

# Afatinib als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd EGFR-mutatiepositief niet-kleincellig bronchuscarcinoom

## Introductie

Sinds de publicatie van de resultaten van de fase III-studies IPASS<sup>1</sup> en EURTAC<sup>2</sup> is de toepassing van een EGFR-tyrosinekinaseremmer (EGFR-TKI) de standaardbehandeling voor patiënten met een gemetastaseerd niet-kleincellig bronchuscarcinoom (NSCLC) gekarakteriseerd door een activerende mutatie in de epidermale groeifactorreceptor (EGFR). Beide studies vergeleken de effectiviteit van een EGFR-TKI met de effectiviteit van 'standaardchemotherapie' bestaande uit een platinadoublet. Patiënten behandeld met een EGFR-TKI hadden een langere progressievrije overleving (PFS), vergelijkbare totale overleving (OS) en betere kwaliteit van leven na behandeling. Afatinib is een tweedegeneratie-EGFR-TKI. Het belangrijkste verschil met gefitinib en erlotinib is dat afatinib op een irreversibele wijze bindt aan EGFR. Gefitinib en erlotinib binden op reversibele wijze aan de receptor. De werking en het soort bijwerkingen van afatinib zijn vergelijkbaar met die van erlotinib en gefitinib. De veronderstelling dat afatinib het meest voorkomende resistentiemechanisme tegen de reversibele EGFR-TKI's kon overkomen – te weten: het optreden van de EGFR T790-mutatie – werd getest in een fase III-studie<sup>3</sup> waarin patiënten die progressie hadden op erlotinib of gefitinib en één of twee lijnen chemotherapie, werden gerandomiseerd tussen afatinib of placebo. In dit onderzoek kon geen verschil in overleving worden aangetoond.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken studie betreft een eerstelijns behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd NSCLC gekarakteriseerd door een activerende EGFR-mutatie<sup>4</sup>.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De landelijke richtlijn *Diagnostiek en behandeling van het niet-kleincellig longcarcinoom* uit 2011 beveelt als eerstelijns behandeling van patiënten met een EGFR-gemuteerd NSCLC een EGFR-TKI (erlotinib of gefitinib) aan. De gebruikelijke eerstelijns behandeling van patiënten waarvan ten tijde van het initiëren van systemische behandeling de EGFR-mutatiestatus niet bekend is, is een combinatie van cisplatina en pemetrexed, aangezien activerende EGFR-mutaties vrijwel uitsluitend voorkomen bij P63-negatief (dat wil zeggen: niet-planocellulair) bronchuscarcinoom.

Er zijn geen vergelijkende studies beschikbaar tussen afatinib en erlotinib of gefitinib in deze setting. De vergelijkende arm in de te bespreken studie is behandeling met cisplatina en pemetrexed, hetgeen ten tijde van het ontwerp van de studie een gebruikelijke behandeling was in Nederland.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

In deze internationale gerandomiseerde fase III-studie, uitgevoerd tussen augustus 2009 en februari 2011, werden 1.269 patiënten gescreend op activerende EGFR-mutaties en werden deze gevonden bij 345 patiënten. Deze patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen behandeling met oraal toegediend afatinib 40 mg/dag tot progressie van ziekte of intraveneus cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> in combinatie met pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> elke 3 weken tot een maximum van 6 cycli. Inclusiecriteria behelsden onder meer leeftijd boven 18 jaar, ECOG-performancescore 0-1, meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 en adequate lever- en nierfuncties. De EGFR-mutatie werd bevestigd in één van drie centrale laboratoria met de zogenaamde THERA-screentest. Het primaire eindpunt van de studie was PFS. Secundaire eindpunten waren objectieve respons, ziektecontrole (samenstelling van objectieve respons en stabiele ziekte), duur van respons, OS, toxiciteit van behandeling en door de patiënt gerapporteerde uitkomsten gemeten met de vragenlijsten EORTC QLQ-C30 en EORTC QLQ-LC-30. Respons op behandeling werd elke 6 weken gedurende de eerste 48 weken en nadien elke 12 weken tot progressie van ziekte of initiatie van tweedelijns behandeling gemeten met behulp van CT-scans of MRI en centraal herbeoordeeld. Toxiciteit van behandeling werd gegradeerd volgens de NCI-CTCAE versie 3.0.

De studie was ontworpen om met een power van 90 procent een HR van 0,64 aan te tonen voor PFS met een tweezijdige significantie van 0,05. Deze HR komt overeen met een verbetering van de mediane PFS van 7 maanden voor cisplatina-pemetrexed tot 11 maanden voor afatinib. Om dit verschil aan te tonen waren 217 events (progressie of overlijden) nodig en werden 330 patiënten geïncludeerd en zou de geschatte duur tot analyse van het primaire eindpunt 2 jaar zijn. Een interim-analyse was niet gepland en alle analyses werden volgens het *intention to treat*-principe uitgevoerd. Er werd nog een vooraf geplande analyse uitgevoerd van patiënten met een EGFR L858R-mutatie en exon 19-deletie (zogenoemde *common mutations*).

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

De studie werd uitgevoerd in 133 centra in 25 landen. Het merendeel van de patiënten (72 procent) was afkomstig uit Zuidoost Azië. Van de 345 geïncludeerde patiënten werden 230 geloot voor behandeling met afatinib en 115 voor cisplatine-pemetrexed. De prognostisch belangrijkste patiëntkarakteristieken waren gebalanceerd in beide armen. Van de patiënten had 49 procent een exon 19-deletie en 39 procent een L858R-puntmutatie in de EGFR. Ten tijde van de analyse was de mediane behandelduur 11 maanden voor afatinib versus 4,5 maanden voor cisplatine-pemetrexed, waarbij dient te worden opgemerkt dat meer dan 75 procent van de patiënten 4 cycli of meer toegediend kreeg. De mediane follow-up was 16,4 maanden en er waren 221 events opgetreden, bevestigd door een onafhankelijke review.

De mediane PFS was 11,1 maanden voor afatinib en 6,9 maanden voor cisplatine-pemetrexed (HR: 0,58; 95% CI: 0,43-0,78;  $P = 0,001$ ). Voor de meest voorkomende EGFR-mutaties was het verschil nog iets groter: 13,6 versus 6,9 maanden (HR: 0,47; 95% CI: 0,34-0,65,  $P = 0,001$ ). Zowel de objectieve *response rate* (56 versus 23 procent;  $P = 0,001$ ) als de *disease control rate* (90 versus 81 procent;  $P = 0,001$ ) was hoger voor afatinib. In geen van beide studiegroepen was ten tijde van de analyse de mediane overleving bereikt. Op de door patiënten gerapporteerde uitkomsten scoorde afatinib beter op de vooraf gestelde eindpunten tijd tot verergering van symptomen, hoesten en kortademigheid.

Het overlijden van 4 patiënten in de afatinib-arm kon worden toegeschreven aan het medicament; in de cisplatine-pemetrexed-arm was er geen sprake van medicatiegerelateerd overlijden. Bijwerkingen van afatinib – zoals huiduitslag, diarree en paronychia – leidden bij 8 procent van de patiënten tot beëindiging van de behandeling. Dit was het geval bij 12 procent van de patiënten behandeld met cisplatine-pemetrexed.

#### Discussie

De resultaten van deze gerandomiseerde fase III-studie in de eerste lijn tonen winst aan in het primaire eindpunt PFS voor afatinib ten opzichte van cisplatine-pemetrexed bij patiënten met gemetastaseerd NSCLC gekenmerkt door een activerende EGFR-mutatie: 11,1 versus 6,9 maanden (HR: 0,58; 95% CI: 0,43-0,78;  $P = 0,001$ ).

Bij de in de Nederlandse populatie meest voorkomende mutaties (EGFR-exon 19-deletie en L858R-puntmutatie) was dit verschil nog groter: 13,6 versus 6,9 maanden (HR: 0,47; 95% CI: 0,34-0,65,  $P = 0,001$ ). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Afatinib is één van de drie beschikbare EGFR-TKI's voor de behandeling van patiënten met een door een activerende EGFR-mutatie gekarakteriseerd NSCLC. Er zijn geen resultaten van studies voorhanden die een directe vergelijking maken tussen deze medicamenten. De hier besproken studie laat ten opzichte van standaardplatinabevattende chemotherapie een vergelijkbaar effect zien voor wat betreft de belangrijkste klinische eindpunten als die werden gerapporteerd voor gefitinib en erlotinib. Alhoewel ten tijde van het ontwerp van deze studie chemotherapie de standaardbehandeling was voor patiënten met een activerende EGFR-mutatie, is dat heden ten dage niet meer het geval. De vraag doet zich dan ook voor hoe relevant de besproken studie in de context van de huidige behandelpraktijk is. Er zijn geen resultaten van studies voorhanden die een directe vergelijking maken tussen de beschikbare EGFR-TKI's. Een indirecte vergelijking tussen de gerapporteerde studies laat zien dat afatinib in vergelijking met erlotinib of gefitinib is geassocieerd met identieke, maar numeriek meer bijwerkingen.

#### 5. Kosten

De kosten van 1 maand behandeling met afatinib 40 mg eenmaal per dag zijn nog niet volledig uitgekristalliseerd, maar bedragen bij benadering 2.380 euro exclusief BTW (peildatum: 30 mei 2014). De mediane behandelduur was 11 maanden.

#### Conclusie

Bij patiënten met een gemetastaseerd NSCLC gekarakteriseerd door een activerende EGFR-mutatie leidt behandeling met afatinib in de eerste lijn tot een significante en klinisch relevante verlenging van de progressievrije overleving in vergelijking met cisplatine-pemetrexed met hanteerbare toxiciteit.

<b>Palliatief, effectiviteit</b> • winst progressievrije overleving (primaire eindpunt)  • winst totale overleving (secundaire eindpunt)	11,1 vs 6,9 maanden HR: 0,58; 95% CI: 0,43-0,78; P = 0,001  niet bereikt in beide groepen	+ + ?
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch < 10%	1,8% vs 0% geen onbekend	+ + ?
<b>Kwaliteit van leven</b> • geen ernstige deterioratie	verbetering van de tijd tot verergering van symptomen	+
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast		+
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie	+
<b>Kosten</b>	€ 2.380 per 28 dagen	

Tabel 1. Resultaten van studie Sequist et al<sup>4</sup> afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

## Referenties afatinib

<sup>1</sup> Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57.

<sup>2</sup> Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-46.

<sup>3</sup> Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(5):528-38.

<sup>4</sup> Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3327-34.