

HERBEOORDELING ADAURA-STUDIE

Osimertinib als adjuvante therapie bij patiënten met een gereseceerd EGFR-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom

1. Samenvatting eerder advies

In augustus 2021 beoordeelde de cieBOM de waarde van osimertinib als adjuvante therapie bij patiënten met een gereseceerd EGFR-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC).¹ In de ADAURA-studie werd 3 jaar adjuvante behandeling met osimertinib vergeleken met placebo bij patiënten met een compleet gereseceerd stadium IB-IIIa EGFR-positief (ex19del of L858R) NSCLC, al dan niet na adjuvante chemotherapie.² Stadiëring was volgens de 7^e editie IASLC. Het primaire eindpunt van de studie was ziekte-vrije overleving (DFS), gedefinieerd als tijd tot recidief ziekte of overlijden, van patiënten met stadium II-IIIa, beoordeeld door de onderzoeker. Secundaire eindpunten waren DFS in de hele studie-groep, overleving (OS) en kwaliteit van leven. Tussen november 2015 en februari 2019 werden 682 patiënten gerandomiseerd: 339 in de osimertinibgroep en 343 in de placebogroep.

Ten tijde van de primaire analyse was de mediane follow-up 22,1 maanden in de osimertinibgroep en 14,9 maanden in de placebogroep. Bij patiënten met stadium II-IIIa NSCLC was de DFS na 24 maanden 90 procent (95%-BI: 84-93) in de osimertinibgroep en 44 procent (95%-BI: 37-51) in de placebogroep (HR: 0,17 [99,06%-BI: 0,11-0,26]; $p < 0,001$). De mediane DFS was nog niet bereikt in de osimertinibgroep en was 19,6 maanden (95%-BI: 16,6-24,5) in de placebogroep. Ook de -DFS na 24 maanden van de totale studiepopulatie (inclusief stadium IB, conform de EMA-registratie) was significant langer met osimertinib dan met placebo: 89 versus 52 procent (HR: 0,20 [99,12%-BI: 0,14-0,30]; $p < 0,001$). Deze resultaten voldeden aan de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling voor een voorlopig positief advies voor NSCLC-patiënten met stadium IB-IIIa en een EGFR-mutatie na complete resectie en eventuele adjuvante chemotherapie.

2. Update van de resultaten

In juni 2023 werden de resultaten gepubliceerd van de analyse van de OS.³ Ten tijde van de *data cut-off* op 27 januari 2023 was er 18 procent maturiteit in de totale studiepopulatie (stadium IB-IIIa, het EMA-label). In de osimertinibgroep waren 42 van de 339 patiënten overleden (12 procent), waarvan 34 (10 procent) aan de gevolgen van NSCLC, en in de placebogroep waren 82 van de 343 patiënten overleden (24 procent), waarvan 68 (20 procent) aan NSCLC. De mediane duur van behandeling was 35,8 maanden (range 0-38) in de osimertinibgroep en 25,1 maanden (range 0-39 maanden) in de placebogroep. De mediane duur van de follow up was 60,4 maanden (range 0-82) in de osimertinibgroep en 59,4 maanden (range 1-86) in de placebogroep. De 5-jaars OS was 88 procent (95%-BI: 83-91) in de osimertinib-

groep en 78 procent (95%-BI: 73-82) in de placebogroep, met een HR van 0,49 (95%-BI: 0,34-0,70; $p < 0,001$). In de subgroep met stadium II-IIIa-ziekte, met 233 patiënten in de osimertinibgroep en 237 in de placebogroep, was de 5-jaars OS 85 procent (95%-BI: 79-89) in de osimertinibgroep en 73 procent (95%-BI: 66-77) in de placebogroep, met een HR van 0,49 (95%-BI: 0,33-0,73, $p < 0,001$). Bij stadium II-IIIa-ziekte was de 5-jaars OS in de 352 patiënten die adjuvante chemotherapie kregen respectievelijk 87 procent en 75 procent, en dit was 80 procent en 66 procent respectievelijk in de 118 patiënten die geen adjuvante chemotherapie kregen. Ten tijde van de OS-analyse hadden 184 patiënten in de placebogroep (54 procent) een vervolgbehandeling gekregen, waarvan 162 een TKI kregen waarvan weer 79 patiënten (43 procent van totaal aantal placebopatiënten met progressie) osimertinib. Tijdens deze langere follow up werden geen onverwachte bijwerkingen waargenomen. Er bleek na 3 jaar behandeling geen verschil van kwaliteit van leven te zijn qua fysiek en mentaal functioneren met de SF-36-vragenlijst.⁴

3. Bespreking

In de hier gepresenteerde update van de ADAURA-studie waren na een mediane follow-upduur van 60 maanden met 18 procent maturiteit 10 procent meer patiënten in de osimertinibgroep dan in de placebogroep in leven in de groep patiënten met stadium IB-IIIa-ziekte en 12 procent meer in de groep met stadium II-IIIa-ziekte, met acceptabele toxiciteit en behoud van kwaliteit van leven. De 5-jaars overleving was aanmerkelijk beter in de patiënten die adjuvante chemotherapie ontvingen, met een risico op selectie-bias. Het aantal patiënten in de placebogroep dat uiteindelijk als vervolgbehandeling een TKI kreeg was 88 procent, en slechts 43 procent ontving de eerstelijns voorkeur osimertinib.

Qua studieontwerp is het belangrijk op te merken dat voor inclusie in de studie zowel een peroperatieve PET-scan als een MRI-hersenen (CT-scan mocht ook) voor start osimertinib niet verplicht waren, waardoor de stadiëring niet volgens de standaard is (ook niet ten tijde van de start van de ADAURA-studie) en daarmee er een reële kans was op reeds gemetastaseerde ziekte in beide adjuvante groepen. Er wordt in deze update geen verdere informatie gegeven over de frequentie van hersenmetastasering. Het is dan ook waarschijnlijk dat de gevonden OS-winst van osimertinib een overschatting is doordat slechts 43 procent van de placebogroep uiteindelijk osimertinib kreeg, de stadiëring zonder verplichte MRI-brein en PET-scan niet standaard zorg was en doordat de bewezen effectieve adjuvante chemotherapie niet verplicht was. →

Adjuvant, effectiviteit • primair eindpunt • mediane follow-upduur • winst overleving (≥ 3 jaar follow-up, > 5% of > 3% en hr < 0,70)	DFS, secundair OS 60 maanden 5-jaars OS 88% (95%-BI: 83-91) versus 78% (95%-BI: 73-82), HR: 0,49 (95%-BI: 0,34-0,70, p < 0,001		+
ESMO-MCBS-gradering			A
Number needed to treat	OS na 5 jaar		10
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>osimertinibgroep</i> 0 16% ? 15% 11%	<i>controlegroep</i> < 1% 12% ? 1% 3%	+ +
Kwaliteit van leven • kwaliteit-van-levenanalyse	geen verschil gerapporteerd		+
Impact van behandeling • behandellast	acceptabele behandellast		+/-
Bewijskracht	fase III-studie		
Medicijnkosten • kosten per 28 dagen • totale behandelkosten per patiënt	€ 5.740,28 € 224.486,-		

Resultaten van de ADAURA-studie afgezet tegen de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante behandeling.

4. Kosten

Er moeten 10 patiënten worden behandeld met osimertinib in adjuvante setting om na 5 jaar één overlijden te voorkomen. De geschatte kosten voor de behandeling van 10 patiënten zijn ongeveer 2.240.000 euro.

5. Conclusie

Het resultaat voldoet aan de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling voor een positief advies voor NSCLC-patiënten met stadium IB-IIIa-ziekte en een EGFR-mutatie (ex19del of L858R) na complete resectie en eventuele adjuvante chemotherapie. Er zijn echter wel belangrijke beperkingen in het ontwerp en de uitvoering van de studie, en de kosten voor de behandeling zijn erg hoog. ←

Referenties

- ¹ NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Osimertinib als adjuvante therapie bij patiënten met een geresecteerd EGFR-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom. MedOncol 2021;24(6):31-4.
- ² Wu Y-L, Tsuboi M, He J, et al; ADAURA Investigators. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2020;383(18):1711-23.
- ³ Tsuboi M, Herbst RS, John T et al; Overall survival with Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2023, online 4 June 2023.
- ⁴ John T, Grohe C, Goldman JW et al. Three-Year Safety, Tolerability, and Health-Related Quality of Life Outcomes of Adjuvant Osimertinib in Patients With Resected Stage IB to IIIa EGFR-Mutated NSCLC: Update Analysis From the Phase 3 ADAURA Trial. JTO 2023, online first May 24, S-1556.