

Het beoordelen van subgroepen conform de PASKWIL-criteria van enkele eerder gepubliceerde rapporten

De commissie BOM stuitte de afgelopen jaren enkele malen op de grenzen van haar mandaat: zij kon en mocht geen advies geven over enkele door de EMA geregistreerde oncologische geneesmiddelen aangezien de EMA-registratie ‘slechts’ een subgroep in de registratiestudie betrof. De extra algemene ledenvergadering van de NVMO van april 2017 heeft de commissie BOM in staat gesteld een eerste ‘vingeroefening’ te doen met het beoordelen van specifieke subgroepen.

De voorwaarden waaronder deze subgroepbeoordeling kan plaatsvinden zijn onlangs gepubliceerd in het tijdschrift *Medische Oncologie*.¹ Bij de beoordeling van subgroepen komt het erop neer dat het onderzochte geneesmiddel een statistisch significant therapeutisch effect heeft laten zien in de totale populatie van de registratiestudie en dat de subgroepanalyse vooraf moet zijn gepland. Wanneer er in de totale studiepopulatie geen statistisch significant effect van een behandeling is waargenomen, kan er geen afzonderlijke beoordeling van een subgroep plaatsvinden, ook al zou hier sprake zijn van een significant effect. Daarnaast wordt expliciet gesteld dat een posthocanalyse nooit kan leiden tot afzonderlijke beoordeling van een bepaalde subgroep. Een aanvullende overweging om subgroepanalyses uit te voeren kan daarnaast zijn dat op basis van het werkingsmechanisme van het onderzochte geneesmiddel in

redelijkheid kan worden vastgesteld dat het waargenomen effect in de onderzochte subgroep meer dan een eenmalige observatie zal zijn. Dit geldt zeker indien een vergelijkbaar geneesmiddel in een afzonderlijke studie ook een klinisch effect heeft laten zien.

De effectiviteit van het geneesmiddel in een vooraf gedefinieerde subgroep zal worden beoordeeld, waarbij de effectiviteit in de onderhavige subgroep groter moet zijn dan de effectiviteit van het geneesmiddel in de gehele studiepopulatie. De effectiviteit van het geneesmiddel in de subgroep wordt afgezet tegen de PASKWIL-criteria zoals die nu worden gebruikt. De grenzen om te voldoen aan een positief advies conform PASKWIL zullen voor een subgroep niet anders zijn dan die voor de beoordeling van effectiviteit in een totale studiepopulatie.

Om een indruk te krijgen van de betekenis van subgroepbeoordelingen heeft de commissie BOM in de afgelopen maanden een aantal dossiers beoordeeld. Deze worden in de navolgende paragrafen besproken. Met nadruk wordt gesteld dat deze ‘vingeroefeningen’ geen formele herbeoordeling betreffen, en dat eerder gedane uitspraken van de commissie BOM niet worden herroepen.

Naar aanleiding van de stemming van de meeste recente algemene ledenvergadering van de NVMO, gehouden op 17 november 2017 in Congrescentrum Papendal, is besloten in voorkomende gevallen vanaf genoemde dag subgroepbeoordelingen op te nemen in de rapporten van de commissie BOM. →

Palliatief, effectiviteit		
Totale studiepopulatie		
• winst progressievrije overleving (primair eindpunt)	8,4 versus 4,8 maanden HR: 0,35; 95%-BI: 0,25-0,49; P < 0,001	+
• winst totale overleving (secundaire eindpunt)	29,8 versus 27,8 maanden (NS) HR: 0,73; 95%-BI: 0,55-0,96; P = 0,025	-
BRCA-gemuteerde studiepopulatie		
• winst progressievrije overleving (primaire eindpunt)	11,2 versus 4,3 maanden HR: 0,18; 95%-BI: 0,10-0,31; P < 0,0001	+
• winst totale overleving (secundaire eindpunt)	34,9 versus 30,2 maanden (NS) HR: 0,62; 95%-BI: 0,41-0,94; P = 0,025	-

Tabel 1. Olaparib bij ovariumcarcinoom.

Palliatief, effectiviteit		
Totale studiepopulatie		
• winst progressievrije overleving (primair eindpunt)	3,4 versus 2,7 maanden HR: 0,79; 95%-BI: 0,68-0,92; P = 0,0019	–
• winst totale overleving (secundaire eindpunt)	10,1 versus 9,1 maanden HR: 0,94; 95%-BI: 0,83-1,05; P = 0,272	–
Studiepopulatie adenocarcinoom		
• winst totale overleving (secundair eindpunt)	12,6 versus 10,3 maanden HR: 0,83; 95%-BI: 0,70-0,99; P = 0,0359	–
• winst totale overleving bij progressie < 9 maanden (secundair eindpunt)	10,9 versus 7,9 maanden HR: 0,75; 95%-BI: 0,60-0,92; P = 0,0073	+ –

Tabel 2. Nintedanib bij niet-kleincellig longcarcinoom.

Olaparib

Olaparib werd in 2014 door de EMA geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van gerecidiveerd platinumsensitief BRCA-gemuteerd ovariumcarcinoom. Deze registratie volgde op de publicatie van resultaten van een prospectief geplande subgroepanalyse van patiënten met een BRCA-mutatie (in kiembaan en/of tumorweefsel) in een grotere gerandomiseerde fase II-studie. In deze studie werden 265 patiënten met een gerecidiveerd platinumsensitief hooggradig sereus ovariumcarcinoom na twee of meer platinumbevattende regimes met een partiële of complete respons op het laatst gegeven regime gerandomiseerd tussen onderhoudsbehandeling met olaparib of placebo.² Het primaire eindpunt van de studie, progressievrije overleving (PFS), was significant langer in de olaparib-arm: mediaan 8,4 versus 4,8 maanden (HR: 0,35; 95%-BI: 0,25-0,49; P < 0,001).

In deze studie werd prospectief bij zoveel mogelijk patiënten de BRCA-mutatiestatus vastgesteld. BRCA-kiembaanmutatie werd bij 160 van de patiënten (60 procent) bepaald en BRCA-mutatie van de tumor bij 209 van de patiënten (79 procent). Hiermee was uiteindelijk de BRCA-status van 254 van de 265 patiënten (96 procent) bekend. In totaal was er bij 51 procent van de patiënten sprake van een BRCA-mutatie, waarbij dit bij 74 van de 131 patiënten in de olaparib-arm en bij 62 van de 123 patiënten in de placebo-arm aanwezig was.³ Patiënten met een BRCA-mutatie in de olaparib-arm hadden een langere mediane PFS dan patiënten met een BRCA-mutatie in de placebo-arm (11,2 versus 4,3 maanden; HR: 0,18; 95%-BI: 0,10-0,31; P < 0,0001). Analyse van het secundaire eindpunt overleving (OS) toonde dat patiënten met een BRCA-mutatie in de olaparib-arm een (niet-significant) langere mediane OS hadden dan die in de placebo-arm: 34,9 versus 30,2 maanden (HR: 0,62; 95%-BI: 0,41-0,94; P = 0,025).⁴ Olaparib heeft voor de door EMA goedgekeurde indicatie van het BRCA-gemuteerde hooggradig sereus

ovariumcarcinoom na twee of meer platinumbevattende regimes met een partiële of complete respons op het laatst gegeven regime een statistisch significant effect op het primaire eindpunt PFS; dit effect is groter in eerder genoemde subgroep dan in de gehele studiepopulatie. Dit primaire eindpunt voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Nintedanib

Nintedanib is een tyrosinekinaseremmer van meerdere receptoren: VEGFR, FGFR en PDGFR. Nintedanib is onderzocht in de internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-multicenterstudie LUME-Lung 1, waarin tussen december 2008 en februari 2011 in totaal 1.314 patiënten met gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom 1:1 werden gerandomiseerd tussen docetaxel en nintedanib (n = 655) en docetaxel en placebo (n = 659).⁵ Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) (tijd van randomisatie tot progressie of overlijden bepaald door centrale onafhankelijke review). Het belangrijkste secundaire eindpunt was OS. Het primaire eindpunt van de studie, mediane PFS, bedroeg 3,4 maanden (95%-BI: 2,9-3,9) in de docetaxel-nintedanib-arm en 2,7 maanden (95%-BI: 2,6-2,8) in de docetaxel-placebo-arm (HR: 0,79; 95%-BI: 0,68-0,92; P = 0,0019). Deze resultaten waren vergelijkbaar voor patiënten met plaveiselcelcarcinoom en adenocarcinoom en voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Op het moment van uiteindelijke OS-analyse was de HR voor PFS 0,85 (95%-BI: 0,75-0,96; P = 0,0070). Het secundaire eindpunt van deze studie, OS voor de gehele studiegroep, was niet significant verschillend: mediaan 10,1 versus 9,1 maanden (HR: 0,94; 95%-BI: 0,83-1,05; P = 0,272).

De EMA heeft nintedanib (in combinatie met docetaxel) geregistreerd voor de indicatie adenocarcinoom. Op basis van deze registratie heeft de commissie BOM in het kader van

Palliatief, effectiviteit		
Totale studiepoulatie		
• winst totale overleving	13,5 versus 11,5 maanden HR: 0,77; 95%-BI: 0,62-0,95; P = 0,0169	- -
Studiepoulatie liposarcoom		
• winst totale overleving	15,6 versus 8,4 maanden HR: 0,51; 95%-BI: 0,35-0,75; P < 0,001	+ +

Tabel 3. Eribuline bij liposarcoom of leiomyosarcoom.

deze 'vingeroefening' gekeken naar de studieresultaten voor deze subgroep. In de totale groep patiënten met adeno-carcinoom bedroeg de mediane OS 12,6 maanden in de docetaxel-nintedanib-arm en 10,3 maanden in de docetaxel-placebo-arm (HR: 0,83; 95%-BI: 0,70-0,99; P = 0,0359). Dit effect was consistent voor de meeste geteste subgroepen. De PFS was ook significant langer met een HR van 0,77 (95%-BI: 0,62-0,96; P = 0,0193). Deze beide resultaten voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Eribuline

Eribuline-mesylaat is een synthetisch analogon van halicondrine B; een stof verkregen uit de zeespons *Halichondria okodai*. Eribuline remt de groei van microtubuli op een andere wijze dan een taxaan. Eribuline is recentelijk bestudeerd in een internationale, gerandomiseerde, niet-geblindeerde fase III-multicenterstudie waarbij het werd vergeleken met dacarbazine bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd intermediair of hooggradig liposarcoom of leiomyosarcoom met ziekteprogressie na ten minste twee lijnen systeemtherapie, waaronder ten minste een antracycline. Het primaire eindpunt van deze studie was overleving (OS) voor de totale studiepoulatie. Secundair eindpunt was onder meer progressievrije overleving (PFS).⁶ De mediane OS voor de totale studiepoulatie bedroeg 13,5 maanden (95%-BI: 10,9-15,6) in de eribuline-arm en 11,5 maanden (95%-BI: 9,6-13,0) in de dacarbazine-arm (HR: 0,77; 95%-BI: 0,62-0,95; P = 0,0169). De mediane OS voor de vooraf geplande subgroep van patiënten met een liposarcoom (n = 153) bedroeg 15,6 maanden (95%-BI:

10,2-18,6) in de eribuline-arm en 8,4 maanden (95%-BI: 5,2-10,1) in de dacarbazine-arm (HR: 0,51; 95%-BI: 0,35-0,75; P < 0,001); voor patiënten met een leiomyosarcoom (n = 297) was dit 12,7 maanden (95%-BI: 9,8-14,8) in de eribuline-arm en 13,0 maanden (95%-BI: 11,3-15,1) in de dacarbazine-arm. Registratie voor eribuline is door de EMA alleen verleend voor de indicatie liposarcoom. Het eindpunt OS in deze liposarcoom-subgroep voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Het is opvallend dat recentelijk een aparte publicatie is verschenen waarin de resultaten van eribuline in dezelfde groep liposarcoompatiënten (nogmaals) is beschreven.⁷

Necitumumab

Necitumumab is een gehumaniseerd monoklonaal anti-lichaam (tweede generatie) gericht tegen de EGFR-receptor. In de gerandomiseerde fase III-studie SQUIRE (open label) werd bij patiënten met stadium IV plaveiselcelcarcinoom van de long het effect van toevoeging van necitumumab aan eerstelijns behandeling met gemcitabine en cisplatine bestudeerd.⁸

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

De mediane OS bedroeg 11,5 maanden (95%-BI: 10,4-12,6) →

Palliatief, effectiviteit		
Totale studiepoulatie • winst totale overleving	11,5 versus 9,9 maanden HR: 0,84; 95% BI: 0,74-0,96; P = 0,01	— —
Studiepoulatie H-score \geq 200 • winst totale overleving	12,0 versus 9,7 maanden HR: 0,75; 95% BI: 0,60-0,94; P = onbekend	— —

Tabel 4. Necitumumab bij plaveiselcelcarcinoom van de long.

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). Dit primaire eindpunt voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Het secundaire eindpunt 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).

Een belangrijk exploratief eindpunt was de analyse van correlatie tussen EGFR-expressie en de eindpunten. Bij 982 patiënten (90 procent) was tumormateriaal evalueerbaar voor EGFR-expressie (95 procent had enige mate van EGFR-expressie). Van de onderzochte patiënten had 38 procent een hoge EGFR-expressie (H-score \geq 200) en 62 procent een lage EGFR-expressie (H-score < 200). In de groep patiënten met hoge EGFR-expressie bedroeg de mediane OS 12,0 maanden (95%-BI: 10,4-13,6) in de studie-arm en 9,7 maanden (95%-BI: 10,0-12,8) in de controle-arm (HR: 0,75; 95%-BI: 0,60-0,94; interactieve P: 0,24). Dit eindpunt voor deze vooraf geplande subgroep voldoet niet aan de criteria voor een positief advies volgens PASKWIL.

De EMA heeft besloten necitumumab (in combinatie met cisplatine en gemcitabine) uitsluitend te registreren voor de indicatie plaveiselcelcarcinoom in combinatie met detecteerbare EGFR-expressie (> 0 procent). De resultaten voor deze subgroep (95,2 procent van de totale studiepoulatie) staan echter alleen beschreven in het *European Public Assessment Report* (EPAR), zoals dit wordt uitgebracht door de EMA. Het primaire eindpunt mediane OS voor deze subgroep van patiënten in de studie-arm bedroeg 11,7 maanden en voor de patiënten in de controle-arm bedroeg deze 10,0 maanden (HR: 0,79; 95%-BI: 0,69-0,92). Het secundaire eindpunt mediane PFS bedroeg 5,7 maanden in de studie-arm en 5,5 maanden in de controle-arm (HR: 0,82; 95%-BI: 0,72-0,97). Het primaire eindpunt OS in deze subgroep voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Discussie

Als gevolg van een toenemend aantal registraties door de EMA op basis van subgroepanalyses heeft de commissie BOM een 'retrospectieve' beoordeling gedaan van een aantal geneesmiddelen waarbij dit speelt. De voorwaarden om te komen tot subgroepanalyses en beoordeling volgens PASKWIL-criteria zijn in het voorjaar van 2017 tijdens de algemene ledenvergadering van de NVMO vastgesteld, zodat het beoordelingskader eenduidig is.

Bij de beoordeling van olaparib kan worden gesteld dat de biologische rationale om deze PARP-remmer in te zetten bij patiënten met een mutatie in het BRCA bestaat. Het feit dat daarnaast een vergelijkbaar middel (niraparib) in eenzelfde populatie patiënten eveneens een klinisch significant effect heeft op de primaire uitkomstmaat PFS, ondersteunt de waarde van de beoordeling van deze subgroep van patiënten. Recentelijk gepubliceerde resultaten van een studie waarin bij patiënten met een platinumsensitief, gerecidiveerd ovariumcarcinoom met een BRCA-mutatie olaparib een significante verlenging van de PFS gaf, lijkt een verdere bevestiging van deze subgroepbeoordeling te zijn.⁴

Het feit dat de beoordeling van effectiviteit van nieuw geregistreerde geneesmiddelen door de commissie BOM altijd plaatsvindt conform PASKWIL-criteria, maakt nog steeds dat de uiteindelijke acceptatie van deze geneesmiddelen, ook voor een prospectief en 'adequaate gedefinieerde' subgroep, voor de Nederlandse situatie niet op voorhand zeker is.

De beoordeling van de effectiviteit van nintedanib toegevoegd aan docetaxel in de tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom type adeno-carcinoom, alsmede de beoordeling van necitumumab toegevoegd aan eerstelijns behandeling met gemcitabine en cisplatine bij patiënten met stadium IV plaveiselcelcarcinoom van de long onderschrijven dit.

Dat het analyseren van subgroepen, ook al zijn deze vooraf

gedefinieerd, beperkingen oplevert op het moment dat er sprake is van een zodanig kleine groep dat geen betrouwbaar beeld kan worden gegeven, wordt onderstreept door het voorbeeld van de beoordeling van de effectiviteit van eribuline bij het liposaroom. Alhoewel de EMA op basis van de momenteel beschikbare studiegegevens de registratie van dit geneesmiddel inderdaad heeft toegespitst op de indicatie liposaroom, moet worden gesteld dat deze registratie feitelijk tot stand is gekomen op basis van een klein aantal patiënten en dat in de initiële publicatie werd aangegeven dat de power van deze subgroep onvoldoende was om een statistische vergelijking te maken; in een latere publicatie werd met dezelfde gegevens echter wel een statistische beoordeling gepresenteerd.

Een apart probleem bij de beoordeling van subgroepen blijkt soms gelegen te zijn in de semantiek, waarbij enerzijds de term *predefined* geregeld wordt gebruikt (hetgeen een indicatie zou zijn voor een daadwerkelijk prospectieve definiëring van een subgroep), terwijl er anderzijds soms wordt gesproken over een *exploratory analysis*; hier zou het risico van *cherry picking* kunnen ontstaan, waarbij uit een groot aantal exploratieve groepen die groepen worden gehaald waarin het maximale effect wordt gezien, en vervolgens wordt gesteld dat deze subgroepen vooraf waren gedefinieerd. Het zal duidelijk zijn dat in zulke gevallen de beoordeling van de daadwerkelijke prospectieve definiëring van een subgroep niet altijd eenvoudig is, temeer omdat de originele protocollen niet altijd beschikbaar zijn.

Gezien de toenemende moleculaire kennis van diverse frequent voorkomende tumorsoorten, hoogstwaarschijnlijk leidend tot een verdere onderverdeling in diverse subgroepen, ligt het in de lijn der verwachting dat in de komende jaren in toenemende mate medicijnen worden geregistreerd voor bepaalde subgroepen van kanker. Het is te hopen dat op basis van deze moleculaire kennis specifieke studies voor specifieke subgroepen kunnen worden ontwikkeld, zodat de beoordeling van resultaten zoveel mogelijk kan plaatsvinden op basis van studies met voldoende power. Het is echter anderzijds wel te verwachten dat diverse subgroepen van kanker of kankerpatiënten ook in de toekomst binnen een studie blijven worden beoordeeld en zo mogelijk vergeleken.

Conclusie

De commissie BOM zal aan de hand van de hieronder genoemde criteria vanaf heden een analyse van subgroepen verrichten en de resultaten hiervan beoordelen conform de PASKWIL-criteria, om op die manier slagvaardig te kunnen optreden wanneer nieuwe geneesmiddelen worden toegelaten tot de markt. ←

VOORWAARDEN COMMISSIE BOM VOOR BEOORDELING VAN EEN SUBGROEP

- EMA-registratie is beschikbaar voor een bepaalde subgroepindicatie.
- Resultaten van het geneesmiddel op de gehele studiepopulatie tonen een significant effect.
- Effectiviteit van het geneesmiddel in de subgroep is groter dan de effectiviteit in de gehele groep.
- De subgroep is prospectief gedefinieerd en dit staat helder beschreven in het manuscript of studieprotocol.
- Er is een biologische rationale voor het effect van het geneesmiddel in de subgroep.
- Klinisch effect van een vergelijkbaar geneesmiddel is aangetoond in dezelfde subgroep.

Referenties

- ¹ Dooper MWSM. Advies uitbrengen over subgroepen: NVMO-leden steunen aanpassing van werkwijze commissie BOM. *Med Oncol* 2017;20(4): 38-9.
- ² Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366(15):1382-92.
- ³ Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(8):852-61.
- ⁴ Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1579-89.
- ⁵ Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):143-55.
- ⁶ Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10028):1629-3.
- ⁷ Demetri GD, Schöffski P, Grignani G, et al. Activity of eribulin in patients with advanced liposarcoma demonstrated in a subgroup analysis from a randomized phase III study of eribulin versus dacarbazine. *J Clin Oncol* 2017;35(30):3433-39.
- ⁸ Thatcher N, Hirsch F, Luft A, et al. Nectinmab 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.