

Vier nieuwe beoordelingen commissie BOM

Recentelijk heeft de commissie BOM onder leiding van de nieuwe voorzitter – prof. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen – de plaats bepaald van respectievelijk bevacizumab bij niet-kleincellig longcarcinoom, bevacizumab bij voortgeschreden niercelcarcinoom, temsirolimus bij niercarcinoom met ongunstige prognose en sorafenib bij gevorderd hepatocellulair carcinoom.

Bevacizumab bij niet-kleincellig longcarcinoom

In een gerandomiseerde fase-II-studie bij patiënten met gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom zonder eerdere behandeling met chemotherapie bleek toevoeging van bevacizumab aan chemotherapie met carboplatine-paclitaxel een toename van de ziektevrije overleving te bereiken, met name bij de hogere dosis van 15 mg/kg in vergelijking met de lagere dosis van 7,5 mg/kg. Bij 6 van de 66 met bevacizumab behandelde patiënten trad echter ernstige hemoptoë op, met name bij patiënten met planocellulair carcinoom en centraal gelegen tumoren [1]. In de daaropvolgende studie van Sandler et al [2, 4] werden patiënten met planocellulair carcinoom, hersenmetastasen, eerdere hemoptoë of therapeutische antistolling uitgesloten van deelname. 878 patiënten met voortgeschreden onbehandeld stadium IIIB-IV niet-kleincellig longcarcinoom werden vervolgens gerandomiseerd tussen chemotherapie alleen met paclitaxel 200 mg/m plus carboplatine (AUC = 6), al dan niet in combinatie met bevacizumab 15 mg/kg intraveneus eens per 3 weken. Patiënten met hersenmetastasen waren uitgesloten van deelname aan de studie. Het aanvankelijk geplande aantal van 336 patiënten werd verhoogd naar 842, met het doel om 80 procent power te bereiken om een *hazard ratio* < 0,80 bij een eenzijdige test te kunnen aantonen. Tijdens de studie vond continue monitoring voor ernstige hemoptoë plaats.

Resultaten

De mediane follow-up bedroeg ten tijde van de analyse 19 maanden, 444 patiënten kregen alleen chemotherapie en 434 chemotherapie in combinatie met bevacizumab. Door uitsluiting van planocellulaire tumoren namen relatief veel vrouwen aan de studie deel (42 versus 50 procent), 44 versus 42 procent patiënten was ouder dan 65 jaar en 40 versus 40 procent had een ECOG-performancescore 0. Het betrof voornamelijk patiënten in stadium IV (78 versus 74 procent) en 88 versus 80 procent had een adenocarcinoom. De mediane overleving bedroeg 12,3 versus 10,3 maanden (*hazard ratio*: 0,79; 95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,67-0,92; $p = 0,003$). De overleving na 1 jaar was 44 versus 23 procent en de mediane progressievrije overleving bedroeg 6,2 versus 4,5 maanden (*hazard ratio*: 0,66; 95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,57-0,77, $p = 0,001$). De respons nam toe van 15 naar 35 procent. De mediane overleving voor mannen bedroeg 11,7 versus 8,7 maanden en voor vrouwen 13,3 versus 13,1 maanden. De VEGF-spiegels bij het begin van de behandeling correleerden niet met de overleving. Het effect op de overleving was consistent in alle 4 de subgroepen waarvoor stratificatie plaatsvond: meetbare ziekte, eerdere

Commissie BOM

De commissie BOM (beoordeling oncologische middelen) komt meerdere malen per jaar bijeen en beoordeelt dan nieuwe geneesmiddelen of indicaties. De resultaten van die beoordelingen worden telkens als voorpublicatie op de NVMO-website (www.nvmo.org) geplaatst en tevens in het tijdschrift *Medische Oncologie* gepubliceerd. Alle reeds gepubliceerde beoordelingen zijn in pdf-formaat online te raadplegen en te downloaden via het online archief op de NVMO-website.

De commissie BOM bestaat uit de volgende leden:

- Prof. dr. H.J. (Henk-Jan) Guchelaar, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, LUMC, Leiden
- Dr. ir. J.J.M. (Koos) van der Hoeven, internist-oncoloog, Medisch Centrum Alkmaar (voorzitter NVMO)
- Dr. J.M. (Martijn) Kerst, internist-hematoloog/oncoloog, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam
- Dr. R. (Renée) Otter, internist-oncoloog, directeur, Integraal Kankercentrum Noord-Nederland, Groningen
- Dr. J.F.M. (Hans) Pruijt, internist-hematoloog/oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch
- Dr. W.M. (Wim) Smit, internist-hematoloog/oncoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- Dr. J.M.L. (Jacqueline) Stouthard, internist-oncoloog, Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, Rotterdam
- H. (Harm) van Tinteren, statisticus, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam
- Prof. dr. V.C.G. (Vivianne) Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht (voorzitter commissie BOM)
- Prof. dr. P.H.B. (Pax) Willemse, internist-oncoloog, UMC Groningen (secretaris commissie BOM)
- Dr. R. (Ronald) de Wit, internist-oncoloog, Erasmus MC-Daniel den Hoed, Rotterdam (bestuurslid NVMO)
- Dr. P.O. (Els) Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utecht

bestraling, gewichtsverlies meer dan 5 procent en patiënten met stadium IIIB. Wat betreft overleving was er significant minder effect in een subgroepanalyse voor vrouwen en patiënten ouder dan 65 jaar.

Toxiciteit

In totaal overleden 15 versus 2 patiënten ten gevolge van toxiciteit. Van de 15 fatale events waren er 5 het gevolg van longbloeding, 5 van febriële neutropenie, 2 door een CVA, 2 door een gastro-intestinale bloeding en 1 waarschijnlijk door een longembolie. De meeste events traden op tijdens de eerste 2 cycli. 3 patiënten in de bevacizumab-arm overleden aan cardiale oorzaken na het staken van de behandeling. Bij 215 patiënten werd bevacizumab als monotherapie voortgezet. Bij hen werd vooral hypertensie (5,6 procent), proteïnurie (4,2 procent), vermoeidheid (5,1 procent) en dyspnoë (5,6 procent) gezien (zie tabel).

Bespreking

Bevacizumab toegevoegd aan chemotherapie met carboplatine-paclitaxel geeft een verbetering van de totale en progressievrije overleving. Een probleem is echter dat deze chemotherapiecombinatie momenteel geen standaardbehandeling is in Nederland, waar momenteel de voorkeur wordt gegeven aan een combinatie van

carboplatine met gemcitabine. Bovendien blijkt in meta-analyses dat cisplatine superieur is aan carboplatine bij het adenocarcinoom [6, 7]. In een derde studie, waarin 2 verschillende doseringen bevacizumab (7,5 en 15 mg/kg) werden toegevoegd aan de combinatie cisplatine-gemcitabine, werd weliswaar een verbetering van de progressievrije overleving gezien (*hazard ratio*: 0,75 en 0,82 voor respectievelijk 7,5 en 15 mg bevacizumab), maar niet in de overleving (0,88 en 1,02, niet significant voor beide combinatie-armen) [3, 5]. Het is derhalve onduidelijk of het toevoegen van bevacizumab aan een cisplatine-bevattend schema ook na langere follow-up een verbetering van de overleving zal bewerkstelligen. Het lijkt dan ook raadzaam om in de praktijk bevacizumab alleen toe te voegen aan een carboplatine-bevattend schema – dat wil zeggen: alleen bij die patiënten bij wie een contra-indicatie bestaat voor behandeling met cisplatine. Ook is de combinatie bevacizumab met chemotherapie gecontraïndiceerd bij patiënten met planocellulair carcinoom, eerdere hemoptoë, therapeutische antistolling of hersenmetastasen.

Conclusie

Bevacizumab heeft alleen meerwaarde in combinatie met carboplatine-paclitaxel bij patiënten met gevorderd niet-planocellulair, niet-kleincellig longcarcinoom in redelijke tot goede conditie.

Sandler, <i>NEJM</i> 2006 [2]	carboplatine-paclitaxel (E4599)	carboplatine-paclitaxel + bevacizumab	P-waarde	PASKWIL
Patiënten (n)	444	435		
Respons (%)	13	29		
Performancestatus (mnd)	4,8	6,4		
Hazard ratio (95% BI)	0,65	0,56 - 0,76	0,0001	+
Overall survival (mnd)	10,3	12,3		
Hazard ratio (95% BI)	0,80	0,69 - 0,93	0,003	+
Bijwerkingen				
<i>Fataal</i>	2	15		
- febriële neutropenie	1	5		
- maagdarmbloeding	1	2		
- hemoptoë	0	5		
- CVA	0	2		
- longembolie	0	1		
- myocardinfarct	0	3		
<i>Graad 3-4 (n)</i>				
- febriële neutropenie	8 - 0	17 - 0	0,02	
- hypertensie	2 - 1	29 - 1	0,001	
- proteïnurie	0 - 0	11 - 2		
Bloedingen graad 3-4	3	19*	0,001	
- epistaxis	1 - 0	3 - 0		
- hematemesis	0 - 0	0 - 0		
- hemoptoë	1 - 0	2 - 1		
- melena	1 - 0	3 - 1		
- anders	0 - 0	1 - 1		
		* 7 fataal, 2 gastro-intestinaal, 5 hemoptoë (zie boven)		

Referenties niet-kleincellig longcarcinoom

1. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. *J Clin Oncol* 2004;22:2184-91.
2. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
3. EPAR bevacizumab (Avastin®) (revisie 6 [12 oktober 2007]). EMA, Londen (www.emea.europa.eu).
4. Letters to the editor on the subject of bevacizumab for non-small-cell lung cancer (Sandler et al. 2006; reference 7). *N Engl J Med* 2007;356:1373-75.
5. Farmacotherapeutisch rapport bevacizumab bij de indicatie niet-kleincellige longkanker (27070543, versie 3).
6. Cisplatin versus carboplatin for patients with metastatic non-small-cell lung cancer: an old rivalry renewed. Azzoli CG, Kris MG, Pfister DG. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:828-9.
7. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV. *Natl Cancer Inst* 2007;99:847-57.

Bevacizumab bij voortgeschreden niercelcarcinoom

Bij het heldercellig niercelcarcinoom is vaak sprake van verlies van of mutaties in het Von Hippel-Lindau-gen. Een gevolg hiervan is verhoogde VEGF-productie via een toename van de HIF (hypoxie-induceerbare factor). Blokkeren van VEGF zou van therapeutische waarde kunnen zijn bij het niercelcarcinoom. In 2003 publiceerde de groep van Rosenberg de resultaten van een gerandomiseerde fase-II-studie met 2 verschillende doseringen bevacizumab – 3 en 10 mg/kg eens per 2 weken – versus placebo bij 116 patiënten die eerder waren behandeld met interleukine-2 en van wie het merendeel een nefrectomie had ondergaan. In de groep die met de hoge dosis bevacizumab was behandeld, werd een langere progressievrije overleving gevonden van 2,5 maanden in de placebogroep tegenover 4,8 maanden in de behandelde groep (*hazard ratio*: 2,55; $p = 0,001$). In de groep die werd behandeld met de lagere dosering bevacizumab werd een marginaal significant verschil gevonden in progressievrije overleving [2]. Toevoeging van bevacizumab aan interferon verhoogde de objectieve tumorrespons van 12,8 naar 31,4 procent ($p = 0,0001$).

Gebaseerd op deze gegevens werd een groot gerandomiseerd, dubbelblind fase-III-onderzoek gedaan bij 649 patiënten met onbehandelde voortgeschreden niercelcarcinoom, die alle werden behandeld met interferon-alfa (9 MU 3 keer per week subcutaan). De helft van de patiënten ontving tevens bevacizumab (10 mg/kg eens per 2 weken; $n = 327$) en de andere helft een placebo-infuus. Het primaire eindpunt was overleving, maar wegens het beschikbaar komen van meerdere therapeutische opties werd progressievrije overleving als eindpunt ook voldoende geacht door de FDA. Na het bereiken van 505 events (progressie) werd de studie gedeblindeerd. De mediane progressievrije overleving was significant langer in de combinatie-arm: 10,2 versus 5,4 maanden (*hazard ratio*: 0,63; 95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,52-0,75; $p = 0,0001$). Dit voordeel werd gevonden in alle risicogroepen (op basis van geslacht, leeftijd, VEGF-niveaus, longmetastasen en risicogroep). Er was geen invloed van een dosisreductie van interferon.

Verdeeld naar risicogroep was het verschil in progressievrije overleving in de gunstige-prognosegroep 12,9 versus 7,6 maanden, in de intermediate-groep 10,2 versus 4,5 maanden en in de ongunstige-prognosegroep 2,2 versus 2,1 maanden (niet significant). De *hazard ratio* was respectievelijk 0,69 (95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,36-1,33), 0,74 (95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,53-1,02) en

0,87 (95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,48-1,56; niet significant). De gemiddelde duur van de bevacizumabbehandeling was bijna tweemaal zo lang als van placebo: 9,7 versus 5,1 maanden. Ook de duur van interferontherapie was langer in de combinatie-arm: 7,8 versus 4,6 maanden. Na 1 jaar was nog 31 procent van de combinatiegroep in behandeling versus 16 procent van de interferonmonotherapie-arm. Het effect was gelijk voor mannen en vrouwen (*hazard ratio*: respectievelijk 0,64 en 0,60). Het effect bij oudere patiënten leek echter minder uitgesproken (*hazard ratio*: 0,77 voor patiënten ouder dan 65 jaar versus 0,54 voor patiënten tussen 40 en 64 jaar).

Bijwerkingen

Interferon werd gereduceerd bij 40 procent van de patiënten in de combinatiegroep versus 30 procent van de patiëntengroep die een behandeling met alleen interferon onderging. Ernstige bijwerkingen werden gezien bij 29 procent van de patiënten met bevacizumab versus 16 procent voor interferon, waarbij de behandeling moest worden gestaakt bij 28 versus 12 procent. Fatale events traden op bij 8 versus 7 patiënten. Hiervan waren 4 mogelijk gerelateerd aan bevacizumab: maagperforatie na chirurgie voor een darmfistel, haemoptoe, ruptuur van een bestaand AAA (alle bij patiënten ouder dan 65 jaar) en een myocardinfarct. Andere ernstige complicaties tijdens bevacizumab waren arteriële trombose bij 5 patiënten (versus 2 patiënten tijdens interferon), maagdarmp perforaties bij 5 versus 0 patiënten, gestoorde wondgenezing bij 5 versus 3 patiënten en decompensatie bij 1 versus 1 patiënt met interferon alleen. Daarnaast traden bloedingen op bij 33 versus 9 procent, hypertensie bij 26 versus 9 procent en proteïnurie bij 18 versus 3 procent.

Bespreking

Bevacizumab lijkt effectief te zijn in combinatie met interferon bij patiënten met gunstige of gemiddelde prognose. Er is winst in progressievrije overleving; afgewacht moet worden of dit zich ook zal vertalen in overlevingswinst, met het oog op de nieuwe therapeutische alternatieven. Cross-over was in het kader van deze studie niet toegestaan.

Bevacizumab veroorzaakt wel aanzienlijke toxiciteit, die met name bij de oudere leeftijdsgroep levensbedreigend kan zijn – behandeling moest bij 19 procent van de patiënten worden gestaakt wegens bij-