

Oettle et al, JAMA 2007 [1]	gemcitabine (186 patiënten)	controle (182 patiënten)	P-waarde
Effectiviteit			
- 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	
Qualified analysis*			
	127 vs 164 patiënten*		
- overleving RO (mnd)	24,4 vs 21,7		
- overleving stadium T3-4 (mnd)	22,5 vs 19,9		
- overleving NO (mnd)	34,0 vs 27,6		
Specifieke bijwerkingen graad 3 of 4			
	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)	
Kwaliteit van leven			
- respons in PS	niet verschillend (Spitzer-scores)		
- stabiele PS, TTP-PS	duur stabiele PS: niet vermeld		
Impact van behandeling			
- palliatief	poliklinisch 3x per maand		
Level of evidence			
	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

kunnen zijn. Op basis van aanwijzingen dat paclitaxel in hoge dosering een anti-angiogeen effect heeft, is bevacizumab gecombineerd met wekelijks toegediend paclitaxel in hogere dosering (90 mg/m²).

Resultaten fase-III-studie

De werkzaamheid van eerstelijns bevacizumab (10 mg/kg, IV, iedere 2 weken) in vaste combinatie met paclitaxel (90 mg/m², IV, wekelijks gedurende 3 weken van een 4-wekelijkse periode) (bevacizumab + paclitaxel: N = 368) versus paclitaxel alleen (paclitaxel: N = 354) is vergeleken in een gerandomiseerd, open onderzoek bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom (N = 719) of met een lokaal recidief (N = 13). De onderzoeksresultaten werden onlangs gepubliceerd in *The New England Journal of Medicine* [2]. Cross-over van bevacizumab was formeel niet toegestaan. Stratificatie vond plaats op basis van risicofactoren zoals de duur van de ziektevrije periode (≤ 2 jaar versus > 2 jaar), het aantal plaatsen met metastasen (< 3 versus ≥ 3), wel of geen voorgaande (neo-)adjuvante chemotherapie en de hormoonreceptorstatus. De meeste patiënten waren na de initiële lokale behandeling adjuvant behandeld met radiotherapie, antihormonale middelen (bijna 50 procent) en/of chemotherapie (65 procent). In beide behandelgroepen was ongeveer de helft van de patiënten eerder (neo-)adjuvant met een antracycline behandeld en 20 procent met een taxaan. Een aantal patiënten was als gevolg van een lokale terugkeer van de ziekte hiervoor ook radiotherapeutisch of met antihormonale middelen behandeld (circa 35 procent). De behandeling met bevacizumab werd voortgezet totdat progressie optrad of niet-acceptabele toxiciteit. Indien de behandeling met paclitaxel werd gestaakt, werd de behandeling met bevacizumab voortgezet tot het optreden van progressie. De mediane duur van behandeling was voor de combinatiearm 7,1 maanden en voor de paclitaxelmonotherapiearm 5,1 maanden. In de combinatiearm continueerde 21 procent van de patiënten bevacizumab als monotherapie met een mediane duur van 3,7 maanden. Vanwege (cumulatieve) toxiciteit stakten in de combinatiearm 51 procent van de patiënten de behandeling en in de monotherapiearm 36 procent van de patiënten.

Effectiviteit

Bij *eligible* patiënten was het responspercentage met de combinatie aanmerkelijk hoger (36,9 procent) dan van alleen met paclitaxel behandelde patiënten (21,2 procent; $P < 0,0001$). Bij meetbare ziekte bedroegen deze percentages respectievelijk 49,2 procent en 25,2 procent. De mediane responsduur bedroeg respectievelijk 11,3 maanden en 9,0 maanden. Het primaire eindpunt was de progressievrije overleving. Voor met bevacizumab en paclitaxel behandelde patiënten bedroeg de mediane progressievrije overleving 11,8 maanden en voor met alleen paclitaxel behandelde patiënten 5,9 maanden (HR 0,60; $P < 0,0001$). De mediane overleving bedroeg respectievelijk 26,7 maanden en 25,2 maanden (HR 0,88; $P = 0,16$). Na 1 jaar was 81,2 procent van de met bevacizumab/paclitaxel behandelde patiënten nog in leven, tegenover 73,4 procent van de met paclitaxel alleen behandelde patiënten ($P = 0,01$). Het effect van bevacizumab nam echter significant af met toenemende leeftijd ($P = 0,04$). Bij analyse van de groep patiënten ouder dan 65 jaar was er geen voordeel van behandeling en zelfs een (onverklaard) nadeel in de totale overleving [5].

Toxiciteit

Bijwerkingen die specifiek werden veroorzaakt door het gebruik van bevacizumab, en die ook zijn waargenomen bij patiënten die voor andere indicaties met bevacizumab zijn behandeld, waren hypertensie (16 procent versus 1 procent) en daarnaast proteïnurie, trombo-

embolie, bloedingen, gastro-intestinale perforatie en een vertraagde wondgenezing. Deze laatst vermelde bijwerkingen kwamen voor bij 1 tot 3 procent van de patiënten tegenover niet of nauwelijks bij paclitaxel alleen. In de combinatiearm werd ook vaker hoofdpijn gemeld (2 procent versus 0 procent).

Door paclitaxel veroorzaakte bijwerkingen worden door bevacizumab in beperkte mate versterkt; het betreft vooral sensorische neuropathie (24 procent versus 18 procent), neutropene infecties (9 procent versus 3 procent) (1 fataal) en vermoeidheid (9 procent versus 5 procent). Dit kan echter deels een gevolg zijn van de langere behandeling in de combinatiearm – namelijk: 6 kuren (21 doses) paclitaxel versus 10 kuren (35 doses) paclitaxel in combinatie met bevacizumab.

Leeftijd

In de groep patiënten ouder dan 65 jaar traden meer bijwerkingen op dan in de controlegroep: respectievelijk 71 procent versus 51 procent. Dit betrof *arterial thrombo-embolic events* (ATE) bij 7,4 procent van de patiënten (in totaal 9 met een CVA en 4 met cardiale ischemie, van wie 2 fataal). Ook bloedingen traden vooral op in de oudere leeftijdsgroep (4,9 procent); in deze groep kregen 8 patiënten 4 gastro-intestinale bloedingen en 2 intracranieële bloedingen.

Toxiciteit graad 3 of hoger

Van alle patiënten met toxiciteit graad 3 of hoger betrof dit hartfalen bij 7 van de 8 patiënten na voorgaande antracyclinebehandeling, van wie er 2 ook hypertensie hadden ontwikkeld tijdens de behandeling en slechts 1 patiënt ouder was dan 65 jaar. Er was geen overmaat aan veneuze trombo-embolische voorvallen: 15 versus 11 bij paclitaxel/bevacizumab. Gastro-intestinale perforatie was fataal bij 2 patiënten van respectievelijk 64 jaar en 84 jaar. De totale mortaliteit, uitgezonderd die door tumorprogressie, betrof 15 (4,1 procent) in de combinatiearm versus 7 (2,0 procent) in arm met paclitaxel alleen.

Een evaluatie van de kwaliteit van leven werd uitgevoerd met behulp van de FACT-B-vragenlijst. Door het grote aantal niet-ingevulde vragenlijsten zijn de uitkomsten niet betrouwbaar. Er waren echter geen significante verschillen tussen beide groepen.

Kosten

Per cyclus van 4 weken is 2 x 10 mg/kg bevacizumab en 3 x 90 mg/m² paclitaxel nodig. Voor een vrouw met een gewicht van 65 kg en een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,7 m² (standaardwaarde) is per maand 2 x 650 mg bevacizumab en 3 x 153 mg paclitaxel nodig. Uitgaande van de berekening van het *Farmacotherapeutisch Kompas* bedragen de kosten van bevacizumab 4.828 euro per maand en voor paclitaxel 3.236 euro per maand: in totaal 8.064 euro (exclusief BTW). Door de parenterale toediening zijn er bijkomende kosten.

Samenvattend

Het responspercentage van bevacizumab/paclitaxel bevindt zich aan de ondergrens van de percentages die zijn gepubliceerd voor de als standaardbehandeling gebruikte antracyclinebevattende combinaties in de eerstelijns. Echter: de duur van de progressievrije overleving bevindt zich met 11,8 maanden aan de bovengrens van andere eerstelijns schema's. Na 1 jaar is er een significant 10-procentoverlevingsvoordeel ten opzichte van paclitaxel alleen. Ernstige en soms levensbedreigende bijwerkingen die kenmerkend zijn voor het gebruik van bevacizumab – zoals arteriële trombo-embolische voorvallen, bloedingen, maagdarmporoties, proteïnurie en congestief hartfalen – komen in lage frequentie voor (1 tot 2 procent), maar vaker in de oudere leeftijdsgroep (7,4 procent). Er kan sprake zijn van onder-rapportage, doordat in publicaties vaak bijwerkingen van graad 3 of

Miller et al, <i>N Engl J Med</i> 2007 [2]	bevacizumab + paclitaxel (354 patiënten)	paclitaxel (368 patiënten)	P-waarde	PASKWIL
< 40 jaar: 59 patiënten	32 patiënten	27 patiënten		
40-65 jaar: 496 patiënten	239 patiënten	257 patiënten		
> 65 jaar: 167 patiënten	83 patiënten	84 patiënten		
Responskans	49,2%	25,2%	< 0,0001	+
Responsduur	11,3 mnd	9,0 mnd		+
Tijd tot progressie	11,8 mnd	5,9 mnd	0,0001	+
Overleving mediaan	26,7 mnd	25,2 mnd	0,16	+
Overleving na 1 jaar	81,2%	73,4%	0,01	+/-
Mortaliteit (niet door tumorprogressie)	15 patiënten	7 patiënten		+
Ernstige bijwerkingen				
- ATE (arteriële trombo-embolische events) > 65 jaar, waaronder:	7,4%	-		-
• myocardiëchemie	4 patiënten	-		
• CVA	9 patiënten	-		
- neutropene koorts	17,4%	8%		
- polyneuropathie graad 3	24%	18%		
- hypertensie graad 3-4	19%	-		
- bloedingen graad 3-4	2,2%	-		
- decompensatie	2,2%	-		
Late bijwerkingen	onbekend			+
PS: kwaliteit van leven	niet vermeld; geen verschil met paclitaxel			+
Impact	dagbehandeling			-
Level of evidence	1 fase-III-studie			+
Kosten per maand	4.828 euro (bevacizumab) + 3.236 euro (paclitaxel)			

hoger worden genoemd die optreden bij meer dan 2 procent van de onderzoekspopulatie.

Overige overwegingen

Zoals reeds eerder is vermeld zijn de resultaten van dit onderzoek zeer recentelijk gepubliceerd in *The New England Journal of Medicine* [2]. Er zijn echter inmiddels 3 afzonderlijke analyses: de gepubliceerde studieresultaten, de rapportage op basis waarvan de EMEA tot registratie is gekomen [3] en een uitgebreide rapportage op basis waarvan de voorbereidende FDA Oncology Drugs Advisory Committee op dit moment tot een voorlopig negatief advies heeft besloten [5]. De resultaten gebaseerd op *eligible* patiënten versus de *intent-to-treat*-analyse zijn niet wezenlijk verschillend. De FDA heeft negatief geoordeeld omdat er geen overlevingsvoordeel is naast een aantal ernstige bijwerkingen. Dit is op zichzelf opmerkelijk, omdat in de gemetastaseerde situatie er meestal registratie volgt op basis van progressievrije overlevingswinst. Verschillende factoren kunnen hebben bijgedragen aan afwezigheid van een overlevingsvoordeel: cross-overbehandeling met bevacizumab buiten studieverband (in strijd met het studieprotocol), resistentie voor vervolgetherapie of versnelde tumorgroei na staken van bevacizumab. Overigens is er voor de groep patiënten jonger dan 65 jaar wel een significant overlevingsvoordeel (FDA-rapport [5]): 29,1 maanden versus 23,4 maanden. De groep ouder dan 65 jaar heeft echter aanzienlijk meer toxiciteit en (onbegrepen) over-

sterfte met een mediane overleving van 20 maanden versus 27 maanden, die niet alleen door bevacizumabgerelateerde mortaliteit wordt verklaard. Dit leeftijdsafhankelijke fenomeen werd niet gevonden in andere studies. Er is bovendien een vergelijkbaar therapie-effect in hormoonongevoelige versus hormoongevoelige tumoren, hetgeen het verschil evenmin verklaart. Door de grotere toxiciteit in deze leeftijdsgroep is er weliswaar sprake van hogere mortaliteit – namelijk: 7 van de 83 patiënten ouder dan 65 jaar (8,4 procent) tegenover 15 (5,3 procent) van de 284 patiënten onder de 65 jaar. Dit verklaart de gevonden oversterfte echter onvoldoende. Er kan dus sprake zijn van een toevallige samenloop bij de oudere groep.

De Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor Zorgverzekeringen stelde dat:

- vanwege de relatief lage respons *én*
- zolang niet bekend is of het verschil in de duur van de progressievrije overleving ook doorwerkt in de duur van de algehele overleving *én*
- of de duur van de algehele overleving gelijk of langer is dan die na paclitaxel alleen *óf*
- na de als standaardbehandeling beschouwde antracyclinebevattende combinaties de combinatie bevacizumab/paclitaxel alleen dient te worden gebruikt in de eerstelijns bij patiënten 'die niet met een antracycline kunnen worden behandeld'.

Wanneer er een indicatie is voor paclitaxel, dan komen patiënten in aanmerking voor gecombineerde behandeling met bevacizumab. Patiënten met een HER2-positieve tumor komen echter primair in aanmerking voor een behandeling met taxanen + trastuzumab en niet met bevacizumab.

Combinatie met docetaxel

Het is op dit moment nog niet bekend hoe het resultaat van deze combinatie zich verhoudt tot die van de combinatie bevacizumab/docetaxel en of de laatstgenoemde combinatietherapie superieur is aan docetaxel alleen. Overigens blijkt al wel uit fase-II-onderzoek dat combinatie van bevacizumab met docetaxel mogelijk is.

Contra-indicaties

Mede op basis van studies bij colorectaal- en longcarcinoom, en op basis van ontbreken van studiegegevens, zijn er een aantal contra-indicaties voor bevacizumab, met name bij patiënten met onbehandelde metastasen in het centraal zenuwstelsel, kort voor en na operaties of wanneer operatiewonden niet volledig zijn genezen. Bij ouderen (> 65 jaar) en patiënten met een voorgeschiedenis van CVA/TIA of myocardinfarct verhoogt het gebruik van bevacizumab het risico op het ontstaan van een arterieel trombo-embolisch voorval. Het effect op de overleving bij patiënten ouder dan 65 jaar was in de studie bovendien negatief. Patiënten die worden behandeld met anticoagulantia in therapeutische dosering of met NSAID's waren in de meeste studies uitgesloten van behandeling met bevacizumab.

Kosteneffectiviteit

De dosering van bevacizumab is het dubbele van de dosis bij colorectaalcarcinoom. De komende 3 jaar zal moeten worden onderzocht of dit schema ook voor de Nederlandse situatie doelmatig is.

Conclusie

De toevoeging van bevacizumab in de eerstelijns aan een wekelijks schema paclitaxel heeft therapeutische meerwaarde boven paclitaxel alleen. Behandeling is geïndiceerd bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom, die in de eerstelijns niet met antracyclines kunnen worden behandeld en daarmee een indicatie hebben voor behandeling met paclitaxel.

Referenties mammacarcinoom

1. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:792-9.
2. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.
3. EPAR bevacizumab (Avastin®) (revisie 9 [10 augustus 2007]). EMEA, London (www.emea.europa.eu).
4. IB-tekst bevacizumab (Avastin®) Uit: *Farmacotherapeutisch rapport bevacizumab (Avastin®) bij de indicatie eerstelijns behandeling van gemetastaseerde borstkanker*. CFH 27058607 versie 4 (http://www.cvz.nl/resources/cfh07xx%20bevacizumab-Avastin%20bij%20borstkanker%20FTR_tcm28-24789.pdf).
5. *Report of the FDA Oncology Drugs Advisory Committee Meeting on Avastin® (bevacizumab)* d.d. 5 december 2007 (www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4332b1-03-Genentech.pdf).

Cisplatine in combinatie met topotecan bij gerecidiveerd of gemetastaseerd cervixcarcinoom

Het cervixcarcinoom wordt in Nederland jaarlijks bij ongeveer 700 vrouwen vastgesteld. De sterfte bedraagt 3 per 100.000 vrouwen (250-300) per jaar. Mede door een effectief screeningsprogramma, evenals radicale chirurgische en radiotherapeutische mogelijkheden, is de prognose in het vroege stadium (< FIGO IIa, tumor beperkt tot de cervix) goed. Echter: zowel bij gerecidiveerde als bij meer gevorderde of gemetastaseerde ziekte is de prognose zeer slecht, met een 5-jaarsoverleving van minder dan 5 procent. Monotherapie met cisplatine was tot voor kort de standaardbehandeling in deze situatie. Verschillende gerandomiseerde studies lieten geen meerwaarde zien van combinatiebehandeling. Omdat sinds een aantal jaren bij de primaire behandeling in toenemende mate cisplatine in combinatie met radiotherapie wordt toegepast, is de waarde van opnieuw behandelen met cisplatinemonotherapie bij het recidief of metastasen onduidelijk geworden. In 2005 zijn de resultaten van een gerandomiseerde studie gepubliceerd [1] waarin het merendeel van de patiënten met een gerecidiveerd cervixcarcinoom in een eerdere fase van de ziekte was behandeld met cisplatine in combinatie met radiotherapie. In deze studie werd meerwaarde van combinatiebehandeling met topotecan gezien. Omdat topotecan sinds kort in Nederland is geregistreerd voor deze indicatie, heeft de commissie BOM deze studie alsnog beoordeeld.

Resultaten GOG-179-studie

In de GOG-179-studie, uitgevoerd door de Gynecologic Oncology Group, werd topotecan plus cisplatine (N = 147) vergeleken met alleen cisplatine (N = 146) voor de behandeling van het gerecidiveerde of gemetastaseerde cervixcarcinoom. Het merendeel van de patiënten (N = 230) had een gerecidiveerd cervixcarcinoom. Bij in totaal 35 vrouwen was er sprake van bij presentatie gemetastaseerde ziekte en bij 28 vrouwen bestond de indicatie voor chemotherapie uit persisterende ziekte na voorafgaande behandeling. Van de recidiefgroep was 56 procent in een eerdere fase behandeld met cisplatine in combinatie met radiotherapie. De patiëntenkarakteristieken, waaronder stadium en voorafgaande behandeling, lieten geen significante verschillen zien tussen beide behandelingsgroepen.

De bijwerkingen in de combinatiearm waren indrukwekkend, met beduidend meer beenmergdepressie (70 procent graad 4 granulocytopenie), infectieproblemen (niet nader gedefinieerd), evenals misselijkheid en braken. Gegevens over opnames, ten gevolge van bijvoorbeeld neutropene koorts, ontbreken. Pas in de discussie wordt gemeld dat de toxiciteit 'beheersbaar' was door toevoeging van antibiotica, dosis-aanpassing en de toevoeging van filgrastim in volgende cycli.

Topotecan plus cisplatine had een significant voordeel wat betreft totale overleving vergeleken met cisplatinemonotherapie: 9,4 maanden (7,9-11,9 maanden) versus 6,5 maanden (5,8-8,8 maanden), resulterend in een *hazard ratio* van 0,76 (95 procent CI 0,59-0,98). Het overlevingsvoordeel werd vooral gezien bij patiënten zonder voorafgaande chemoradiatie met toevoeging van cisplatine of een lang therapievrij interval. Met een Cox-model laten de auteurs zien dat het voordeel van de toevoeging van topotecan in beide groepen zowel met als zonder voorbehandeling met cisplatine aanwezig is, waarbij het voordeel in de voorbehandelde groep wel kleiner is. In de discussie stellen de auteurs dan ook dat niet kan worden uitgesloten dat het overlevingsvoordeel moet worden toegeschreven aan de topotecan, en niet aan een synergistisch effect van de combinatie.