

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]). EMEA, 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-

werkingen. Met name arteriële trombose en darmperforaties kunnen fataal zijn. Deze lijken met name op te treden in de groep oudere patiënten, bij wie bovendien een minder uitgesproken effect van de behandeling wordt gezien. Dosisaanpassing van interferon, die in 40 procent noodzakelijk was, leek niet van invloed te zijn op het behandelingsresultaat.

Conclusie

Bevacizumab in combinatie met interferon heeft toegevoegde waarde boven interferon alleen bij niercelcarcinoompatiënten met een gunstige of intermediate-prognose.

Overwegingen

In samenspraak met de Werkgroep Immunotherapie Nederland Oncologie (WINO) is de commissie BOM tot de volgende overwegingen gekomen. Door de toename van therapeutische keuzemogelijkheden – interferon, sorafenib, sunitinib en nu bevacizumab – is het lastig om de exacte plaats van deze nieuwe combinatie aan te geven. Er zijn nog geen gegevens over de directe vergelijking met sunitinib beschikbaar en ook het effect van beide middelen na cross-over in de tweedelij (sunitinib na bevacizumab + interferon of vice versa) is nog onbekend. Een deel van de bijwerkingen – zoals malaise, moeheid en asthenie – lijkt vooral te wijten aan interferon.

Escudier, <i>Lancet</i> 2007 [3]	bevacizumab + interferon		placebo + interferon	PASKWIL
Patiënten (n)	337		304	
Respons (%)	31		13	+
Responsduur (mnd)	13,5		11,1	
Duur van behandeling (mnd)	9,7		5,1	
Clinical benefit (mnd)	10,1		7,2	+
Time to treatment failure (mnd)	7,7		4,4	+
Mediane progressievrije overleving (mnd)	10,2		5,4	+
- goede prognose (180) (mnd)	12,9		7,6	n.s.
- gemiddeld (363) (mnd)	10,2		4,5	n.s.
- slechte prognose (54) (mnd)	2,2		2,1	n.s.
Bijwerkingen	bevacizumab + interferon		placebo + interferon	
	alle (%)	graad 3-4 (%)	alle (%)	graad 3-4 (%)
Moeheid	33	12	27	8
Zwakte	32	10	28	7
Anorexia	36	3	30	3
Diarree	20	2	15	< 1
Dyspnoe	13	< 1	13	2
Koorts	45	2	43	< 1
Hoofdpijn	23	2	16	1
Griepsymptomen	24	3	25	2
Hypertensie	26	3	9	< 1
Proteïnurie	18	7	3	-
Bloeding	33	3	9	< 1
VTE (veneus) (n) (%)	10 (3)	3 (< 1)	6 (2)	2 (< 1)
ATE (arterieel)	5 (1)	2 (< 1)	4 (1)	1 (< 1)
Gastro-intestinale perforatie	5 (1)	4 (1)	-	-
Wondgenezing	5 (1)	2 (< 1)	3 (1)	-
Decompensatie	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)	-
Staken wegens bijwerkingen				
- alle	95 (28%)		37 (12%)	
- bevacizumab/placebo	63 (19%)		17 (6%)	
- interferon	76 (23%)		35 (12%)	
Overleden zonder PD	8 (2)		7 (2)	

Advies

Patiënten met gunstige prognostische kenmerken komen in aanmerking voor een combinatie van interferon met bevacizumab. Bij patiënten met *intermediate risk* op grond van de Motzer-criteria heeft sunitinib het voordeel van orale toediening; bevacizumab in combinatie met interferon is voor deze patiënten een goed alternatief. Bij aangetoonde progressie op een eerstelijnsbehandeling kan cross-over naar een andere behandeling (bij voorkeur in studieverband) plaatsvinden. Patiënten met een ongunstige prognose, maar desondanks acceptabele performancestatus, komen in aanmerking voor behandeling met temsirolimus (zie bespreking op pagina 43).

Referenties voortgeschreden niercelcarcinoom

1. Bevacizumab for patients with metastatic renal cancer: an update. *Clin Cancer Res* 2004;10:6367S-70S.
2. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. *N Engl J Med* 2003;349:427-34.
3. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. *Lancet* 2007;370:2103-11.

Temsirolimus bij niercelcarcinoom met ongunstige prognose

Gebaseerd op 2 studies die een effect aantonen van temsirolimus bij cytokinerefractair niercelcarcinoom verrichtten Hudes et al een 3-armige studie met temsirolimus, interferon of een combinatie van beide middelen bij patiënten met ongunstige prognose niercelcarcinoom zonder voorgaande behandeling. In deze studie werden patiënten geïncludeerd met een voortgeschreden niercelcarcinoom met ten minste 3 van de 6 volgende prognostisch ongunstige criteria: verhoogd LDH, verlaagd Hb, hoog serum calcium, interval vanaf diagnose minder dan 1 jaar, Karnofsky-score 60 of 70, dan wel metastasen in meerdere organen. Patiënten met stabiele hersenmetastasen zonder steroidbehandeling werden ook tot de studie toegelaten. Responseevaluatie gebeurde volgens RECIST-criteria. Patiënten ontvingen in opklimmende dosering 3 keer per week tot 18 ME interferon, 25 mg temsirolimus als kortdurende infusie na premedicatie met een antihistaminicum of een combinatie van beide: 3 keer per week 6 ME interferon in combinatie met 15 mg intraveneus temsirolimus. Het primaire eindpunt van de studie was overleving. Secundaire eindpunten waren progressievrij interval en tumorrespons.

Patiënten

Het percentage patiënten jonger dan 65 jaar bedroeg in de 3 armen 69 tot 73 procent, het percentage mannen 66 tot 71 procent, voorgaande nefrectomie 66 tot 67 procent en *clear cell*-histologie 78 tot 82 procent. Van de patiënten had 69 tot 76 procent *poor risk* (3 of meer ongunstige factoren), met name een Karnofsky-score < 70 bij 80 tot 84 procent van de patiënten.

Resultaten

De groep die met alleen temsirolimus werd behandeld had een betere overleving, met een *hazard ratio* van 0,73 (95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,58-0,92; $p = 0,008$). De combinatie had een vergelijkbare overleving (*hazard ratio*: 0,96; 95-procentbetrouwbaarheidsinterval: 0,76-1,2). De mediane overleving bedroeg respectievelijk 10,9 versus 8,4 versus 3,7 maanden. De mediane progressievrije overleving was beter voor beide groepen met temsirolimus: 3,8 versus 3,7 versus 1,9 maanden. Echter: de objectieve responsen waren niet verschillend: 8,6 versus 8,1 versus 4,8 procent. De groep met *clinical benefit* (objectieve respons of stabiele ziekte gedurende 6 maanden) was het grootst bij temsirolimus alleen: 32,1 versus 28 procent voor de combinatie en 15 procent voor interferon. In de subsetanalyse was

er wel een verschil wat betreft de leeftijd, met een beter effect bij patiënten jonger dan 65 jaar, en een beter effect bij een lage Karnofsky-score (< 70) of bij patiënten met een niet-verhoogd LDH-gehalte. Een Karnofsky-score van < 70 houdt in dat de patiënt niet kan werken, maar wel dagelijkse activiteiten zelfstandig kan uitvoeren.

Bijwerkingen

Graad 3-4 zwakte overheerste bij interferon: 51 versus 64 procent met de combinatie en 62 procent voor interferon alleen, evenals anemie (respectievelijk 45, 42 en 61 procent). Anemie, neutropenie en trombopenie traden vooral op in de combinatie-arm (respectievelijk 61, 27 en 31 procent), maar hyperglykemie, hypercholesterolemie en hyperlipemie vooral in de temsirolimus-arm (respectievelijk 26, 24 en 27 procent). Dosisreductie en -uitstel kwamen het meest voor bij interferon (respectievelijk 23, 39 en 48 procent), met een gemiddelde dosisintensiteit van temsirolimus van 92 procent, van de combinatie 72 à 73 procent en van interferon alleen 56 procent. Staken wegens bijwerkingen trad op bij respectievelijk 7 versus 20 versus 14 procent. De mediane tijd tot falen van behandeling was 3,8 versus 2,5 versus 1,9 maanden, waarbij de behandeling wegens tumorprogressie werd gestaakt bij 74 versus 58 versus 48 procent en wegens bijwerkingen of achteruitgang bij respectievelijk 14, 28 en 30 procent (temsirolimus versus de combinatie versus interferon alleen).

Bespreking

Deze studie laat zien dat in de groep patiënten met ongunstige prognose behandeling met temsirolimus een meetbaar effect heeft op de gemiddelde overleving en ook op de progressievrije periode, hoewel het verschil hier slechts 1,9 maanden bedraagt ten opzichte van behandeling met interferon alleen. Veelvoorkomend (meer dan 10 procent) waren zwakte, anemie en hyperglykemie, naast misselijkheid, diarree, dyspnoe, oedeem en huidrash. Het effect bij oudere patiën-

Referentie niercelcarcinoom met ongunstige prognose

1. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.