

Ramucirumab en docetaxel als tweedelijns behandeling voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom

Inleiding

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. Voor deze patiënten (WHO PS 0-2) bestaat de standaard eerstelijns palliatieve behandeling uit platinum-bevattende chemotherapie. Bij progressie is er bij patiënten in voldoende klinische conditie een indicatie voor tweedelijns behandeling. Doel van deze behandeling is verlenging van overleving (OS) met behoud van kwaliteit van leven. De hier te bespreken gerandomiseerde fase III-studie (REVEL) vergelijkt het effect van toevoeging van ramucirumab aan standaard tweedelijns behandeling met docetaxel bij patiënten met stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom met ziekteprogressie na eerstelijns platinumbevattende chemotherapie.^{1,2} Ramucirumab is een humaan monoklonaal IgG1-antilichaam gericht tegen VEGFR-2. EMA heeft op basis van de resultaten besloten ramucirumab (in combinatie met docetaxel) te registreren voor stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom progressief na platinum-bevattende chemotherapie.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, internationale fase III-multicenterstudie betreft de tweedelijns behandeling van patiënten met gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom waarbij ramucirumab-docetaxel wordt vergeleken met de standaardbehandeling docetaxel bij patiënten met progressieve ziekte na eerstelijns platinumbevattende chemotherapie.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De Nederlandse richtlijn *Niet-kleincellig longcarcinoom* (richtlijn VIKC 2011; update 2015) stelt dat patiënten met WHO PS 0-2 die ziekteprogressie hebben na een eerstelijns behandeling een tweedelijns behandeling met mono-chemotherapie aangeboden dienen te krijgen. Het is aangetoond dat hiermee de OS wordt verlengd. De richtlijn doet geen aanbeveling ten aanzien van de keuze van de chemotherapie en geeft aan dat positieve effecten zijn aangetoond voor zowel docetaxel, topotecan, pemetrexed als erlotinib, met dien verstande dat pemetrexed niet effectief is bij plaveiselcelcarcinoom. In Nederland is de meestgebruikte tweedelijns behandeling 4 cycli docetaxel. →

Recentelijk is aangetoond dat tweedelijns behandeling met nivolumab de overleving van patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom die in goede conditie zijn (WHO PS 0-1) significant verlengt in vergelijking met docetaxel.^{3, 4} De indicatie plaveiselcarcinoom kreeg reeds een positief advies van de commissie BOM.⁵ Daarnaast is de combinatie nintedanib-docetaxel als tweedelijns behandeling voor gemetastaseerd adenocarcinoom geregistreerd door de EMA.⁶ Deze registratie is op basis van een subgroepanalyse tot stand gekomen; reden dat de commissie BOM deze registratie niet middels PASKWIL-criteria heeft kunnen beoordelen.⁷

3. Methode en kwaliteit van de studie

REVEL is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, internationale fase III-multicenterstudie waarin tussen december 2010 en januari 2013 1.253 patiënten 1:1 gerandomiseerd werden tussen docetaxel-ramucirumab (n = 628) en docetaxel-placebo (n = 625). Patiënten (leeftijd \geq 18 jaar, ECOG PS 0-1) met stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom met progressie na eerstelijns platinumbevattende chemotherapie (onderhoudsbehandeling met bevacizumab was toegestaan) kwamen in aanmerking voor de studie. Ook patiënten die binnen 6 maanden na (neo)adjuvante behandeling met platinum ziekteprogressie hadden mochten worden geïncludeerd. Patiënten die alleen waren behandeld met monotherapie-EGFR-TKI werden geëxcludeerd. De belangrijkste exclusiecriteria waren tumoringroei in grote vaten, holtevormende tumor, ongecontroleerde hypertensie, gastro-intestinale perforatie of fistel, arterieel trombo-embolisch event < 6 maanden, klinisch significante hemoptoë < 2 maanden, graad 3-4 gastro-intestinale bloeding < 3 maanden. Patiënten met hersenmetastasen konden worden geïncludeerd mits ze waren behandeld met radiotherapie, geen steroïden meer nodig hadden en klinisch stabiel waren. Patiënten werden behandeld met docetaxel 75 mg/m² intraveneus en ramucirumab 10 mg/kg of placebo op dag 1 van een 3-wekelijkse cyclus tot progressie of onacceptabele toxiciteit. Bij toxiciteit ten gevolge van ramucirumab waren 2 dosisreducties toegestaan; dosisreductie van docetaxel was

volgens de bijsluiter. Patiënten die vanwege toxiciteit docetaxel of ramucirumab/placebo moesten stoppen, konden doorgaan met monotherapie. Veiligheidsdata werden periodiek bekeken door een onafhankelijk comité. In mei 2012 werd geadviseerd nieuwe patiënten uit oost-Azië te behandelen met 60 mg/m² docetaxel in plaats van 75 mg/m². De randomisatie was gestratificeerd voor performancestatus, geslacht, eerdere onderhoudsbehandeling en geografische regio (Taiwan/Korea versus andere). Het primaire eindpunt van de studie was overleving (OS). Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS), algehele *response rate* (ORR) en bijwerkingen.

Tumorrespons werd bepaald volgens RECIST 1.1 elke 6 weken. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens CTCAE 4.0. Patiëntgerapporteerde symptomen en kwaliteit van leven werden vastgelegd voor start van de behandeling, aan het einde van elke cyclus en bij het einde van de behandeling met behulp van de *Lung Cancer Symptom Scale* (LCSS) en *Euro Qol 5D*-vragenlijst.

De studie had 85 procent power om een OS-voordeel met een *hazard ratio* (HR) van 0,816 vast te stellen met een eenzijdige alfa minder dan 0,025, uitgaande van een mediane OS van 7,5 maanden in de controlegroep en 9,2 maanden in de ramucirumab-groep. Voor deze primaire analyse moesten 869 OS-events worden waargenomen. Voor vervolganalyse werd een tweezijdige alfa minder dan 0,05 aangehouden. De PFS-analyse werd gedaan indien de OS-analyse significant was en de ORR werd bepaald als de PFS-analyse significant was. De OS-analyse en PFS-analyse werden gedaan met een gestratificeerde *Cox proportional hazard analysis*.

Ramucirumab	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar per 1 mei 2016
totale behandelkosten	€ 19.499,76

Palliatief, effectiviteit		
• winst progressievrije overleving (secundair eindpunt)	4,5 vs 3,0 maanden HR: 0,76; 95%-BI: 0,68-0,86; P < 0,0001	–
• winst totale overleving (primair eindpunt)	10,5 vs 9,1 maanden HR: 0,86; 95%-BI: 0,75-0,98, P = 0,023	–
ESMO-MCBS-gradering		nog niet bekend
Bijwerkingen		
• lethaal < 5%		+
• acuut, ernstig < 25%		+
• chronisch beperkend		+
Kwaliteit van leven		
• QoL-analyse		+
Impact van behandeling		
• acceptabele behandellast		+
Medicijnkosten		
• kosten per cyclus	€ 4.874,94 per kuur (3 weken) totale behandelkosten: € 19.499,76	

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

Verslechtering was gedefinieerd als een toename van meer dan 15 mm op een schaal van 100 mm op de LCSS.

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

Van de 1.825 patiënten die werden gescreend voor de studie werden 1.253 patiënten 1:1 gerandomiseerd. De belangrijkste reden voor uitval was vaststelling van onbehandelde hersenmetastasen (n = 143), ingroei in grote vaten (n = 63) en inadequate orgaanfuncties (n = 48). In totaal 71 patiënten weigerden deelname. De baselinepatiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide studiegroepen. De mediane follow-up in de ramucirumab-groep was 9,5 maanden (IQR:

4,4-14,9) en 8,8 maanden (IQR: 3,7-13,7) in de controlegroep. De mediane behandelduur was 15,0 weken (IQR: 6,1-26,6) in de docetaxel-ramucirumab-arm en 12,0 weken (IQR: 6,0-21,0) in de docetaxel-placebo-arm. Het mediane aantal ramucirumab-giften was 4,5 en placebo 4,0. Het mediane aantal docetaxel-kuren was 4 in beide armen. De mediane OS bedroeg 10,5 maanden (IQR: 5,1-21,2) in de docetaxel-ramucirumab-arm en 9,1 maanden (IQR: 4,2-18,0) in de docetaxel-placebo-arm (HR: 0,86, 95%-BI: 0,75-0,98; P = 0,023). Het secundaire eindpunt van deze studie, PFS, was significant langer in de docetaxel-ramucirumab-groep (4,5 maanden; IQR: 2,3-8,3), dan in de controlegroep (3,0 maanden; IQR: 1,4-6,9) (HR: 0,76; 95%-BI: 0,68- →

0,86; $P < 0,0001$). De ORR in de docetaxel-ramucirumab-groep was 23 procent versus 14 procent in de controlegroep (*odds ratio*: 1,89; 95%-BI: 1,41-2,54; $P < 0,0001$).

In totaal 33 procent van de patiënten die werden behandeld met docetaxel-ramucirumab hadden een bijwerking die leidde tot een dosisaanpassing versus 23 procent in de controle-arm. Voor de ramucirumab-arm was dat vaker ten gevolge van neutropenie (12 versus 9 procent), moeheid (9 versus 6 procent) en neutropene koorts (7 versus 5 procent). Graad ≥ 3 hematologische toxiciteit, die optrad bij meer dan 10 procent van de patiënten die waren behandeld met ramucirumab, betrof neutropenie, febrile neutropenie en leukopenie. De incidentie van febrile neutropenie was hoger in de ramucirumab-arm dan in de placeboarm (16 versus 10 procent). Het gebruik van groeifactoren was gelijk in beide armen (42 versus 37 procent). In beide groepen overleden 3 patiënten ten gevolge van sepsis. Bloedingen kwamen vaker voor in de ramucirumab-arm dan in de placeboarm (elke graad 29 versus 15 procent; graad ≥ 3 2 procent in elke arm). Tot slot werd hypertensie vaker gezien in de ramucirumab-arm dan in de placeboarm (11 versus 5 procent).

Toevoeging van ramucirumab aan docetaxel liet geen verschil zien in kwaliteit van leven, symptomen, functioneren en tijd tot verslechtering ten opzichte van placebo.²

Discussie

Toevoeging van ramucirumab aan docetaxel geeft een overlevingsvoordeel van 1,4 maanden met een HR van 0,86, als tweedelijns behandeling voor patiënten met een stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom met een goede PS. Deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Toevoeging van ramucirumab aan docetaxel leidt tot meer frequente toxiciteit, hoewel de toename in ernstige toxiciteit meevalt en dit niet leidde tot verslechtering van kwaliteit van leven.

5. Kosten

Ramucirumab wordt intraveneus gegeven in een dosis van 10 mg/kg eenmaal per 3 weken tot progressie. De kosten per kuur voor een patiënt van 70 kg bedragen 4.874,94 euro

(bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 20 juni 2016). De mediane behandelduur was 4 kuren. De totale behandelkosten bedragen daarmee 19.499,76 euro.

Conclusie

Bij patiënten met een stadium IV longcarcinoom en een goede WHO-PS (0-1) geeft tweedelijns behandeling met ramucirumab toegevoegd aan docetaxel een verlenging van het primaire eindpunt OS met 1,4 maanden: 10,5 maanden (95%-BI: 9,5-11,2) versus 9,1 maanden (95%-BI: 8,4-10,0) (HR: 0,86; 95%-BI: 0,75-0,98; $P = 0,023$). Deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. De combinatiebehandeling geeft meer bijwerkingen. ←

Referenties

- 1 Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multi-centre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9944):665-73.
- 2 Pérol M, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Quality of life results from the phase 3 REVEL randomized clinical trial of ramucirumab-plus-docetaxel versus placebo-plus-docetaxel in advanced/metastatic non-small cell lung cancer patients with progression after platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2016;93:95-103.
- 3 Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35.
- 4 Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39.
- 5 Kerst JH, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Nivolumab bij gevorderd plaveiselcarcinoom van de long. *Med Oncol* 2015;18(6):37-40.
- 6 Reck M, Heigener D, Reinmuth N. Nintedanib for the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7(5):579-90.
- 7 Eskens FALM, Wymenga, ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Nintedanib en docetaxel als tweedelijns behandeling voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. *Med Oncol* 2016;19(4):41-4.