

Ceritinib als eerstelijns en derdelijns/vierdelijns behandeling voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom

Introductie

Herschikkingen van het anaplastisch lymfoomkinase-gen (ALK-gen) komen voor bij 4 procent van de patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Een ALK-herschikking komt vaker voor bij vrouwen, op jongere leeftijd, bij niet-rokende personen en adenocarcinoom. Hersenmetastasen komen vaak voor bij ALK-positief NSCLC. De Nederlandse richtlijn voor NSCLC (versie 2015) adviseert om alle patiënten met een gemetastaseerd NSCLC te testen op aanwezigheid van een ALK-herschikking omdat met crizotinib en alectinib specifieke tyrosinekinaseremmers (TKI's) beschikbaar zijn voor deze indicatie. ALK-translocaties werden in eerste instantie bepaald middels fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH). Echter: het is gebleken dat dit kan worden vervangen door een immunohistochemische bepaling.

Ceritinib is een selectieve ALK-remmer (tweede generatie) met in vitro een 20 maal hogere enzymremmende activiteit dan crizotinib. Daarnaast is in preklinisch onderzoek aangetoond dat ceritinib effectief is tegen verschillende mutaties die als resistentiemechanisme op kunnen treden onder crizotinib.

De te bespreken studies zijn een eerstelijns studie waarin ceritinib wordt vergeleken met platinum-pemetrexed (ASCEND-4)¹ en een derdelijns studie waarbij ceritinib wordt vergeleken met monochemotherapie bij patiënten die eerder zijn behandeld met platinumbevattende chemotherapie en crizotinib (ASCEND-5)².

1. Kankersoort en lijnen van behandeling

De eerste in deze publicatie besproken internationale gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) betreft een eerstelijns behandeling van patiënten met gevorderd ALK-positief NSCLC. Patiënten werden gerandomiseerd tussen platinumbevattende chemotherapie en ceritinib (ASCEND-4). De tweede studie betreft een derdelijns behandeling waarbij patiënten werden gerandomiseerd tussen monochemotherapie en ceritinib (ASCEND-5).

2. Vergelijking met de referentiebehandelingen in Nederland

De standaard eerstelijns behandeling voor patiënten met een ALK-positief NSCLC is sinds 2018 alectinib. Tot deze tijd was vanaf 2016 de standaard eerstelijns behandeling crizotinib. Ten tijde van de start van de ASCEND-4-studie (2013) bestond de standaard eerstelijns behandeling echter nog uit de combinatie van platinum-pemetrexed na 4 kuren gevolgd door pemetrexed-onderhoudsbehandeling.

De standaardbehandeling voor patiënten met een ALK-positief NSCLC in de derde lijn (na crizotinib en platinumbevattende chemotherapie) is sinds kort alectinib. Echter: ten tijde van start inclusie (2013) in de ASCEND-5-studie was dit monochemotherapie.

3. Methode en kwaliteit van de studies

ASCEND-4

ASCEND-4 is een internationale gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) waarin patiënten met een gevorderd ALK-positief NSCLC 1:1 werden gerandomiseerd tussen ceritinib en platinum-pemetrexed. ALK werd in een centraal laboratorium bepaald middels de immunohistochemische assay *VENTANA ALK (D5F3)*. Patiënten mochten geen eerdere systemische behandeling hebben gehad voor gemetastaseerde ziekte. Andere inclusiecriteria waren leeftijd ≥ 18 jaar, ECOG-performancestatus (PS) 0-2 en meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1*. Patiënten met asymptomatische of neurologisch stabiele (≥ 2 weken) hersenmetastasen konden aan de studie deelnemen. Radiotherapie voor hersenmetastasen moest minimaal 2 weken voor start van ceritinib afgerond zijn. De belangrijkste exclusiecriteria waren interstitiële longafwijkingen, eerdere maligniteit in de afgelopen 3 jaar, meningitis carcinomatosa, klinisch significante cardiale problemen en gastro-intestinale problemen die de absorptie van ceritinib zouden kunnen verminderen. Tevens werden patiënten geëxcludeerd die minder dan 4 weken voor start thoracale radiotherapie of chirurgische interventies hadden gehad en daar nog onvoldoende van hersteld waren. →

Patiënten werden behandeld met ceritinib 1 d.d. 750 mg oraal (inname nuchter) of pemetrexed 500 mg/m² in combinatie met cisplatine 75 mg/m² of carboplatine AUC 5-6 intraveneus op dag 1 in een driewekelijkse cyclus. Patiënten die na 4 kuren pemetrexed-platinum geen progressie hadden kregen onderhoudsbehandeling met pemetrexed elke 3 weken tot progressie. De behandeling werd gegeven tot progressie volgens *RECIST 1.1*, bevestigd door een geblindeerde onafhankelijke onderzoeker of onacceptabele toxiciteit. Cross-over naar ceritinib was toegestaan in geval van progressieve ziekte. Patiënten mochten in geval van pemetrexed-onderhoudstherapie dan wel ceritinib na progressie worden doorbehandeld als de onderzoeker van mening was dat de patiënt klinisch voordeel had. Patiënten die werden behandeld met ceritinib mochten maximaal 3 dosisreducties van 150 mg krijgen tot een minimale dosering van 300 mg.

Randomisatie was gestratificeerd voor WHO-PS (0 versus 1-2), eerdere adjuvante of neoadjuvante chemotherapie (ja versus nee) en de aanwezigheid van hersenmetastasen (ja versus nee). Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) volgens *RECIST 1.1* (bepaald door onafhankelijke geblindeerde onderzoekers). Secundaire eindpunten waren overleving (OS), PFS bepaald door lokale onderzoeker, overallresponskans (ORR), ziektecontrolekans (DCR), tijd tot respons bepaald door onafhankelijke beoordeling en lokale onderzoeker, intracranieële responskans, intracranieële ziektecontrole, duur van intracranieële respons, patiënt-gerapporteerde uitkomsten (PROM's) en veiligheid. Tumorrespons werd bepaald volgens *RECIST 1.1* elke 6 weken tot week 33 en daarna elke 9 weken, inclusief een hersenscan. Alle scans werden opgestuurd voor centrale onafhankelijke beoordeling, geblindeerd voor behandelarm. Cerebrale respons werd bepaald door een onafhankelijke neuroradioloog geblindeerd voor behandelarm. Voor de cerebrale responsevaluatie werden gemodificeerde *RECIST*-criteria gebruikt: maximaal 5 laesies werden geselecteerd en vervolgd. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens *CTCAEv 4.03*. PROM's werden bepaald met behulp van *EORTC QLQ-C30*, *QLQ-LC13*, *LCSS* en *EQ-5D-5L*.

Uitgaande van een mediane PFS van 8 maanden in de chemotherapiegroep werd verwacht dat ceritinib 38 procent reductie in de *hazard ratio* (HR) zou geven. De studie had 90 procent power om een HR van 0,62 vast te stellen met een eenzijdige alfa van 0,025. Hiervoor waren 205 PFS-events en ongeveer 348 patiënten nodig. Er werd 1 interim-analyse gepland voor het primaire eindpunt na ongeveer 72 PFS-events. Als het verschil in PFS significant was, werd de OS bepaald met 3 interim-analyses en een uiteindelijke analyse na ongeveer 253 events (eenzijdige alfa: 0,025; correctie voor inflatie van type-I fout werd vooraf bepaald).

ASCEND-5

ASCEND-5 is een internationale gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) waarin patiënten met een gevorderd ALK-positief NSCLC 1:1 werden gerandomiseerd tussen ceritinib en chemotherapie. ALK werd lokaal of centraal bepaald middels de *Vysis ALK-FISH*-test van Abbott. Patiënten moesten eerder behandeld zijn geweest met 1 of 2 lijnen chemotherapie (waaronder 1 lijn platinum-bevattende chemotherapie) en crizotinib (minimaal 21 dagen) en progressie hebben. Andere inclusiecriteria waren leeftijd \geq 18 jaar, ECOG-performancestatus (PS) 0-2 en meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1*. Patiënten met hersenmetastasen konden aan de studie deelnemen indien ze minimaal 2 weken voor inclusie geen steroïden hadden gebruikt. Bijwerkingen van eerdere behandelingen moesten afgenomen zijn tot graad 1 of minder. De belangrijkste exclusiecriteria waren behandeling met een andere ALK-TKI dan crizotinib, interstitiële longafwijkingen, eerdere maligniteit in de afgelopen 3 jaar, meningitis carcinomatosa, klinisch significante cardiale problemen en gastro-intestinale problemen die de absorptie van ceritinib zouden kunnen verminderen. Patiënten werden behandeld met ceritinib 1 d.d. 750 mg oraal (inname nuchter) of chemotherapie (pemetrexed 500 mg/m² of docetaxel 75 mg/m² [onderzoekerskeuze]) intraveneus op dag 1 in een driewekelijkse cyclus. Behandeling werd gegeven tot progressie of onacceptabele toxiciteit. Cross-over naar ceritinib was toegestaan bij progressie onder chemotherapie. Patiënten mochten in beide groepen na progressie worden doorbehandeld als de onderzoeker van mening was dat de patiënt klinisch voordeel had. Patiënten die werden behandeld met ceritinib mochten maximaal 3 dosisreducties van 150 mg krijgen tot een minimale dosering van 300 mg. De randomisatie was gestratificeerd voor WHO-PS (0 versus 1-2) en de aanwezigheid van hersenmetastasen (ja versus nee). Het primaire eindpunt van de studie was PFS volgens *RECIST 1.1* (bepaald door onafhankelijk geblindeerde

Ceritinib voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	ja
totale behandelkosten	€ 3.597 per 28 dagen € 59.710 in eerste lijn € 27.247 in derde/vierde lijn

Palliatief, effectiviteit • winst progressievrije overleving (primair eindpunt) • winst totale overleving (secundair eindpunt)	16,6 versus 8,1 maanden HR: 0,55 (95%-BI: 0,42-0,73); P < 0,00001 data mediane overleving nog niet definitief	+ + ?
ESMO-MCBS-gradering	onbekend	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend		+ + +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse (patiëntgerapporteerd)		+
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 gerandomiseerde fase III-studie	+
Medicijnkosten	€ 3.597 per 28 dagen mediane behandelduur 66,4 weken: € 59.710	

Tabel 1. Resultaten van ASCEND-4-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

beoordeling). Secundaire eindpunten waren OS, ORR, responsduur, DCR, tijd tot respons, intracranieel responskans, intracranieel ziektecontrole en duur van intracranieel respons, veiligheid en kwaliteit van leven.

Tumorrespons werd bepaald volgens *RECIST 1.1* door zowel lokale onderzoeker als onafhankelijke geblindeerde beoordeling, elke 6 weken tot 18 maanden en daarna elke 9 weken, inclusief een hersenscan. De centrale onafhankelijke beoordeling was geblindeerd voor behandelarm, en de scans van de hersenen werden beoordeeld door een onafhankelijke neuroradioloog, eveneens geblindeerd voor behandelarm. Voor de cerebrale responsbepaling werden gemodificeerde RECIST-criteria gebruikt: maximaal 5 laesies werden geselecteerd en vervolgd. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens *CTCAE 4.03*. PROM's werden bepaald met behulp van *EORTC QLQ-C30*, *QLQ-LC13*, *LCSS* en *EQ-5D-5L*.

Uitgaande van een mediane PFS van 3 maanden in de chemotherapiegroep werd verwacht dat ceritinib een 40 procent reductie in HR zou geven. De studie had 90 procent power om een HR van 0,60 vast te stellen met een eenzijdige alfa van 0,025. Hiervoor waren 161 PFS-events en ongeveer 236 patiënten nodig. Als het verschil in PFS significant was, dan werd OS bepaald met 2 interim-analyses (de eerste ten

tijde van de PFS-analyse) en een uiteindelijke analyse na ongeveer 196 events (eenzijdige alfa: 0,025; correctie voor inflatie van type I-fout werd vooraf bepaald).

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

ASCEND-4

Tussen augustus 2013 en mei 2015 werden 376 patiënten gerandomiseerd tussen ceritinib (n = 189) en chemotherapie (n = 187, waarvan er 175 werden behandeld; 87 met cisplatine en 88 met carboplatine; 127 patiënten kregen een onderhoudsbehandeling met pemetrexed). Van de patiënten in de chemotherapiegroep werden 105 na progressie behandeld met een ALK-TKI (waarvan 80 met ceritinib). De klinische patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide studiegroepen, inclusief het aantal patiënten met metastasen in het centraal zenuwstelsel (CZS) (31 procent van de patiënten in de ceritinib-groep en 33 procent van de patiënten in de chemotherapiegroep). De meerderheid van de patiënten (> 90 procent) had een ECOG-PS 0-1. De mediane follow-up bedroeg 19,7 maanden. Ten tijde van de analyse (24 juni 2016; 202 PFS-events) waren 94 patiënten in de ceritinib-groep →

gestopt met behandeling tegenover 145 patiënten in de chemotherapiegroep.

Het primaire eindpunt, mediane PFS bepaald door onafhankelijke beoordeling, bedroeg 16,6 maanden (95%-BI: 12,6-27,2) in de ceritinib-groep en 8,1 maanden (95%-BI: 5,8-11,1) in de chemotherapiegroep (HR: 0,55 [95%-BI: 0,42-0,73]; $P < 0,00001$). De PFS bepaald door de lokale onderzoekers bedroeg 16,8 maanden (95%-BI: 13,5-25,2) in de ceritinib-groep en 7,2 maanden (95%-BI: 5,8-9,7) in de chemotherapiegroep (HR: 0,49 [95%-BI: 0,37-0,64]; $P < 0,00001$). Het voordeel was consistent voor de meeste subgroepen, en aanwezig bij patiënten met en zonder hersenmetastasen. Opvallend hierbij was dat het verschil in PFS in de groep patiënten zonder hersenmetastasen 18 maanden bedroeg, tegen 4 maanden in de groep patiënten met hersenmetastasen.

Omdat het primaire eindpunt positief was, werd aansluitend OS-analyse gedaan. Ten tijde van deze analyse waren er echter nog onvoldoende events (107: 48 in de ceritinib-groep en 59 in de chemotherapiegroep; 42 procent van de benodigde events) voor een definitieve analyse. De mediane OS werd niet bereikt in de ceritinib-groep (95%-BI: 29,3-niet te schatten) en bedroeg 26,2 maanden in chemotherapiegroep (95%-BI: 22,8-niet te schatten) (HR: 0,73 [95%-BI: 0,50-1,08]; $P = 0,056$).

De ORR was 72,5 procent in de ceritinib-groep en 26,7 procent in de chemotherapiegroep. De tijd tot respons was korter in de ceritinib-groep dan in de chemotherapiegroep (6,1 versus 13,4 weken). De mediane responsduur bedroeg 23,9 maanden (95%-BI: 16,6-not reached) in de ceritinib-groep en 11,1 maanden (95%-BI: 7,8-16,4) in de chemotherapiegroep. Voor patiënten met hersenmetastasen bij aanvang van de studie was de intracranieële responskans 72,7 procent in de ceritinib-groep versus 27,3 procent in de chemotherapiegroep.

De mediane behandelduur bedroeg 66,4 weken in de ceritinib-groep en 26,9 weken in de chemotherapiegroep. Bijwerkingen (graad 1-4) die vaker voorkwamen in de ceritinib-groep dan in de chemotherapiegroep waren diarree (85 versus 11 procent), misselijkheid (69 versus 55 procent), braken (66 versus 36 procent) en gestegen transaminasen (ALAT: 60 versus 22 procent; ASAT: 53 versus 19 procent). Anemie was de meest voorkomende bijwerking in de chemotherapiegroep (35 versus 15 procent in de ceritinib-groep). De meeste bijwerkingen waren graad 1-2.

Graad 3-5 bijwerkingen kwamen voor bij 78 procent van de patiënten in de ceritinib-groep en bij 62 procent van de patiënten in de chemotherapiegroep. Voor de ceritinib-groep waren dit vooral levertestafwijkingen en diarree (5 procent). Bijwerkingen die leidden tot dosisreductie of interruptie kwamen voor bij 80 procent van de patiënten in de ceritinib-

groep en bij 45 procent van de patiënten in de chemotherapiegroep. De belangrijkste redenen voor dosisreductie in de ceritinib-groep waren gastro-intestinale bijwerkingen (28 procent) of transaminasestijging. In de ceritinib-groep stopte 5 procent van de patiënten de behandeling in verband met bijwerkingen versus 11 procent in de chemotherapiegroep.

De vragenlijsten om PROM's te evalueren werden door minstens 80 procent van de patiënten op de meeste tijdstippen ingevuld. Ceritinib gaf een significante winst in tijd tot verslechtering van longkankerspecifieke symptomen (LCSS HR: 0,61 [95%-BI: 0,41-0,90]; $P = 0,0055$; QLQ-LC13 HR: 0,48 [95%-BI: 0,34-0,69]; $P < 0,0001$). PROM's waren significant beter in de ceritinib-groep ten opzichte van de chemotherapiegroep. Diarree en braken waren 2 symptomen die verslechterden in de ceritinib-groep ten opzichte van de chemotherapiegroep. De globale kwaliteit van leven was beter in de ceritinib-groep.

ASCEND-5

Tussen juni 2013 en november 2015 werden 231 patiënten gerandomiseerd tussen ceritinib ($n = 115$) en chemotherapie ($n = 116$, waarvan 40 werden behandeld met pemetrexed en 73 met docetaxel; bij 3 patiënten werd geen behandeling gestart). Van de patiënten in de chemotherapiegroep werden 81 na progressie behandeld met een ALK-TKI (waarvan 75 met ceritinib).

De klinische patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide studiegroepen, inclusief het aantal patiënten met CZS-metastasen (57 procent in de ceritinib-groep en 59 procent in de chemotherapiegroep). De meerderheid (> 90 procent) van de patiënten had een ECOG-PS 0-1. De mediane follow-up bedroeg 16,5 maanden. Ten tijde van de analyse (26 januari 2016; 172 PFS-events) waren 83 patiënten in de ceritinib-groep en 89 patiënten in de chemotherapiegroep gestopt met behandeling.

Het primaire eindpunt, mediane PFS bepaald door onafhankelijke beoordelaars, bedroeg 5,4 maanden (95%-BI: 4,1-6,9) in de ceritinib-groep en 1,6 maanden (95%-BI: 1,4-2,8) in de chemotherapiegroep (HR: 0,49 [95%-BI: 0,36-0,67]; $P < 0,0001$). De PFS bepaald door de lokale onderzoekers bedroeg 6,7 maanden (95%-BI: 4,4-7,9) in de ceritinib-groep en 1,6 maanden (95%-BI: 1,4-2,6) in de chemotherapiegroep (HR: 0,40; 95%-BI: 0,29-0,54). Het voordeel was consistent voor de verschillende subgroepen, aanwezig bij patiënten met en zonder hersenmetastasen en onafhankelijk van een eventuele eerdere respons op crizotinib.

Omdat het primaire eindpunt positief was, werd aansluitend OS-analyse gedaan. Ten tijde van deze analyse waren er echter nog onvoldoende events (98: 48 in de ceritinib-groep

Palliatief, effectiviteit • winst progressievrije overleving (primair eindpunt) • winst totale overleving (secundair eindpunt)	5,4 versus 1,6 maanden HR: 0,49 (95%-BI: 0,36-0,67); P < 0,0001 data nog niet finaal	+ +
ESMO-MCBS-gradering	onbekend	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend		+ + +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse (patiëntgerapporteerd)		+
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 gerandomiseerde fase III-studie	+
Medicijnkosten	€ 3.597 per 28 dagen mediane behandelduur 30,3 weken: € 27.247	

Tabel 2. Resultaten van ASCEND-5-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

en 50 in de chemotherapiegroep; 50 procent van de benodigde events) voor een definitieve analyse. De mediane OS was gelijk in beide groepen (HR: 1,0 [95%-BI: 0,67-1,49]; P = 0,50). De ORR was 39 procent in de ceritinib-groep en 7 procent in de chemotherapiegroep. De mediane duur van respons bedroeg 6,9 maanden (95%-BI: 5,4-8,9) in de ceritinib-groep en 8,3 maanden (95%-BI: 3,5-niet te schatten) in de chemotherapiegroep.

Voor patiënten met meetbare hersenmetastasen bij aanvang van de studie (N = 37) was de intracranieële responskans 35 procent in de ceritinib-groep versus 5 procent in de chemotherapiegroep.

De mediane behandelduur bedroeg 30,3 weken in de ceritinib-groep en 6,3 weken in de chemotherapiegroep. Bijwerkingen (graad 1-4) die vaker voorkwamen in de ceritinib-groep dan in de chemotherapiegroep waren diarree (72 versus 18 procent), misselijkheid (66 versus 23 procent), braken (52 versus 5 procent), gestegen transaminasen (ALAT: 43 versus 9 procent; ASAT: 37 versus 5 procent) en verminderde eetlust (42 versus 20 procent). Moeheid, misselijkheid en alopecia waren de meest voorkomende bijwerkingen in de chemotherapiegroep. De meeste bijwerkingen waren graad 1-2.

De belangrijkste graad 3-5 bijwerkingen in de ceritinib-groep waren levertestafwijkingen; deze waren van voorbijgaande aard en niet geassocieerd met leverschade. Bijwerkingen die leidden tot dosisreductie of dosisinterruptie kwamen voor bij 80 procent van de patiënten in de ceritinib-groep en bij 38 procent van de patiënten in de chemotherapiegroep. Belangrijkste redenen voor dosisreductie in de ceritinib-groep waren gastro-intestinale bijwerkingen of transaminasestijging en in de chemotherapiegroep neutropenie en moeheid. In de ceritinib-groep stopte 5 procent van de patiënten de behandeling in verband met bijwerkingen versus 7 procent in de chemotherapiegroep. De vragenlijsten om de PROM's te evalueren werden door minstens 75 procent van de patiënten op de meeste tijdstippen ingevuld. Ceritinib gaf een significante verlenging van tijd tot verslechtering van longkankersymptomen (LCSS: 18 maanden versus 4,4 maanden; QLQ-LC13: 11,1 versus 2,1 maanden). PROM's waren significant in de ceritinib-groep ten opzichte van de chemotherapiegroep. Diarree en braken waren 2 symptomen die verslechterden in de ceritinib-groep ten opzichte van de chemotherapiegroep. De globale kwaliteit van leven was beter in de ceritinib-groep.

Discussie

Eerstelijns behandeling van patiënten met een ALK-positief NSCLC met ceritinib geeft een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS in vergelijking met chemotherapie: 16,6 maanden (95%-BI: 12,6-27,2) in de ceritinib-groep en 8,1 maanden (95%-BI: 5,8-11,1) in de chemotherapiegroep (HR: 0,55 [95%-BI: 0,42-0,73]; $P < 0,00001$). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. De OS-data zijn nog immatuur en lieten geen significant verschil zien, mogelijk ten gevolge van cross-over van chemotherapie naar ceritinib. In de ASCEND-4-studie had ruim een derde van de patiënten bij inclusie hersenmetastasen (alle patiënten werden gescreend middels beeldvorming). Ceritinib geeft een hogere intracraniale respons (72,7 versus 27,3 procent) dan chemotherapie en verlengt de tijd tot intracraniale progressie. Dit laatste is klinisch relevant omdat hersenmetastasen veel impact hebben op kwaliteit van leven. Omdat in de ASCEND-4-studie werd aangetoond dat het verschil in PFS tussen ceritinib en chemotherapie bij patiënten zonder hersenmetastasen 18 maanden bedraagt en (slechts) 4 maanden bij patiënten met hersenmetastasen, toont dit nog eens te meer aan dat de aanwezigheid van deze metastasen een belangrijke negatieve prognostische betekenis voor patiënten heeft.

Bij patiënten die een behandeling met platinumbevattende chemotherapie en crizotinib hebben gehad leidt behandeling met ceritinib eveneens tot een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS in vergelijking met chemotherapie: 5,4 maanden (95%-BI: 4,1-6,9) in de ceritinib-groep en 1,6 maanden (95%-BI: 1,4-2,8) in de chemotherapiegroep (HR: 0,49 [95%-BI: 0,36-0,67]; $P < 0,0001$). Deze resultaten voldoen tevens aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Ook in de ASCEND-5-studie zijn de OS-data nog immatuur en niet significant. Echter: in beide studies is er sprake van een hoge *cross-over rate* naar ceritinib, waardoor een effect op OS mogelijk niet te beoordelen zal zijn. Het bijwerkingenprofiel van ceritinib laat met name gastro-intestinale toxiciteit zien, meestal herstellend na dosisreductie. Ernstige bijwerkingen waren met name van lab-technische aard.

Gegevens over kwaliteit van leven laten betere uitkomsten voor ceritinib dan voor chemotherapie zien, behoudens dat braken en diarree frequenter voorkomen bij ceritinib. Sinds de start van de in dit rapport besproken studies is het landschap van behandeling van ALK-positief NSCLC veranderd; de standaard eerstelijns behandeling is nu alectinib (TKI van derde generatie). Vergelijkend onderzoek tussen ceritinib en alectinib ontbreekt.

Van belang is verder dat in april 2018 de EMA de toelating van ceritinib tot de markt heeft aangepast. Als gevolg van de resultaten van de ASCEND-8-studie, waarbij de standaard-

dosis van 750 mg ceritinib eenmaal daags nuchter ingenomen werd vergeleken met ceritinib eenmaal daags 450 mg of 600 mg ingenomen met voedsel, is de toegelaten dosis ceritinib veranderd naar 1 d.d. 450 mg ingenomen met voedsel.³ Het voedsel kan variëren van een lichte tot een volledige maaltijd. Bij een patiënt die niet kan eten wordt een dosis van 750 mg geadviseerd (ingenomen op lege maag).

5. Kosten

De kosten voor ceritinib bij een dosering van eenmaal daags 450 mg bedragen 3.597 euro per 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 18 juni 2018). De mediane behandelduur bedroeg 66,4 weken in de eerste lijn. De totale medicijnkosten bedragen daarmee 59.710 euro.

De mediane behandelduur bedroeg 30,3 weken in de derde en vierde lijn. De totale medicijnkosten bedragen daarmee 27.247 euro.

Conclusie

Bij patiënten met een stadium IIIb/IV ALK-positief NSCLC geeft eerstelijns behandeling met ceritinib een significant langere PFS dan chemotherapie (16,6 versus 8,1 maanden; HR: 0,55 [95%-BI: 0,42-0,73]; $P < 0,00001$).

Bij behandeling in de derdelijns en vierdelijns setting na behandeling met chemotherapie en crizotinib geeft ceritinib een significant langere PFS dan monochemotherapie (5,4 versus 1,6 maanden; HR: 0,49 [95%-BI: 0,36-0,67]; $P < 0,0001$). Deze beide resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Hoewel er sprake is van meer gastro-intestinale toxiciteit, was de kwaliteit van leven beter in de ceritinib-groep dan in de chemotherapiegroep. De aanbevolen dosis ceritinib is 1 d.d. 450 mg, ingenomen met een maaltijd. ←

Referenties

- Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389(10072):917-29.
- Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(7):874-86.
- Cho BC, Kim DW, Bearz A, et al. ASCEND-8: a randomized phase 1 study of ceritinib, 450 mg or 600 mg, taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2017;12(9):1357-67.