

Commissie BOM oordeelt over cabazitaxel bij CRPC en everolimus en sunitinib bij PNET

De commissie BOM bepaalde onlangs de plaats van cabazitaxel bij castraatrefractair prostaatacarcinoom (CRPC). Naar aanleiding van recentelijk gepubliceerde studieresultaten stelde de commissie verder de klinische plaats vast van everolimus en sunitinib bij neuro-endocriene pancreastumoren (PNET).

Commissie BOM

De leden van de NVMO-commissie BOM (Beoordeling Oncologische Middelen) komen jaarlijks meerdere malen bijeen en beoordelen dan nieuwe oncologische geneesmiddelen of nieuwe indicaties. De rapportages van de adviezen van de commissie worden in het NVMO-tijdschrift *Medische Oncologie* gepubliceerd en geregeld als voorpublicatie op de NVMO-website (www.nvmo.org) geplaatst. Alle reeds gepubliceerde adviezen zijn via het online archief op de NVMO-website in pdf-formaat te raadplegen en te downloaden.

Cabazitaxel bij docetaxelrefractair prostaatacarcinoom

De behandelmogelijkheden van castraatrefractair prostaatacarcinoom (CRPC) zijn sinds de introductie van docetaxel duidelijk toegenomen. Als eerstelijnsbehandeling van CRPC geeft docetaxel een verlenging van de progressievrije en totale overleving in vergelijking met mitoxantron, met behoud van kwaliteit van leven. Voor CRPC-patiënten bij wie de ziekte progressief is tijdens of na docetaxelbehandeling zijn er geen standaardbehandelingen; in deze situatie wordt mitoxantron toegepast, hoewel er geen gegevens zijn die een positief effect op de overleving aantonen. Als progressie van CRPC ten minste 6 maanden na einde van eerstelijnsbehandeling met docetaxel optreedt, kan deze behandeling worden herstart. Maar ook van deze handelwijze zijn geen positieve effecten op de overleving bekend.

Cabazitaxel is een nieuwe tubulinebindende taxaan waarvan activiteit is aangetoond in taxaanresistente tumoren. Fase-I- en fase-II-studies toonden aan dat neutropenie de belangrijkste dosislimiterende toxiciteit is en dat een dosering van 20 of 25 mg/m² toegediend als 1-uurs infuus eenmaal per 3 weken de aanbevolen dosis is.

Opzet fase-III-studie cabazitaxel

De Bono et al [1] verrichtten een internationale *multicenter open-label* gerandomiseerde fase-III-studie waarbij patiënten werden gerandomiseerd voor behandeling met mitoxantron of cabazitaxel. Alle patiënten kregen prednison eenmaal daags 10 mg per os zonder onderbreking. Behandeling werd in beide armen gegeven tot een maximum van 10 cycli om het risico van door mitoxantron geïnduceerde cardiotoxici-

Leden commissie BOM

De commissie BOM bestaat uit de volgende leden:

- prof. dr. V.C.G. (Vivianne) Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, Maastricht UMC (voorzitter commissie BOM);
- dr. J.M. (Martijn) Kerst, internist-hematoloog/oncoloog, NKI-AVL Ziekenhuis, Amsterdam (secretaris commissie BOM);
- dr. F.A.L.M. (Ferry) Eskens, internist-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam;
- prof. dr. H.J. (Henk-Jan) Guchelaar, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, LUMC, Leiden;
- dr. ir. J.J.M. (Koo) van der Hoeven, internist-oncoloog, Medisch Centrum Alkmaar (voorzitter NVMO);
- dr. J.F.M. (Hans) Pruijt, internist-hematoloog/oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch;
- prof. dr. E.F. (Egbert) Smit, longarts, VU Medisch Centrum, Amsterdam (vertegenwoordiger NVALT);

- dr. W.M. (Wim) Smit, internist-hematoloog/oncoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede;
- dr. J.M.L. (Jacqueline) Stouthard, internist-oncoloog, Maastad Ziekenhuis, Rotterdam;
- dr. ir. H. (Harm) van Tinteren, statisticus, NKI-AVL Ziekenhuis, Amsterdam;
- prof. dr. H.M.W. (Henk) Verheul, internist-oncoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam;
- dr. P.O. (Els) Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utrecht.

De commissie wordt ambtelijk ondersteund door projectmedewerker T. van Vegchel van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), locatie Amsterdam.

Correspondentie secretariaat commissie BOM: j.kerst@nki.nl.

teit te beperken. Het primaire eindpunt van de studie was totale overleving. Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving en veiligheid.

Patiënten met CRPC en aangetoonde progressie volgens RECIST dan wel een oplopend PSA aangetoond in ten minste 2 opeenvolgende metingen tijdens of na behandeling met docetaxel werden 1:1 gerandomiseerd voor behandeling met mitoxantron 12 mg/m² intraveneus als 15 tot 30 minuten infuus eenmaal per 3 weken of cabazitaxel 25 mg/m² intraveneus als 60 minuten infuus eenmaal per 3 weken. Aanvullende inclusiecriteria waren een ECOG-performance (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2, testosteronconcentratie op castraatniveau door orchietomie of voortgezet LHRH-gebruik of progressie na anti-androgeenonttrekking indien dit eerder was gegeven. Het gebruik van bisfosfonaten was toegestaan indien er sprake was van een stabiele dosering in de 12 weken voorafgaand aan randomisatie. Specifieke exclusiecriteria waren voorafgaande mitoxantronbehandeling, bestraling van meer dan 40 procent van het beenmerg of antikankerbehandeling in de 4 weken voorafgaand aan randomisatie.

De studie was opgezet om bij 720 geïncludeerde patiënten 25 procent reductie in de *hazard ratio* (HR) voor sterfte in de cabazitaxelgroep ten opzichte van de mitoxantrongroep met een power van 90 procent aan te tonen, bij aanname van een mediane overleving van 8 maanden in de mitoxantrongroep. Finale analyse was gepland na 511 doden in de *intention-to-treat* populatie.

Studieresultaten cabazitaxel

Tussen januari 2007 en oktober 2008 werden in 146 ziekenhuizen in 26 landen 755 patiënten gerandomiseerd: 378 voor cabazitaxel en 377 voor mitoxantron. De groepen waren goed vergelijkbaar voor de belangrijkste demografische parameters, ziektekenmerken en voorafgaande behandelingen. Na 59 geïncludeerde patiënten werden middels een amendement patiënten die in eerstelijnsbehandeling minder dan 225 mg/m² docetaxel hadden gehad uitgesloten van studiedeelname.

Patiënten in de cabazitaxelarm kregen mediaan 6 behandelingen (3-10) en patiënten in de mitoxantronarm mediaan 4 (2-7) behandelingen. Patiënten in de cabazitaxelarm hadden meer kans de geplande 10 kuren te ontvangen. Dosisreducties en uitstel van geplande behandeling kwamen vaker voor in de cabazitaxelarm. De belangrijkste reden om de behandeling te beëindigen was ziekteprogressie.

De mediane follow-up voor beide studiegroepen was 12,8 maanden (7,8-16,9) en de finale analyse werd verricht nadat 234 patiënten in de cabazitaxelarm en 279 patiënten in de mitoxantronarm waren overleden. De mediane overleving bedroeg 15,1 maanden (95% CI: 14,1-16,3) in de cabazitaxelarm en 12,7 maanden (95% CI: 11,6-13,7) in de mitoxantronarm, wat een 30 procent reductie betekende in het relatieve risico op overlijden (HR: 0,70; 95% CI: 0,59-0,83; P < 0,0001). De mediane progressievrije overleving bedroeg 2,8 maanden (95% CI: 2,4-3,0) in de cabazitaxelarm en 1,4 maanden (95% CI: 1,4-1,7) in de mitoxantronarm (HR: 0,74; 95% CI: 0,64-0,86; P < 0,0001). Het responspercentage volgens RECIST alsmede de kans op een PSA-respons was significant hoger in de cabazitaxelarm dan in de mitoxantronarm, en de tijd tot tumorprogressie en PSA-progressie was significant langer in de cabazitaxel- dan in de mitoxantronarm. Pijnrespons en tijd tot pijnprogressie was vergelijkbaar in beide behandelarmen.

De belangrijkste bijwerkingen van cabazitaxel waren neutropenie, leukopenie, anemie en diarree. In totaal 18 patiënten (5 procent) in de cabazitaxelarm en 9 patiënten (2 procent) in de mitoxantronarm overleden ten gevolge van bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling binnen 30 dagen na de laatste behandeling. De belangrijkste doodsoorzaak in de cabazitaxelarm was neutropenie(gerelateerd).

Bespreking cabazitaxel

De resultaten van de in deze publicatie besproken studie tonen effectiviteit aan van cabazitaxel bij de behandeling van CRPC na eerdere behandeling met docetaxel met een dosis van meer dan 225 mg/m². Opvallend in deze studie is de veel langere dan voorziene overleving in de mitoxantronarm. Dit zou erop kunnen wijzen dat voornamelijk patiënten met een goede performance en een te verwachten langere overleving aan deze studie hebben deelgenomen. Het aantal deelnemende patiënten met een ECOG-score van 2 is inderdaad klein. Wanneer de studiegegevens worden toegespitst op de Nederlandse situatie, waarbij in de tweedelijnsbehandeling van CRPC mitoxantron wordt overwogen, is er een plaats voor behandeling van het CRPC met cabazitaxel na progressie onder docetaxel. Gezien de bijwerkingen van de therapie is nauwkeurige selectie van patiënten op zijn plaats.

Conclusie

Bij fitte patiënten met een CRPC en progressie van ziekte tijdens of na het gebruik van docetaxel heeft cabazitaxel therapeutische meerwaarde met aangetoonde overlevingswinst.

Status

Cabazitaxel wordt momenteel beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ).

Referentie cabazitaxel

1. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54.

Palliatief		
- respons > 20%	14,4% vs 4,4%	-
- responsduur > 6 weken	niet bekend	-
- tijd tot progressie > 6 weken	2,8 vs 1,4 maanden (HR: 0,74; 95% CI: 0,64-0,86)	-
- overleving > 6 weken	15,1 vs 12,7 maanden (HR: 0,70; 95% CI: 0,59-0,83)	+
- overleving op 1 jaar	±68% vs ±55%	+
Bijwerkingen		
- lethaal < 5%	5%	-
- acuut, ernstig > 25%	-	+
- chronisch beperkend	niet bekend	?
Kwaliteit van leven		
- QoL-analyse	niet verricht	-
- impact klinisch > 5 dagen	-	+
Level of evidence	1 fase-III-studie	+
Kosten	nog niet bekend	

Tabel 1. Resultaten TROPIC-studie [1] afgezet tegenover de Paskwil-criteria.

Everolimus en sunitinib bij neuro-endocriene pancreastumoren

Neuro-endocriene pancreastumoren (PNET) zijn zeldzaam voorkomende tumoren die uitgaan van de endocriene cellen van de pancreas. Ze vormen minder dan 5 procent van alle pancreastumoren. De enige behandeling met een curatieve intentie is chirurgische resectie. Bij een irresectabele hormonaal actieve of symptomatische PNET kunnen somatostatine-analoga palliatie van klachten geven en is een positief effect op progressievrije overleving (PFS) met behoud van kwaliteit van leven beschreven [1]. De chemotherapeutische behandeling van een lokaal gevorderde of gemetastaseerde PNET heeft sinds de registratie van streptozotocine, eventueel in combinatie met adriamycine, geen noemenswaardige ontwikkeling meer doorgemaakt.

Van VEGF-geïnduceerde (vasculaire endotheliale groeifactor) angiogenese en autocrine activering van de mTOR-sigtaal-transductieroute wordt beschreven dat deze een rol spelen bij groei en ontwikkeling van een PNET. Sunitinib is een remmer van de VEGF-receptor en PDGFR-tyrosinekinase en heeft in fase-I- en -II-studies activiteit getoond in PNET-patiënten [2, 3]. Ook van everolimus, een remmer van de mTOR-sigtaal-

transductieroute, is in een fase-II-studie activiteit in PNET aangetoond [4]. Op basis van deze gegevens werden recentelijk in *The New England Journal of Medicine* resultaten gepubliceerd van twee gerandomiseerde fase-III-studies bij patiënten met een lokaal voortgeschreden of gemetastaseerde PNET [5, 6]. Hoewel het twee afzonderlijke studies betreft, zullen ze beide in één beoordeling worden gepresenteerd en besproken.

Fase-III-studie sunitinib

Raymond et al [5] verrichtten een internationale *multicenter* dubbelblinde gerandomiseerde fase-III-studie bij patiënten met een goed gedifferentieerde voortgeschreden of gemetastaseerde PNET bij wie ziekteprogressie in de 12 maanden voorafgaand aan studiedeelname was vastgesteld. Patiënten werden gerandomiseerd tussen eenmaal daags sunitinib 37,5 mg continu en placebo. Behandeling werd in beide armen gegeven tot ziekteprogressie, het ontstaan van onacceptabele bijwerkingen of overlijden. Patiënten met ziekteprogressie die in de placebo-arm hadden gezeten konden aansluitend deelnemen aan een *open-label* extensiestudie met sunitinib.