

Nieuw advies GIST en update everolimus

De commissie BOM boog zich recentelijk over de klinische plaats van adjuvante therapie met imatinib bij GIST. Ook is er een update in de status van everolimus bij gemetastaseerd niercelcarcinoom, aangezien het middel kortgeleden voor deze indicatie werd beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ).

Commissie BOM

De leden van de 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 BOM worden geregeld als voorpublicatie op de NVMO-website (www.nvmo.org) geplaatst en tevens in het tijdschrift *Medische Oncologie* gepubliceerd. Alle reeds gepubliceerde adviezen 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. 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. (Koos) 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, Maasstad 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

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

Adjuvante therapie met imatinib bij GIST

Een gastro-intestinale stromatumor (GIST) is een zeldzame tumor die met name voorkomt in de maag of in de dunne darm. Veel minder vaak ontstaat de tumor in de oesofagus, het colon of rectum. Ruim 85 procent van de tumoren herbergt een activerende mutatie in het KIT-protocoon en ongeveer 5 procent in het PDGFR α -gen. De belangrijkste behandeling van gelokaliseerde ziekte is chirurgie. Ondanks radicale chirurgie ontwikkelt ongeveer 50 procent van de patiënten binnen 5 jaar een recidief.

Voor patiënten met gemetastaseerd GIST of lokaal voortgeschreden GIST is een effectieve palliatieve therapie voorhanden: imatinib. Imatinib is een orale selectieve remmer van onder meer KIT en PDGFR α . Adjuvante therapie met imatinib is een voor de hand liggende behandeling.

In de afgelopen jaren zijn er drie studies in de adjuvante setting gestart:

1. de in Canada en de Verenigde Staten gehouden gerandomiseerde placebogecontroleerde Z9001-studie, met als primair eindpunt *recurrence-free survival* (RFS);
2. de E62024-studie van de EORTC, waarin werd gerandomiseerd tussen afwachtend beleid en 2 jaar imatinib, met als primair eindpunt *overall survival* (OS);
3. de Scandinavische SSG-XVIII-studie, waarin werd gerandomiseerd tussen 1 en 3 jaar imatinib, met als primair einddoel RFS.

Van de Z9001-studie worden de resultaten in deze publicatie besproken. De resultaten van de EORTC-studie, met een klinisch meer relevant primair eindpunt, worden pas in de loop van 2012 verwacht.

Resultaten Z9001-studie

In maart 2009 publiceerden Dematteo en collega's van het Intergroup Adjuvant GIST Study Team namens de American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) in *The Lancet* de resultaten van de gerandomiseerde placebogecontroleerde Z9001-studie [1]. In deze studie werden in de periode juli 2002 tot april 2007 vanuit 230 centra in Canada en de Verenigde Staten 778 patiënten geregistreerd die een resectie vanwege GIST ondergingen (onafhankelijk van microscopische radicaliteit) van ten minste 3 cm. De mitose-index (een maat voor agressiviteit) werd buiten beschouwing gelaten. Randomisatie vond plaats tussen 1 jaar imatinib en 1 jaar placebo. De groepen waren demografisch gelijk verdeeld (90 procent R0-resecties: tweederde maaglokalisatie en eenderde dunnedarmlokalisatie). Het primaire einddoel van de studie was RFS. Om een 40 procent verbetering in RFS te detecteren in de imatinib-groep, met een power van 90 procent en eenzijdige α van 0,025 (corresponderend met een mediane RFS van 4,9 jaar versus 3,5 jaar voor respectievelijk de imatinib- en placebo-groep; HR = 0,71) waren in totaal 803 patiënten nodig.

Bespreking

De resultaten van de studie van Dematteo en collega's hebben ertoe geleid dat de FDA adjuvante behandeling met imatinib heeft goedgekeurd voor patiënten die een radicale resectie van een GIST ondergingen met een diameter van ten minste 3 cm. Korte tijd later volgde ook goedkeuring van de EMEA ('voor patiënten *at significant risk of relapse*'). Er zijn echter belangrijke kanttekeningen te plaatsen.

Allereerst werd in deze studie van het Intergroup Adjuvant GIST Study Team géén overlevingsvoordeel gezien, mogelijk mede door cross-over naar imatinib bij patiënten die een recidief ontwikkelden tijdens placebobehandeling. Het is dus nu onbekend of 1 jaar imatinib het risico op een recidief verlaagt of een recidief slechts uitstelt. In de parallellopende adjuvantstudie van de EORTC (E62024), die ondertussen qua inclusie is voltooid, werden 900 patiënten geïncludeerd met als primair eindpunt *overall survival* (OS). Echter: dit eindpunt werd recentelijk bijgesteld. Daar de overleving van patiënten met gemetastaseerd GIST met effectieve middelen ongeveer 5 jaar bedraagt, zouden de OS-resultaten van de EORTC-studie pas in 2018 beschikbaar zijn. Om die reden

PASKWIL	imatinib	placebo	HR
Mediane follow-up	19,7 mnd	19,7 mnd	
1 jaars recurrence-free survival	98% (95% CI: 96-100)	83% (95% CI: 78-88)	0,35 (0,22-0,53); p < 0,0001
Overall survival			0,66 (0,22-2,03); p = 0,47

Tabel 1. Belangrijkste resultaten van de gerandomiseerde placebogecontroleerde Z9001-studie [1] afgezet tegenover de PASKWIL-criteria.

Op basis van een interimanalyse werd de studie voortijdig afgebroken. Bij *intention-to-treat* analyse (van 713 patiënten) hadden 30 patiënten (8 procent) in de imatinib-arm en 70 patiënten (20 procent) in de placebo-arm een *event* (recidief of sterfte). Met een mediane follow-up van 19,7 maanden was de geschatte 1 jaars RFS 98 procent (95% CI: 96-100) in de imatinibgroep en 83 procent (95% CI: 78-88) in de placebogroep. De *overall hazard ratio* bedroeg 0,35 (0,22-0,53; P < 0,0001). Hoewel er geen subgroepanalyse was gepland, werd verschil in RFS gezien in alle strata van tumorgrootte (3-6, 6-10 en > 10 cm). Er was geen verschil in *overall survival* (HR: 0,66; 95% CI: 0,22-2,03), maar het aantal events was ook nog te laag om dit nu al te kunnen verwachten. De behandeling werd redelijk goed verdragen (toxiciteit graad 3-4: 31 versus 18 procent). De belangrijkste resultaten zijn samengevat in tabel 1.

is de *time to imatinib failure* – '*time between randomisation and relapse under (salvage) imatinib*' – genomen als primair eindpunt van de studie; in GIST waarschijnlijk een meer relevant eindpunt dan RFS. De resultaten worden nu verwacht in 2012.

Ten tweede werd in de studie van Dematteo slechts één van de risicofactoren voor recidief bestudeerd: grootte. Mitose-index werd buiten beschouwing gelaten. Enerzijds omdat deze bepaling ten tijde van het ontwerp van de studie onvoldoende prospectief was gevalideerd en anderzijds omdat deze bepaling op dat moment onvoldoende was gestandaardiseerd. In de eerder vermelde E62024-studie konden patiënten worden geïncludeerd die een hoogrisicoziekte of een intermediair risico ziekte hadden (hoogrisicoziekte: tumorgrootte > 10 cm, of mitose-index > 10/50 HPF, of tumorgrootte > 5 cm en mitose-index > 5/50 HPF; intermediair

risico: tumorgrootte ≤ 5 cm en mitose-index 6-10/50 HPF, of tumorgrootte $> 5-10$ cm en mitose-index $\leq 5/50$ HPF).

De uitkomsten van de EORTC-studie zullen dus niet alleen meer duidelijkheid verschaffen of er toegevoegde waarde is voor imatinib in de adjuvante setting, maar – indien dit het geval is – ook voor wélke subgroep.

Ten derde is de behandelduur van 1 jaar arbitrair gekozen en bij microscopisch gemetastaseerde ziekte vermoedelijk onvoldoende lang om curatie (voor zover mogelijk) te bewerkstelligen. In de EORTC-studie was de behandelduur 2 jaar, terwijl in de Scandinavische gerandomiseerde studie 1 versus 3 jaar adjuvant imatinib wordt vergeleken. Ook de resultaten van deze laatste studie worden binnen enkele jaren verwacht.

Al met al vormen de resultaten van de Z9001-studie, die vooralsnog uitsluitend een verbeterde RFS tonen, onvoldoende basis om adjuvante therapie gedurende 1 jaar als meerwaarde te bestempelen voor patiënten die een GIST-resectie ondergingen met een substantieel risico (tumorgrootte: ten minste 3 cm) op recidief.

Conclusie

Er zijn op dit moment nog onvoldoende gegevens beschikbaar om te kunnen concluderen dat adjuvante therapie met imatinib gedurende 1 jaar van meerwaarde is voor patiënten die een GIST-resectie ondergingen met een substantieel risico op recidief (tumorgrootte: ten minste 3 cm).

Referentie imatinib

1. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373(9669):1097-104.

Addendum

Everolimus bij gemetastaseerd niercelcarcinoom

Medische Oncologie nummer 1, maart 2010

Status

Everolimus is inmiddels beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ). De behandeling met everolimus kost 3.607 euro per maand. Het ministerie van VWS heeft geen nadere voorwaarden gesteld. Het middel kan dus worden toegepast bij de behandeling van patiënten met vergevorderd niercelcarcinoom bij wie de ziekte progressief is geworden tijdens of na behandeling met *VEGF-targeted therapy*.