

Osimertinib als behandeling van NSCLC met een EGFR-T790M-mutatie

Inleiding

Een activerende EGFR-mutatie (epidermale groeifactor-receptor) komt voor bij ongeveer 10 procent van de patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Dit betreft met name patiënten met een adenocarcinoom die niet of weinig hebben gerookt. Wanneer deze patiënten in de palliatieve setting worden behandeld met een EGFR-tyrosinekinaseremmer (EGFR-TKI) is de progressievrije overleving (PFS) significant langer dan bij behandeling met chemotherapie en is er een betere kwaliteit van leven. De mediane PFS bedraagt ongeveer 9 tot 13 maanden. Bij progressie blijkt 60 procent van deze patiënten een EGFR-T790M-puntmutatie te hebben in exon 20. Deze mutatie is bij een klein deel van de patiënten ook al bij diagnose aanwezig. Deze T790M-mutatie is een zogenaamde *gate keeper*-mutatie en zorgt ervoor dat EGFR-TKI's van de eerste generatie niet (of minder) kunnen binden aan het ATP-bindende domein van EGFR.

De hier te bespreken gerandomiseerde fase III-studie (open label) betreft de vergelijking van het effect van osimertinib ten opzichte van platinum-pemetrexed.¹ Osimertinib is een EGFR-TKI van de derde generatie en bindt selectief en irreversibel aan zowel de activerende EGFR-mutaties als aan T790M.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken internationale, gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) betreft patiënten met NSCLC met een activerende EGFR-mutatie en ziekteprogressie na eerstelijns behandeling met een EGFR-TKI en een centraal bevestigde EGFR-T790M-mutatie (*Cobas EGFR Mutation Test*). In deze groep patiënten werd osimertinib vergeleken met de combinatie platinum-pemetrexed.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De richtlijn voor NSCLC stelt dat patiënten met een activerende EGFR-mutatie die niet in aanmerking komen voor in opzet curatieve behandeling in de eerste lijn moeten worden behandeld met een EGFR-TKI (erlotinib, gefitinib, afatinib). Bij progressie onder deze behandeling is bij ongeveer 60 procent van de patiënten sprake van een T790M-mutatie in exon 20. Tot op heden bestond de standaard tweedelijns behandeling uit een platinumbevattende combinatie. Pemetrexed-platinum is een veelgebruikte combinatie voor deze patiëntengroep.

3. Methoden en kwaliteit van de studie

AURA3 is een internationale, gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) waarin patiënten 2:1 werden gerandomiseerd tussen osimertinib 1 d.d. 80 mg oraal en 4 tot 6 kuren pemetrexed (500 mg/m²) en cisplatine (75 mg/m²) of carboplatine (AUC₅) intraveneus elke 3 weken. Wanneer er na 4 cycli chemotherapie geen progressie was, konden patiënten doorgaan met pemetrexed-onderhoudsbehandeling. Behandeling werd gegeven tot progressie, onacceptabele toxiciteit of werd gestopt op advies van de arts of op verzoek van de patiënt. Osimertinib mocht worden gecontinueerd na progressie van ziekte als de arts meende dat patiënt er voordeel van had. In amendement 2 werd bepaald dat patiënten in de chemotherapie-arm bij objectieve ziekteprogressie (bevestigd door onafhankelijke centrale radiologiebeoordeling) konden overstappen op osimertinib. Patiënten (leeftijd ≥ 18 jaar; ≥ 20 jaar in Japan), ECOG-performancestatus 0-1, met stadium IV niet-plaveiselcel-NSCLC met een activerende EGFR-mutatie (exon 19-deletie, G719X, L858R, L861Q) en progressie na eerstelijns EGFR-TKI kwamen in aanmerking voor de studie. Tumorweefsel moest worden ingestuurd voor centrale bepaling van de EGFR-T790M-mutatie. Tevens werd bloed opgestuurd voor bepaling van T790M in het plasma (circulerend tumor-DNA). Patiënten met stabiele en asymptomatische hersenmetastasen die gedurende 4 weken voor de start van studiebehandeling geen corticosteroiden hadden gehad konden deelnemen aan de studie. De belangrijkste exclusiecriteria waren verlengde QT-tijd, risico op verlengde QT-tijd en voorgeschiedenis met interstitiële longziekte. De randomisatie was gestratificeerd voor Aziatisch versus niet-Aziatisch. Het primaire eindpunt van de studie was PFS, bepaald door de onderzoeker (*RECIST 1.1*). Er werd een gevoeligheidsanalyse voor PFS uitgevoerd door geblindeerde onafhankelijke centrale herbeoordeling. Secundaire eindpunten waren responspercentage (RR), duur van de respons, percentage ziektecontrole (DCR), verkleining van de tumor, totale overleving (OS), patiëntgerelateerde uitkomstparameters (PROM's) en bijwerkingen.

Respons werd elke 6 weken bepaald volgens *RECIST 1.1*. Beeldvorming van de hersenen werd enkel gedaan bij

bekende hersenmetastasen of verdenking hierop. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens *CTCAE 4.0*. PROM's werden bepaald middels *EORTC QLQ-C30* en *EORTC QLQ-LC13*.

In eerste instantie was bepaald dat de studie naast analyse van het primaire eindpunt PFS voldoende power zou hebben om een verschil in OS te detecteren. Na invoering van amendement 2 werd de studie aangepast voor enkel PFS-analyse; hierdoor werd het aantal te includeren patiënten verminderd van 610 naar 410. Met 410 patiënten had de studie 90 procent power om de aanvankelijk bepaalde *hazard ratio* (HR) van 0,67 voor PFS met een 5 procent tweezijdige significantie aan te kunnen tonen. Echter: in maart 2016 (amendement 3; voor de *data cut-off* voor PFS) werd besloten de power te verlagen naar 80 procent. Dit werd gedaan vanwege de resultaten van twee fase II-studies met osimertinib-monotherapie (AURA Extension en AURA2) op grond waarvan de FDA osimertinib reeds had goedgekeurd. Met 80 procent power waren 221 PFS-events nodig in plaats van de eerder benodigde 295 events bij 90 procent power. Omdat de *data cut-off* voor OS 4 maanden na de *data cut-off* voor PFS is gepland, staan in deze publicatie de OS-data alleen vermeld, zonder formele analyse.

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

Tussen augustus 2014 en september 2015 werden in 126 centra 1.036 patiënten gescreend. Hiervan werden 419 patiënten (40 procent) gerandomiseerd: 279 osimertinib en 140 platinum-pemetrexed. Belangrijkste reden voor

Osimertinib bij EGFR-T790M-positief NSCLC	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	ja
totale behandelkosten	nog niet bekend

Palliatief, effectiviteit • winst PFS (primair eindpunt) • winst OS (secundair eindpunt)	10,1 vs 4,4 maanden HR: 0,30; 95%-BI: 0,23-0,41; P < 0,001	+ + ? ?
ESMO-MCBS-gradering		?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend		+ + +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse		?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten	nog niet bekend	

Tabel 1. Resultaten AURA3-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

uitval was geen bevestigde T790M-mutatie (n = 498). De klinische patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen de studie-armen. In totaal 65 procent van de patiënten was Aziatisch. De mediane follow-up was 8,3 maanden. De mediane behandelduur was met osimertinib 8,1 (0,2-18,5) maanden en met chemotherapie 4,2 (0,4-14,5) maanden. In de chemotherapie-arm kreeg 54 procent van de patiënten onderhoudsbehandeling met pemetrexed. Op het moment van *data cut-off* werden 166 patiënten (59 procent) in de osimertinib-arm en 16 patiënten (12 procent) in de chemotherapie-arm nog behandeld met de aangewezen medicatie. In de chemotherapie-arm werd 60 procent van de patiënten na progressie behandeld met osimertinib. Bij *data cut-off* waren er 140 PFS-events (50 procent) in de

osimertinib-arm en 110 (79 procent) in de chemotherapie-arm. Het primaire eindpunt mediane PFS bedroeg 10,1 maanden (95%-BI: 8,3-12,3) in de osimertinib-arm en 4,4 maanden (95%-BI: 4,2-5,6) in de chemotherapie-arm (HR: 0,30; 95%-BI: 0,23-0,41; P < 0,001). Dit was vergelijkbaar met de PFS bepaald door de onafhankelijke review. Het voordeel van osimertinib was aanwezig in alle onderzochte subgroepen, waaronder de vooraf gedefinieerde groep van patiënten met metastasen in het centraal zenuwstelsel. In deze groep van 144 patiënten bedroeg de PFS in de osimertinib-arm 8,5 maanden en in de chemotherapie-arm 4,2 maanden (HR: 0,32; 95%-BI: 0,21-0,49). Het objectieve responspercentage was significant hoger in de osimertinib-arm (71 procent; 95%-BI: 65-76) dan in de →

chemotherapie-arm (31 procent; 95%-BI: 24-40). De mediane tijd tot respons was 2,2 maanden in beide armen. De mediane responsduur bedroeg 9,7 maanden (95%-BI: 8,3-11,6) in de osimertinib-arm en 4,1 maanden (95%-BI: 3,0-5,6) in de chemotherapie-arm.

Ten tijde van *data cut-off* waren 35 patiënten (13 procent) in de osimertinib-arm en 26 patiënten (19 procent) in de chemotherapie-arm overleden. De OS-data zijn nog niet rijp voor analyse. De PROM's waren beter in de osimertinib-arm dan in de chemotherapie-arm ten aanzien van 5 vooraf gedefinieerde symptomen (verminderde eetlust, dyspnoe, pijn op de borst, moeheid, hoesten).

Graad 3-5 bijwerkingen kwamen voor bij 23 procent van de patiënten in de osimertinib-arm en bij 47 procent van de patiënten in de chemotherapie-arm. Respectievelijk 7 en 10 procent van de patiënten stopte de behandeling vanwege een bijwerking. De belangrijkste bijwerkingen van osimertinib waren diarree (41 procent; 1 procent graad 3), rash (34 procent; 1 procent graad 3), droge huid (23 procent) en paronychia (22 procent). De meest voorkomende bijwerkingen in de chemotherapie-arm waren misselijkheid (49 procent; 4 procent graad 3), verminderde eetlust (36 procent; 3 procent graad 3), obstipatie (35 procent) en anemie (30 procent; 12 procent graad 3).

Interstitiële longafwijkingen werden gezien bij 10 patiënten (4 procent) in de osimertinib-arm (9 graad 1-2; 1 overleden) en 1 patiënt in de chemotherapie-arm (graad 3). Een verlenging van het QT-interval werd gezien bij 10 patiënten in de osimertinib-arm (1 graad 3) en bij 1 patiënt in de chemotherapie-arm. Er overleden 4 patiënten in de osimertinib-arm (2 respiratoir falen, 1 interstitiële longafwijkingen en 1 CVA).

Discussie

Deze AURA3-studie toont aan dat tweedelijns behandeling met osimertinib (80 mg/dag oraal) bij patiënten met niet-plaveiselcel-NSCLC met een activerende EGFR-mutatie en T790M-mutatie met progressie na eerstelijns behandeling met een EGFR-TKI een significant langere PFS geeft dan behandeling met platinum-pemetrexed: 10,1 maanden (95%-BI: 8,3-12,3) versus 4,4 maanden (95%-BI: 4,2-5,6) (HR: 0,30; 95%-BI: 0,23-0,41; P < 0,001). Deze resultaten

voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Osimertinib als tweedelijns behandeling geeft minder graad 3-5 toxiciteit dan chemotherapie en leidt tot verbeterde PROM's. Enige zorg betreft het optreden van interstitiële longafwijkingen bij een klein deel van de patiënten (10 van de 279 patiënten: 4 procent). Het is bekend dat deze vaker optreden bij Aziatische patiënten.

5. Kosten

Osimertinib wordt dagelijks oraal gegeven. De startdosis is 80 mg. De medicijnkosten per 28 dagen en bij een mediane behandelduur van 8,1 maanden zijn op dit moment nog niet bekend (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 19 juli 2017)

Conclusie

Bij patiënten met een gemetastaseerd NSCLC met een EGFR-T790M-mutatie en progressie na eerstelijns EGFR-TKI geeft tweedelijns behandeling met osimertinib 80 mg per dag een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS van bijna 6 maanden: 10,1 maanden versus 4,4 maanden (HR: 0,30; 95%-BI: 0,23-0,41; P < 0,001). Dit resultaat voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Osimertinib geeft minder graad 3-5 bijwerkingen dan chemotherapie en een betere symptoomcontrole. Het PFS-voordeel is ook aanwezig bij de patiënten met metastasen in het centraal zenuwstelsel. ←

Referentie

¹ Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al; AURA3 Investigators. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376(7):629-40.