

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 autocriene 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.

Het primaire eindpunt van de studie was de PFS. Secundaire eindpunten waren totale overleving, responspercentage, responstijd, responsduur, veiligheid en kwaliteit van leven.

Inclusiecriteria waren een ECOG-performance van 0 of 1 en adequate lever- en nierfunctie. Indien mogelijk werd de Ki-67-index in een aanwezig biopt van de primaire tumor bepaald. Specifieke exclusiecriteria waren een slecht gedifferentieerde PNET, voorafgaande hartritme stoornissen of QTc-verlenging, een linkerventrikel ejection fraction van 50 procent of minder, doorgemaakte longembolie in de 12 maanden voorafgaand aan studiedeelname of symptomatische hersenmetastasen. Patiënten mochten voor en/of tijdens studiedeelname somatostatine-analoga gebruiken.

De studie was opgezet om bij 340 geïncludeerde patiënten met 90 procent power een toename van de PFS van 50 procent door sunitinib aan te tonen bij een geschatte PFS van 5,1 maanden in de placebo-groep. Finale analyse was gepland na 260 waargenomen primaire eindpunten in de *intention-to-treat* populatie en een interimanalyse werd gepland bij 130 waargenomen primaire eindpunten.

Tussen juni 2007 en april 2009 werden in 42 ziekenhuizen in 11 landen 171 patiënten gerandomiseerd. De patiëntengroepen waren goed vergelijkbaar voor de belangrijkste demografische parameters en ziektekenmerken. Een in februari 2009 verrichte interimanalyse toonde een groter aantal sterfgevallen en bijwerkingen in de placebo-groep aan, alsmede een verschil in PFS in het voordeel van de sunitinibarm; op basis van deze observaties werd de studie vroegtijdig gesloten. De op dat moment aan de studie deelnemende patiënten werd *open-label* gebruik van sunitinib aangeboden.

Patiënten in de sunitinibarm kregen binnen de studie mediaan 4,6 maanden behandeling (0,4-17,5 maanden) en patiënten in de placebo-arm mediaan 3,7 maanden (0,03-20,2 maanden). De mediane behandelduur van sunitinib bij voortgezette behandeling na beëindiging van de studie bedroeg 10,0 maanden (0,4-32,7 maanden). De belangrijkste reden de behandeling te beëindigen was ziekteprogressie (22 procent in de sunitinibarm en 55 procent in de placebo-arm), het eindigen van de studie (48 procent in de sunitinibarm en 19 procent in de placebo-arm) of bijwerkingen van de behandeling (17 procent in de sunitinibarm en 8 procent in de placebo-arm). De belangrijkste bijwerkingen die aanleiding waren de behandeling met sunitinib te staken waren moeheid (4 procent), diarree (2 procent) en hartfalen (2 procent).

De mediane PFS bedroeg 11,4 maanden (95% CI: 7,0-19,8) in de sunitinibarm en 5,5 maanden (95% CI: 3,6-7,4) in de placebo-arm (HR voor de kans op progressie of overlijden: 0,42; 95% CI: 0,26-0,66; $P < 0,001$). In de sunitinibarm overleden 9 patiënten (10 procent) en in de placebo-arm 21 patiënten (25 procent) (HR voor de kans op overlijden: 0,41; 95% CI: 0,19-0,89; $P = 0,02$). De mediane totale overleving was op het moment van analyse in beide studie-armen niet bereikt. Op basis van observatie van een klein aantal patiënten lijkt de

overleving van de met sunitinib behandelde groep hoger te zijn. Het responspercentage volgens RECIST was significant hoger in de sunitinibarm dan in de placebo-arm.

De belangrijkste bijwerkingen van sunitinib waren diarree, misselijkheid, braken en moeheid. Hand-voetsyndroom en hypertensie traden op bij 23 procent en 26 procent van de patiënten in de sunitinibarm. Hand-voetsyndroom graad 3 en 4 en hypertensie traden op bij respectievelijk 6 procent en 10 procent van de patiënten. In totaal 5 patiënten in de sunitinibarm en 9 patiënten in de placebo-arm overleden binnen de duur van de studie. De belangrijkste doodsoorzaak was onderliggende ziekte. In de sunitinibarm overleed 1 patiënt ten gevolge van hartfalen en in de placebo-arm overleed 1 patiënt ten gevolge van uitdroging. De QoL-analyses toonden geen veranderingen in cognitief, emotioneel, lichamelijk en sociaal functioneren gedurende de studiedeelname.

Fase-III-studie everolimus

Yao et al [6] verrichtten eveneens een internationale *multicenter* dubbelblinde gerandomiseerde fase-III-studie bij patiënten met een goed of matig gedifferentieerde voortgeschreden of gemetastaseerde PNET bij wie ziekteprogressie in de 12 maanden voorafgaand aan studiedeelname was vastgesteld. Patiënten werden gerandomiseerd tussen eenmaal daags everolimus 10 mg continu of placebo.

Behandeling werd in beide armen gegeven tot ziekteprogressie, het ontstaan van onacceptabele bijwerkingen, onderbreking van meer dan 3 weken van de behandeling of overlijden. Patiënten in de placebo-arm met ziekteprogressie konden aansluitend deelnemen aan een *open-label* extensiestudie met everolimus.

Het primaire eindpunt van de studie was PFS. Secundaire eindpunten waren totale overleving, responspercentage, responsduur en veiligheid. Inclusiecriteria waren een WHO-performance van 0-2, adequate lever- en nierfunctie en adequate lipiden- en glucosewaarden. Voorafgaande antitumortherapie was toegestaan. Specifieke exclusiecriteria waren arteriële chemo-embolisatie in de 6 maanden voorafgaand aan studiedeelname, cryoablatie of radiofrequente ablatie binnen 2 maanden voorafgaand aan studiedeelname en langdurig gebruik van glucocorticoiden of andere immuunsuppressieve medicatie. Patiënten mochten voor en/of tijdens studiedeelname somatostatine-analoga gebruiken.

De studie was opgezet om bij 392 geïncludeerde patiënten een 33 procent reductie in de kans op ziekteprogressie of overlijden aan te tonen, hetgeen met 92,6 procent power een toename van de PFS van 50 procent door everolimus zou betekenen bij een geschatte PFS van 6 maanden in de placebo-groep.

Tussen juni 2007 en mei 2009 werden in 82 ziekenhuizen in 18 landen 410 patiënten gerandomiseerd. Daarvan werden 207 patiënten gerandomiseerd voor behandeling met everolimus en 203 patiënten voor placebo. De patiënten waren goed vergelijkbaar voor de belangrijkste demografische parameters, ziektekenmerken en voorafgaande behandelingen.

De mediane follow-up voor alle patiënten was 17 maanden. Patiënten in de everolimusarm kregen mediaan 8,79 maanden behandeling (0,25-27,47 maanden) en patiënten in de placebo-arm mediaan 3,74 maanden (0,01-37,79 maanden). Van de patiënten in de everolimusarm kreeg 31 procent gedurende meer dan 12 maanden behandeling, en in de placebo-arm was dit 11 procent. De belangrijkste reden de behandeling te beëindigen was ziekteprogressie (44 procent in de everolimusarm en 80 procent in de placebo-arm), bijwerkingen van de behandeling (17 procent in de everolimusarm en 3 procent in de placebo-arm), intrekken van toestemming (2 procent in beide armen) en overlijden (2 procent in de everolimusarm en 1 procent in de placebo-arm).

De belangrijkste bijwerkingen die aanleiding waren de behandeling aan te passen of te stoppen waren mucositis (10 procent in de everolimusarm en 1 procent in de placebo-arm), pneumonitis (7 procent in de everolimusarm en 0 procent in de placebo-arm), trombopenie (7 procent in de everolimusarm en 0 procent in de placebo-arm), diarree (4 procent in de everolimusarm en 0 procent in de placebo-arm) en bloedarmoede (3 procent in de everolimusarm en 0 procent in de placebo-arm).

Bij een mediane follow-up van 17 maanden was de mediane PFS 11,4 maanden (95% CI: 10,8-14,8) in de everolimusarm en 5,4 maanden (95% CI: 4,3-5,6) in de placebo-arm (HR voor de kans op progressie of overlijden: 0,34; 95% CI: 0,26-0,44; $P < 0,001$).

In de everolimusarm overleden 9 patiënten (10 procent) en in de placebo-arm 21 patiënten (25 procent) (HR voor de kans op overlijden: 0,41; 95% CI: 0,19-0,89; $P = 0,02$). De mediane totale overleving werd, bij genoemde follow-upduur, in beide studie-armen niet bereikt, maar lijkt in de beide armen vergelijkbaar te zijn, wat mogelijk mede wordt veroorzaakt doordat 73 procent van de patiënten in de placebo-arm op enig moment behandeling met everolimus is gestart. Het responspercentage volgens RECIST was hoger in de everolimusarm dan in de placebo-arm. De belangrijkste bijwerkingen van everolimus waren stomatitis, huiduitslag, diarree, moeheid en infecties. Infecties en pneumonitis (voornamelijk graad 1-2) traden op bij 12 procent van de met everolimus behandelde patiënten en interstitiële longafwijkingen graad 1-2 werden bij 2 procent gezien. In totaal 12 patiënten in de everolimusarm en 4 patiënten in de placebo-arm overleden binnen de studie. De belangrijkste doodsoorzaak was onderliggende ziekte; in de everolimusarm was 1 sterfgeval gerelateerd aan het medicament.

Bespreking everolimus en sunitinib

De resultaten van de besproken studies lijken een ogenschijnlijk vergelijkbare effectiviteit van everolimus en sunitinib bij de behandeling van een lokaal gevorderde of gemetastaseerde PNET te tonen. Bij patiënten met een slecht gedifferentieerde PNET zijn sunitinib en everolimus niet onderzocht. In beide studies werd het primaire eindpunt bereikt en is er sprake van een statistische significante en – in hoge mate vergelijkbare

– klinisch relevante toename van de PFS. Er zijn om diverse redenen van beide middelen geen significante effecten op totale overleving bekend.

Hoewel de studie met sunitinib vroegtijdig werd gesloten, lijken de resultaten vergelijkbaar te zijn met die van de studie met everolimus die wel volledig werd afgerond. Aangezien everolimus en sunitinib niet rechtstreeks met elkaar zijn vergeleken, kan geen uitspraak worden gedaan over effectiviteit van beide middelen ten opzichte van elkaar. Omdat een PNET soms een langdurig stabiel ziektebeloop kan vertonen zonder medicamenteuze interventies, is het belangrijk voor start van een eventuele systemische behandeling een goede inschatting te maken van de te verwachten ziekte winst afgezet tegen mogelijke bijwerkingen.

Conclusie

Bij patiënten met een goed of matig gedifferentieerde PNET en aangetoonde progressie van ziekte is er een plaats voor behandeling met everolimus of sunitinib.

Status

Everolimus en sunitinib worden momenteel beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ).

Referenties everolimus en sunitinib

1. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4656-63.
2. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(1):25-35.
3. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3403-10.
4. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28(1):69-76.
5. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501-13.
6. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):514-23.

Palliatief		
- respons > 20%	9,3% vs 0%	-
- responsduur > 6 weken	niet bekend	
- tijd tot progressie > 6 weken	11,4 vs 5,5 maanden (HR: 0,42; 95% CI: 0,26-0,66)	+
- overleving > 6 weken	niet bekend	
- overleving op 1 jaar	niet bekend	
Bijwerkingen		
- lethaal < 5%	1% vs 1%	+
- acuut, ernstig > 25%	-	+
- chronisch beperkend	niet bekend	
Kwaliteit van leven		
- QoL-analyse	verricht	+
- impact klinisch > 5 dagen	-	+
Level of evidence	1 fase-III-studie	+
Kosten	3.828 euro per 4 weken (37,5 mg)	

Tabel 1. Paskwil-criteria afgezet tegenover studieresultaten sunitinib versus placebo bij PNET [5].

Palliatief		
- respons > 20%	5% vs 2%	-
- responsduur > 6 weken	niet bekend	
- tijd tot progressie > 6 weken	11,4 vs 5,4 maanden (HR: 0,34; 95% CI : 0,26-0,44)	+
- overleving > 6 weken	niet bekend	
- overleving op 1 jaar	niet bekend	
Bijwerkingen		
- lethaal < 5%	< 1%	+
- 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	3.358 euro per 4 weken (10 mg)	

Tabel 2. Paskwil-criteria afgezet tegenover studieresultaten everolimus versus placebo bij PNET [6].