

Twee nieuwe beoordelingen commissie BOM

Naar aanleiding van de FinHer-studie heeft de commissie BOM onlangs de rol bepaald van een korte toedieningsduur van trastuzumab in de adjuvante situatie bij HER2/neu-geamplificeerde mammatumoren. Daarnaast hebben de commissieleden zich, in samenwerking met longarts prof. dr. E.F. Smit van de NVALT-werkgroep Longoncologie, gebogen over de plaats van erlotinib en pemetrexed in de tweede- en/of derdelijn bij het niet-kleincellig longcarcinoom.

Rol van trastuzumab in de adjuvante situatie bij HER2/neu-geamplificeerde mammatumoren

Volgens de Nederlandse consensus komen in Nederland alle vrouwen met een HER2/neu-positief mammacarcinoom en een indicatie voor adjuvante chemotherapie (zowel N0 als N+) in aanmerking voor adjuvante behandeling met trastuzumab. Combinaties van trastuzumab met docetaxel, vinorelbine, cisplatine, carboplatine, of paclitaxel laten de tot nog toe hoogste responspercentages zien en men veronderstelt een synergis-

tisch effect van dergelijke combinaties met trastuzumab. Discussie bestaat over het begintijdstip in relatie tot de voorafgaande chemotherapie en locoregionale radiotherapie, alsmede de duur van de behandeling, in verband met de toegenomen kans op cardiotoxiciteit.

In februari 2006 is een artikel in *The New England Journal of Medicine* verschenen van een Finse onderzoeksgroep waarin de uitkomsten werden gepresenteerd van een nieuwe adjuvante studie: de FinHER-studie [1]. De aandacht in deze studie is vooral uitgegaan naar een korte toedieningsduur van 9 weken trastuzumab, tegenover de huidige duur van 1 jaar.

Het primaire doel van deze studie, met de daarop gebaseerde power-berekening, was de vergelijking van docetaxel versus vinorelbine, gevolgd door – slechts driemaal laag gedoseerde – FEC-combinatietherapie (600/60/600). Een aantal van 1.010 vrouwen met een klierpositief mammacarcinoom of een hoogrisico kliernegatief mammacarcinoom konden worden ingesloten. Een deel hiervan met HER2/neu-positief mammacarcinoom (232 = 23 procent) werd vervolgens gerandomiseerd tussen wel of geen behandeling met trastuzumab. Daarbij werd trastuzumab tezamen met docetaxel of vinorelbine gegeven wegens het synergistisch effect, maar wel voorafgaand aan de behandeling met FEC. Trastuzumab werd gedurende slechts 9 weken gegeven, met als doel de cardiotoxiciteit te beperken, met behoud van effectiviteit. Na een mediane follow-up van 36 maanden gaf docetaxel een langere periode van ziektevrije overleving ten opzichte van vinorelbine (91,3 versus 86,4 procent, HR: 0,58), echter ten koste van meer toxiciteit, ook na tussentijdse aanpassing van de initiële dosering van 100 naar 80 mg/m² docetaxel bij 60 procent van de patiënten. Dit betrof met name stomatitis (66 versus 50 procent), nagel- en huidproblemen (60 versus 18 procent), sensorische neuropathie (50 versus 36 procent) en oedeem (62 versus 37 procent) na docetaxel versus vinorelbine. In de subgroep die trastuzumab kreeg werd niet werd significant vaker een verminderde LVEF of hartfalen gevonden. Een verschil in totale overleving werd niet waargenomen bij een relatief korte follow-up-duur van 36 maanden.

De ziektevrije overleving van de groep vrouwen (n = 115) met een HER2/neu-positief mammacarcinoom die trastuzumab kreeg was beter dan de controlegroep (n = 116), namelijk: 89 versus 78 procent (HR: 0,42), waarbij geen verschil werd gezien tussen docetaxel en vinorelbine.

Bespreking

In het schema zoals gegeven in deze studie werd geen cardiotoxiciteit gezien van trastuzumab. Het is onbekend of dit komt door het geven van de trastuzumab voorafgaand aan de antracyclines en/of de beduidend lagere dosering van de epirubicine. In het onderzochte schema lijkt de toegevoegde waarde van de kortdurende behandeling (9 weken) wat betreft effectiviteit vergelijkbaar met die van langduriger schema's, hoewel de studie beperkt van omvang is. Opmerkelijk is de geringe aandacht die dit schema in de medische literatuur heeft gekregen, zeker in het

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
- M.J. Kerst, internist-oncoloog, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam
- Dr. R. Otter, internist-oncoloog, directeur Integraal Kankercentrum Noord-Nederland, Groningen
- Dr. J.F.M. Pruijt, internist-oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch
- Dr. W.M. Smit, internist-oncoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Dr. J.M.L. Stouthard, internist-oncoloog, Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, Rotterdam
- H. van Tinteren, statisticus, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam
- Prof. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht (secretaris)
- Prof. 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 Utrecht

licht van de beperkte cardiotoxiciteit en de korte behandelduur, die geheel tijdens de chemotherapieperiode valt.

Het primaire eindpunt en de vraagstelling was echter gericht op het verschil in chemotherapie (docetaxel versus vinorelbine) in de gehele groep van 1.010 patiënten. De periode van ziektevrije overleving was significant langer na docetaxel, ondanks het feit dat het merendeel (circa 60 procent) van de patiënten vanaf het begin slechts 80 in plaats van 100 mg/m² docetaxel heeft gekregen. Het geringe aantal patiënten in de HER2/neu-positieve subgroep vormt een beperking, maar dit aantal bleek toch voldoende om een significant verschil aan te tonen. De conclusies betreffende de waarde van trastuzumab zijn daarmee gebaseerd op beperkte data. Als secundair eindpunt moeten deze gegevens vooral worden gezien als hypothesegenererend.

Het is de vraag of, gezien de halfwaardetijd van trastuzumab van 20 weken (!), ook deze omgekeerde volgorde niet tot cardiale risico's leidt. De cumulatieve dosering epirubicine in de 3 kuren FEC bedroeg namelijk slechts 3 x 60 mg/m², hetgeen de geringe cardiotoxiciteit deels kan verklaren. Desondanks blijft het effect van trastuzumab in deze studie opmerkelijk. Op dit moment is het echter nog te vroeg om dit regime te implementeren. Daarvoor is eerst prospectief vergelijkend onderzoek noodzakelijk.

Conclusie

Het te vroeg om op basis van deze studie de duur van trastuzumab adjuvant terug te brengen naar 9 weken. Wel lijkt het zinvol om het effect van een dergelijk schema te vergelijken met de veel langer durende standaardbehandeling van 1 jaar trastuzumab, zoals die nu gebruikelijk is.

Referentie trastuzumab

1. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. *New Engl J Med* 2006;354:809-20.

Erlotinib en pemetrexed in de tweede- en/of derdelijn bij het niet-kleincellig longcarcinoom

Longcarcinoom is met jaarlijks 9.000 nieuwe gevallen de derde meest voorkomende tumor in Nederland. Jaarlijks sterven er ook 9.000 mensen aan deze ziekte. Daarmee is dit de tumorsoort met de hoogste sterfte. Het merendeel (80 procent) is niet-kleincellig longcarcinoom, waarbij bij de meeste de ziekte pas wordt vastgesteld in een gevorderd stadium. Sinds de meta-analyse in 1995 is eerstelijns platinumbevattende chemotherapie geaccepteerd als de standaard, waarbij cisplatinum wat overlevingswinst betreft iets effectiever is gebleken dan carboplatine, en waarbij volgens huidig inzicht in de eerstelijns platinum dient te worden gecombineerd met een derde-generatie cytostaticum (gemcitabine, taxaan of vinorelbine).

Voor de tweedelijns heeft de commissie BOM eerder positief geadviseerd over het gebruik van docetaxel op basis van 2 gerandomiseerde studies, waarbij in één studie docetaxel werd afgezet tegen *best supportive care* met een mediane overlevingswinst voor docetaxel van 2 maanden. Eerdere resultaten met gefitinib in combinatie met chemotherapie waren teleurstellend negatief.

Thans zijn er echter 2 nieuwe middelen voor gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom geregistreerd. Reden voor de commissie BOM om daarover – wederom in overleg met de NVALT – een advies te formuleren.

Het ene middel betreft erlotinib; een tyrosinekinaseremmer gericht tegen de epidermale groeifactorreceptor (EGFR). Het andere middel betreft pemetrexed; na intracellulaire activatie een remmer van thymidylaatsynthase en glycamide-ribonucleotide-formyltransferase. In 2005 zijn de resultaten gepubliceerd van de Canadese BR.21 fase III-studie bij 731 patiënten, ingesloten in de periode 2001 tot 2003 [1]. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen erlotinib 150 mg per os per dag en placebo. Het primaire eindpunt betrof totale overleving, met als hypothese dat er een 33 procent toename in mediane overleving ten opzichte van 4 maanden met placebo diende te worden bereikt voor superioriteit (*power*: 90 procent; tweezijdige alfa: 5 procent). Patiëntkenmerken waren goed gebalanceerd, de mediane leeftijd bedroeg 61 jaar, de helft van de patiënten had 1 lijn chemotherapie en de andere helft 2 lijnen chemotherapie gehad. Bij de helft van de patiënten was er sprake van een adenocarcinoom. De meeste patiënten hadden een PS van 1 of 2, en 9 procent had een PS van 3. Er werd een objectieve respons (OR) vastgesteld bij 8,9 procent in de erlotinibgroep en minder dan 1 procent in de placebogroep ($P < 0,0001$). Er waren ook meer patiënten met stabiele ziekte (SD): OR + SD bedroeg 44,0 versus 27,5 procent ($P = 0,004$). Bij met erlotinib behandelde patiënten was zowel de periode van progressievrije als totale overleving significant langer dan bij met placebo behandelde patiënten: mediaan totale overleving 6,7 versus 4,7 maanden (HR: 0,70; $P < 0,001$) en progressievrije overleving 2,2 versus 1,8 maanden (HR: 0,61; $P < 0,001$). Met multivariate analyse werd aangetoond dat de kans op respons op erlotinib was gecorreleerd met nooit hebben gerookt, aanwezigheid van adenocarcinoom, Aziatische afkomst en aanwezigheid van EGFR-expressie (immunohistochemisch). Echter: voor overleving was er alleen bij patiënten die nooit hadden gerookt een significante interactie met effectiviteit van erlotinib. Behandeling met erlotinib werd gemakkelijk verdragen. In totaal stopten slechts 5 procent van de patiënten de therapie vanwege bijwerkingen. Bij 19 procent werd de dosis gereduceerd, met name vanwege *rash* (12 procent) en diarree (5 procent). Hierbij wordt opgemerkt dat er voorzichtigheid is geboden bij leverfunctiestoornissen en middelen die op het enzym CYP3A4 ingrijpen. Er was verder geen verschil in kwaliteit van leven. Wel werd met erlotinib het moment van ontstaan van tumorgerelateerde klachten gemiddeld met 1 maand uitgesteld.

De discussie in het *editorial* en de *letters to the editor* betrof twee punten. Het ene betrof de vraag of het wel ethisch is om patiënten geen tweedelijns docetaxel aan te bieden, terwijl dit bij start van de studie wel al bewezen effectief was. De onderzoekers merkten echter op dat de patiënten die slechts met 1 lijn chemotherapie waren behandeld niet in aanmerking waren gekomen voor tweedelijns chemotherapie vanwege een matige performancestatus. Uit de verdeling van patiëntkenmerken komt dit echter in de publicatie niet duidelijk naar voren. Het tweede punt van discussie betrof het wel of niet selecteren van patiënten op basis van tumor- (EGFR-expressie, gencopiën, mutaties) of patiëntkenmerken. In de BR.21-studie was de kans op respons weliswaar in een multivariate analyse gecorreleerd met een aantal klinische en EGFR-kenmerken, maar bleek alleen 'niet-roken' met overleving te zijn gecorreleerd. Overigens was slechts bij 50 procent van de patiënten de EGFR-expressie bepaald.

De tweede studie betrof een prospectief gerandomiseerde studie voor alleen tweedelijns behandeling bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom met PS 0-2. Patiënten werden gerandomiseerd tussen