

# Adjuvant gemcitabine in combinatie met capecitabine bij het gereseceerd pancreascarcinoom

## Inleiding

De prognose van het in opzet curatief geopereerde pancreascarcinoom is zeer matig. In 2008 heeft de commissie BOM de CONKO-001-studie tweemaal beoordeeld.<sup>1,2</sup> In deze studie werden patiënten na een in opzet curatieve operatie voor hun pancreascarcinoom gerandomiseerd tussen adjuvant 6 cycli gemcitabine en observatie. Het primaire eindpunt van deze studie was ziektevrije overleving (PFS). De totale overleving (OS) was een secundair eindpunt. Hoewel in eerste instantie een negatief oordeel over deze studie werd gepubliceerd vanwege het ontbreken van een significant effect op OS<sup>1</sup>, werd later dat jaar – op basis van de tijdens de 2008 ASCO Annual Meeting gepresenteerde resultaten die een significant effect op OS toonden – een positief oordeel over deze studie gepubliceerd<sup>2</sup>. Uiteindelijk werden pas in 2013 de definitieve resultaten van deze CONKO-001-studie gepubliceerd, waarbij een significante toename van de mediane OS van 20,2 naar 22,8 maanden (HR: 0,76; 95%-BI: 0,61-0,95) werd gezien, en een 5-jaarsoverleving van 20,7 procent in de gemcitabine-arm versus 10,4 procent in de observatiearm. De 10-jaarsoverleving was 12,2 procent in de gemcitabine-arm versus 7,7 procent in de observatie-arm.<sup>3</sup>

De absolute winst in de 5-jaarsoverleving van meer dan 5 procent voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies wanneer het een adjuvante behandelindicatie betreft. In 2013 is er geen formele herbeoordeling van deze studie door commissie BOM gepubliceerd. Het is opvallend dat er geen formele EMA-registraties zijn voor gemcitabine en/of capecitabine voor de adjuvante behandelindicatie van het gereseceerd pancreascarcinoom.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

ESPAC-4 is een gerandomiseerde fase III-studie waarin de combinatie van gemcitabine en capecitabine wordt vergeleken met gemcitabine-monotherapie bij patiënten die in opzet curatief zijn geopereerd voor hun pancreascarcinoom.<sup>4</sup>

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De Nederlandse richtlijn stelt dat het bij patiënten in goede conditie na een pancreasresectie wordt aanbevolen te starten met adjuvante chemotherapie, waarbij zowel gemcitabine als 5-fluorouracil worden genoemd<sup>5</sup>; dit laatste medicament wordt overigens zelden of nooit toegepast.

## 3. Methoden en kwaliteit van de studie

In deze studie, uitgevoerd in 92 Europese ziekenhuizen, werden tussen november 2008 en september 2014 in totaal 732 patiënten 1:1 gerandomiseerd tussen de combinatie van gemcitabine en capecitabine (GC) en gemcitabine-monotherapie (G). De patiënten waren ten minste 18 jaar oud en hadden een macroscopisch complete resectie (R0 of R1) ondergaan voor een adenocarcinoom van de pancreas. Er mochten geen aanwijzingen zijn voor afstandsmetastasen op een CT-scan (maximaal 3 maanden voor randomisatie) of ten tijde van de operatie. Andere inclusiecriteria waren goed herstel na de operatie, een WHO-performancestatus 0-2, creatinineklaring van ten minste 50 ml/min, en een levensverwachting van ten minste 3 maanden. Exclusiecriteria waren eerdere neoadjuvante of concomitante chemotherapie, een R2-resectie en stadium IV ziekte. Er was geen exclusie-criterium ten aanzien van het postoperatieve Ca19.9-gehalte. →

De behandeling startte binnen 12 weken na de operatie en bestond uit gemcitabine 1.000 mg/m<sup>2</sup> i.v. op dag 1, 8 en 15 van een cyclus van 4 weken. In de combinatiearm werd dezelfde dosering gemcitabine gegeven in combinatie met capecitabine dagelijks 1.660 mg/m<sup>2</sup> van dag 1 tot en met 21, gevolgd door 7 dagen rust. Het aantal cycli was 6. Het follow-upschema werd lokaal bepaald.

Het primaire eindpunt van de studie was OS, gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en overlijden door welke oorzaak dan ook. De secundaire eindpunten waren de geschatte overleving na 2 en 5 jaar en de ziektevrije overleving (RFS), gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en het optreden van een lokaal recidief, lymfekliermetastasen, afstands-metastasen of overlijden. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens *NCI-CTC version 4.03*. Analyse van kwaliteit van leven werd gedaan met de *EORTC QLQ-C30 version 3*. De studie was opgezet om een HR van 0,74 aan te kunnen tonen tussen GC en G. Om met een tweezijdige alfa van 0,05 een power van 90 procent te bereiken moesten ten minste 480 events worden gezien, en derhalve waren 722 patiënten nodig in 6 jaar. Er werd rekening gehouden met 10 procent uitval en 5 procent verlies tijdens follow-up. De randomisatie werd gestratificeerd voor resectievlak (tumorpositief of tumornegatief) en land.

#### 4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van behandeling

De database werd gesloten voor analyse op 9 maart 2016. Er waren 365 patiënten gerandomiseerd voor GC en 367 patiënten voor G. In beide groepen trok 1 patiënt zich terug voor start van de behandeling; gegevens van deze patiënten werden niet geanalyseerd. Derhalve bestond de GC-arm uit 364 patiënten en de G-arm uit 366 patiënten. De demografische gegevens van beide groepen waren vergelijkbaar. Er deden meer mannen mee (57 procent) dan vrouwen (43 procent) en de gemiddelde leeftijd was 65 jaar. De PS was 0 in 42 procent, 1 bij 55 procent en 2 bij 3 procent.

Een RO-resectie was verkregen bij 40 procent, de andere 60 procent had een R1-resectie ondergaan en bij 20 procent waren de lymfeklieren negatief. In totaal 8 patiënten hadden stadium IV ziekte, maar waren na chirurgie macroscopisch tumorvrij en wilden graag participeren. Hoewel dit formeel een exclusie criterium betrof, werden deze patiënten toch in de studie opgenomen.

De mediane follow-up bedroeg 43,2 maanden (95%-BI: 39,7-45,5). De mediane overleving bedroeg 28,0 maanden (95%-BI: 23,5-31,5) in de GC-arm en 25,5 maanden (95%-BI: 22,7-27,9) in de G-arm (HR: 0,82; 95%-BI: 0,68-0,98; P = 0,032). De – geschatte – 1-jaars OS was 84,1 procent (95%-BI: 79,9-87,5) in de GC-arm en 80,5 procent (95%-BI: 76,0-84,3) in de G-arm. De – geschatte – 2-jaars OS was 53,8 procent (95%-BI: 48,4-58,8) in de GC-arm en 52,1 procent (95%-BI: 46,7-57,2) in de G-arm.

De mediane OS bij patiënten in de GC-arm met een R1-resectie bedroeg 23,7 maanden (95%-BI: 20,7-27,1); met een RO-resectie was deze 39,5 maanden (95%-BI: 32,0-58,0). De mediane OS bij patiënten in de G-arm met een R1-resectie bedroeg 23,0 maanden (95%-BI: 21,6-26,2); met een

Capecitabine en gemcitabine als adjuvante therapie bij het in opzet curatief geresecteerd pancreascarcinoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on monotherapie gemcitabine	beschikbaar (off-label)
add-on combinatietherapie gemcitabine-capecitabine	niet beschikbaar
totale behandelkosten	circa € 4.000

<b>Adjuvant, effectiviteit</b> • winst OS 5 jaar > 5%	niet te beoordelen	–
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>	onbekend	?
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch < 10%	< 1% < 25%	+ + ?
<b>Kwaliteit van leven</b> • geen ernstige deterioratie		+
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast		?
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie	+
<b>Medicijnkosten per 28 dagen</b>	gemcitabine: € 535 gemcitabine-capecitabine: € 675	

Tabel 1. Resultaten van ESPAC-4 afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

Ro-resectie was deze 27,9 maanden (95%-BI: 23,8-34,6). Ten tijde van de analyse had 76 procent van de patiënten een recidief of was overleden: 74 procent in de GC-arm en 78 procent in de G-arm. De mediane RFS was 13,9 maanden in de GC-arm en 13,1 maanden in de G-arm (HR: 0,86; 95%-BI: 0,73-1,02, P = 0,082). De 3-jaars RFS was 23,8 procent in de GC-arm versus 20,9 procent in de G-arm; de 5-jaars RFS 18,6 procent in de GC-arm versus 11,9 procent in de G-arm. De – geschatte – 5-jaars OS was 28,8 procent (22,9-35,2) in de GC-arm versus 16,3 procent (10,2-23,7) in de G-arm. In de G-arm kreeg 65 procent van alle patiënten alle 6 cycli en in de GC-arm kreeg 54 procent van de patiënten alle cycli.

De meest voorkomende redenen voor het vroegtijdig stoppen van de behandeling in de G-arm was toxiciteit (14 procent), ziekteprogressie (9 procent), wens van de patiënt (4 procent), andere redenen of onbekend (7 procent). In de GC-arm staakte 46 procent de behandeling vroegtijdig; dit was vanwege toxiciteit (22 procent), progressie (5 procent), wens van de patiënt (6 procent) en andere reden of onbekend (12 procent).

Graad III-IV bijwerkingen kwamen meer voor in de GC-arm; 226 van de 359 patiënten in de GC-arm (63 procent) hadden in totaal 608 graad III-IV bijwerkingen, terwijl 196 van de 366 patiënten in de G-arm (53 procent) in totaal →

481 graad III-IV bijwerkingen noemden. In de GC-arm kwam vooral meer diarree, neutropenie, infectie en hand-voetsyndroom voor. De kwaliteit van leven, geschat over de tijd (3, 6 en 12 maanden), liet geen significant verschil zien tussen beide behandelgroepen.

### Discussie

De prognose van het in opzet curatief geopereerde pancreascarcinoom is uitermate somber. In deze adjuvante studie verbeterde de mediane OS bij patiënten met een in opzet curatief geresceerd pancreascarcinoom van 25,5 naar 28,0 maanden door het toevoegen van capecitabine aan het standaardregime van 6 maanden durende adjuvante chemotherapie met gemcitabine. Opvallend was dat patiënten die een R0-resectie hadden ondergaan een voordeel in mediane OS lijken te hebben door de toevoeging van capecitabine aan gemcitabine, terwijl bij patiënten die een R1-resectie hadden ondergaan de mediane OS niet verbeterde door deze toevoeging. Veel patiënten stakten hun behandeling vroegtijdig: 46 procent in de GC-arm en 35 procent in de G-arm, waarvan een groot deel in verband met bijwerkingen (respectievelijk 22 en 14 procent) en ziekteprogressie (respectievelijk 5 en 9 procent). Na 60 maanden (5 jaar) waren er maar 28 patiënten evalueerbaar. De mediane follow-up in deze studie bedraagt ten tijde van de huidige publicatie 43 maanden, hetgeen onvoldoende wordt geacht om de eventuele absolute winst van de toevoeging van capecitabine aan gemcitabine te kunnen kwantificeren. Een mediane follow-up van 5 jaar is vereist om een oordeel volgens de huidige PASKWIL-criteria te kunnen geven. Bij het beschikbaar komen van langeretermijnfollow-updata zal er een herbeoordeling door de commissie BOM volgen.

### 5. Kosten

De kosten van 6 cycli met in totaal 18 giften gemcitabine bedragen bij een lichaamsoppervlak van 1,8 m<sup>2</sup> ongeveer 3.200 euro (afhankelijk van de fabrikant). De kosten van capecitabine 1.660 mg/m<sup>2</sup> gedurende 6 cycli van 21 dagen

bedragen bij een lichaamsoppervlak van 1,8 m<sup>2</sup> circa 830 euro (afhankelijk van de fabrikant) (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 18 mei 2017).

### Conclusie

Bij de adjuvante behandeling van het in opzet curatief geresceerd pancreascarcinoom geeft de combinatie van gemcitabine met capecitabine een winst van 2,5 maanden van de mediane OS ten opzichte van behandeling met gemcitabine-monotherapie. De mediane follow-up van de gepubliceerde studie is onvoldoende om definitieve 5-jaarsoverlevingscijfers van beide behandelingen te kunnen beoordelen. Aangezien het beoordelen van de absolute winst in 5-jaarsoverleving in geval van adjuvante behandeling noodzakelijk is om een beoordeling volgens de huidige PASKWIL-criteria te kunnen doen, zal moeten worden gewacht op langeretermijngegevens. ←

### Referenties

- 1 Tjan-Heijnen VCG, Willemse PHB, Guchelaar HJ, et al; NVMO-commissie BOM. Adjuvante therapie met gemcitabine bij curatief geopereerd pancreascarcinoom. *Med Oncol* 2008;11(1):43-5
- 2 Tjan-Heijnen VCG, Willemse PHB, Guchelaar HJ, et al; NVMO-commissie BOM. Herbeoordeling: adjuvante therapie met gemcitabine bij curatief geopereerd pancreascarcinoom. *Med Oncol* 2008;11(5):54-5.
- 3 Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310(14):1473-81.
- 4 Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al; European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10073):1011-24.
- 5 Richtlijn Pancreascarcinoom (versie 2.0). Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren, 22 augustus 2011.