

Drie nieuwe beoordelingen commissie BOM

De commissie BOM heeft zich ditmaal, in nauwe samenspraak met een vertegenwoordiger van de Werkgroep Immunotherapie Nederland-Oncologie (WIN-O), gebogen over de plaats van 2 nieuwe *multi-targeted* tyrosinekinaseremmers bij het heldercellig niercelcarcinoom: sorafenib en sunitinib. Naast deze reguliere beoordeling staat op pagina 46 in deze uitgave van *Medische Oncologie* een advies van de WIN-O over het gebruik van deze nieuwe therapeutische opties in relatie tot de huidige standaardbehandeling met interferon-alfa. Tevens heeft de commissie gemeend het standpunt in te nemen dat de meest wenselijke behandelaar bij het toepassen van deze nieuwe middelen de internist-oncoloog zou moeten zijn, mede gezien de niet onaanzienlijke bijwerkingen die bij beide middelen kunnen optreden. Daarnaast heeft de commissie geoordeeld over de mogelijke meerwaarde van docetaxel bij het maagcarcinoom en van gemcitabine als tweedelijnsbehandeling van het ovariumcarcinoom.

Sorafenib en sunitinib bij heldercellig niercelcarcinoom

Onlangs werden 2 nieuwe tyrosinekinaseremmers geregistreerd voor toepassing bij voortgeschreden of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom: sorafenib en sunitinib. Beide middelen bleken effectief te zijn bij de behandeling. In een gerandomiseerde studie werd sunitinib gegeven als primaire behandeling versus interferon-alfa. In een tweede gerandomiseerde studie werd sorafenib toegepast als tweedelijnsbehandeling in vergelijking met placebo. Beide middelen werden geregistreerd als weesgeneesmiddel en worden oraal toegepast. Van beide studies werden onlangs de resultaten gepubliceerd in *The New England Journal of Medicine*. Deze publicaties gingen vergezeld van een editorial waarin tevens de pathofysiologie en toekomstige alternatieven worden besproken.

Sunitinib versus interferon-alfa in metastatic renal-cell carcinoma

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al
N Engl J Med 2007;356:115-24

In deze studie werden 750 patiënten met niet eerder behandeld gemetastaseerd niercelcarcinoom van het *clear-cell* type, maar alleen behorende tot de goede- of intermediaire prognosegroep volgens Motzer, gerandomiseerd tussen behandeling met sunitinib 50 mg daags gedurende 4 weken, gevolgd door 2 weken rust, versus interferon-alfa 9 miljoen E subcutaan driemaal per week.

Patiënten en methoden

Bij alle patiënten was sprake van goede performancestatus (0 of 1), normale stolling en normale lever-, nier- en hartfunctie.

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. J.M. Kerst, internist-hematoloog/oncoloog, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam
- Dr. R. Otter, internist-oncoloog, directeur Integraal Kankercentrum Noord-Nederland, Groningen
- Dr. J.F.M. Pruijt, internist-hematoloog/oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch
- Dr. W.M. Smit, internist-hematoloog/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 commissie BOM)
- Prof. dr. P.H.B. Willemse, internist-oncoloog, UMC Groningen (voorzitter commissie BOM)
- Dr. R. de Wit, internist-oncoloog, Erasmus MC, locatie Daniel, Rotterdam
- Dr. P.O. Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utecht

Patiënten met hypertensie, cardiovasculaire problemen of hersenmetastasen werden uitgesloten. Stratificatie vond plaats naar performancestatus, voorafgaande nefrectomie (verricht bij 91 versus 89 procent) en aanwezigheid van verhoogd LDH. Dosisaanpassing tot minimaal 25 mg sunitinib c.q. 3 miljoen E interferon-alfa was toegestaan.

Evaluatie

De evaluatie vond plaats volgens RECIST-criteria en vond tweemaal per maand plaats, met blinde beoordeling door een onafhankelijk radiologisch panel.

Statistiek

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving, waarbij een toename van 50 procent in progressievrije overlevingsduur met 471 events bij 690 patiënten met 90 procent power aantoonbaar zou zijn.

Resultaten

De patiëntkarakteristieken waren goed gebalanceerd over beide groepen, de mediane duur van de behandeling was respectievelijk 6 maanden voor sunitinib en 4 maanden voor interferon-alfa. De behandeling werd gestaakt wegens progressie bij 25 versus 45 procent, en wegens bijwerkingen bij 8 versus 13 procent van de patiënten.

Bijwerkingen graad 3/4

Moeheid trad op bij respectievelijk 12 versus 7 procent van de patiënten, maar na sunitinib ontstond vaker graad 3 diarree (5 versus 0 procent), braken (4 versus 1 procent), hypertensie (8 versus 1 procent) en hand-voetsyndroom (5 versus 0 procent). Na sunitinib werd ook meer graad 3/4 neutropenie gezien (12 versus 7 procent), maar slechts bij 2 patiënten ging die gepaard met koorts.

Typische symptomen van interferon-alfa – zoals koorts, koude rillingen, spierpijn en griepachtige symptomen – werden vaker in de interferongroep gerapporteerd, maar waren doorgaans mild tot matig. Tijdelijk staken van de behandeling was nodig bij respectievelijk 38 versus 32 procent en dosisreductie bij 32 versus 21 procent van de patiënten.

Bijwerkingen alle graden

Tijdens behandeling met sunitinib was er wel vaker sprake van misselijkheid (44 versus 33 procent), braken (24 versus 10 procent), diarree (53 versus 12 procent), mucositis (25 versus 2 procent) en huiduitslag (19 versus 6 procent). Ook was vaker sprake van hypertensie (24 versus 1 procent) en hand-voetsyndroom (20 versus 1 procent). Moeheid en zwakte waren vergelijkbaar, respectievelijk bij 50/50 en 20/20 procent, terwijl bij interferon-alfa vaker koorts (34 versus 7 procent), koude rillingen (29 versus 6 procent) en spierpijn (16 versus 5 procent) werden gezien.

Effectiviteit

Objectieve responsen werden vaker gezien na sunitinib (31 versus 6 procent), ook na centrale *blinded* review. De mediane progressievrije overleving was 11 maanden met sunitinib (betrouwbaarheidsinterval: 10-12 maanden) en 5 maanden met interferon-alfa (CI: 4-6 maanden; *hazard ratio*: 0,42, $p < 0,001$). Op het moment van analyse was respectievelijk 13 en 17 procent van de patiënten overleden; dit verschil was niet significant. Analyse per subgroep liet zien dat de mediane progressievrije overleving langer was na sunitinib in alle drie de subgroepen, namelijk: niet bereikt versus 8 maanden in de gunstige prognosegroep, en 11 versus 4 maanden in de intermediaire groep. De *poor risk*-groep bestond slechts uit 23 en 25 patiënten. Wegens de kleinere aantallen in sommige subgroepen was het verschil in progressievrije overleving niet significant voor wel/geen aanwezigheid van de primaire tumor of verhoogd LDH. De kwaliteit van leven volgens de FACT-G-questionnaire was significant beter voor sunitinib.

Bespreking

In deze studie hadden vrijwel alle patiënten goede of intermediaire prognose volgens de Motzer-criteria, en 90 procent had eerder nefrectomie ondergaan. Bij sunitinib waren er vaker beenmergdepressie, licht gestoorde leverfuncties, verhoogd lipase en bilirubine dan bij interferon-alfa. Toch bleek de kwaliteit van leven tijdens behandeling met sunitinib beter te zijn dan tijdens behandeling met interferon-alfa. Waarschijnlijk kwam dit door de inherente constitutionele symptomen tijdens behandeling met interferon-alfa.

Samenvatting

Interferon-alfa is al vele jaren geregistreerd voor de behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom, heeft een laag responspercentage (onder de 10 procent), maar kan wel leiden tot een langere progressievrije overleving zoals gevonden in grote gerandomiseerde studies en in meta-analyses. Deze studie laat zien dat met sunitinib een langere progressievrije overleving kan worden bereikt dan met interferon-alfa, terwijl ook vaker een objectieve respons wordt gezien, echter zonder aantoonbaar verschil in overleving. Bovendien gaat de behandeling gepaard met een aanzienlijke toename van bijwerkingen en met ernstige hypertensie (omstreeks 10 procent), terwijl de gerapporteerde kwaliteit van leven beter zou zijn. De volledige data over de kwaliteit van leven zijn echter nog niet gepubliceerd. Vergeleken met interferon-alfa is sunitinib dus effectiever. Een goede monitoring van bijwerkingen en tensie met geregelde controle is echter aangewezen, waarbij onderbreking van therapie (38 versus 32 procent) en dosisreductie (32 versus 21 procent) vaak noodzakelijk zijn. Het lijkt daar-

om raadzaam om behandeling met sunitinib uitsluitend te laten geschieden door internist-oncologen, wegens hun ervaring in het monitoren van effectiviteit en bijwerkingen van behandelingen met een geringe therapeutische breedte.

Kosten sunitinibbehandeling

De kosten van sunitinib bedragen circa 5.320 euro per behandelcyclus van 4 weken met 2 weken pauze – dus: 42.105 euro voor een behandeling van omstreeks 11 maanden.

Conclusie

Sunitinib is uitsluitend geïndiceerd voor de behandeling van voortgeschreden of gemetastaseerd niercelcarcinoom van het *clear cell* type met goede of intermediaire prognose en heeft meerwaarde ten opzichte van behandeling met interferon-alfa. Goede monitoring tijdens behandeling met sunitinib, met name van de tensie, is aangewezen.

Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma

Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al
N Engl J Med 2007;356:125-34

De auteurs voerden een gerandomiseerde studie uit bij 903 patiënten met heldercellig niercelcarcinoom, resistent tegen standaardimmunotherapie, met continue behandeling met oraal sorafenib 2 x 400 mg daags óf continue behandeling met placebo. Het primaire eindpunt was overleving; een interimanalyse toonde echter alleen nog maar voordeel in progressievrije overleving.

Patiënten en methoden

Ook deze studie betrof uitsluitend patiënten met heldercellig niercelcarcinoom. De effectiviteit werd in het eerste halfjaar elke 6 weken en daarna elke 8 weken beoordeeld. De behandeling werd voortgezet tot progressie of bijwerkingen. Dosisreductie tot minimaal 400 mg om de dag was toegestaan. Op basis van de interimanalyse werd cross-over naar de actieve arm in een latere fase toegelaten. Tumorrespons vond plaats op basis van RECIST-criteria. SAE's werden vastgelegd door middel van CTC-criteria. De studie was gepowered om een 33 procent verschil in overleving aan te tonen met 90 procent power.

Statistiek

Een interimanalyse vond plaats nadat 40 procent van de patiënten progressie had getoond, met voldoende power (90 procent) om 50 procent toename in de duur van progressievrije overleving aan te tonen. Een tweede geplande interimanalyse vond plaats na het overlijden van circa 30 procent van de patiënten. De uiteindelijke analyse op basis van *intention-to-treat* zal nog volgen na overlijden van 60 procent van de patiënten.

Resultaten

De patiëntkarakteristieken waren gelijk verdeeld over beide groepen, respectievelijk 94 en 93 procent had gemiddeld 2 jaar van tevoren nefrectomie ondergaan, en alle patiënten hadden laag of intermediair risico. Na follow-up van mediaan 6,6 maanden was de mediane overleving in de sorafenibgroep niet bereikt versus 14,7 maanden in de placebogroep. Bij latere analyse, na switchen van 24 procent van de placebopatiënten naar de behandelarm, bleek de mediane overleving alsnog 19,3 versus 15,9 maanden te zijn. Dit was wel significant, maar niet volgens de voorafgestelde O'Brien-Fleming-grenzen.

Progressievrije overleving

De mediane progressievrije overleving voor cross-over bedroeg 5,5 versus 2,8 maanden ($p = 0,001$), en was niet afhankelijk van leeftijd, voorgaande cytokinebehandeling, lokalisatie van metastasen of interval sinds diagnose. Objectieve responsen werden slechts gezien in 2 versus 0 procent, maar stabiele ziekte werd gezien bij 78 versus 55 procent ($p < 0,001$). De progressievrije overleving was niet afhankelijk van de subgroepen, zoals leeftijd, risicogroep, aanwezigheid van long- of levermetastasen, dan wel de duur van het vrije interval.

Bijwerkingen

Het aantal patiënten dat stopte met de behandeling wegens bijwerkingen was vergelijkbaar (10 versus 8 procent) en dosisreductie vond plaats bij 13 versus 3 procent, meestal wegens hand-voetsyndroom, huiduitslag of gastro-intestinale bijwerkingen zoals diarree. De toxiciteit in de behandelde groep was hoger, met name moeheid (37 versus 28 procent), gewichtsverlies (10 versus 2 procent), diarree (43 versus 13 procent), misselijkheid (23 versus 19 procent), gebrek aan eetlust (16 versus 13 procent), braken (16 versus 12 procent), neuropathie (13 versus 6 procent), huiduitslag (40 versus 16 procent), hand-voetsyndroom (30 versus 7 procent), haaruitval (27 versus 3 procent) en jeuk (19 versus 6 procent).

Ernstige toxiciteit was echter zeldzaam. Wel trad er cardiale ischemie of myocardinfarct op bij 12 versus 2 patiënten. Ook bloedingen werden vaker gezien (15 versus 8 procent). Ernstige bloedingen werden gezien bij 3 versus 2 procent. Febriele neutropenie of trombopenie traden niet op. Wel ontstond hypertensie bij 17 versus 2 procent van patiënten, die matig tot ernstig was bij respectievelijk 10 en 4 procent. Opname was noodzakelijk bij 34 versus 24 procent van de patiënten, met fatale afloop voor 10 versus 6 procent van de patiënten, met name ten gevolge van cardiale ischemie of myocardinfarct.

Laboratoriumafwijkingen

Laboratoriumafwijkingen betroffen lymfopenie bij 13 versus 7 procent, laag fosfaat bij 13 versus 3 procent en verhoogd lipase bij 12 versus 7 procent. Dit ging zelden gepaard met klinische symptomen.

Bespreking

Sorafenib laat een aantal bijwerkingen zien, die leidden tot onderbreking van behandeling (21 procent), dosisreductie (13 procent) en staken van de behandeling (10 procent). Geregeld optredende bijwerkingen waren diarree, misselijkheid, huiduitslag en hand-voetsyndroom, naast hypertensie. Bij 34 procent van de patiënten was opname aangewezen wegens bijwerkingen versus 24 procent in de placebogroep. De gevonden winst in progressievrije overleving is beperkt, terwijl een overlevingsvoordeel niet kon worden aangetoond. Dat is deels mogelijk ten gevolge van het toestaan van cross-overbehandeling bij 24 procent van de patiënten na de eerste interim-analyse. Behandeling lijkt bij een aanzienlijk deel van de patiënten wel te kunnen leiden tot ziektestabilisatie, waarbij op CT-beelden vaak sprake lijkt te zijn van tumornecrose, zonder een meetbare afname van de omvang van de afwijkingen. Een tweede studie met een gelimiteerd aantal patiënten in de eerstelijnssetting met overleving als einddoel werd echter voortijdig gesloten wegens het ontbreken van een significant effect (*data on file*).

Samenvatting

De nieuwe VEGF-TKI's sorafenib en sunitinib lijken van waarde te zijn bij de behandeling van het gemetastaseerde heldercellige niercelcarcinoom, waarbij sunitinib toxischer – maar wel effectiever – lijkt te zijn dan interferon-alfa in de eerstelijns, en sorafenib in de tweede-

lijn kan leiden tot ziektestabilisatie van beperkte duur. Beide middelen hebben aanzienlijke bijwerkingen, met als meest ernstige bijwerking graad 3 hypertensie die behandeling behoeft in omstreeks 10 procent. Interferon-alfa kan bij een klein aantal patiënten tot langdurige remissies leiden, hetgeen bij deze nieuwe middelen nog niet duidelijk is. Ook het effect van interferon-alfa na toepassing van deze middelen is nog grotendeels onbekend.

Door de Werkgroep Immunotherapie Nederland-Oncologie (WIN-O) zijn adviezen opgesteld voor de toepassing van beide middelen in relatie tot behandeling met interferon-alfa (zie pagina 46). Het vaststellen van een remissie onder deze TKI's is niet altijd eenvoudig. Het is evident dat ook gezien de bijwerkingen de toepassing van beide middelen onder deskundige supervisie van een internist-oncoloog dient te geschieden, met geregelde controles en zo nodig dosering-aanpassing.

Kosten sorafenibbehandeling

De kosten van sorafenib bedragen omstreeks 5.670 euro per behandelcyclus van 6 weken – dat wil zeggen: 44.692 euro voor 11 maanden behandeling.

Conclusie

In deze setting, de tweedelijnsbehandeling na voorgaande immunotherapie, heeft sorafenib beperkte meerwaarde wat betreft progressievrije overleving (verschil van 2,7 maanden ten opzichte van *best supportive care*, zonder aantoonbaar effect op de totale overleving).

De plaats van DCF bij het vergevorderd maagcarcinoom

In een recente studie van Van Cutsem E et al [1], uitgevoerd bij 457 patiënten met vergevorderd maagcarcinoom in relatief goede conditie, werd een combinatie van docetaxel toegevoegd aan cisplatine en 5FU (DCF: docetaxel 75 mg/m², cisplatine 75 mg/m², 5FU 750 mg/m²/dag x 5, eens per 3 weken) vergeleken met een hogere dosis cisplatine + 5FU (CF: cisplatine 100 mg/m², 5FU 1.000 mg/m²/dag x 5, eveneens per 3 weken). De experimentele arm (DCF) resulteerde in een significant hogere respons (37 versus 25 procent; $p = 0,01$) en een significant langere tijd tot progressie (mediaan 5,6 versus 3,7 maanden; $p \leq 0,001$). De overleving was slechts iets, maar wel significant beter (mediaan 9,2 versus 8,6 maanden; $p = 0,02$). De DCF-behandeling was echter relatief toxisch, waarbij met name meer febriele neutropenie werd gezien (29 versus 12 procent; $p < 0,05$).

De commissie BOM concludeert dat DCF- in vergelijking met CF-behandeling relatief toxisch is, zonder belangrijke (overlevings)winst. DCF-behandeling biedt geen voordelen boven de – in Nederland – gangbare behandeling met epirubicine-cisplatine-5FU (ECF) of met epirubicine-cisplatine-capecitabine (ECC) bij patiënten in goede conditie, en vormt dus geen aanleiding om dit beleid te wijzigen [1-3]. 6 cycli DCF (mediaan) resulteert in een meerprijs van plusminus 9.600 euro per patiënt, nog afgezien van de kosten van ziekenhuisopnamen in verband met neutropene koorts en (secundaire) groeifactorprofylaxe.

Conclusie

De toevoeging van docetaxel aan een standaardschema met cisplatine/5FU heeft slechts geringe meerwaarde en biedt geen voordeel in vergelijking met de momenteel gebruikelijke standaardbehandelingen.