

Ramucirumab en erlotinib als eerstelijns-behandeling van stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom met een EGFR-mutatie

Inleiding

Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met een activerende EGFR-mutatie komt in Nederland bij ongeveer 10 procent van de patiënten met longcarcinoom voor. De incidentie van dit subtype longcarcinoom is in Azië beduidend hoger en bedraagt daar ongeveer 40 tot 60 procent. De standaard eerstelijnsbehandeling bestaat uit een behandeling met een EGFR-tyrosinekinaseremmer (EGFR-TKI). Er zijn verschillende TKI's in deze setting beschikbaar, zoals gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib en osimertinib.¹⁻⁵ Wanneer deze patiënten met stadium IV NSCLC worden behandeld met een EGFR-TKI, dan is de progressievrije overleving (PFS) significant langer dan bij behandeling met chemotherapie en is er een betere kwaliteit van leven. De mediane PFS bij gebruik van gefitinib, erlotinib of afatinib bedraagt gemiddeld 10 tot 12 maanden en rond de 19 maanden voor osimertinib.

Er is preklinisch en klinisch bewijs dat duale blokkade van zowel EGFR als VEGFR synergistisch zou kunnen werken. Ramucirumab is een humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen IgG1 VEGFR2.

In de hier te bespreken RELAY-studie wordt behandeling met ramucirumab en erlotinib vergeleken met erlotinib-monotherapie bij patiënten met een stadium IV NSCLC met een activerende EGFR-mutatie (ex19del en Leu858Arg).⁶ De EMA heeft ramucirumab in combinatie met erlotinib als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met gemetastaseerd NSCLC met een activerende EGFR-mutatie geregistreerd.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Eerstelijnsbehandeling met erlotinib en ramucirumab werd vergeleken met erlotinib en placebo bij patiënten met stadium IV NSCLC met een activerende EGFR-mutatie (ex19del en Leu858Arg).

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de RELAY-studie wordt palliatieve behandeling met ramucirumab en erlotinib vergeleken met erlotinib (en placebo). In Nederland wordt aan patiënten met stadium IV NSCLC met een activerende EGFR-mutatie standaard in de eerste lijn een EGFR-TKI gegeven. Erlotinib, een EGFR-TKI van de eerste generatie, is een van de geregistreerde behandelingen. Recentelijk is echter aangetoond dat osimertinib, een EGFR-TKI van de derde generatie zowel een langere PFS als algehele overleving (OS) geeft in vergelijking met een EGFR-TKI van de eerste generatie (erlotinib, gefitinib, afatinib).¹⁻³ Daarnaast is er een positief advies van de commissie BOM voor erlotinib-bevacizumab op basis van een fase II-studie voor patiënten met dezelfde activerende EGFR-mutaties en een gevorderd NSCLC.² Ten tijde van de start van de RELAY-studie was erlotinib een van de referentiebehandelingen in Nederland.

3. Methode en kwaliteit van de studie

De RELAY-studie is een gerandomiseerde fase III-multi-centerstudie voor patiënten met een stadium IV NSCLC met een activerende EGFR-mutatie (ex19del of Leu858Arg). →

Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn (≥ 20 jaar in Japan en Taiwan), een ECOG-performancestatus van 0-1 te hebben en meetbare ziekte volgens RECIST 1.1. Eerdere adjuvante therapie was toegestaan mits dit meer dan 12 maanden van tevoren was afgerond. Patiënten met een EGFR-T790M-mutatie, hersenmetastasen (screening van het cerebrum met MRI was verplicht voor start van de studie), vena cava superior-syndroom, klinische relevant hartfalen of hartritmestoornis of een verhoogde trombose-eigening werden geëxcludeerd. De EGFR-mutatie werd centraal bevestigd middels therascreen-assay en T790M werd bepaald in plasma. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met erlotinib 150 mg/dag p.o. en ramucirumab, 10 mg/kg elke 2 weken i.v., of dezelfde dosering erlotinib en placebo tot progressie, onacceptabele toxiciteit, intrekken *informed consent*, non-compliance of beslissing van de onderzoeker. De behandeling werd gestratificeerd naar geslacht (man-vrouw), regio (Oost-Azië versus rest van de wereld), type EGFR-mutatie (ex19del en Leu858Arg), EGFR-testmethode (therascreen, cobas andere PCR- of sequencing-methode). Dosisaanpassing en behandelonderbreking van ramucirumab en erlotinib was toegestaan. Voor elke gift ramucirumab of placebo moest er een acceptabele beenmergreserve zijn, een normaal bilirubinegehalte en moest alle toxiciteit hersteld zijn tot CTCAE ≤ 2 . De behandeling met ramucirumab werd gestaakt na een behandelonderbreking vanwege bijwerkingen van meer dan 6 weken en erlotinib werd gestaakt na een behandelingsonderbreking van 3 weken. Dosisreductie van ramucirumab was mogelijk naar 8 mg/kg, 6 mg/kg en naar 5 mg/kg; dosisreductie van erlotinib was mogelijk naar 100 mg en naar 50 mg per dag. Het primaire eindpunt van de studie was PFS bepaald op basis van RECIST 1.1 door de lokale onderzoeker. Secundaire eindpunten waren veiligheid/toxiciteit, OS, responskans, kans op ziektecontrole, responsduur, farmacokinetiek en immunogeniciteit, en patiëntgerapporteerde uitkomstmaten (PROM's). Vooraf bepaalde exploratieve uitkomstmaten waren PFS-2 (tijd van randomisatie tot tweede progressie of overlijden), tijd tot diagnose van hersenmetastasen en biomarker-onderzoek. Een CT-scan voor responsevaluatie werd voor start en elke 6 weken verricht in de eerste 72 weken en daarna elke 12 weken. Voor start, bij cyclus 2 en daarna elke tweede cyclus werd bij elk follow-upbezoek kwaliteit van leven gemeten

met de vragenlijsten *Lung Cancer Symptom Scale* en *EuroQoL-D5*. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *CTC-AE v4.0*. Data over vervolgbehandelingen zijn verzameld in deze studie.

In het ontwerp van de studie waren er 450 patiënten en 270 PFS-events nodig om met 80 procent power en een tweezijdige alfa van 5 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,71 voor recidief vast te kunnen stellen. In een interim-analyse voor futiliteit werd voorzien na 114 events met een eenzijdige alfa van 0,0001 procent.

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

Tussen januari 2016 en februari 2018 werden 611 patiënten gescreend van wie er 449 patiënten geïncludeerd werden door 100 centra in 13 landen: 224 patiënten in de ramucirumab-groep en 225 patiënten in de controlegroep. De belangrijkste reden voor falen van de screening was niet voldoen aan de inclusiecriteria (130/162). De uitgangskarakteristieken in de beide behandelgroepen waren vergelijkbaar: de mediane leeftijd was ongeveer 65 jaar, 63 procent van de deelnemers was vrouw, 77 procent was van Aziatische afkomst en 61 procent had nooit gerookt.

De mediane follow-up bedroeg 20,7 maanden. Er waren in de ramucirumab-groep 108 patiënten (48 procent) met een recidief/overlijden ten opzichte van 146 patiënten (65 procent) in de controlegroep. Het primaire eindpunt PFS in de *intention to treat*-populatie was statistisch significant langer in de ramucirumab-groep dan in de controlegroep (HR: 0,59 [95%-BI: 0,46-0,76]; $P < 0,0001$). De mediane PFS bedroeg 19,4 maanden (95%-BI: 15,4-21,6) in de ramucirumab-groep en 12,4 maanden (95%-BI: 11,0-13,5) in de controlegroep. De PFS bepaald door onafhankelijke beoordeling ($N = 440$) was ook langer in de ramucirumab-groep dan in de controlegroep, maar met een lagere mediane PFS voor zowel de ramucirumab-groep als de controlegroep: 16,5 maanden (95%-BI: 13,7-19,3) versus 11,1 maanden (9,7-12,7) (HR: 0,67 [95%-BI: 0,52-0,87]). Het PFS-voordeel was aanwezig in de meeste vooraf gedefinieerde subgroepen. Bij de niet-Aziaten, slechts 22 procent van de deelnemers, leek er ook voordeel te zijn, maar wel met een grote spreiding (met BI ook over de 1). De 1-jaars-PFS was 71,9 procent in de ramucirumab-groep en 50,7 procent in de controlegroep. De OS-data zijn nog immatuur (82 procent *censored*), de mediane OS was in beide groepen nog niet bereikt.

Palliatief, effectiviteit • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	progressievrije overleving nog niet matuur 19,4 versus 12,4 maanden HR: 0,59 (95%-BI: 0,46-0,76); P < 0,0001		? + +
ESMO-MCBS-gradering	onbekend		?
Bijwerkingen • lethaal < 5% verschil • acuut, ernstig < 25% verschil • chronisch beperkend • dosisreductie • staken van de behandeling	<i>Erlotinib-ramucirumab</i> < 1% 72% 10% 13%	<i>Erlotinib-placebo</i> 0% 54% 2% 11%	+ + + +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	volgt		?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast	elke 2 weken infuus gedurende 11 maanden		-
Level of evidence	1 fase III-studie		+
Medicijnkosten • kosten per cyclus (28 dagen) • totale behandelkosten	<i>Erlotinib-ramucirumab</i> € 10.066,00 € 120.668,70	<i>Erlotinib-placebo</i> € 2.157,66 € 22.716,29	

Resultaten RELAY-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

Van de 224 patiënten in de ramucirumab-groep ontvingen 221 patiënten ten minste één dosis studiemedicatie; hiervan kregen 23 patiënten (10 procent) ten minste 1 dosisreductie van ramucirumab. In de controlegroep kregen 4 patiënten (2 procent) een dosisreductie van placebo. De belangrijkste reden voor dosisreductie was proteïnurie bij 18 van de 221 patiënten (8 procent). Staken van de behandeling in verband met bijwerkingen trad op bij 28 patiënten (13 procent) in de ramucirumab-groep, met name vanwege een stijging van het ALAT-gehalte (N = 3), paronychia (N = 3), dermatitis acneiform (N = 2) en proteïnurie (N=2). In de controlegroep stakten 24 patiënten (11 procent) de behandeling in verband met bijwerkingen: stijging ALAT (N = 4), afwijkende lever-

functietest (N = 3), embolie (N = 2), interstiële longziekte (N = 2) en pustuleuze rash (N = 2). De mediane behandelduur met ramucirumab bedroeg 11,0 maanden en die van placebo 9,7 maanden. In totaal 72 procent van de patiënten in de ramucirumab-groep had ten minste één bijwerking van graad 3-4, terwijl dit bij 54 procent van de patiënten in de controlegroep optrad. In de ramucirumab-groep zijn 6 patiënten overleden aan bijwerkingen van de behandeling, waarvan 1 patiënt ten gevolge van een hemothorax na drainage van een empyeem ten opzichte van geen in de controlegroep. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 in de ramucirumab-groep en controlegroep waren hypertensie (24 versus 5 procent), dermatitis acneiform →

(15 versus 9 procent), ALAT-stijging (8 versus 6 procent) en diarree (7 versus 1 procent). Daarnaast werd in de ramucirumab-groep meer proteïnurie gezien (elke graad: 34 versus 8 procent) evenals bloedingen, met name epistaxis (53 versus 24 procent). Analyses van kwaliteit van leven zijn nog niet gepubliceerd.

Discussie

De standaard eerstelijnsbehandeling van patiënten met stadium IV NSCLC en een activerende EGFR mutatie betreft een behandeling met een EGFR-TKI. Inmiddels zijn er meerdere EGFR-TKI's beschikbaar: van de eerste generatie (erlotinib-gefitinib), tweede generatie (afatinib-dacomitinib) en derde generatie (osimertinib).¹⁻⁵ Recentelijk is aangetoond dat behandeling met osimertinib tot een langere PFS en OS leidt dan behandeling met een EGFR-TKI van de eerste generatie. Daarnaast laat behandeling met EGFR-TKI (dacomitinib) van de tweede generatie betere uitkomsten zien dan behandeling met gefitinib, maar gaat dit ten koste van meer toxiciteit. De meerderheid van de patiënten in de RELAY-studie is afkomstig uit Oost-Azië (75 procent). Subgroepanalyse laat een vergelijkbaar PFS-voordeel zien voor de patiënten die niet afkomstig zijn uit Oost-Azië (HR: 0,61). In de RELAY-studie wordt een statistisch significant voordeel van 7 maanden aangetoond voor het primaire eindpunt PFS van palliatieve behandeling met erlotinib-ramucirumab ten opzichte van een standaardbehandeling met erlotinib-monotherapie bij patiënten met stadium IV NSCLC met een activerende EGFR-mutatie (HR: 0,59 [95%-BI: 0,46-0,76]; $P < 0,0001$). De resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Het is echter onduidelijk hoe deze resultaten zich verhouden ten opzichte van eerstelijnsbehandeling met osimertinib. Een verschil in behandelingslast is de tweewekelijkse intraveneuze toediening van ramucirumab. Ook kosten zouden moeten worden meegenomen in de keuze van behandeling. De data met betrekking tot overleving zijn nog niet matuur.

5. Kosten

De behandeling met ramucirumab kost bij een gewicht van 80 kg (800 mg) 3.954,17 euro per behandelingscyclus van 14 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 8 februari 2020). De mediane behandelingsduur met ramucirumab was 11,0 maanden (24 infusen); de medicatiekosten van 24 cycli komen daarmee op 94.900,08 euro. De behandeling met erlotinib

kost 2.157,66 euro per 28 dagen; voor 11,0 maanden is dit 25.768,62 euro. De totale behandeling kost daarmee 120.668,70 euro.

Conclusie

In de hier besproken RELAY-studie wordt bij patiënten met een stadium IV NSCLC met een activerende EGFR-mutatie (ex19del en Leu858Arg) na een follow-up van mediaan 20,7 maanden een statistisch significant langere PFS gezien na palliatieve behandeling met erlotinib-ramucirumab dan na standaardbehandeling met erlotinib-monotherapie (HR: 0,59 [95%-BI: 0,46-0,76]; $P < 0,0001$). Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. ←

Referenties

- 1 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Gefitinib bij niet kleincellig bronchuscarcinoom. *Med Oncol* 2010;12(1):26-8.
- 2 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Erlotinib en bevacizumab als eerstelijnsbehandeling voor gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom van het niet-plaveiseltype met een EGFR-mutatie. *Med Oncol* 2017;19(9):49-52.
- 3 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Afatinib als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd EGFR-mutatie positief niet-kleincellig bronchuscarcinoom. *Med Oncol* 2014;16(5):27-9.
- 4 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Osimertinib als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met EGFR-gemuteerd niet-kleincellig bronchuscarcinoom. *Med Oncol* 2018;21(8):57-60.
- 5 Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1454-66.
- 6 Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al; RELAY Study Investigators. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1655-69.