

Necitumumab in combinatie met gemcitabine-cisplatine bij patiënten met stadium IV plaveiselcelcarcinoom van de long

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 12.000 patiënten longcarcinoom vastgesteld. Bij diagnose komt meer dan 50 procent van de patiënten niet meer in aanmerking voor een in opzet curatieve behandeling. Daarnaast krijgt 40 tot 50 procent van de patiënten die eerder in opzet curatief werden behandeld in de loop van de tijd metastasen op afstand. Ongeveer 25 tot 30 procent van de longcarcinoompatiënten heeft een plaveiselcelcarcinoom. Voor deze patiënten (WHO PS 0-2) is de standaard voor eerstelijns palliatieve behandeling platinumbevattende combinatiechemotherapie (uitgezonderd pemetrexed). Doel van deze behandeling is verlenging van overleving (OS) met behoud van kwaliteit van leven.

De hier te bespreken fase III-studie (SQUIRE) vergelijkt het effect van toevoeging van necitumumab aan de standaard voor eerstelijns behandeling van patiënten met stadium IV plaveiselcelcarcinoom van de long: gemcitabine en cisplatine.¹ Necitumumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (tweede generatie) gericht tegen de EGFR-receptor.

Eerder werd necitumumab in combinatie met cisplatine en pemetrexed bestudeerd bij patiënten met een gemetastaseerd niet-plaveiselcelcarcinoom van de long, waarbij geen significant effect op OS kon worden aangetoond.²

De EMA heeft op basis van beschikbare resultaten besloten necitumumab (in combinatie met cisplatine en gemcitabine) uitsluitend te registreren voor de indicatie plaveiselcelcarcinoom in combinatie met EGFR-expressie.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken gerandomiseerde, internationale fase III-studie (multicenter en open label) betreft de eerstelijns behandeling van patiënten met gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de long waarbij necitumumab toegevoegd aan gemcitabine-cisplatine wordt vergeleken met de standaardbehandeling gemcitabine-cisplatine.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De Nederlandse richtlijn *Niet-kleincellig longcarcinoom* (versie 2.3 d.d. 18 december 2015, IKNL / Landelijke Werkgroep Longtumoren) stelt dat patiënten met WHO PS 0-2 als eerstelijns behandeling platinumbevattende chemotherapie aangeboden dienen te krijgen. Het is aangetoond dat hiermee de OS wordt verlengd. De histologie van de tumor is bepalend voor de soort chemotherapie, waarbij voor plaveiselcelcarcinoom is aangetoond dat pemetrexed minder effectief is dan gemcitabine en dat er een contra-indicatie is voor bevacizumab. In Nederland is de meestgebruikte eerstelijns behandeling voor plaveiselcelcarcinoom 4 cycli gemcitabine met cisplatine of carboplatine.

3. Methode en kwaliteit van de studie

SQUIRE is een gerandomiseerde, internationale fase III-studie (multicenter en open label) waarin tussen januari 2010 en februari 2012 1.093 patiënten 1:1 werden gerandomiseerd tussen necitumumab en gemcitabine- →

cisplatine (n = 545) en gemcitabine-cisplatine (n = 548). Patiënten (leeftijd \geq 18 jaar, ECOG PS 0-2) met stadium IV plaveiselcelcarcinoom van de long met beschikbaar tumor-materiaal voor biomarkeranalyse kwamen in aanmerking voor de studie. De belangrijkste exclusiecriteria waren eerdere chemotherapie voor gevorderd longcarcinoom, hersenmetastasen (indien symptomatisch, gebruik van corticosteroiden of anti-epileptica), klinisch relevant coronairlijden of ongecontroleerd hartfalen.

Patiënten werden behandeld met maximaal 6 3-wekelijkse cycli gemcitabine 1.250 mg/m² (intraveneus op dag 1 en 8) en cisplatine 75 mg/m² (intraveneus op dag 1). Patiënten in de studie-arm kregen necitumumab 800 mg intraveneus op dag 1 en 8 in een 3-wekelijkse cyclus tot progressie of onacceptabele toxiciteit. Bij toxiciteit ten gevolge van necitumumab (graad 3-4) waren 2 dosisreducties toegestaan (tot respectievelijk 600 en 400 mg). Dosisreductie van gemcitabine en cisplatine was volgens de bijsluiter. Patiënten die vanwege toxiciteit met necitumumab moesten stoppen konden doorgaan met chemotherapie. Patiënten die moesten stoppen met chemotherapie vanwege toxiciteit konden doorgaan met necitumumab. De randomisatie was gestratificeerd voor WHO PS (0-1 versus 2) en geografische regio. Omdat necitumumab als bijwerking huiduitslag heeft, werd gekozen voor een open-labelstudieopzet.

Het primaire eindpunt van de studie was algehele overleving (OS). Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS), objectieve tumorrespons, tijd tot behandelfalen, gezondheidsstatus, immunogeniteit van necitumumab, veiligheid en farmacokinetiek van necitumumab.

Tumorrespons werd elke 6 weken (tot het aantonen van ziekteprogressie) bepaald volgens RECIST 1.0. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens CTCAE 3.0. De door patiënten aan te geven gezondheidsstatus werd bepaald door de LCSS- en EQ-5D-vragenlijsten.

De immunohistochemische expressie van EGFR werd in een centraal laboratorium bepaald (*EGFR PharmDx kit* van DAKO). Door 2 onafhankelijke pathologen werd hierbij

de EGFR-expressie bepaald volgens de H-score op een schaal van 0-300.³

De studie had 90 procent power om een OS-voordeel met een *hazard ratio* (HR) van 0,8 vast te stellen met een tweezijdig 5-procentsignificantieniveau. Dit werd gedaan voor alle patiënten die werden gerandomiseerd (*intention-to-treat population*). De veiligheid werd bepaald bij patiënten die minstens 1 dosis hadden gehad.

Een vooraf gespecificeerde exploratieve analyse was groepering van de patiënten in hoge (H-score \geq 200) en lage (H-score $<$ 200) EGFR-expressiegroepen om te zien of hogere score voorspellend was voor voordeel van behandeling met necitumumab.

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

Van de 1.093 patiënten die in de studie werden gerandomiseerd, werden 7 in elke groep niet behandeld, zodat de veiligheidspopulatie uit 1.079 patiënten bestaat. De klinische patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide studie-armen. Slechts 9 procent van de patiënten had een ECOG PS 2. De mediane follow-up was 25,2 maanden (IQR: 19,7-30,5) in de studie-arm en 24,8 maanden (IQR: 19,4-31,3) in de controle arm. Bij *data cut-off* was 21 procent gecensord voor OS-analyse. Het mediaan aantal cycli gemcitabine-cisplatine was in de studie-arm 6 (IQR: 3-6) en in de controle-arm 5 (IQR: 3-6). Na afronden van de chemotherapie werden 275 van de 545 patiënten in de studie-arm

Necitumumab	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	niet beschikbaar
totale behandelkosten	niet bekend

Palliatief, effectiviteit		
• winst totale overleving primair eindpunt	11,5 vs 9,9 maanden HR: 0,84; 95%-BI: 0,74-0,96; P = 0,01	-
• winst progressievrije overleving secundair eindpunt	5,7 vs 5,5 maanden HR: 0,85; 95%-BI: 0,74-0,98; P = 0,02	-
ESMO-MCBS-gradering		nog niet bekend
Bijwerkingen		
• lethaal < 5%		+
• acuut, ernstig < 25%		+
• chronisch beperkend		+
Kwaliteit van leven		
• QoL (door patiënt gerapporteerd)		+
Impact van behandeling		
• acceptabele behandellast		+
Medicijnkosten	nog niet vastgesteld	

Tabel 1. Resultaten van SQUIRE-studie afgezet tegen de tegen de PASKWIL-criteria 2016.

doorbehandeld met necitumumab, met mediaan 4 cycli (IQR: 2-8).

De mediane OS bedroeg 11,5 maanden (95%-BI: 10,4-12,6) in de studie-arm en 9,9 maanden (8,9-11,1) in de controle-arm (HR: 0,84; 95%-BI: 0,74-0,96; P = 0,01). De mediane PFS bedroeg 5,7 maanden (95%-BI: 5,6-6,0) in de studie-arm en 5,5 maanden (95%-BI: 4,8-5,6) in de controle-arm (HR: 0,85; 95%-BI: 0,74-0,98; P = 0,02). Het voordeel voor OS en PFS was consistent voor alle subgroepen. De objectieve *response rate* was niet verschillend tussen de groepen: 31 procent in de studie-arm versus 29 procent in de controle-arm). De *disease control rate* was echter hoger in de studie-

arm (82 procent; 95%-BI: 78-85) dan in de controle-arm (77 procent; 95%-BI: 73-80; P = 0,043). Het percentage patiënten dat na progressie aanvullende systemische therapie kreeg was vergelijkbaar tussen de groepen (47 procent in de studie-arm versus 45 procent in de controle-arm). Een belangrijk exploratief eindpunt was de analyse van de EGFR-expressie in relatie tot de eindpunten. Bij 982 patiënten (90 procent) was tumormateriaal evalueerbaar voor EGFR-expressie (95 procent had enige mate van EGFR-expressie). In totaal 38 procent van de onderzochte patiënten had een hoge EGFR-expressie (H-score \geq 200) en 62 procent van de onderzochte patiënten had een lage EGFR- →

expressie (H-score < 200). In de groep patiënten met hoge expressie werd een lagere HR voor OS gezien voor de patiënten die werden behandeld met necitumumab (HR: 0,75; 95%-BI: 0,60-0,94). Er was geen verschil in de groep patiënten met lage expressie (HR: 0,90; 95%-BI: 0,75-1,07). Echter: de test voor interactie was negatief. Er was geen verschil tussen de twee EGFR-expressiegroepen met betrekking tot PFS.

Patiënten in de studie-arm hadden vaker graad ≥ 3 bijwerkingen dan patiënten in de controle-arm (72 versus 62 procent). Graad > 3 behandelgerelateerde bijwerkingen die vaker voorkwamen in de studie-arm waren hypomagnesiëmie (9 versus 1 procent) en huiduitslag (7 versus < 1 procent). Hematologische toxiciteit was in beide armen de belangrijkste reden voor dosisreductie, uitstel of stoppen van behandeling; dit was vergelijkbaar tussen de twee groepen. De frequentie van overlijden ten gevolge van de behandeling was vergelijkbaar tussen de groepen (3 versus 2 procent). De incidentie van trombo-embolische complicaties was hoger in de studie-arm dan in de controle-arm (9 versus 5 procent). De door de patiënten aangegeven gezondheidsstatus was vergelijkbaar tussen de twee behandelarmen.

Discussie

Deze hier besproken studie toont aan dat toevoeging van necitumumab aan gemcitabine-cisplatine als eerstelijns behandeling van patiënten met gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de long een toename geeft van 1,6 maanden op het primaire eindpunt OS (HR: 0,84). Deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Tevens was er een significante verlenging van 0,2 maanden op het secundaire eindpunt PFS (HR: 0,85). Toevoeging van necitumumab aan gemcitabine-cisplatine leidde tot meer toxiciteit (voornamelijk huiduitslag, hypomagnesiëmie en trombo-embolische complicaties). De incidentie van fatale trombo-embolische complicaties was niet verschillend tussen de 2 behandelarmen. EGFR-expressie, bepaald middels H-score, was niet predictief.

Van belang is dat de EMA-goedkeuring voor necitumumab

enkel de indicatie plaveiselcelcarcinoom in combinatie met EGFR-expressie betreft. De PASKWIL-criteria staan beoordeling van niet vooraf gedefinieerde subgroepen niet toe.

5. Kosten

Necitumumab wordt, tot progressie, intraveneus gegeven op dag 1 en 8 in 3-wekelijkse cycli in een *flat dose* van 800 mg. De kosten zijn op dit moment nog niet vastgesteld.

Conclusie

Bij patiënten met een stadium IV plaveiselcelcarcinoom van de long geeft toevoeging van necitumumab aan de combinatie gemcitabine-cisplatine een 1,6 maanden langere OS: 11,5 maanden (95%-BI: 10,4-12,6) in de necitumumab-arm en 9,9 maanden (95%-BI: 8,9-11,1) in de controle-arm (HR: 0,84, 95%-BI: 0,74-0,96; P = 0,01). Deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. De PASKWIL-criteria staan afzonderlijke beoordeling van de subgroep plaveiselcelcarcinoom in combinatie met EGFR-expressie waarop de EMA-registratie is gebaseerd niet toe. ←

Referenties

- Thatcher N, Hirsch F, Luft A, et al. Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(7):763-74.
- Paz-Ares L, Mezger J, Ciuleanu T, et al. Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(3):328-37.
- Pirker R, Pereira J, von Pawel J et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol* 2012;13(1):33-42.