

Pemetrexed als onderhoudsbehandeling bij stadium IIIB/IV niet-kleincellig longcarcinoom

Introductie

De huidige (inter)nationale richtlijnen bevelen voor patiënten met een gemetastaseerd niet-kleincellig bronchuscarcinoom (stadium IIIB/IV) als initiële behandeling 4 tot 6 cycli platinumbevattende chemotherapie aan (CBO 2010, ASCO 2011). Bij progressie tijdens of na eerstelijns behandeling wordt, gebaseerd op uitkomsten van fase III-studies, *single agent*-chemotherapie aanbevolen. Behandeling met chemotherapie voordat progressie optreedt (*maintenance therapy* of 'onderhoudsbehandeling') na een respons of stabiele ziekte na inductiechemotherapie is onderwerp geweest van diverse kleinere fase III-studies. De resultaten van deze studies laten een verlenging zien van progressievrije overleving (PFS) zonder een klinisch relevante verlenging van de totale overleving (OS). Een meta-analyse van deze vroege (n = 13) studies bevestigde deze bevinding [1]. De HR voor overleving bedroeg 0,92 (95% CI: 0,85-0,99; P = 0,03), die dient te worden afgezet tegen de nadelige effecten op de kwaliteit van leven – in het bijzonder een toename van bijwerkingen. De conclusie van deze meta-analyse was dat met de destijds geteste chemotherapeutica onderhoudsbehandeling niet kon worden aanbevolen. Pemetrexed is een antifolaat dat is geregistreerd als eerstelijns behandeling in combinatie met cisplatinum voor mesotheliom en niet-planocellulair bronchuscarcinoom en als *single agent* in tweedelijns behandeling van niet-planocellulair bronchuscarcinoom. De incidentie van ernstige bijwerkingen (> 10 procent graad III-IV) van pemetrexed in fase III-studies is beperkt en heeft tot de veronderstelling geleid dat dit chemotherapeuticum waarde kan hebben in de *maintenance*-setting.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken studies betreffen beide onderhoudsbehandeling bij patiënten met een gemetastaseerd niet-kleincellig bronchuscarcinoom. In de literatuur wordt onderscheid gemaakt tussen 'switch' *maintenance* en 'continuation'

maintenance. Bij *switch maintenance* maakt het chemotherapeuticum dat in de *maintenance*-fase wordt toegepast geen onderdeel uit van de eerstelijns behandeling. Bij *continuation maintenance* maakt het chemotherapeuticum wel onderdeel uit van de eerstelijns behandeling. Pemetrexed is onderzocht in beide situaties en deze worden hier besproken.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Tot op heden wordt onderhoudsbehandeling na een eerdere respons of stabiele ziekte als beste respons na platinabevattende chemotherapie niet aanbevolen. De referentiebehandeling is derhalve een *wait and see*-beleid, gevolgd door tweedelijns chemotherapie in geval van ziekteprogressie.

3. Methode en kwaliteit van de studies

Switch maintenance

Beide te bespreken studies hebben een vergelijkbaar design: patiënten die stabiele ziekte of een objectieve respons (CR of PR) hadden na 4 cycli cisplatinumbevattende chemotherapie werden gerandomiseerd (2:1) tussen onderhoudsbehandeling met pemetrexed (500 mg/m² intraveneus elke 3 weken) plus *best supportive care* (BSC) of BSC alleen. Behandeling werd gegeven tot progressie. Het primaire eindpunt in beide studies was PFS. De secundaire eindpunten waren OS, toxiciteit van behandeling en kwaliteit van leven.

Ciuleanu et al [2] randomiseerden 663 (745) patiënten (afkomstig van 83 centra uit 20 landen) met een stadium IIIB/IV niet-kleincellig bronchuscarcinoom die geen progressie vertoonden na cisplatinumbevattende chemotherapie (met uitzondering van cisplatinum-pemetrexed) in een 2:1 verhouding naar onderhoudsbehandeling met pemetrexed (n = 441) (500 mg/m² intraveneus elke 3 weken) plus BSC of placebo plus BSC (n = 222). Additionele inclusiecriteria waren onder

meer ECOG-performancestatus 0-1 en voldoende nier- en leverfunctie. Van belang is dat deze studie is ontworpen voor de restrictie in het label van pemetrexed naar aanleiding van de Scagliotti-studie [3] waarin aannemelijk is gemaakt dat pemetrexed inferieur is aan gemcitabine in combinatie met cisplatinum bij patiënten met planocellulair carcinoom. Randomisatie vond plaats volgens de methode van Pocock en Simon, waarbij de volgende stratificatiefactoren werden gebruikt: stadium, ECOG-performancestatus, geslacht, respons op inductiebehandeling, non-platinumcomponent in het inductieregime en hersenmetastasering. De studie was ontworpen als een fase III-superioriteitsstudie om met een power van 85 procent (462 events) een 25 procent verbetering in PFS (HR: 0,75) (primaire eindpunt) voor pemetrexed aan te tonen. Alleen indien het effect op PFS significant zou blijken, zou een formele analyse van OS (secundair eindpunt) plaatsvinden. Onder deze voorwaarden had de studie voor OS een power van 80 procent (475 gebeurtenissen) om een 23 procent reductie in sterfte (HR: 0,767) te detecteren. Een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse betrof de interactie tussen histologie en PFS en OS.

Continuation maintenance

Omdat gebaseerd op de resultaten van de Scagliotti-studie [4] cisplatinum-pemetrexed een veelgebruikt inductieschema is voor patiënten met niet-planocellulair carcinoom van de long, is het concept van onderhoudsbehandeling met pemetrexed vervolgens getest in de PARAMOUNT-studie [5]. Patiënten met gemetastaseerd niet-planocellulair carcinoom (stadium IIIB/IV), goede ECOG-performancescore (0-1) en voldoende lever- en nierfunctie die geen progressie vertoonden na inductiebehandeling met cisplatinum-pemetrexed werden gerandomiseerd naar onderhoudsbehandeling met pemetrexed (500 mg/m² intraveneus elke 3 weken) plus BSC of placebo plus BSC. Van de 1.022 geregistreerde patiënten (voor inductie) werden 539 patiënten, afkomstig van 83 centra uit 16 landen, 2:1 gerandomiseerd voor pemetrexed (n = 359) of BSC (n = 180). De studie was ontworpen om met een power van 90 procent (238 events) een statistisch significant verschil (*two-sided alpha* = 0,05) in PFS te detecteren, gebaseerd op de veronderstelling dat de HR voor PFS 0,65 is in het voordeel van onderhoudsbehandeling met pemetrexed. Voor de OS-analyse was de power 93 procent, gebaseerd op een veronderstelde HR 0,70. Hierbij werd rekening gehouden met een geplande interimanalyse ten tijde van de PFS-analyse.

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

Switch maintenance

In de *intent to treat*-analyse was de PFS significant langer (mediaan 4,3 versus 2,6 maanden) bij patiënten behandeld met pemetrexed (HR: 0,50; 95% CI: 0,42-0,61; P < 0,0001). Ook na een onafhankelijke review (n = 581) was de PFS significant langer (HR: 0,60; 95% CI: 0,49-0,73; P < 0,0001). De

mediane OS was significant langer bij patiënten behandeld met pemetrexed: 13,4 versus 10,6 maanden (HR: 0,79; 95% CI: 0,69-0,95; P = 0,012). De belangrijkste bijwerking van behandeling was moeheid. Slechts 5 procent van de patiënten behandeld met pemetrexed stopte behandeling vanwege bijwerkingen en 5 procent onderging dosisreducties van pemetrexed. De incidentie van NCIC-CTC graad III-IV bijwerkingen voor alle vormen van toxiciteit was lager dan 1 procent. Een vooraf geplande subgroepanalyse op basis van het differentiële effect van pemetrexed in histologische subgroepen (planocellulair versus niet-planocellulair carcinoom) is de belangrijkste uitkomst van deze studie voor de huidige klinische praktijk. Bij patiënten met een niet-planocellulair carcinoom (n = 481) was de HR voor PFS 0,44 (95% CI: 0,37-0,60; P < 0,0001) en voor OS 0,70 (95% CI: 0,56-0,88; P < 0,002). In deze groep verbeterde de mediane OS van 10,3 maanden in de BSC-arm tot 15,5 maanden in de pemetrexed-onderhoudsbehandeling-arm. Voor patiënten met een planocellulair carcinoom (n = 182) was er geen verschil in PFS of OS.

Belani et al [3] publiceerden de resultaten van de formele analyse van de kwaliteit van leven van deze fase III-studie. Gebruikmakend van de *Lung Cancer Symptom Scale* werd geconcludeerd dat onderhoudsbehandeling met pemetrexed leidt tot een kwaliteit van leven die identiek is aan behandeling met BSC alleen. De tijd tot verslechtering van kwaliteit van leven was in vrijwel alle domeinen significant langer in de pemetrexed-arm dan in de BSC-arm. Opgemerkt dient te worden dat de statistische power door het grote aantal patiënten dat ten tijde van progressie geen vragenlijst meer inleverde (bijna de helft) voor deze analyse laag is.

Continuation maintenance

De HR voor PFS was 0,62 (95% CI: 0,49-0,79; P < 0,0001) en bij een mediane PFS van 4,1 versus 2,8 maanden ten faveure van pemetrexed-onderhoudsbehandeling. De resultaten van de analyse van de totale overleving zijn recentelijk gepresenteerd [6]. De HR voor OS is 0,78 (95% CI: 0,64-0,96; P = 0,0195), met een mediane totale overleving van 13,9 versus 11,1 maanden (wederom) in het voordeel van patiënten gerandomiseerd voor onderhoudsbehandeling met pemetrexed. Toxiciteit van behandeling was vergelijkbaar met de Ciuleanu-studie, met moeheid als belangrijkste bijwerking. De incidentie van NCIC-CTC graad III-IV bijwerkingen was kleiner dan 5 procent in beide armen. De resultaten van de formele analyse van de kwaliteit van leven zijn nog niet voorhanden; in de publicatie wordt gesuggereerd dat de kwaliteit van leven gemeten met behulp van de EQ-5D-vragenlijst en VAS-scores niet verschilde tussen de beide armen in deze studie.

5. Kosten

In beide studies was het mediaan aantal toegediende kuren 4. Uitgaande van een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,8 m² kost een behandeling met pemetrexed in de *maintenance*-fase 13.862,40 euro.

	Ciuleanu et al [2]	Paz Ares et al [5]	
Palliatief, effectiviteit			
- winst progressievrije overleving	4,5 vs 2,6 maanden HR: 0,44 (95% CI: 0,37-0,60) P < 0,0001	4,1 vs 2,8 maanden HR: 0,62 (95% CI: 0,49-0,79) P < 0,0001	+
- winst totale mediane overleving	10,3 vs 15,5 maanden HR: 0,70 (95% CI: 0,56-0,88) P < 0,0001	11,1 vs 13,9 maanden** HR: 0,78 (95% CI: 0,64-0,96) P = 0,0195	+
Specifieke bijwerkingen			
- lethaal	0	0	+
- acuut, ernstig	0	< 1%	+
- chronisch	onbekend	onbekend	
Kwaliteit van leven			
- geen ernstige deterioratie			+
Impact van behandeling			
- acceptabele behandellast	ja	ja	+
Level of evidence	fase III-studie	fase III-studie	+
Kosten	13.862,40 euro voor 4 kuren		

Tabel 1. Resultaten studies Ciuleanu et al [2] en Paz Ares et al [5] bij patiënten met niet-planocellulair carcinoom afgezet tegenover de PASKWIL-criteria (**Paz Ares et al [6]).

Conclusie

Op basis van de twee besproken fase III-studies kan worden geconcludeerd dat onderhoudsbehandeling met pemetrexed, toegepast na inductiebehandeling bij patiënten met een niet-planocellulair gemetastaseerd longcarcinoom (stadium IIIB/IV), de PFS en OS significant en in klinisch relevante mate verlengt. De bijwerkingen en impact van de onderhoudsbehandeling zijn beperkt. Het positieve effect op de overleving wordt in sterkere mate gezien wanneer de inductiebehandeling

geen pemetrexed bevatte (winst OS non-planocellulair 5,2 maanden: van 10,3 naar 15,5 maanden; HR: 0,70; 95% CI: 0,56-0,88; P < 0,0001). Wanneer de inductiebehandeling pemetrexed bevatte, bedroeg de overlevingswinst 2,8 maanden (11,1 naar 13,9 maanden; HR: 0,78; 95% CI: 0,64-0,96; P = 0,0195). De commissie onthoudt zich van een definitief oordeel over *continuation maintenance therapy* met pemetrexed, omdat de definitieve gegevens nog niet zijn gepubliceerd in een *peer reviewed* tijdschrift.

Referenties pemetrexed

1. Soon YY, Stockler ML, Askie LM, et al. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3277-83.
2. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374(9699):1432-40.
3. Belani CP, Brodowicz T, Ciuleanu TE, et al. Quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer given maintenance treatment with pemetrexed versus placebo (H3E-MC-JMEN): results from a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13(3):292-9.
4. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3543-51.
5. Paz Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):247-55.
6. Paz Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2012;30(18) (suppl); abstr LBA7507.