

Osimertinib als eerstelijns behandeling voor patiënten met EGFR-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom

Inleiding

Een activerende epidermale groeifactorreceptor-mutatie (EGFR-mutatie) komt voor bij ongeveer 10 procent van de patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Wanneer deze patiënten in 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 bij gebruik van gefitinib, erlotinib of afatinib bedraagt gemiddeld 11 maanden. De hier te bespreken gerandomiseerde fase III-studie (open label) betreft de vergelijking van het effect van osimertinib als eerstelijns therapie ten opzichte van een EGFR-TKI van de eerste generatie (erlotinib of gefitinib).¹ Osimertinib, een EGFR-TKI van de derde generatie, bindt selectief en irreversibel aan zowel de activerende EGFR-mutaties als aan T790M. Osimertinib als tweedelijns behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd NSCLC met een EGFR-T790M-mutatie is eerder door de commissie BOM beoordeeld en voldeed aan de criteria voor een positief advies.²

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken internationale dubbelblind gerandomiseerde fase III-multicenterstudie betreft patiënten met NSCLC met activerende EGFR-mutatie (exon 19-deletie of exon 21-puntmutatie L858R). In deze groep patiënten werd osimertinib vergeleken met de standaardbehandeling: erlotinib of gefitinib.

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). Daarnaast heeft recentelijk de combinatie erlotinib-bevacizumab een positief advies gekregen van de commissie BOM.³ Deze combinatietherapie wordt in Nederland echter weinig toegepast, met name omdat deze combinatie vooral was getest in een Japanse populatie. →

3. Methode en kwaliteit van de studie

FLAURA is een internationale dubbelblind gerandomiseerde fase III-multicenterstudie waarin patiënten 1:1 werden gerandomiseerd tussen osimertinib 1 d.d. 80 mg en erlotinib 1 d.d. 150 mg of gefitinib 1 d.d. 250 mg. Behandeling werd gegeven tot progressie, onacceptabele toxiciteit of werd gestopt op verzoek van de patiënt. De behandeling mocht worden gecontinueerd na progressie van ziekte als de arts meende dat patiënt er voordeel van had. In april 2015 werd middels een amendement toegestaan dat patiënten uit de controlegroep bij centraal bevestigde ziekteprogressie en een aangetoonde T790M-mutatie konden worden behandeld met osimertinib (open label).

Patiënten met gevorderd NSCLC (WHO-PS 0-1) en een activerende EGFR-mutatie (exon 19-deletie of L858R-mutatie) die nog geen behandeling hadden gehad voor gevorderd NSCLC en geschikt waren voor behandeling met erlotinib of gefitinib kwamen in aanmerking voor de studie. Patiënten met neurologisch stabiele hersenmetastasen konden deelnemen aan de studie. Eerdere definitieve behandeling of behandeling met corticosteroiden moest minimaal 2 weken afgerond zijn. De belangrijkste exclusiecriteria waren verlengde QT-tijd, risico op verlengde QT-tijd en voorgeschiedenis van interstitiële longziekte.

De randomisatie was gestratificeerd voor type mutatie (exon 19-deletie versus L858R-mutatie) en ras (Aziatisch versus niet-Aziatisch). EGFR-mutatieanalyse werd lokaal bepaald; tumormateriaal moest echter verplicht worden opgestuurd voor centrale bevestiging.

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), mate van verkleining van de tumor, totale overleving (OS) en veiligheid.

Respons werd de eerste 18 maanden elke 6 weken bepaald en daarna elke 12 weken tot progressie. Beeldvorming van de hersenen werd alleen gedaan bij bekende hersenmetastasen of verdenking hierop. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens *CTCAE 4.0*. ECG's werden ten minste elke 6 weken vervaardigd en bepaling van linkerventrikel-

ejectiefractie (LVEF) werd elke 12 weken verricht om cardiale bijwerkingen te bepalen.

Kwaliteit van leven werd onderzocht middels vragenlijsten (*EORTC QLQ-C30* en *EORTC QLQ-LC13*) en middels zelfrapportage van bijwerkingen (*PRO-CTCAE*). Over de resultaten hiervan is nog niet gerapporteerd.

Bij ongeveer 359 PFS-events bij in totaal 530 gerandomiseerde patiënten had de studie een power van 90 procent om een *hazard ratio* (HR) van 0,71 te detecteren met een tweezijdige alfa van 5 procent. Dit aantal proefpersonen werd vastgesteld in amendement 2 (d.d. 24 september 2015). Het aantal benodigde proefpersonen werd verlaagd van 650 naar 530 patiënten na het bekend worden van de data van de fase I-studie AURA, waarin werd gezien dat na 1 jaar nog 81 procent van de patiënten in leven was zonder progressie. Voor het secundaire eindpunt OS had de studie een power van ongeveer 72 procent om een HR < 0,75 met een tweezijdige alfa van 5 procent aan te tonen. Om te controleren voor type I-fout werden PFS, OS en PFS in het centraal zenuwstelsel (CZS) sequentieel bepaald. Een volgende analyse werd pas gedaan indien de voorgaande significant verschillend was. De datum van *data cut-off* was 12 juni 2017.

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

Tussen december 2014 en maart 2016 werden in 132 centra 994 patiënten gescreend. Hiervan werden er 556 (56 procent) gerandomiseerd (279 osimertinib en 277 controlegroep [94 erlotinib en 183 gefitinib]). De belangrijkste reden voor uitval was het niet voldoen aan de

Osimertinib bij EGFR-positief NSCLC	
Zorginstituut Nederland	beoordeeld
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	niet bekend

Palliatief, effectiviteit • winst progressievrije overleving (primair eindpunt) • winst totale overleving (secundair eindpunt)	18,9 versus 10,2 maanden HR: 0,46 (95%-BI: 0,37-0,57); P < 0,001	+ + ? ?
ESMO-MCBS-gradering		4
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 FLAURA-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

inclusiecriteria (n = 417); dit werd niet verder gespecificeerd. De klinische patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen de groepen. In totaal 62 procent van de patiënten was Aziatisch. De mediane follow-up voor PFS was 15,0 maanden in de osimertinib-groep en 9,7 maanden in de controlegroep. De mediane behandelduur bedroeg 16,2 maanden (0,1-27,4) in de osimertinib-groep en 11,5 maanden (0-26,2) in de controlegroep. Op het moment van *data cut-off* werden 141 patiënten (51 procent) in de osimertinib-groep en 64 patiënten (23 procent) in de controlegroep nog behandeld met studiemedicatie. Het percentage patiënten dat werd doorbehandeld na door *RECIST* bevestigde progressie was vergelijkbaar tussen de beide behandelgroepen (67 procent osimertinib-groep en 70 procent controlegroep). In de controlegroep werden 55 patiënten

(43 procent) na progressie behandeld met osimertinib. Bij *data cut-off* waren er 136 PFS-events (49 procent) in de osimertinib-groep en 206 (74 procent) in de controlegroep. Het primaire eindpunt mediane PFS bedroeg 18,9 maanden (95%-BI: 15,2-21,4) in de osimertinib-groep en 10,2 maanden (95%-BI: 9,6-11,1) in de controlegroep (HR: 0,46 [95%-BI: 0,37-0,57]; P < 0,001). Dit was vergelijkbaar met de PFS bepaald door onafhankelijke review. Het voordeel van osimertinib was aanwezig in alle onderzochte subgroepen, waaronder patiënten met metastasen in het CZS. CZS-progressie kwam minder vaak voor in de osimertinib-groep (6 procent) dan in de controlegroep (15 procent). Het objectieve responspercentage (ORR) was vergelijkbaar tussen de 2 groepen (80 procent in de osimertinib-groep en 76 procent in de controlegroep). De mediane responsduur →

bedroeg 17,2 maanden (95%-BI: 13,8-22,0) in de osimertinib-groep en 8,5 maanden (95%-BI: 7,3-9,8) in de controlegroep. Ten tijde van *data cut-off* waren 58 patiënten (21 procent) in de osimertinib-groep en 83 patiënten (30 procent) in de controlegroep overleden (HR: 0,63 [95%-BI: 0,45-0,88]; $P = 0,007$), maar de mediane OS kon nog niet worden vastgesteld.

Bijwerkingen van graad 3-5 kwamen voor bij 34 procent van de patiënten in de osimertinib-groep en bij 45 procent van de patiënten in de controlegroep. In de osimertinib-groep stopte 13 procent van de patiënten de behandeling vanwege een bijwerking; in de controlegroep was dit percentage 18 procent. De belangrijkste bijwerkingen waren rash (58 versus 78 procent), diarree (58 en 57 procent) en droge huid (36 procent in beide groepen). Cardiale bijwerkingen (QT-verlenging) werden vaker gezien in de osimertinib-groep (10 procent) dan in de controlegroep (5 procent). Dit waren meestal bijwerkingen van graad 1 of 2. Er waren geen fatale episodes van torsades des pointes of verlenging van het QT-interval. De maximale verandering van QT-interval werd gezien na 12 weken (17,7 msec in de osimertinib-groep versus 10,0 msec in de controlegroep); daarna bleef het QT-interval stabiel. Deze QT-intervalverlenging in de osimertinib-groep definieert een *moderate risk*-klasse om torsades des pointes te ontwikkelen. Interstitiële longafwijkingen werden gezien bij 11 patiënten (4 procent) in de osimertinib-groep en 6 patiënten (2 procent) in de controlegroep; er waren geen fatale events. Er overleden 6 patiënten (2 procent) in de osimertinib-groep en 10 patiënten (4 procent) in de controlegroep ten gevolge van mogelijke behandelgerelateerde bijwerkingen.

Discussie

Deze FLAURA-studie toont aan dat eerstelijns behandeling met osimertinib (80 mg/dag oraal) bij patiënten met NSCLC met een activerende EGFR-mutatie een significant langere PFS geeft dan behandeling met erlotinib of gefitinib: 18,9 maanden (95%-BI: 15,2-21,4) versus 10,2 maanden (95%-BI: 9,6-11,1) (HR: 0,46 [95%-BI: 0,37-0,57]; $P < 0,001$). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Osimertinib geeft minder bijwerkingen van graad 3-5 dan erlotinib en gefitinib.

De enige zorg betreft het optreden van interstitiële longafwijkingen bij een klein deel van de patiënten (4 procent) en het optreden van verlenging van het QT-interval (10 procent).

5. Kosten

Osimertinib wordt dagelijks oraal gegeven. De startdosis is 80 mg. De medicijnkosten per 28 dagen en bij een mediane behandelduur van 16,2 maanden zijn op dit moment nog niet bekend (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 12 september 2018). Osimertinib zal worden opgenomen in de sluis van het ministerie van VWS.

Conclusie

Bij patiënten met een gevorderd NSCLC met een activerende EGFR-mutatie (exon 19-deletie/L858R-mutatie) geeft eerstelijns behandeling met osimertinib (80 mg per dag) in vergelijking met behandeling met gefitinib of erlotinib een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS van meer dan 8 maanden: 18,9 versus 10,2 maanden (HR: 0,46 [95%-BI: 0,37-0,57]; $P < 0,001$). Dit voordeel is ook aanwezig bij de patiënten met metastasen in het CZS. Dit resultaat voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Osimertinib geeft minder bijwerkingen van graad 3-5 dan erlotinib of gefitinib. ←

Referenties

- ¹ Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(2):113-25.
- ² Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Osimertinib als behandeling van NSCLC met een EGFR-T790M-mutatie. *Med Oncol* 2017;20(6):53-6.
- ³ Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Erlotinib en bevacizumab als eerstelijns behandeling voor gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom van het niet-plaveiselceltype met een EGFR-mutatie. *Med Oncol* 2017;20(9):49-52.