

Afatinib bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long

Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 12.000 patiënten longcarcinoom vastgesteld, waarvan 2.500 patiënten een plaveiselcelcarcinoom hebben. Bij diagnose komt meer dan 50 procent van de patiënten niet meer in aanmerking voor een in opzet curatieve behandeling. Daarnaast ontwikkelt 40 tot 50 procent van de patiënten die eerder in opzet curatief waren behandeld in de loop van de tijd metastasen op afstand. Voor deze patiënten (WHO PS 0-2) bestaat de standaard eerstelijns palliatieve behandeling uit platinum-bevattende chemotherapie. Bij progressie is er bij patiënten in voldoende klinische conditie een indicatie voor tweedelijns behandeling. Doel van beide behandelingen is verlenging van overleving (OS) met behoud van kwaliteit van leven.

Afatinib is een EGFR-tyrosinekinaseremmer (EGFR-TKI) van de tweede generatie. Zowel erlotinib als afatinib zijn geregistreerd voor behandeling van longcarcinoompatiënten met een EGFR-mutatie. EGFR-mutaties komen echter weinig voor bij plaveiselcelcarcinoom. De hier te bespreken gerandomiseerde fase III-studie betreft de vergelijking van het effect van afatinib ten opzichte van erlotinib bij patiënten met stadium IIIb/IV plaveiselcelcarcinoom van de long met ziekteprogressie na minimaal 4 kuren platinumbevattende chemotherapie.¹

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken gerandomiseerde, internationale fase III-multicenterstudie (open label) betreft de tweedelijns behandeling van patiënten met gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de long waarbij de effectiviteit van afatinib wordt vergeleken met die van erlotinib bij patiënten met progressieve ziekte na minimaal 4 kuren platinumbevattende chemotherapie.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De Nederlandse richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom stelt dat patiënten met WHO PS 0-2 die progressief zijn na een eerstelijns behandeling een tweedelijns behandeling aangeboden dienen te krijgen. Het is aangetoond dat hiermee de OS wordt verlengd (level of evidence I). De richtlijn doet geen aanbeveling ten aanzien van de behandeling en geeft aan dat deze effecten zijn aangetoond voor zowel docetaxel, topotecan, pemetrexed als erlotinib; pemetrexed heeft echter geen EMA-registratie voor het plaveiselcelcarcinoom. Daarnaast zijn er resultaten gepubliceerd van een studie waarin is aangetoond dat bij patiënten met *wild-type* EGFR docetaxel effectiever is dan erlotinib in de tweede lijn.² Derhalve was tot 2015 de meest gebruikte tweedelijns behandeling bij plaveiselcelcarcinoom van de long docetaxel. In 2015 is er een positief advies gekomen van de commissie BOM ten aanzien van nivolumab als tweedelijns behandeling bij patiënten met plaveiselcelcarcinoom van de long. Sindsdien is dit de voorkeursbehandeling voor deze patiënten met een goede WHO-PS en geen contra-indicaties voor immunotherapie.³ Deze behandeling was ten tijde van het ontwerp van de hier besproken studie echter nog geen standaard.

3. Methoden en kwaliteit van de studie

LUX-Lung 8 is een internationale, gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) waarin tussen maart 2012 en januari 2014 977 patiënten werden gescreend, waarvan 795 patiënten 1:1 werden gerandomiseerd tussen afatinib (n = 398) en erlotinib (n = 397). Patiënten (leeftijd \geq 18 jaar, ECOG-performancestatus 0-1, meetbare ziekte volgens RECIST 1.1) met stadium IIIB/IV plaveiselcelcarcinoom van de long met progressie na minimaal 4 kuren eerstelijns →

platinumbevattende chemotherapie en geschikt voor tweedelijns behandeling kwamen in aanmerking voor de studie. Er moest gearhiveerd tumormateriaal beschikbaar zijn voor exploratief biomarkeronderzoek. De belangrijkste exclusiecriteria waren actieve hersenmetastasen, eerdere behandeling met EGFR-TKI of EGFR-antilichamen, recente acute gastro-intestinale stoornis met diarree als belangrijk symptoom, klinisch relevante cardiovasculaire afwijkingen, hepatitis en HIV.

Patiënten in de afatinib-groep werden behandeld met eenmaal daags 40 mg per os. Na de eerste cyclus van 28 dagen kon de dosis worden verhoogd naar 50 mg/dag als de patiënt geen graad 2 of meer gerelateerde bijwerking had gehad (waaronder rash, diarree en mucositis). In geval van een graad 3 of hogere graad gerelateerde bijwerking, of diarree graad 2 gedurende 2 of meer dagen of misselijkheid/braken gedurende 7 of meer opeenvolgende dagen ondanks maximale symptomatische ondersteuning, werd de afatinib gedurende maximaal 14 dagen gestaakt en hervat met een dosisreductie van 10 mg bij herstel tot graad 1 of lager.

De laagste dosis afatinib was 20 mg. De behandeling met afatinib werd gestaakt indien geen herstel van de bijwerking tot graad 1 of lager optrad. Patiënten in de erlotinib-groep werden behandeld met eenmaal daags 150 mg per os. Dosisreductie was volgens het label. De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit, of een andere reden met noodzaak tot stoppen. De randomisatie was gestratificeerd voor etnische origine (Oost-Azië versus niet-Oost-Azië) om een eventuele bias ten gevolge van EGFR-mutaties uit te sluiten.

Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) beoordeeld door een onafhankelijke commissie. Secundaire eindpunten waren OS, objectieve respons, ziektecontrole (gedefinieerd als complete respons, partiële respons, stabiele ziekte), maximale afname van de som van targetlaesies en patiëntgerapporteerde uitkomsten (PROM's). De tumorrespons werd bepaald volgens RECIST 1.1 na week 8, 12, 16 en daarna elke 8 weken. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens CTCAE 3.0. PROM's werden bepaald middels QLQ-C30 en QLQ-LC13 op elke eerste dag van de cyclus van 28 dagen. Geanalyseerd werden het aantal patiënten dat verbeterde, tijd tot achteruitgang en verande-

ring over tijd van longcarcinoomspecifieke symptomen (hoesten/kortademigheid en pijn).

Bij 372 PFS-events had de studie een power van 90 procent om met een HR van 0,714 voordeel van afatinib ten opzichte van erlotinib aan te tonen met een tweezijdige alfa van 0,05. De primaire OS-analyse was gepland bij 632 overlijdens en zou alleen worden verricht als het primaire eindpunt PFS statistisch significant was. Er was dan een 80 procent power om met een HR van 0,80 voordeel van afatinib ten opzichte van erlotinib aan te tonen met een tweezijdige alfa van 0,05. Een vooraf bepaalde interim-analyse werd verricht nadat 130 van de eerste 176 patiënten een PFS-event hadden.

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

Van de 977 patiënten die werden gescreend werden er 795 gerandomiseerd. De reden voor uitval is niet beschreven. De klinische patiëntkarakteristieken zijn vergelijkbaar tussen beide studiegroepen. De mediane leeftijd was 64 jaar, meer dan 80 procent was man en meer dan 90 procent rookte.

De primaire PFS-analyse werd gedaan nadat door onafhankelijke review was bepaald dat de benodigde PFS-events waren behaald (oktober 2013); op dat moment was de inclusie nog gaande. In totaal 669 van de uiteindelijk 795 geïncludeerde patiënten waren in deze analyse betrokken. De mediane follow-up op dat moment was 6,7 maanden (IQR: 3,1-10,2). De PFS in de afatinib-groep (2,4 maanden; 95%-BI: 1,9-2,9) (N = 335) was significant langer dan de PFS in de erlotinib-groep (N = 334) (1,9 maanden; 95%-BI: 1,9-2,2) (HR: 0,82; 95%-BI: 0,68-1,00; P = 0,0427).

Afatinib bij niet-kleincellig plaveiselcelcarcinoom van de long	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
behandelkosten	10.312 euro

Palliatief, effectiviteit		
• winst progressievrije overleving (primair eindpunt)	2,4 vs 1,9 maanden HR: 0,82; 95%-BI: 0,68-1,00; P = 0,0427	-
• winst totale overleving (secundair eindpunt)	7,9 vs 6,8 maanden HR: 0,81; 95%-BI: 0,69-0,95; P = 0,0077	-
ESMO-MCBS-gradering		1
Bijwerkingen		
• lethaal < 5%		+
• acuut, ernstig < 25%		+
• chronisch beperkend		+
Kwaliteit van leven		
• QoL-analyse		+
Impact van behandeling		
• acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten	€ 2.386 per 28 dagen totale behandelkosten: € 10.312	

Tabel 1. Resultaten van LUX-Lung 8 afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

De PFS-analyse werd opnieuw gedaan op het moment van OS-analyse met alle gerandomiseerde patiënten (*database lock*: maart 2015). Op dat moment waren er 299 PFS-events in de afatinib-groep en 306 in de erlotinib-groep. De mediane PFS was 2,6 maanden (95%-BI: 2,0-2,9) in de afatinib-groep en 1,9 maanden (95%-BI: 1,9-2,1) in de erlotinib-groep (HR: 0,81; 95%-BI: 0,69-0,96; P = 0,0103). De OS-analyse werd gedaan na een mediane follow-up van 18,4 maanden (IQR: 13,8-22,4). De mediane OS in de afatinib-groep was 7,9 maanden (95%-BI: 7,2-8,7) en significant langer dan in de erlotinib-groep (6,8 maanden; 95%-BI: 5,9-7,8) (HR: 0,81; 95%-BI: 0,69-0,95; P = 0,0077). Het PFS- en OS-voordeel was aanwezig voor alle vooraf bepaalde subgroepen. Na progressie kreeg 46 procent van de

patiënten in de afatinib-groep en 49 procent van de patiënten in de erlotinib-groep andere systeemtherapie. Het responspercentage was hoger in de afatinib-groep (6 procent) dan in de erlotinib-groep (3 procent) (P = 0,0551). Ook de *disease control rate* was hoger in de afatinib-groep (51 procent) dan in de erlotinib-groep (40 procent) (P = 0,0020). De gezondheidsgerelateerde QoL verbeterde vaker in de afatinib-groep dan in de erlotinib-groep (36 versus 28 procent; P = 0,041). Significant meer patiënten in de afatinib-groep dan in de erlotinib-groep hadden verbetering van hoesten (43 versus 35 procent). De tijd tot verslechtering van dyspnoe duurde langer in de afatinib-groep (2,6 maanden; 95%-BI: 2,0-2,9) dan in de erlotinib-groep (1,9 maanden; 95%-BI: →

1,9-2,3) (HR: 0,70; 95%-BI: 0,66-0,94; P = 0,0078). Voor hoesten en pijn was de tijd tot verslechtering gelijk. Ten tijde van de *database lock* was de gemiddelde behandelduur in de afatinib-groep 121 dagen (range: 2-840) en 97 dagen in de erlotinib-groep (range: 4-619). De dosis afatinib werd in 10 procent van de patiënten verhoogd naar 50 mg. Behandelgerelateerde bijwerkingen kwamen vaker voor in de afatinib-groep (93 procent) dan in de erlotinib-groep (81 procent). Graad ≥ 3 bijwerkingen waren ook meer frequent in de afatinib-groep (25 procent) dan in de erlotinib-groep (16 procent). De meest voorkomende bijwerkingen waren diarree, rash, moeheid en stomatitis in de afatinib-groep en rash, diarree, moeheid en jeuk in de erlotinib-groep. Graad ≥ 3 diarree werd vaker gezien in de afatinib-groep dan in de erlotinib-groep (11 versus 3 procent). Dit gold ook voor stomatitis (4 versus 0 procent). Graad ≥ 3 rash/acne trad frequenter op in de erlotinib-groep (10 procent) dan in de afatinib-groep (6 procent). Dosisreductie als gevolg van bijwerkingen werd frequenter toegepast in de afatinib-groep (27 procent) dan in de erlotinib-groep (14 procent). De behandeling werd gestaakt vanwege bijwerkingen bij 20 procent van de patiënten in de afatinib-groep en 17 procent in de erlotinib-groep.

Discussie

Deze gerandomiseerde fase III-studie bij patiënten met stadium IIIb/IV plaveiselcelcarcinoom van de long en goede WHO-PS (0-1) laat zien dat behandeling in de tweede lijn met afatinib een significant langere PFS (mediaan 2,4 versus 1,9 maanden; HR: 0,82; 95%-BI: 0,68-1,00; P = 0,0427) en OS (mediaan 7,9 versus 6,8 maanden; HR: 0,81; 95%-BI: 0,69-0,95; P = 0,0077) geeft dan behandeling met erlotinib. Deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Hoewel erlotinib een van de behandelopties is in de tweedelijns behandeling van NSCLC, is dit tegenwoordig niet meer de voorkeursbehandeling voor ongeselecteerde patiënten sinds de publicatie van resultaten van de TAILOR-studie, waarin werd aangetoond dat erlotinib bij *wild-type* EGFR inferieur was aan docetaxel.² De kwaliteit van leven was iets beter in de afatinib-groep dan in de erlotinib-groep. Wel werden in de afatinib-groep meer graad ≥ 3 behandelgerelateerde bijwerkingen gezien dan

in de erlotinib-groep. Opvallend was dat in zowel de afatinib-groep als de erlotinib-groep een aanzienlijk deel van de patiënten de behandeling stopte als gevolg van bijwerkingen (20 versus 17 procent).

Verder is opmerkelijk dat 182 van de 977 gescreende patiënten niet werden gerandomiseerd. De reden hiervoor is niet aangegeven in deze publicatie.

5. Kosten

Behandeling met afatinib (eenmaal daags 40 mg) kost 2.386 euro per 28 dagen. Bij een gemiddelde behandelduur van 121 dagen bedragen de totale behandelkosten 10.312 euro. Behandeling met erlotinib (eenmaal daags 150 mg) kost 2.191 euro per 28 dagen. Bij een gemiddelde behandelduur van 97 dagen bedragen de totale behandelkosten 7.590 euro. (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 23 maart 2017).

Conclusie

Bij patiënten met een stadium IIIb/IV plaveiselcelcarcinoom van de long en een goede WHO-PS (0-1) geeft tweedelijns behandeling met afatinib een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS (2,4 versus 1,9 maanden; HR: 0,82; 95%-BI: 0,68-1,00; P = 0,0427). Deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Behandeling met afatinib geeft iets meer bijwerkingen dan erlotinib en een geringe verbetering van de kwaliteit van leven. ←

Referenties

- Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):897-907.
- Garassino MC, Martelli O, Brogгинi M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(10):981-8.
- Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Nivolumab bij gevorderd plaveiselcarcinoom van de long. *Med Oncol* 2015;18(6):37-40.