



## Reactie van de Nederlandse Vereniging voor Urologie op de schaarste van BCG voor de adjuvante behandeling van blaaskanker

Utrecht, 27 oktober 2017

Jorg Oddens namens de subgroep Blaaskanker, Werkgroep Oncologische Urologie

Aan de leden van de Nederlandse Vereniging voor Urologie.

cc.

- Patiëntenvereniging voor blaas- en nierkanker
- Lamepro
- MSD Nederland
- KNMP
- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
- IGZ

Geachte collegae,

In deze brief geven we weer in welke mate het mogelijke tekort aan het geneesmiddel BCG voor patiënten met een niet-spierinvasieve vorm van blaaskanker in Nederland op dit moment een rol speelt.

### Inleiding

Naar aanleiding van signalen van urologen dat er een tekort is ontstaan aan BCG voor de behandeling van patiënten met een niet-spierinvasief blaascarcinoom heeft de Nederlandse Vereniging voor Urologie een enquête gehouden onder de Nederlandse urologen. Daarbij zijn alle urologen aangeschreven en is hen gevraagd om per ziekenhuis een reactie te geven.

Naast het houden van deze enquête is ook contact opgenomen met de leveranciers van BCG die op de Nederlandse markt actief zijn, te weten Lamepro (leverancier van het product BCG-Medac) en MSD (leverancier van het product Oncotice).

In 2014 is er ook een periode geweest waarin de (wereldwijde) voorraad BCG tekort schoot. Destijds was het een complex aan factoren wat bij diverse producenten tegelijkertijd een productieprobleem gaf. De huidige schaarste wordt met name geweten aan een tijdelijk productieprobleem van 1 producent en een mogelijk indirect effect van het wegvallen van een derde producent die overigens niet in ons land leverde.

### Enquête onder de Nederlandse urologen

27 urologen uit 26 ziekenhuizen hebben gereageerd (een ziekenhuis heeft twee keer gereageerd).



Twintig urologen geven aan problemen te ondervinden in de levering van BCG. Met passen en meten worden vooralsnog wel alle patiënten behandeld met BCG, maar regelmatig met een verlaagde dosering om meer patiënten met dezelfde voorraad te bedienen.

### Navraag leveranciers

Bij navraag aan de 2 leveranciers wordt aangegeven dat er in de productie een batch is afgekeurd wat een relatief tekort op heeft geleverd. De verwachting van deze leverancier is dat dit tekort op korte termijn kan worden aangevuld, maar zeker is dit niet.

De andere leverancier geeft aan een beperkte voorraad te hebben, voldoende voor de reeds bestaande klanten. Ruimte om overige ziekenhuizen te bevoorraden is daardoor beperkt.

Beide leveranciers kunnen niet aangeven of er een relatie is tussen een mogelijk wereldwijde afname van productiefaciliteiten en de beperkte voorraden zelf.

### Conclusie

Er is schaarste in de Nederlandse ziekenhuizen wat betreft het aanbieden van BCG als adjuvante behandeling van blaaskanker. De ziekenhuizen zijn afhankelijk van de huidige (eigen) leveranciers. Er lijkt geen ruimte om de andere leverancier te benaderen om de voorraad aan te vullen. De schaarste wordt als een tijdelijk probleem bestempeld door de leveranciers.

Als er daadwerkelijk een probleem ontstaat in de voorraad van dit geneesmiddel, wat leidt tot het niet kunnen behandelen van patiënten, dient er een onderbouwd alternatief worden aangeboden en kan gebruik worden gemaakt van behandelvormen zoals ook in 2014 reeds beschreven (zie onder).

Als er geen daadwerkelijk tekort is maar schaarste ontstaat (met als gevolg een dreigend tekort), is het van belang dat de urologen een regelmatig (1 a 2 wekelijks) overleg hebben met de ziekenhuisapotheek (afstemming van de planning van de patiënten en de te verwachten voorraad-aanvulling). Ook is regelmatig contact tussen de ziekenhuisapotheek en de eigen leverancier van belang om de aanvoerketen van het product op de geplande vraag te kunnen blijven afstemmen. Op deze wijze kan er adequaat worden geanticipeerd op een daadwerkelijk tekort en kunnen patiënten tijdig worden geïnformeerd over eventueel alternatieve vormen van behandelen (zie onder).

### Onderbouwing ten aanzien van alternatieve behandelmogelijkheid

De indicatie voor behandeling met blaasinstillaties met BCG betreft: Patiënten met niet-spierinvasief blaascarcinoom waarbij het risico op recidief en/ of progressie hoog zijn. In de regel zijn dat de patiënten met een graad 3, T1 of Tcis blaascarcinoom.

Indien het risico op recidief "Intermediate" is, wordt een adjuvante behandeling met chemotherapeutische blaasspoelingen geadviseerd. Deze instillaties reduceren ook in de hoog-risico categorieën de kans op recidief, maar minder in vergelijking met BCG.



### Chemotherapeutische blaasinstillaties

De chemotherapeutische middelen die als blaasinstillatie voor patiënten met niet-spierinvasieve blaaskanker zijn geregistreerd, zijn:

- **Mitomycine-C**
- **Epirubicine**
- Doxorubicine (wordt in NL niet of nauwelijks gebruikt).

Uit gerandomiseerd fase 2 onderzoek bij patiënten met een recidief na BCG is **Gemcitabine** 2000mg in 50 tot 100 cc NaCl,9% herhaaldelijk als vergelijkbaar werkzaam als opnieuw BCG instillaties beschreven, met geringe toxiciteit. Gemcitabine heeft echter geen registratie voor intravesicale toediening en kan daarom alleen in off-label use setting worden gebruikt. Ten overvloede: dit off-label gebruik dient met de patiënt gecommuniceerd te zijn en zowel in het medisch dossier als bij de apotheek gerapporteerd te worden.

Het inductieschema van Gemcitabine in de studie van Di Lorenzo betrof 6 weken 2x per week een instillatie, gevolgd door 3 weken een instillatie op tijdstip 3, 6 en 12 maanden<sup>1</sup>. In een andere fase 2 studie, van Dalbagni, wordt een schema gehanteerd van 2 wekelijkse instillaties gedurende 3 weken, gevolgd door 1 week rust, waarna opnieuw 2 wekelijks gedurende 3 weken wordt behandeld<sup>2</sup>. In derde fase 2 publicatie beschrijft Skinner een schema van 1 x per week gedurende 6 weken, gevolgd door nog 10 maanden een maandelijkse instillatie<sup>3</sup>

### Regimes om effectiviteit van chemotherapeutische blaasinstillaties te vergroten.

Hyperthermische chemotherapeutische blaasinstillaties met het Synergo-systeem zijn bij gerandomiseerd klinisch onderzoek effectiever gebleken in het verlagen van de kans op recidief bij intermediate en hoog-risico blaaskanker dan mitomycine alleen<sup>4</sup>. In een studie waarbij vergeleken werd met BCG was in een groep van intermediate en high risk patienten die met dit systeem werd behandeld de kans op progressie kleiner dan in de groep die met BCG behandeld werd.<sup>5</sup>

Met behulp van een gelijkstroomveld leidt Electromotive Drug Administration (EMDA) eveneens tot een verbeterde opname in de blaaswand. Deze therapie is in adjuvante setting hij hoog-

---

<sup>1</sup> Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. Cancer 2010 Apr;116(8):1893-900. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20162706>

<sup>2</sup> Dalbagni G, Russo P, Bochner B, et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guerin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. J Clin Oncol 2006 Jun;24(18):2729-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782913>

<sup>3</sup> Skinner EC(1), Goldman B, Sakr W et al SWOG S0353: Phase II trial of intravesical gemcitabine in patients with nonmuscle invasive bladder cancer and recurrence after 2 prior courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin. J Urol. 2013 Oct;190(4):1200-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23597452>

<sup>4</sup> Colombo R, Salonia A, Leib Z, Pavone-Macaluso M, Engelstein D Long-term outcomes of a randomized controlled trial comparing thermochemotherapy with mitomycin-C alone as adjuvant treatment for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). BJU Int. 2011 Mar;107(6):912-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029314>

<sup>5</sup> Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, Moskovitz B, van der Heijden AG, Witjes JA. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol. 2016 Jun;69(6):1046-52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26803476>



risicopatiënten alleen getest in een schema waarbij BCG en EMDA-mitomycine alternerend werd gegeven<sup>6</sup>.

#### Gedupeerden van het gebrek aan BCG

Er zijn verschillende patiënten categorieën, die nu geconfronteerd worden door het gebrek aan BCG:

1. Patiënten, die in een maintenance schema zitten
  - a. Die meer dan 1 jaar therapie hebben gehad
  - b. Die minder dan 1 jaar therapie hebben gehad
2. Patiënten, die in een inductieschema zitten
3. Patiënten, die recent zijn gediagnosticeerd en nog moeten starten.

Voor alle groepen geldt dat een persoonlijke risicoafweging gemaakt moet worden ten aanzien van de indicatie voor de BCG instillaties. Bij een zeer hoog risico op ziekteprogressie i.e. bij de combinatie van T1G3 en Tcis dient overeenkomstig de EAU richtlijn een cystectomie te worden overwogen. Bij patiënten met Tcis en bij vrouwen is de prognose slechter: deze en andere individuele factoren dienen te worden meegewogen.

- Patiënten die meer dan 1 jaar BCG maintenance hebben volmaakt kunnen met een beperkt extra risico op recidief staken met BCG zonder alternatief.<sup>7</sup> (**optie 1**).
- Patiënten, die minder dan 1 jaar BCG maintenance hebben gehad en primair Tcis hadden, hebben een verhoogd risico op recidief en progressie. Een alternatieve behandeling gericht op hoog risico heeft de voorkeur, waarbij geen inductieserie wordt gegeven. (**optie 2, 5**).
- Patiënten, die minder dan 1 jaar BCG maintenance hebben gehad maar geen Tcis hadden, hebben weliswaar een verhoogd risico op recidief en progressie, maar toch een redelijke respons op chemotherapeutica. Een alternatieve behandeling vergelijkbaar met intermediate risico kan goed verdedigd worden. Een inductieserie lijkt hier wel op zijn plaats (**optie 3**).
- Patiënten, die net begonnen zijn met BCG en in het inductieschema zitten: switchen naar een regime met chemotherapie, afgewogen naar risicoprofiel, met inductieserie. (**opties 3 en 4**).
- Patiënten, die nog niet begonnen zijn met BCG: idem. (**opties 3 en 4**).
- Voor zover BCG nog beschikbaar is, kan in het maintenance schema ook gekozen worden voor 1/3 doses als er 3 bereidingen uit 1 flacon gegeven kunnen worden. Dit geeft een iets verhoogd risico op recidief, maar heeft geen effect op kans op progressie of overleving<sup>6</sup> (**optie 5**).

---

<sup>6</sup>.Di Stasi SM, Valenti M, Verri C et al. Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2011 Sep;12(9):871-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21831711>

<sup>7</sup>. Oddens J, Brausi M, Sylvester R et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. Eur Urol. 2013 Mar;63(3):462-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141049>



**Tabel 1.** Alternatieve behandelopties met intravesicale instillaties

| Optie                   | Intravesicaal regime  |
|-------------------------|---|
| <b>1</b>                | Staken van adjuvante therapie. 3 maandelijks follow up met cystoscopie en urine cytologie.  |
| <b>2</b>                | a. Gemcitabine 2000mg eenmaal per maand gedurende 6 maanden.<br>b. Mitomycine 40 mg met hyperthermie of met EMDA eenmaal per maand gedurende 6 maanden.   |
| <b>3 (lager risico)</b> | Mitomycine 40mg/ epirubicine 50 mg:eenmaal per week gedurende 4 weken, gevolgd door eenmaal per maand gedurende 5 maanden.  |
| <b>4 (hoger risico)</b> | a. Gemcitabine 2000mg eenmaal per week gedurende 6 weken, gevolgd door eenmaal per maand gedurende 5 maanden.<br>b. Mitomycine 40 mg met hyperthermie of met EMDA eenmaal per week gedurende 4 weken, gevolgd door eenmaal per maand gedurende 5 maanden. |
| <b>5</b>                | BCG in maintenance periode met 1/3 dosis gedurende 3 jaar.  |