

# Brigatinib als eerste TKI-behandeling van stadium IIIb/IV niet-kleincellig longcarcinoom met een ALK-herschikking

## Inleiding

Een ALK-herschikking (anaplastisch-lymfoomkinase) komt bij ongeveer 4 procent van de patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) voor. In de palliatieve setting bestaat de standaard eerstelijnsbehandeling uit een ALK-tyrosinekinaseremmer (ALK-TKI). Behandeling met een ALK-TKI in deze setting leidt tot een significant langere progressievrije overleving (PFS), een betere kwaliteit van leven ten opzichte van behandeling met chemotherapie en een langere overleving (OS; 5-jaarsoverleving: 50 procent). De mediane PFS bij gebruik van crizotinib, een ALK-TKI van de eerste generatie, bedraagt gemiddeld 11 maanden.<sup>1</sup> Recentelijk zijn ALK-TKI's van de volgende generatie (ceritinib, alectinib) geregistreerd. Voor deze middelen is aangetoond dat ze in de eerste lijn een langere PFS laten zien dan crizotinib.<sup>2-3</sup> De ALEX-studie toonde dat eerstelijnsbehandeling met alectinib leidt tot een mediane PFS van 25 maanden.

De hier te bespreken gerandomiseerde fase III-studie ALTA-1L (open label) betreft de vergelijking van brigatinib, een ALK-TKI van de derde generatie, ten opzichte van crizotinib bij patiënten met een stadium IIIb/IV NSCLC met een ALK-herschikking.<sup>4</sup>

De EMA heeft brigatinib geregistreerd voor 'de behandeling van patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met een ALK-herschikking, die nog niet zijn behandeld met een ALK-remmer of behandeld zijn met crizotinib'.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

Eerstelijns TKI-behandeling met brigatinib werd onderzocht bij patiënten met stadium IIIb/IV NSCLC met een ALK-herschikking. Eerdere chemotherapie was wel toegestaan.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de ALTA-1L-studie wordt palliatieve behandeling met brigatinib vergeleken met de behandeling met crizotinib. Volgens de Nederlandse richtlijn komen patiënten met een ALK-herschikking in aanmerking voor eerstelijnsbehandeling met een ALK-TKI zoals crizotinib, alectinib en ceritinib, waarbij de voorkeur uitgaat naar ceritinib of alectinib. De twee laatstgenoemde medicamenten hebben naast een langere PFS een betere penetratie in het centraal zenuwstelsel, wat leidt tot langere hersenmetastasevrije overleving en betere en langdurigere respons van hersenmetastasen. Ten tijde van de uitvoer van de ALTA-1L-studie was crizotinib de standaard eerstelijnsbehandeling.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

ALTA-1L is een gerandomiseerde fase III-multicenterstudie naar eerstelijns palliatieve TKI-behandeling voor patiënten met een stadium IIIb/IV NSCLC met een ALK-herschikking. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten ten minste 18 jaar te zijn, een ECOG-performancestatus van 2 of lager te hebben en een adequate lever-, nier- en beenmergfunctie. Daarnaast moest er meetbare ziekte zijn volgens *RECIST 1.1*. Patiënten met onbehandelde asymptomatische hersenmetastasen konden aan de studie deelnemen. Patiënten mochten geen eerdere ALK-gerichte behandeling hebben gehad en niet meer dan één lijn chemotherapie voor stadium IIIb/IV NSCLC. De belangrijkste exclusiecriteria waren significante cardiovasculaire comorbiditeit, QTc-verlenging en een voorgeschiedenis met interstitiële longziekte of pneumonitis. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met brigatinib (1 d.d. 180 mg per os; de eerste 7 dagen →

was de dosis 1 d.d. 90 mg per os vanwege de kans op vroege pulmonale toxiciteit) en behandeling met crizotinib (2 d.d. 250 mg per os) in een cyclus van 28 dagen tot aan progressie, onacceptabele bijwerkingen, non-compliance, intrekken van consent of overlijden. De patiënten in de crizotinib-groep konden na progressie behandeld worden met brigatinib. Patiënten in de brigatinib-groep mochten na progressie doorbehandeld worden als ze er volgens de behandelend arts klinisch voordeel bij hadden. De randomisatie werd gestratificeerd naar aanwezigheid van hersenmetastasen (ja versus nee) en voltooiën van ten minste één cyclus chemotherapie voor stadium III/IV NSCLC (ja versus nee). Dosisaanpassing en behandelonderbreking van brigatinib en crizotinib was toegestaan indien er bijwerkingen van de behandeling waren.

Het primaire eindpunt van de studie was PFS bepaald door onafhankelijk beoordeling. Secundaire eindpunten waren onder andere responskans, intracraniele respons, veiligheid, kwaliteit van leven en OS.

Een CT-scan of MRI-scan van de thorax en het abdomen en een MRI-scan van het cerebrum voor responsevaluatie werden gemaakt voor start, elke 8 weken tot en met cyclus 14 en daarna elke 12 weken. Kwaliteit van leven werd geëvalueerd middels de *EORTC-QLQ-C30* en werd afgenomen voor start en daarna elke 4 weken.

Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *CTCAE v4.0*. Data over vervolghandelingen zijn verzameld in deze studie.

In het ontwerp van de studie waren er 270 patiënten en 198 PFS-events nodig om met 90 procent power en een tweezijdige alfa van 0,043 een *hazard ratio* (HR) van 0,625 voor recidief vast te kunnen stellen. Dit komt overeen met een toename van de PFS van 10 naar 16 maanden. Er werd in twee interim-analyses voorzien: na ongeveer 50 en 75 procent van de PFS-events. Deze publicatie betreft de eerste interim-analyse (*data-cutoff*: 19 februari 2018). De PFS werd getest met een vooraf gespecificeerde tweezijdige alfa van 0,0042. OS werd getest wanneer de studie positief was voor het primaire eindpunt (bij de interim-analyse of de finale analyse); de finale OS-analyse zal echter pas gedaan worden na 150 OS-events, hetgeen naar verwachting na ongeveer 3 jaar zal zijn.

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

Tussen april 2016 en augustus 2017 werden 311 patiënten gescreend en 275 patiënten geïncludeerd door 124 centra in 20 landen: 137 patiënten werden gerandomiseerd in de brigatinib-groep en 138 patiënten in de crizotinib-groep. De mediane follow-up bedroeg 11 maanden. Er waren op dat moment 99 patiënten met ziekteprogressie (brigatinib: 26 procent; crizotinib: 46 procent). De uitgangskarakteristieken in beide behandelgroepen waren vergelijkbaar, de mediane leeftijd was 59 jaar, 43 procent van de patiënten in de brigatinib-groep en 36 procent van de patiënten in de crizotinib-groep was afkomstig uit Azië en respectievelijk 61 en 54 procent van de patiënten had nooit gerookt. Bijna alle patiënten had een ECOG-PS 0-1 (96 procent). Een derde van de patiënten had hersenmetastasen, waarvoor ongeveer de helft was bestraald. Een kwart van de patiënten was eerder behandeld met chemotherapie. In de crizotinib-groep werden 35 patiënten na progressie behandeld met brigatinib.

Bij de eerste interim-analyse werd de vooraf gespecificeerde drempel voor statistische superioriteit van behandeling met brigatinib ten opzichte van behandeling met crizotinib behaald. De geschatte PFS na 12 maanden was 67 procent (95%-BI: 56-75) in de brigatinib-groep en 43 procent (95%-BI: 32-53) in de crizotinib-groep (HR: 0,49 [95%-BI: 0,33-0,74];  $P < 0,001$ ). De mediane PFS voor de brigatinib-groep was nog niet bereikt en bedroeg 9,8 maanden (95%-BI: 9,0-12,9) voor de crizotinib-groep. Het PFS-voordeel was aanwezig voor alle subgroepen.

Het secundaire eindpunt responskans bedroeg 71 procent in de brigatinib-groep en 60 procent in de crizotinib-groep. De responskans van hersenmetastasen bedroeg 78 procent in de brigatinib-groep en 29 procent in de crizotinib-groep.

Bijwerkingen werden vaker gezien bij de patiënten die behandeld werden met brigatinib. Bijwerkingen van graad 3-4 traden op bij 61 procent van de patiënten in de brigatinib-groep en bij 55 procent van de patiënten in de crizotinib-groep. De meest frequent voorkomende bijwerkingen (alle graderingen) waren diarree (49 versus 55 procent), gestegen creatininekinase (39 versus 15 procent),

<b>Palliatief, effectiviteit</b> • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	progressievrije overleving nog niet bekend (nog niet matuur) nog niet bereikt versus 9,8 maanden HR: 0,49 (95%-BI: 0,33-0,74); P < 0,001		? +
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>	onbekend		?
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% verschil • acuut, ernstig < 25% verschil • chronisch beperkend • dosisreductie • staken van de behandeling	<i>Brigatinib</i> 5% 61% 29% 12%	<i>Crizotinib</i> 5% 55% 21% 9%	+
<b>Kwaliteit van leven</b> • QoL-analyse	volgt		
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast			+
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie		+
<b>Medicijnkosten</b> • kosten per cyclus (28 dagen) • totale behandelkosten	<i>Brigatinib</i> € 5.773,60 eerste cyclus, daarna € 6.158,60 nog niet te berekenen	<i>Crizotinib</i> € 5.156 € 41.424	

Resultaten ALTA-1L-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

gestegen ALAT (19 versus 32 procent), misselijkheid (26 versus 56 procent), braken (18 versus 39 procent), obstipatie (15 versus 42 procent), hoesten (25 versus 16 procent) en hypertensie (23 versus 7 procent). Dosisreducties vonden plaats bij 29 procent van de patiënten in de brigatinib-groep en bij 21 procent van de patiënten in de crizotinib-groep. In de brigatinib-groep waren 24 van de 39 dosisreducties vanwege afwijkende laboratoriumwaarden en in de crizotinib-groep was dit bij 12 van de 29 dosisreducties het geval. De behandeling werd gestaakt ten gevolge van

toxiciteit bij 12 procent van de patiënten in de brigatinib-groep en bij 9 procent van de patiënten in de crizotinib-groep. In beide groepen overleden er 7 patiënten aan bijwerkingen van de behandeling; deze waren volgens de behandelend arts niet gerelateerd aan de studiemedicatie. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 en hoger in de brigatinib-groep waren stijging van het creatinine-kinasegehalte (16 versus 1 procent) en stijging van het lipasegehalte (13 versus 5 procent). Dit was niet gerelateerd aan spierpijn en geen van de patiënten kreeg een →

pancreatitis. Speciale aandacht was er voor het optreden van pulmonale toxiciteit. Interstitiële longafwijkingen of pneumonitis trad op bij 5 patiënten in de brigatinib-groep (4 patiënten graad 3-4) en bij 3 patiënten in de crizotinib-groep (1 patiënt graad 3-4). Bij 4 van de 5 patiënten in de brigatinib-groep trad dit op binnen 3 tot 8 dagen na start van de behandeling. Bij 1 van de 35 patiënten die na behandeling met crizotinib werden behandeld met brigatinib trad op dag 3 na start brigatinib een pneumonitis op. Analyses van kwaliteit van leven zijn nog niet gepubliceerd.

### Discussie

In de ALTA-1L-studie wordt een statistisch significant voordeel aangetoond voor het primaire eindpunt PFS van eerstelijns palliatieve TKI-behandeling met brigatinib ten opzichte van behandeling met crizotinib bij patiënten met een stadium IIIb/IV NSCLC met een ALK-herschikking (HR: 0,49 [95%-BI: 0,33-0,74];  $P < 0,001$ ). Deze resultaten zijn gebaseerd op de eerste interim-analyse. Op dat moment hadden slechts 99 van de benodigde 198 PFS-events plaatsgevonden. De mediane PFS was nog niet bereikt in de brigatinib-groep. De mediane OS was voor beide groepen nog niet bereikt; de finale OS-analyse moet nog volgen. Daarnaast werd een beduidend hogere responskans van hersenmetastasen gezien in de brigatinib-groep ten opzichte van de crizotinib-groep. De PFS-verlenging voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positieve beoordeling. In de brigatinib-groep werden echter beduidend meer bijwerkingen gezien, maar die zijn grotendeels te wijten aan meer laboratoriumafwijkingen, zoals stijging van creatininekinase en lipase. De incidentie van vroege pneumonitis is laag in deze studie, maar is wel een punt van aandacht in de eerste weken van de behandeling. De kwaliteit van leven-data zijn nog niet gepubliceerd. Voor dezelfde indicatie bracht de commissie BOM ook positieve adviezen voor crizotinib, alectinib en ceritinib uit, waarbij aangemerkt moet worden dat er superioriteit is aangetoond van alectinib ten opzichte van crizotinib. Daarnaast is er een verschil in responskans van hersenmetastasen en een verschil in toxiciteitsprofiel van de verschillende middelen.

### 5. Kosten

De behandeling met brigatinib kost bij de eerste behandelcyclus 5.773,60 euro en daarna 6.158,60 euro per 28 dagen (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 24 juni 2020). De totale medicatiekosten bij een nu beschreven behandelduur van 9,2 maanden komen daarmee op 61.201 euro. Aangezien de mediane PFS nog niet bekend is, zullen de mediane behandelkosten echter hoger worden.

De behandeling met crizotinib kost 5.156 euro per behandelcyclus van 28 dagen (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 24 juni 2020). De totale medicatiekosten bij een mediane behandelduur van 7,4 maanden komen daarmee op 41.424 euro.

### Conclusie

In de hier besproken ALTA-1L-studie wordt bij patiënten met stadium IIIb/IV NSCLC met een ALK-herschikking na een follow-up van mediaan 11 maanden een statistisch significant langere PFS gezien na eerstelijns palliatieve behandeling met brigatinib dan na behandeling met crizotinib (HR: 0,49 [95%-BI: 0,33-0,74];  $P < 0,001$ ). Deze resultaten voldoen aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. ←

### Referenties

- <sup>1</sup> NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Crizotinib als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom. Med Oncol 2016;19(2):39-41.
- <sup>2</sup> NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Ceritinib als eerstelijns- of derde- /vierdelijnsbehandeling voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom. Med Oncol 2018;21(6):51-6.
- <sup>3</sup> NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Alectinib als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom. Med Oncol 2018;21(6):45-8.
- <sup>4</sup> Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2018;379(21):2027-39.