.B. Willemse, beoordeelt op grond van een door de vereniging vastgestelde beoordelingsmatrix (PASKWIL) nieuwe oncologische medicatie om binnen de beroepsgroep tot een zo objectief mogelijke afweging te komen van het gebruik van de nieuwe en vaak kostbare oncologische medicatie. Een en ander gebeurt conform het besluit van de huishoudelijke vergadering van de NVMO d.d. 7 oktober 1999 en aangepast naar aanleiding van de speciale ledenvergadering d.d. 7 april 2000.

## BEOORDELING

Bij besluit van de commissie BOM d.d. 12 januari 2000 zijn recentelijk de indicaties beoordeeld voor docetaxel en irinotecan.

### DOCETAXEL ALS TWEEDELIJNS THERAPIE VOOR PATIËNTEN MET GEMETASTASEERD MAMMACARCINOOM DIE NIET REAGEREN OP, OF NIET IN AANMERKING KOMEN VOOR STANDAARD ANTHRACYCLINE BEHANDELING

Docetaxel is een taxaan-verbinding die enkelvoudig wordt toegediend in een dosis van 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. iedere drie weken. De behandeling vindt poliklinisch plaats. Uit meer dan tien fase-II-onderzoeken is gebleken dat de responskans zowel na eerdere anthracycline behandeling alsook bij anthracycline resistente ziekte meer dan 30% bedraagt. Ook bij viscerale metastasen, in het bijzonder levermetastasen, heeft docetaxel werkzaamheid. Ten tijde van uitvoering van de besproken fase-III-onderzoeken bestond er geen bewezen effectief schema voor patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom in de tweede lijn. De beide comparator schema's mitomycine-C/vinblastine en methotrexaat/fluorouracil zijn zeer beperkt werkzaam. De belangrijkste van

## Wat doet de commissie BOM eigenlijk?

Een van de drijfveren tot de oprichting van de NVMO is geweest de problematiek rond de financiering van nieuwe middelen in de oncologie, waarvan de taxoïden het meest sprekende voorbeeld zijn. Registratie van een nieuw middel wil nog niet zeggen dat het ook is geïndiceerd; de voorbeelden hiervoor zijn legio. Anderzijds zal de activiteit van een nieuw middel snel genoeg duidelijk zijn om door de behandelaars te worden geaccepteerd als nieuwe modaliteit. De minister heeft hiervoor gelukkig ook ruimte geschapen door te stellen dat '...of een behandeling in een ziekenhuis onder de aanspraken in het kader van de ziekenfondsverzekering valt, is afhankelijk van de vraag of er sprake is van een behandeling volgens een in de kring der beroepsgenoten en wetenschappers algemeen aanvaarde standaard. Voor het tot gelding brengen van de aanspraak is vervolgens van belang, of de verzeerde voor het desbetreffende geneesmiddel geïndiceerd is en of er in zijn situatie sprake is van de meest doeltreffende en doelmatige behandeling...'

Inmiddels hebben wij geleerd dat acceptatie van een bepaalde standaard door de betrokken medici zeker steun kan verlenen aan het kunnen en mogen voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. Hierover is inmiddels jurisprudentie ontstaan als leidraad bij het toepassen van de huidige regelgeving. Om de hierdoor geboden beleidsruimte optimaal te benutten, is het zaak om ervoor te zorgen dat nieuwe middelen en indicaties door onze beroepsgroep systematisch op hun waarde worden getoetst. Hiertoe heeft het NVMO-bestuur de commissie Beoordeling Oncologische Middelen ('Cie BOM') in het leven geroepen. Om nieuwe middelen op een uniforme wijze te kunnen toetsen, is door de commissie de beoordelingsmodule PASKWIL opgesteld en met onze leden besproken op de bijeenkomst van april jongstleden in Ede. Tevens werd afgesproken om de kale medicijnkosten van elke behandeling te berekenen. De systematiek is nu als volgt: eenmaal in de twee maanden zal de commissie bijeenkomen om een aantal middelen volgens deze methodiek te beoordelen. Het schriftelijk verslag van deze beoordeling zal worden gepubliceerd in ons orgaan *Medische Oncologie* onder de rubriek BOM.

Op 6 oktober aanstaande zullen wij met beleidsmakers over de praktische gevolgen van een dergelijke opzet kunnen discussiëren in een landelijke bijeenkomst in Zeist, 'Van registratie tot recept', onder auspiciën van de NVMO en het VIKC. Wij hopen dat dit initiatief voldoende steun zal vinden bij de opstellers van het huidige budgettaire beleid, om ruimte te scheppen voor de toepassing van middelen die naar het oordeel van onze beroepsgenoten voldoende waardevol zijn om aan het therapeutische arsenaal te worden toegevoegd.

## BOM

de twee fase-III-onderzoeken<sup>1</sup> omvatte 392 patiënten van wie ruim de helft progressie had tijdens anthracycline therapie of binnen twaalf maanden na adjuvante anthracycline bevattende chemotherapie. Ook was bij de helft van de patiënten sprake van levermetastasering. Er werden 203 patiënten behandeld met docetaxel en 189 met de mitomycine-C/vinblastine combinatie. Ten opzichte van de mitomycine-C/vinblastine combinatie is er sprake van een statistisch significant voordeel ten gunste van docetaxel van de mediane Time To Progression (TTP) van acht weken en een betere overleving van 11,6 weken. Dit alles bij een relatief lage responskans van 30%. Het andere fase-III-onderzoek<sup>2</sup> vergeleek de effectiviteit bij 283 patiënten, allen anthracycline resistent/refractair, met methotrexaat/fluorouracil. Ook dit onderzoek bevestigde de grotere effectiviteit van docetaxel (42 versus 21%) en een 3,3 maanden langere TTP. Als gevolg van de in het onderzoek opgenomen crossover optie bij falen is het effect op de overleving niet te beoordelen. Ook in deze studie is de frequentie van ernstige niet-hematologische toxiciteit leidend tot het staken van de behandeling met docetaxel beperkt, evenals de sterfttekans door toxiciteit van de behandeling. Gezien de toxiciteit en de afhankelijkheid van een redelijke leverfunctie zal een goede patiëntselectie noodzakelijk zijn.

NB. De kosten van één kuur docetaxel met een dosis van 100 mg/m<sup>2</sup> bij een patiënt van 1,6 m<sup>2</sup> bedragen f 3435,-.

*Conclusie: de commissie BOM is van mening dat docetaxel voldoet aan de Paskwil-criteria en daarom kan worden toegepast bij de bovenstaande indicaties.*

1. Nabholz et al JCO vol 17, 1999, 1413-1424

2. Sjöström et al Europ J of Cancer vol 35, 1999, 1194-1201

#### IRINOTECAN ALS TWEDELIJNS THERAPIE VOOR PATIËNTEN MET VOORTGESCHREDEN COLORECTAAL CARCINOOM

Irinotecan is een nieuwe topoisomerase-I-remmer die onderzocht is bij patiënten met voortgeschreden colorectaal carcinoom in de tweede lijn na progressie onder een fluorouracil bevattende combinatie. De basis van de beoordeling bestaat uit twee gerandomiseerde onderzoeken. Het eerste onderzoek<sup>3</sup> beschrijft een gerandomiseerd onderzoek waarbij in de tweede lijn bij het voortgeschreden colorectaal carcinoom vergeleken wordt met Best Supportive Care. Een tweede onderzoek<sup>4</sup> vergelijkt in de tweede lijn met enkele vormen van continu fluorouracil. Beide onderzoeken voldoen aan de eisen van voldoende bewijskracht. In beide studies is een gunstig effect op de kans op overleving

Paskwil-criteria	Goed	Onvoldoende	Taxotere vs MitC/Vlb mammacarcinoom tweede lijn (verschil)	Taxotere vs MTX/5FU mammacarcinoom tweede lijn (verschil)	Irinotecan colorectaal carcinoom tweede lijn vs BSC	Irinotecan colorectaal carcinoom tweede lijn vs 5FU (contr.)
<b>Palliatief</b>						
- Responskans	≥ 20%	< 20%	20%	21%	-	-
- Responsduur	≥ 6 w	< 6 w	8 w	niet vermeld	9 w	-
- TTP	≥ 6 w	< 6 w	niet vermeld	13 w	-	11 w
<b>Overleving</b>						
- Mediaan	≥ 6 w	< 6 w	11,6 w	n.v.t. i.v.m. crossover	11 w	-
- Na 1 jaar	≥ 20%	< 20%	15%		23%	13%
<b>Adjuvant</b>						
- Mediane overleving	< duur behandeling	≥ duur behandeling	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
- Overleving na 5 jaar	≥ 5%	< 5%	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
<b>Specifieke bijwerkingen</b>						
- lethaal	< 5%	≥ 5%	0,4%	0,5%	1,1%	0%
- acuut, ernstig (opname)	< 25%	≥ 25%	9%	2%	9%	2%
- chronisch (beperkend)	< 10%	≥ 10%	8%	-	-	-
<b>Kwaliteit van leven</b>						
- Performance Status Respons WHO/Karnofski	> 20% verbetering	≤ 20% verbetering	geen verschil	niet vermeld	+24%	
- Stabiele PS, TTP-PS	> 6 w	≤ 6 w	geen verschil	niet vermeld	-	
<b>Impact van behandeling</b>						
- Palliatief klinisch	≤ 5 d	> 5 d	-	-	-	-
- poliklinisch	≤ 3 d	> 3 d 1 x 3 w	poliklinisch 1 x 3 w	poliklinisch 1 x 3 w	poliklinisch 1 x 3 w	poliklinisch
<b>Level of evidence</b>	Een of meerdere studies of meta-analyse	Uitsluitend fase-II-studies	Fase-III ref 1	Fase-III ref 2	Fase-III ref 3	Fase-III ref 4
<b>Kosten</b>			f 3435,-		f 2700,-	
- medicijn per behandeling standaard patiënt						

gevonden. Omdat de responskans nog steeds beperkt is, blijft ook de mediane winst in overleving beperkt. Hierbij moet nog worden aangetekend dat een deel van de patiënten in de controlearm na bewezen progressie alsnog in een aantal gevallen irinotecan toegediend kregen.

In beide studies werd veel toxiciteit gemeld. Met name de diarree is een groot probleem die het gevolg is van de afbraak tot actieve stof van de door de lever uitgescheiden geglycuronideerde metaboliet. Weliswaar bleven opnames en ernstige toxiciteit binnen de grenzen van de beoordelingsmatrix. Gelukkig is nu bekend geworden dat met adequate supportive care (loperamide) deze toxiciteit verder kan worden teruggedrongen. Ook is er ondanks de maag/darmtoxiciteit geen nadelig verschil in de kwaliteit van leven. De prijs van een behandeling met irinotecan is hoog, maar de kosten voor een gewonnen levensjaar onderscheiden zich niet van andere gebruikelijke complexe behandelingen.

NB. De kosten van één kuur irinotecan met 350 mg/m<sup>2</sup> bij een patiënt van 1,7 m<sup>2</sup> bedragen f 2700,-.

*Conclusie: de commissie BOM is van mening dat irinotecan voldoet aan de Paskwil-criteria en daarom kan worden toegepast bij de bovenstaande indicaties.*

3. Cunningham et al, The Lancet vol 352, 1998, 1413-1418

4. Rougier et al, The Lancet vol 352, 1998, 1407-1412

DR. B.A. ZONNENBERG, DR. P.H.B. WILLEMSE

OP- OF AANMERKINGEN OVER DEZE RUBRIEK KUNT U RICHTEN AAN DE SECRETARIS VAN DE COMMISSIE, DR. B.A. ZONNENBERG, UMCU, SECTIE ONCOLOGIE DIGD, HUISPOST E02.222, HEIDELBERGLAAN 100, 3584 CX UTRECHT, E-MAIL: BZONNENB@DIGD.AZU.NL