

# Crizotinib als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom

## Inleiding

Herschikkingen van het ALK-gen (anaplastisch lymfoomkinasegen) komen voor bij zo'n 4 procent van de niet-kleincellige longcarcinomen (NSCLC). Een ALK-herschikking komt vaker voor bij vrouwen, op jongere leeftijd, bij niet-rokende personen en bij het (micropapillair) adenocarcinoom. De Nederlandse richtlijn voor het NSCLC (versie 2015) adviseert om alle patiënten met gemetastaseerd NSCLC te testen op aanwezigheid van een ALK-herschikking, omdat een tweedelijns behandeling met crizotinib, een orale tyrosinekinaseremmer gericht op onder meer ALK, in vergelijking met pemetrexed of docetaxel een significante verlenging geeft van de progressievrije overleving (PFS) (mediaan: 7,7 versus 3,0 maanden; HR: 0,47; 95% BI: 0,36-0,64;  $P < 0,0001$ )<sup>1</sup> (positief advies NVMO-commissie BOM in september 2013).

De hier te bespreken gerandomiseerde fase III-studie vergelijkt het effect van crizotinib met pemetrexed-platinum bij patiënten met een onbehandeld gemetastaseerd niet-plaveiselcelcarcinoom met een ALK-genherschikking.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken gerandomiseerde, internationale fase III-studie (open-label en multicenter) betreft de eerstelijns behandeling van patiënten met een gemetastaseerd niet-plaveiselcelcarcinoom en een ALK-genherschikking. Patiënten werden gerandomiseerd tussen crizotinib en de standaardbehandeling bestaande uit pemetrexed in combinatie met carboplatine of cisplatine.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De Nederlandse richtlijn voor het NSCLC (versie 2015) stelt dat de standaardbehandeling voor patiënten met stadium IV NSCLC en een performancestatus (PS) 0-2 bestaat uit 4 kuren platinumbevattende chemotherapie. Pemetrexed-platinum is een gebruikelijke combinatietherapie bij patiënten met een niet-plaveiselcelcarcinoom. Bij deze patiënten verdient cisplatine de voorkeur boven carboplatine vanwege een in een meta-analyse aangetoond overlevingsvoordeel.<sup>2</sup> Bij contra-indicaties wordt cisplatine vervangen door carboplatine. Bij patiënten die geen progressie hebben na 4 kuren combinatiechemotherapie adviseert de richtlijn een onderhoudsbehandeling met pemetrexed. Deze onderhoudsbehandeling was overigens niet toegestaan in de in deze publicatie besproken studie, omdat de resultaten waarop dit advies is gebaseerd pas in 2012 (nadat deze studie was gestart) werden gepubliceerd.<sup>3</sup>

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

PROFILE 1014 is een gerandomiseerde, internationale fase III-studie (open label en multicenter) waarin tussen januari 2011 en juli 2013 343 patiënten 1:1 werden gerandomiseerd tussen crizotinib ( $n = 172$ ) en pemetrexed-platinum ( $n = 171$ ) (*intent-to-treat-population*). Na randomisatie kregen 3 patiënten geen behandeling, werden 171 patiënten met crizotinib behandeld en 169 met pemetrexed-platinum (91 met pemetrexed-cisplatine en 78 met pemetrexed-carboplatine). Het belangrijkste inclusiecriteria was →

lokaal gevorderd, gerecidiveerd of gemetastaseerd niet-plaveiselcelcarcinoom met een ALK-herschikking die centraal werd bepaald met de *Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit*. Patiënten mochten geen eerdere systemische behandeling hebben gehad voor gemetastaseerde ziekte. Andere inclusiecriteria waren leeftijd hoger dan 18 jaar, ECOG-performancesstatus 0-2 en meetbare ziekte volgens RECIST 1.1. Patiënten met behandelde hersenmetastasen konden deelnemen aan de studie, mits zij minimaal 2 weken stabiel waren en geen behandeling met corticosteroïden nodig was.

Patiënten werden behandeld met crizotinib 2 d.d. 250 mg oraal tot progressie of pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> met cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> of carboplatine AUC 5-6, elke 3 weken tot maximaal 6 cycli. De keuze voor cisplatine of carboplatine werd bepaald door de arts; de reden voor deze keuze werd niet beschreven. Crizotinib kon na vaststellen van progressie worden gecontinueerd als de arts van mening was dat er klinisch voordeel voor de patient aanwezig was. Cross-over op crizotinib was toegestaan. Onderhoudsbehandeling met pemetrexed was (zoals eerder vermeld) niet toegestaan. De randomisatie was gestratificeerd voor WHO-PS (0-1 versus 2), Aziatisch of niet-Aziatisch ras en de aanwezigheid van hersenmetastasen.

Het primaire eindpunt van de studie was PFS (tijd van randomisatie tot progressie, bepaald door onafhankelijke, centrale review, of overlijden). Secundaire eindpunten waren objectieve *response rate* (ORR), overleving (OS), veiligheid en patiëntgerapporteerde uitkomsten (PROM). Tumorrespons werd bepaald volgens RECIST 1.1 elke 6 weken. Als bij baseline hersen- of botmetastasen aanwezig waren, werd elke 6 weken een scan van de hersenen of een botscan gemaakt. Bij de andere patiënten werd iedere 12 weken een botscan en een scan van de hersenen gemaakt. Alle scans werden, geblindeerd voor behandelarm, opgestuurd voor onafhankelijke, centrale review. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens CTCAE 4.0. Patiëntgerelateerde uitkomstmaten werden bepaald middels QLQ-C30, QLQ-LC13 en EQ-5D.

De studie had een 85 procent power om een 50 procent verbetering van de PFS vast te stellen met crizotinib in vergelijking met chemotherapie (6 naar 9 maanden) met een eenzijdige alfa van 0,025. Het aantal benodigde events (229) werd bereikt in november 2013.

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

De klinische patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide studiegroepen. De meerderheid van de patiënten had een ECOG-PS 0-1. De mediane follow-up was 17,4 maanden voor de patiënten behandeld met crizotinib en 16,7 maanden voor de patiënten behandeld met chemotherapie. De mediane PFS bedroeg 10,9 maanden (95% BI: 8,3-13,9) in de crizotinib-groep en 7,0 maanden (95% BI: 6,8-8,2) in de chemotherapie-groep (HR: 0,45; 95% BI: 0,35-0,60;  $P < 0,001$ ).

De ORR was significant hoger in de crizotinib-groep dan in de chemotherapie-groep (74 versus 45 procent;  $P < 0,001$ ). De mediane duur van respons was 11,3 versus 5,3 maanden. Er was geen significant overlevingsvoordeel van crizotinib (HR: 0,82; 95% BI: 0,54-1,26;  $P = 0,36$ ), waarbij rekening moet worden gehouden met het feit dat bij analyse slechts 26 procent van de patiënten was overleden en dat 70 procent van de patiënten uit de chemotherapie-groep na progressie werd behandeld met crizotinib.

Bijwerkingen (graad 1-4) die vaker voorkwamen bij crizotinib waren visusstoornissen (71 procent), diarree (61 procent) en oedeem (49 procent). Bijwerkingen die vaker voorkwamen bij chemotherapie waren moeheid (38 procent), anemie (32 procent) en neutropenie (30 procent). De meeste bijwerkingen waren graad 1-2. Graad 3-4 verhoging van transaminasen kwam vaker voor bij crizotinib dan bij chemotherapie (14 versus 2 procent); dit kon worden behandeld met dosisinterruptie/-reductie en leidde slechts bij 3 patiënten tot stoppen van de crizotinib, waarbij er bij 1 patiënt sprake was van 'Hy's law'. Daarnaast ontstond bij 2 patiënten met crizotinib een interstitiële longziekte

Crizotinib als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom	
Zorginstituut Nederland	nog geen beoordeling
Add-on	nog niet vastgesteld
Totale behandelkosten	€ 58.872

<b>Palliatief, effectiviteit</b> • winst progressievrije overleving primair eindpunt	10,7 vs 7,0 maanden HR: 0,45; 95% BI: 0,35-0,60; P < 0,001	+ +
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend		+ + +
<b>Kwaliteit van leven</b> • QoL (patient reported)		+
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast		+
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie	+
<b>Medicijnkosten</b>	€ 5.352 per 28 dagen totale behandelkosten: € 58.872	

Tabel 1. Resultaten van PROFILE 1014 afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

waardoor de behandeling moest worden gestopt en overleed 1 patiënt aan pneumonitis die aan crizotinib werd gerelateerd. De analyse van PROM's liet een significante verbetering zien van algehele kwaliteit van leven van patiënten behandeld met crizotinib in vergelijking met chemotherapie.

## 5. Kosten

De kosten voor crizotinib bij een dosering van tweemaal daags 250 mg bedragen 5.352 euro per 28 dagen (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 18 januari 2016). De mediane behandelduur was ongeveer 11 maanden. De Nederlandse Zorgautoriteit heeft de add-on voor deze indicatie nog niet vastgesteld.

## Conclusie

Bij patiënten met een stadium IIIb/IV longcarcinoom met een herschikking van het ALK-gen geeft eerstelijns behandeling met crizotinib een ongeveer 4 maanden langere PFS ten opzichte van chemotherapie met platinum en

pemetrexed – 10,9 maanden (95% BI: 8,3-13,9) versus 7,0 maanden (95% BI: 6,8-8,2) (HR: 0,45; 95% BI: 0,35-0,60; P < 0,001) – alsmede een duidelijke verbetering van PROM's. Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. ←

## Referenties

- Solomon B, Mok T, Kim D-W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(23):2167-77.
- Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al; CISCA (CISplatin versus CARboplatin) Meta-analysis Group. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(11):847-57.
- 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.