

Klinische plaats gefitinib bij NSCLC en everolimus bij mRCC

De leden van de commissie BOM bogen zich onlangs, in samenwerking met longarts prof. dr. E.F. Smit als vertegenwoordiger van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), over de plek gefitinib in het behandelarsenaal voor het niet-kleincellig bronchuscarcinoom. Daarnaast oordeelden de commissieleden over de klinische plaats van everolimus bij gemetastaseerd niercelcarcinoom.

Commissie BOM

De leden van de commissie BOM (Beoordeling Oncologische Middelen) komen jaarlijks meerdere malen bijeen en beoordelen dan nieuwe oncologische geneesmiddelen of nieuwe indicaties. De rapportages van de adviezen van de commissie worden geregeld als voorpublicatie op de NVMO-website (www.nvmo.org) geplaatst en tevens in het tijdschrift *Medische Oncologie* gepubliceerd. Alle reeds gepubliceerde adviezen van de commissie BOM zijn in pdf-formaat online te raadplegen en te downloaden via het online archief op de NVMO-website.

De commissie BOM bestaat uit de volgende leden:

- prof. dr. V.C.G. (Vivianne) Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, Maastricht UMC (voorzitter commissie BOM)
- dr. J.M. (Martijn) Kerst, internist-hematoloog/oncoloog, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam (secretaris commissie BOM)
- dr. F.A.L.M. (Ferry) Eskens, internist-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. H.J. (Henk-Jan) Guchelaar, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, LUMC, Leiden
- dr. ir. J.J.M. (Koos) van der Hoeven, internist-oncoloog, Medisch Centrum Alkmaar (voorzitter NVMO)
- dr. J.F.M. (Hans) Pruijt, internist-hematoloog/oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch
- prof. dr. E.F. (Egbert) Smit, longarts, VU Medisch Centrum, Amsterdam (vertegenwoordiger NVALT)
- dr. W.M. (Wim) Smit, internist-hematoloog/oncoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- dr. J.M.L. (Jacqueline) Stouthard, internist-oncoloog, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam
- dr. ir. H. (Harm) van Tinteren, statisticus, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam
- prof. dr. H.M.W. (Henk) Verheul, internist-oncoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam
- dr. P.O. (Els) Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utrecht

Correspondentie secretariaat commissie BOM: j.kerst@nki.nl
(cc: redactie@nvmo.org)

Gefitinib bij niet-kleincellig bronchuscarcinoom

Sinds enkele jaren is het duidelijk dat activerende EGFR-genmutaties (del-exon-19- en L858R-mutaties) betrokken zijn bij het ontstaan van het niet-kleincellig bronchuscarcinoom (NSCLC). Deze genmutaties worden ook wel aangeduid als ‘driver-mutaties’, in tegenstelling tot de andere – somatische – mutaties (‘passenger-mutaties’). Ze komen vooral, maar niet uitsluitend, voor bij personen die ten tijde van de diagnose longcarcinoom nooit hebben gerookt, lang geleden zijn gestopt met roken, bij vrouwen, bij adeno-carcinoom/broncho-alveolaircelcarcinoom en bij Zuid-Oost Aziatische herkomst. De frequentie van voorkomen in de West-Europese bevolking is niet goed bekend en wordt geschat op ongeveer 8 procent van alle niet-kleincellige bronchuscarcinomen. EGFR-genmutatiepositief longcarcinoom heeft een ander klinisch beloop, inclusief een betere prognose. Uit begin jaren 2000 gepubliceerde case-series bleek dat EGFR-genmutatiepositief bronchuscarcinoom zeer gevoelig is voor de behandeling met EGFR-tyrosinekinaseremmers (TKI), zodanig dat werd gesproken over een Lazarus-respons vergelijkbaar met de responsen die worden gezien bij GIST na behandeling met imatinib [1, 2].

Studieresultaten gefitinib

In twee fase-III-studies, waarvan de resultaten onlangs zijn gepubliceerd [3, 4], werd de effectiviteit van de EGFR-TKI gefitinib bestudeerd bij NSCLC. De INTEREST-studie randomiseerde 1.466 patiënten met een gerecidiveerd bronchuscarcinoom na voorafgaande behandeling die ten minste één platinumdoublet bevatte, naar behandeling met docetaxel 75 mg/m² elke 3 weken tot progressie of gefitinib 250 mg/dag tot progressie [3]. Het primaire eindpunt, non-inferieure overall overleving, werd gehaald (8,0 versus 7,6 maanden; HR: 1,020; 95% CI: 0,905-1,150). Behandeling met gefitinib was geassocieerd met significant minder bijwerkingen, behalve voor de klassieke met anti-EGFR geassocieerde toxiciteit (rash en diarree), en met een betere kwaliteit van leven gemeten met de FACT-L-, FACTL-TOI- en FACTL-LCS-vragenlijsten. Post-hoc subsetanalyse

van patiënten met EGFR-genmutatiepositief NSCLC (n = 38) leverde een significant voordeel op voor patiënten behandeld met gefitinib met betrekking tot progressievrije overleving (7,0 versus 4,1 maanden, HR: 0,16; 95% CI: 0,06-0,48; p = 0,0012). De progressievrije overleving voor patiënten zonder EGFR-genmutatie was numeriek beter voor patiënten behandeld met docetaxel, maar dit verschil was niet-significant. Mede als gevolg van de vele cross-overs werd geen verschil in overleving gevonden in deze subgroepen.

In de IPASS-studie, uitgevoerd in de Pacific Rim van Azië, werden 1.217 op klinische gronden geselecteerde chemotherapie-naïeve patiënten (adenocarcinoom, niet-rokers) met niet-kleincellig bronchuscarcinoom stadium IIB of IV gerandomiseerd naar behandeling met gefitinib of paclitaxel 175 mg/m² in combinatie met carboplatine AUC 6 elke 3 weken (6 cycli) [4]. In de eerder geschetste populatie is de geschatte frequentie van activerende EGFR-genmutaties ongeveer 60 procent. Het primaire eindpunt van deze studie was progressievrije overleving, omdat de onderzoekers verwachtten dat er veel cross-over zou zijn tussen de beide armen. In een van tevoren gespecificeerde analyse werd de progressievrije overleving tevens separaat geanalyseerd bij patiënten met en zonder EGFR-genmutatie. Voor de gehele studiepopulatie bleek een significant PFS-voordeel voor de met gefitinib behandelde patiënten (HR: 0,74; 95% CI: 0,65-0,84; p < 0,001). Het verschil in progressievrije overleving bleek te zijn beperkt tot de patiënten met een EGFR-genmutatie: 9,5 versus 6,3 maanden (HR: 0,48; 95% CI: 0,36-0,64, p < 0,001). Patiënten zonder EGFR-genmutatie hadden meer baat bij behandeling met chemotherapie: 5,5 versus 1,5 maanden (HR: 2,85; 95% CI: 2,05-3,98; p < 0,001). De objectieve response-rate in beide groepen leverde een vergelijkbaar patroon op: bij patiënten met EGFR-genmutatie was deze hoger in de gefitinib-arm (71,2 procent) dan in de chemotherapie-arm (47,3 procent) en bij patiënten zonder genmutatie hoger in de chemotherapie-arm (23,5 procent) dan in de gefitinib-arm (1,1 procent). De gegevens met betrekking tot de kwaliteit van leven bleken in kwalitatieve zin identiek te zijn aan die van de INTEREST-studie.

Opgemerkt dient te worden dat de studie werd verricht in een Aziatische populatie – dit is relevant in verband met potentiële farmacokinetische verschillen ten opzichte van de Kaukasische populatie – en dat slechts 35,9 procent van de studiepopulatie werd geëvalueerd voor EGFR-genmutatiestatus.

Bespreking gefitinib

De resultaten van de twee fase-III-studies, respectievelijk INTEREST en IPASS, tonen de effectiviteit aan van gefitinibbehandeling bij NSCLC-patiënten met een EGFR-genmutatie, ongeacht de mate van voorbehandeling. Er is géén plaats voor behandeling met gefitinib bij patiënten zonder EGFR-genmutatie (of wanneer er geen

gegevens bekend zijn over genmutatiestatus). In deze laatste gevallen is cytotoxische chemotherapie de eerste keuze van behandeling. Gezien het belang van de diagnostiek naar EGFR-genmutaties bij niet-kleincellig bronchuscarcinoom is het belangrijk te weten bij welke patiëntencategorie dit onderzoek is aangewezen. Uit de literatuur is bekend dat activerende EGFR-genmutaties óók voorkomen bij mannen, ex-rokers en niet-adenocarcinoom, zij het met een veel lagere frequentie. Het is aan te bevelen deze test in ieder geval te overwegen bij de bekende subgroepen en ex-rokers die meer dan 15 jaar zijn gestopt met roken, ongeacht het geslacht.

Samenvatting

Toegepast bij geselecteerde NSCLC-patiënten met een aangetoonde EGFR-genmutatie heeft gefitinib een therapeutische meerwaarde wat betreft PFS (toename 3 maanden), ongeacht de mate van voorbehandeling. De toxiciteit van de behandeling is beperkt, met uitzondering van de te verwachten huidtoxiciteit en diarree.

Conclusie

Gefitinib heeft therapeutische meerwaarde bij geselecteerde NSCLC-patiënten met een aangetoonde EGFR-genmutatie.

Status

Gefitinib werd beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ). De kosten van gefitinib voor 3 maanden therapie bedragen 6.552 euro.

Referenties NSCLC

1. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *New Eng J Med* 2004;350(21):2129-39.
2. Jänne PA, Johnson BE. Effect of epidermal growth factor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006;12(14 pt 2):4416s-4420s.
3. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet* 2008;372(9652):1809-18.
4. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57.

		INTEREST [3]			IPASS [4]		
		<ul style="list-style-type: none"> • fase-III-studie • N = 1.433 • gefinitib versus docetaxel • tweede lijn • non-inferioriteit 			<ul style="list-style-type: none"> • fase-III-studie • N = 1.217 • gefinitib versus carboplatine/paclitaxel • eerste lijn • non-inferioriteit/superioriteit • Oost-Azië/niet-rokers of lichte rokers 		
Palliatief				PASKWIL			PASKWIL
responskans	> 20%	9,1% - 7,6%	n.s.		43,0% - 32,2%	P < 0,001	
responsduur	> 6 wkn						
mediane PFS	> 6 wkn	2,2 - 2,7	n.s.		5,7 - 5,8	n.s.	
HR PFS		1,04	n.s.				
mediane overleving		7,6 - 8,0 mnd	n.s.		18,6 - 17,3 mnd		
overleving na 1 jaar	> 20%	32% vs 34%	n.s.				
HR overleving		1,02	n.s.		0,91	n.s.	
Toxiciteit							
mortaliteit	< 5%	4% - 4%	n.s.				
ernstige bijwerkingen	< 25%	4% - 18%		+	28,7% - 61,0%		+
late bijwerkingen	< 10%						
Impact van behandeling							
palliatief	< 5 dagen						
poliklinisch	< 3 dagen	oraal vs i.v.		+	oraal vs i.v.		+
Kwaliteit van leven							
respons in PS	> 20%						
stabiele PS > 6 wkn							
FACT-L (QoL; 5 domains)			P < 0,0001	+		P = 0,01	+
FACTL-TOI (trial outcome)			P = 0,0026			P < 0,001	
FACTL-LCS (lung symptoms)			P = 0,13			P = 0,30	
		Superioriteit EGFR-gene-copy high (174)			Superioriteit EGFR-genmutatiepositief (261)		
responskans					71,2% - 47,3%	P < 0,001	+
mediane PFS					9,5 - 6,3	P < 0,001	+
mediane overleving		8,4 - 7,5 mnd	n.s.				
overleving na 1 jaar		32% - 35%					
HR overleving		1,09	n.s.		0,78	n.s.	
					EGFR-genmutatienegatief (176)		
responskans					1,1% - 23,5%	p = 0,001	
mediane PFS					1,5 - 5,5		
HR overleving					1,38	n.s.	

Tabel 1. Resultaten INTEREST en IPASS aan de hand van de PASKWIL-criteria.