

Osimertinib als adjuvante therapie bij patiënten met een geresceerd EGFR-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom

Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij bijna 10.000 patiënten de diagnose niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) gesteld. Bij diagnose is er bij 14 procent van de NSCLC-patiënten sprake van stadium IA, bij 4 procent van IB, bij 2 procent van IIA, bij 6 procent van IIB en bij 9 procent van IIIA (Dutch Lung Cancer Audit 2019). Stadia IA tot en met IIB (kleine tumoren zonder of met aangedane hilus-lymfeklieren) zijn primair resectabel, en worden in de meerderheid geopereerd, net zoals patiënten met stadium IIIA zonder aangedane mediastinale klieren. Voor stadium IIIA met aangedane mediastinale klieren is in Nederland de standaardbehandeling chemoradiotherapie met nadien – bij een sterk geselecteerde patiëntengroep – alsnog een resectie, al dan niet met adjuvante immunotherapie. In enkele andere landen is de primaire behandeling van stadium IIIA echter chirurgisch, met nadien adjuvante behandeling. In Nederland worden jaarlijks ruim 2.000 parenchymresecties verricht (Dutch Lung Cancer Audit 2019). Voor NSCLC-patiënten met een complete resectie van stadium II-IIIa is adjuvante platinum-bevattende chemotherapie aanbevolen en daarnaast kan deze behandeling worden overwogen bij geselecteerde patiënten met stadium IB (tumor > 4 cm). Dit resulteert in een absolute winst in *overall survival* (OS) na 5 jaar van 5 procent.¹ Om diverse redenen wordt adjuvante chemotherapie slechts bij minder dan de helft van de patiënten toegediend. Ondanks resectie en eventueel mogelijke adjuvante chemotherapie blijft het risico op recidief hoog, met een 5-jaarsoverleving van 73 procent voor patiënten met stadium IB tot 41 procent voor stadium IIIA.

Epidermale groeifactorreceptor-mutaties (EGFR-mutaties), waaronder exon 19-deleties (*ex19del*) en exon 21-puntmutaties zoals *L858R*, zijn bekende activerende driver-mutaties bij het adenocarcinoom van de long. Deze mutaties worden wereldwijd bij ongeveer 10 procent van de NSCLC-patiënten aangetroffen, met een hogere incidentie bij subgroepen zoals niet-rokers, vrouwen en bij mensen van Aziatische afkomst. In Nederland is de incidentie van een EGFR-positief NSCLC rond de 8 procent. EGFR-tyrosinekinaseremmers (TKI's) zijn de eerstelijns-behandeling voor EGFR-positief gemetastaseerd NSCLC. Osimertinib, een TKI van de derde generatie, is superieur bevonden wat betreft OS en progressievrije overleving (PFS) ten opzichte van erlotinib en gefitinib² en geldt als de standaardbehandeling voor *ex19del*- en *L858R*-gemuteerd EGFR-positief gemetastaseerd NSCLC, met een lage incidentie van bijwerkingen van graad 3.³ Een belangrijk onderscheid van osimertinib ten opzichte van TKI's van eerdere generaties is een goede penetratie in het centraal zenuwstelsel. Opgemerkt moet nog worden dat in Nederland momenteel bij NSCLC mutatie-analyse, inclusief EGFR, niet standaard wordt gedaan in verband met het ontbreken van directe therapeutische consequenties. In de hier te bespreken ADAURA-studie wordt adjuvante behandeling onderzocht bij patiënten met een EGFR-positief NSCLC na een complete resectie.⁴ Recent heeft de EMA osimertinib goedgekeurd voor patiënten met een compleet geresceerd stadium IB-IIIa EGFR-positief NSCLC met een *ex19del*- of *L858R*-substitutie-mutatie.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Onderzocht is 3 jaar adjuvante behandeling met osimertinib versus placebo bij patiënten met een compleet geresecteerd stadium IB-IIIa EGFR-positief NSCLC, al dan niet na adjuvante chemotherapie.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland is er, na adjuvante chemotherapie, geen standaardbehandeling voor patiënten met een geresecteerd NSCLC. De placebogroep is vergelijkbaar met de huidige Nederlandse situatie.

3. Methode en kwaliteit van de studie

ADAURA is een internationale, dubbelblind gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III-studie voor patiënten met een *ex19del*- of *L858R*-EGFR-mutatie, na complete resectie van een stadium IB-IIIa NSCLC. Voorafgaande adjuvante platinumbevattende chemotherapie was toegestaan. Overige inclusiecriteria waren een leeftijd van ten minste 18 jaar (20 jaar in Japan en Taiwan), WHO-performancestatus van 0 of 1, niet-plaveiselcelhistologie, centraal bevestigde EGFR-mutatie en pathologisch stadium IB-IIIa (7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual). Pre- of postoperatieve radiotherapie was niet toegestaan. Patiënten werden na resectie en eventuele adjuvante chemotherapie gescreend en 1:1 gerandomiseerd tussen osimertinib 1 d.d. 80 mg per os of placebo, voor de duur van 3 jaar of tot recidief of andere reden om te stoppen. Patiënten werden gestratificeerd op basis van ziektestadium (Ib versus II versus IIIa), EGFR-mutatie (*ex19del* versus *L858R*) en afkomst (Aziatisch versus niet-Aziatisch). Er mochten maximaal 10 weken verstreken zijn tussen resectie en start van de studiebehandeling voor patiënten die geen adjuvante chemotherapie hadden gehad en maximaal 26 weken voor patiënten die wel adjuvante chemotherapie hadden gehad. Indien een MRI of CT van het brein voorafgaand aan de resectie niet was verricht, dan moest deze alsnog voorafgaand aan randomisatie verricht worden. Het primaire eindpunt van de studie was ziektevrije overleving (DFS), gedefinieerd als tijd tot recidiefziekte of overlijden, van patiënten met stadium II-IIIa, beoordeeld door de onderzoeker. Secundaire eindpunten waren DFS in de hele studiegroep, OS, kwaliteit van leven en bijwerkingen. Evaluatie voor ziekteactiviteit vond plaats met een CT- of MRI-scan op baseline, na 12 en 24 weken, daarna elke 24 weken tot 5 jaar en vervolgens jaarlijks. Voor de geplande primaire analyse waren 490 patiënten nodig met stadium II en IIIa en 247 events (recidief of overlijden).

Hiermee was er 80 procent power om een *hazard ratio* (HR) van 0,7 te verkrijgen met een tweezijdige alfa van 0,05. Om voor een type I-fout te controleren werd een hiërarchische testprocedure gebruikt, waarbij eerst DFS voor stadia II-IIIa werd getest. Indien dit significant was, werd getoetst voor DFS voor de hele groep en vervolgens voor OS. De studie was niet gepowerd voor OS.

Na een geplande analyse in 2019 ten aanzien van futiliteit na 83 events, verzocht de *independent data monitoring committee* om de effectiviteit te bepalen bij de volgende geplande analyse, oorspronkelijk bedoeld als veiligheidsanalyse. Bij deze analyse in april 2020 (na 156 events, 33 procent maturiteit) werd op basis van de uitkomsten besloten de studie voortijdig te deblinderen. *Data cut-off* vond plaats op 17 januari 2020 (in plaats van februari 2022). Hiervoor werd de alfa-allocatie herzien naar 0,0094.

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

Tussen november 2015 en februari 2019 werden 682 patiënten gerandomiseerd: 339 in de osimertinib-groep en 343 in de placebogroep. Ten tijde van het deblinderen was de inclusie compleet en de follow-up van alle patiënten ten minste 1 jaar. De uitgangskarakteristieken waren in beide groepen vergelijkbaar: ongeveer 70 procent was vrouw, de mediane leeftijd was ongeveer 63 jaar, 64 procent was van Aziatische afkomst, ongeveer 70 procent had nooit gerookt, vrijwel iedereen had een adenocarcinoom, en een *ex19del*-mutatie kwam iets vaker voor dan een *L858R*-mutatie (55 versus 45 procent). Stadium Ib, II en IIIa van de ziekte was elk bij ongeveer een derde van de patiënten gediagnosticeerd. In totaal had 60 procent van alle patiënten adjuvante chemotherapie ondergaan.

Ten tijde van de analyse waren er 156 events (33 procent maturiteit) bij de 470 patiënten met stadium II en IIIa: 26 in de osimertinib-groep en 130 in de placebogroep. De mediane follow-up was 22,1 maanden in de osimertinib-groep en 14,9 maanden in de placebogroep. Na 24 maanden was de DFS in de osimertinib-groep 90 procent (95%-BI: 84-93) en 44 procent (95%-BI: 37-51) in de placebogroep (HR: 0,17 [99,06%-BI: 0,11-0,26]; $P < 0,001$). De mediane DFS was nog niet bereikt in de osimertinib-groep en was 19,6 maanden (95%-BI: 16,6-24,5) in de placebogroep.

In de totale studiegroep (stadium IB-IIIa) van 682 patiënten traden 37 events op in de osimertinib-groep en 159 in de placebogroep, met na 24 maanden een DFS van respectievelijk 89 en 52 procent (29 procent maturiteit). Hierbij was de mediane DFS nog niet bereikt in de osimertinib-groep en 27,5 maanden in de placebogroep.

Adjuvant, effectiviteit • primair eindpunt • secundaire eindpunten • winst totale overleving (> 5% óf 3% én HR < 0,7) • winst ziektevrije overleving (HR < 0,7)	ziektevrije overleving (DFS) bij stadium II-III DFS en OS in gehele populatie te immatuur voor beoordeling voor stadium II-III: HR 0,17 (99,06%-BI: 0,11-0,26) mediane DFS: in osimertinib-groep nog niet bereikt en in placebogroep 19,6 maanden voor stadium IB-III: HR 0,20 (99,12%-BI: 0,14-0,30) mediane DFS in osimertinib-groep nog niet bereikt en in placebogroep 27,5 maanden		? + ? + ?
ESMO-MCBS-gradering			A
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken van de behandeling	<i>Osimertinib</i> 0% 16% ? 15% 11%	<i>Placebo</i> < 1% 12% ? 1% 3%	+ + ?
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	nog niet gepubliceerd		?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast			+/-
Level of evidence	1 fase III-studie		+
Medicijnkosten • kosten per 28 dagen • totale behandelkosten	<i>Osimertinib</i> € 5.740,28 € 224.486		

Resultaten ADAURA-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria voor adjuvante therapie.

(HR: 0,20 [99,12%-BI: 0,14-0,30]; $P < 0,001$). Ten tijde van het recidief werd in de osimertinib-groep nog 65 procent van de patiënten behandeld, terwijl dit 94 procent van de patiënten in de placebogroep was.

Het voordeel in DFS van de osimertinib-groep ten opzichte van placebo was aanwezig in alle vooraf gedefinieerde subgroepen. Bij de patiënten met ziektestadium IB was de HR 0,39 (95%-BI: 0,18-0,76). Het uitblijven van hersenmetastasering na 24 maanden gebeurde bij 98 procent in de osimertinib-groep en bij 85 procent in de placebogroep (HR: 0,18 [95%-BI: 0,10-0,33]). De OS-data zijn nog erg immatuur, met 9 overledenen in de osimertinib-groep en 20 in de placebogroep.

In de osimertinib-groep hadden 68 patiënten (20 procent) bijwerkingen van graad 3 of hoger en in de placebogroep was hiervan sprake bij 46 patiënten (13 procent). De meest voorkomende bijwerkingen (alle graderingen) waren diarree (46 versus 20 procent), paronychia (25 versus 1 procent) en droge huid (23 versus 6 procent). Bij 10 patiënten (3 procent) in de osimertinib-groep werd een interstitiële longziekte gediagnosticeerd. Er werd geen fatale bijwerking gerapporteerd in de osimertinib-groep.

De behandeling werd gestaakt vanwege bijwerkingen bij 11 procent van de patiënten in de osimertinib-groep en bij 3 procent in de placebogroep. Dosisreductie vond plaats bij 15 procent van de met osimertinib behandelde patiënten →

en bij 1 procent van de met placebo behandelde patiënten. De mediane duur van de behandeling met osimertinib was voor de totale studiepopulatie 22,5 maanden.

Discussie

In de ADAURA-studie leidde adjuvante behandeling met osimertinib bij patiënten met een *EGFR*-mutatie tot een significant langere DFS in vergelijking tot placebo voor NSCLC-patiënten met stadium II-IIIa (2-jaars-DFS van 90 procent [95%-BI: 84-93] versus 44 procent [95%-BI: 37-51]; HR: 0,17 [99,06%-BI: 0,11-0,26]; $P < 0,001$). Ook in de totale studiepopulatie (inclusief stadium IB) was de 2-jaars-DFS significant langer met osimertinib dan met placebo: 89 versus 52 procent (HR: 0,20 [99,12%-BI: 0,14-0,30]; $P < 0,001$). De OS-gegevens zijn nog immatuur.

Het voordeel van osimertinib trad op in alle subgroepen, onafhankelijk van behandeling met adjuvante chemotherapie, afkomst, geslacht en type mutatie. Ook werden er minder vaak hersenmetastasen gediagnosticeerd tijdens behandeling met osimertinib dan met placebo. De toxiciteit lijkt acceptabel en was vergelijkbaar met eerdere studies met osimertinib. Gezien de lange duur van de behandeling is het echter moeilijk in te schatten wat het effect op kwaliteit van leven is van deze beschreven, veelal dagelijkse, veelheid aan laaggradige bijwerkingen. De kwaliteit van leven-data zijn nog niet gepubliceerd.

Een belangrijk verschil met de Nederlandse situatie is het percentage NSCLC-patiënten met stadium IIIa met aangedane mediastinale klieren (30 procent van alle patiënten in de studie), die in Nederland meestal chemoradiotherapie ondergaan in plaats van resectie.

Voor goede interpretatie van de ADAURA-studie ontbreken zowel de OS-data als de kwaliteit van leven-data nog.

De uiteindelijke OS-analyse zal plaatsvinden bij 94 overlijdens. De studie is echter niet gepowerd voor OS.

Bovendien wordt verwacht dat patiënten in de placebogroep bij een recidief alsnog osimertinib zullen krijgen. Ook speelt er mogelijk een *lead-time bias* mee door vroeg te starten met osimertinib, waardoor patiënten wel langer behandeld worden, maar niet per se een langere overleving hebben.

Een ander punt van discussie is de screening voor hersenmetastasen; dit werd bij baseline enkel gedaan indien er geen preoperatieve beeldvorming was gedaan.

5. Kosten

De behandeling met osimertinib kost per 4 weken toediening 5.740,28 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 21 juni 2021). De totale medicatiekosten bij een behandelduur van 3 jaar komen daarmee op 224.686 euro.

Conclusie

In de hier besproken ADAURA-studie werd een significante verlenging van het primaire eindpunt, ziektevrije overleving, gezien voor patiënten behandeld met adjuvant osimertinib gedurende 3 jaar na complete resectie van stadium II-IIIa EGFR-positief NSCLC: 2-jaars-DFS van 90 procent (95%-BI: 84-93) versus 44 procent (95%-BI: 37-51) (HR: 0,17 [99,06%-BI: 0,11-0,26]; $P < 0,001$). Ook de 2-jaars-DFS van de totale studiepopulatie (inclusief stadium IB, conform de EMA-registratie) is significant langer met osimertinib dan met placebo: 89 versus 52 procent (HR: 0,20 [99,12%-BI: 0,14-0,30]; $P < 0,001$). In de subgroepanalyse met alleen stadium IB is het verschil tussen behandeling met osimertinib en placebo ook significant verschillend in het voordeel van osimertinib (HR: 0,39). Het verschil in DFS is nog niet uit te drukken in tijd aangezien de mediane DFS in de osimertinib-groep nog niet bereikt is. OS is een secundair eindpunt, waarbij de follow-up nog te immatuur is. Het resultaat voldoet aan de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling voor een voorlopig positief advies voor NSCLC-patiënten met stadium IB-IIIa en een *EGFR*-mutatie (*ex19del* of *L858R*) na complete resectie en eventuele adjuvante chemotherapie. De kosten voor de behandeling zijn erg hoog. De OS-gegevens en de kwaliteit van leven-uitkomsten moeten afgewacht worden voor een definitief advies gegeven kan worden. ←

Referenties

- 1 Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, et al; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552-9.
- 2 Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al; FLAURA Investigators. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382(1):41-50.
- 3 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Osimertinib als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met EGFR-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom. *Med Oncol* 2018;21(8):57-60.
- 4 Wu Y-L, Tsuboi M, He J, et al; ADAURA Investigators. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383(18):1711-23.