

Klinische plaats gefitinib bij NSCLC en everolimus bij mRCC

De leden van de commissie BOM bogen zich onlangs, in samenwerking met longarts prof. dr. E.F. Smit als vertegenwoordiger van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), over de plek gefitinib in het behandelarsenaal voor het niet-kleincellig bronchuscarcinoom. Daarnaast oordeelden de commissieleden over de klinische plaats van everolimus bij gemetastaseerd niercelcarcinoom.

Commissie BOM

De leden van de commissie BOM (Beoordeling Oncologische Middelen) komen jaarlijks meerdere malen bijeen en beoordelen dan nieuwe oncologische geneesmiddelen of nieuwe indicaties. De rapportages van de adviezen van de commissie worden geregeld als voorpublicatie op de NVMO-website (www.nvmo.org) geplaatst en tevens in het tijdschrift *Medische Oncologie* gepubliceerd. Alle reeds gepubliceerde adviezen van de commissie BOM zijn in pdf-formaat online te raadplegen en te downloaden via het online archief op de NVMO-website.

De commissie BOM bestaat uit de volgende leden:

- prof. dr. V.C.G. (Vivianne) Tjan-Heijnen, internist-oncoloog, Maastricht UMC (voorzitter commissie BOM)
- dr. J.M. (Martijn) Kerst, internist-hematoloog/oncoloog, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam (secretaris commissie BOM)
- dr. F.A.L.M. (Ferry) Eskens, internist-oncoloog, Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr. H.J. (Henk-Jan) Guchelaar, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, LUMC, Leiden
- dr. ir. J.J.M. (Koos) van der Hoeven, internist-oncoloog, Medisch Centrum Alkmaar (voorzitter NVMO)
- dr. J.F.M. (Hans) Pruijt, internist-hematoloog/oncoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch
- prof. dr. E.F. (Egbert) Smit, longarts, VU Medisch Centrum, Amsterdam (vertegenwoordiger NVALT)
- dr. W.M. (Wim) Smit, internist-hematoloog/oncoloog, Medisch Spectrum Twente, Enschede
- dr. J.M.L. (Jacqueline) Stouthard, internist-oncoloog, Maastad Ziekenhuis, Rotterdam
- dr. ir. H. (Harm) van Tinteren, statisticus, NKI-AvL Ziekenhuis, Amsterdam
- prof. dr. H.M.W. (Henk) Verheul, internist-oncoloog, VU Medisch Centrum, Amsterdam
- dr. P.O. (Els) Witteveen, internist-oncoloog, UMC Utrecht

Correspondentie secretariaat commissie BOM: j.kerst@nki.nl
(cc: redactie@nvmo.org)

Gefitinib bij niet-kleincellig bronchuscarcinoom

Sinds enkele jaren is het duidelijk dat activerende EGFR-genmutaties (del-exon-19- en L858R-mutaties) betrokken zijn bij het ontstaan van het niet-kleincellig bronchuscarcinoom (NSCLC). Deze genmutaties worden ook wel aangeduid als ‘driver-mutaties’, in tegenstelling tot de andere – somatische – mutaties (‘passenger-mutaties’). Ze komen vooral, maar niet uitsluitend, voor bij personen die ten tijde van de diagnose longcarcinoom nooit hebben gerookt, lang geleden zijn gestopt met roken, bij vrouwen, bij adeno-carcinoom/broncho-alveolaircelcarcinoom en bij Zuid-Oost Aziatische herkomst. De frequentie van voorkomen in de West-Europese bevolking is niet goed bekend en wordt geschat op ongeveer 8 procent van alle niet-kleincellige bronchuscarcinomen. EGFR-genmutatiepositief longcarcinoom heeft een ander klinisch beloop, inclusief een betere prognose. Uit begin jaren 2000 gepubliceerde case-series bleek dat EGFR-genmutatiepositief bronchuscarcinoom zeer gevoelig is voor de behandeling met EGFR-tyrosinekinaseremmers (TKI), zodanig dat werd gesproken over een Lazarus-respons vergelijkbaar met de responsen die worden gezien bij GIST na behandeling met imatinib [1, 2].

Studieresultaten gefitinib

In twee fase-III-studies, waarvan de resultaten onlangs zijn gepubliceerd [3, 4], werd de effectiviteit van de EGFR-TKI gefitinib bestudeerd bij NSCLC. De INTEREST-studie randomiseerde 1.466 patiënten met een gerecidiveerd bronchuscarcinoom na voorafgaande behandeling die ten minste één platinumdoublet bevatte, naar behandeling met docetaxel 75 mg/m² elke 3 weken tot progressie of gefitinib 250 mg/dag tot progressie [3]. Het primaire eindpunt, non-inferieure overall overleving, werd gehaald (8,0 versus 7,6 maanden; HR: 1,020; 95% CI: 0,905-1,150). Behandeling met gefitinib was geassocieerd met significant minder bijwerkingen, behalve voor de klassieke met anti-EGFR geassocieerde toxiciteit (rash en diarree), en met een betere kwaliteit van leven gemeten met de FACT-L-, FACTL-TOI- en FACTL-LCS-vragenlijsten. Post-hoc subsetanalyse

van patiënten met EGFR-genmutatiepositief NSCLC (n = 38) leverde een significant voordeel op voor patiënten behandeld met gefitinib met betrekking tot progressievrije overleving (7,0 versus 4,1 maanden, HR: 0,16; 95% CI: 0,06-0,48; p = 0,0012). De progressievrije overleving voor patiënten zonder EGFR-genmutatie was numeriek beter voor patiënten behandeld met docetaxel, maar dit verschil was niet-significant. Mede als gevolg van de vele cross-overs werd geen verschil in overleving gevonden in deze subgroepen.

In de IPASS-studie, uitgevoerd in de Pacific Rim van Azië, werden 1.217 op klinische gronden geselecteerde chemotherapie-naïeve patiënten (adenocarcinoom, niet-rokers) met niet-kleincellig bronchuscarcinoom stadium IIB of IV gerandomiseerd naar behandeling met gefitinib of paclitaxel 175 mg/m² in combinatie met carboplatine AUC 6 elke 3 weken (6 cycli) [4]. In de eerder geschetste populatie is de geschatte frequentie van activerende EGFR-genmutaties ongeveer 60 procent. Het primaire eindpunt van deze studie was progressievrije overleving, omdat de onderzoekers verwachtten dat er veel cross-over zou zijn tussen de beide armen. In een van tevoren gespecificeerde analyse werd de progressievrije overleving tevens separaat geanalyseerd bij patiënten met en zonder EGFR-genmutatie. Voor de gehele studiepopulatie bleek een significant PFS-voordeel voor de met gefitinib behandelde patiënten (HR: 0,74; 95% CI: 0,65-0,84; p < 0,001). Het verschil in progressievrije overleving bleek te zijn beperkt tot de patiënten met een EGFR-genmutatie: 9,5 versus 6,3 maanden (HR: 0,48; 95% CI: 0,36-0,64, p < 0,001). Patiënten zonder EGFR-genmutatie hadden meer baat bij behandeling met chemotherapie: 5,5 versus 1,5 maanden (HR: 2,85; 95% CI: 2,05-3,98; p < 0,001). De objectieve response-rate in beide groepen leverde een vergelijkbaar patroon op: bij patiënten met EGFR-genmutatie was deze hoger in de gefitinib-arm (71,2 procent) dan in de chemotherapie-arm (47,3 procent) en bij patiënten zonder genmutatie hoger in de chemotherapie-arm (23,5 procent) dan in de gefitinib-arm (1,1 procent). De gegevens met betrekking tot de kwaliteit van leven bleken in kwalitatieve zin identiek te zijn aan die van de INTEREST-studie.

Opgemerkt dient te worden dat de studie werd verricht in een Aziatische populatie – dit is relevant in verband met potentiële farmacokinetische verschillen ten opzichte van de Kaukasische populatie – en dat slechts 35,9 procent van de studiepopulatie werd geëvalueerd voor EGFR-genmutatiestatus.

Bespreking gefitinib

De resultaten van de twee fase-III-studies, respectievelijk INTEREST en IPASS, tonen de effectiviteit aan van gefitinibbehandeling bij NSCLC-patiënten met een EGFR-genmutatie, ongeacht de mate van voorbehandeling. Er is géén plaats voor behandeling met gefitinib bij patiënten zonder EGFR-genmutatie (of wanneer er geen

gegevens bekend zijn over genmutatiestatus). In deze laatste gevallen is cytotoxische chemotherapie de eerste keuze van behandeling. Gezien het belang van de diagnostiek naar EGFR-genmutaties bij niet-kleincellig bronchuscarcinoom is het belangrijk te weten bij welke patiëntencategorie dit onderzoek is aangewezen. Uit de literatuur is bekend dat activerende EGFR-genmutaties óók voorkomen bij mannen, ex-rokers en niet-adenocarcinoom, zij het met een veel lagere frequentie. Het is aan te bevelen deze test in ieder geval te overwegen bij de bekende subgroepen en ex-rokers die meer dan 15 jaar zijn gestopt met roken, ongeacht het geslacht.

Samenvatting

Toegepast bij geselecteerde NSCLC-patiënten met een aangetoonde EGFR-genmutatie heeft gefitinib een therapeutische meerwaarde wat betreft PFS (toename 3 maanden), ongeacht de mate van voorbehandeling. De toxiciteit van de behandeling is beperkt, met uitzondering van de te verwachten huidtoxiciteit en diarree.

Conclusie

Gefitinib heeft therapeutische meerwaarde bij geselecteerde NSCLC-patiënten met een aangetoonde EGFR-genmutatie.

Status

Gefitinib werd beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ). De kosten van gefitinib voor 3 maanden therapie bedragen 6.552 euro.

Referenties NSCLC

1. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *New Eng J Med* 2004;350(21):2129-39.
2. Jänne PA, Johnson BE. Effect of epidermal growth factor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006;12(14 pt 2):4416s-4420s.
3. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomized phase III trial. *Lancet* 2008;372(9652):1809-18.
4. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57.

		INTEREST [3]			IPASS [4]		
		<ul style="list-style-type: none"> • fase-III-studie • N = 1.433 • gefinitib versus docetaxel • tweede lijn • non-inferioriteit 			<ul style="list-style-type: none"> • fase-III-studie • N = 1.217 • gefinitib versus carboplatine/paclitaxel • eerste lijn • non-inferioriteit/superioriteit • Oost-Azië/niet-rokers of lichte rokers 		
Palliatief				PASKWIL			PASKWIL
responskans	> 20%	9,1% - 7,6%	n.s.		43,0% - 32,2%	P < 0,001	
responsduur	> 6 wkn						
mediane PFS	> 6 wkn	2,2 - 2,7	n.s.		5,7 - 5,8	n.s.	
HR PFS		1,04	n.s.				
mediane overleving		7,6 - 8,0 mnd	n.s.		18,6 - 17,3 mnd		
overleving na 1 jaar	> 20%	32% vs 34%	n.s.				
HR overleving		1,02	n.s.		0,91	n.s.	
Toxiciteit							
mortaliteit	< 5%	4% - 4%	n.s.				
ernstige bijwerkingen	< 25%	4% - 18%		+	28,7% - 61,0%		+
late bijwerkingen	< 10%						
Impact van behandeling							
palliatief	< 5 dagen						
poliklinisch	< 3 dagen	oraal vs i.v.		+	oraal vs i.v.		+
Kwaliteit van leven							
respons in PS	> 20%						
stabiele PS > 6 wkn							
FACT-L (QoL; 5 domains)			P < 0,0001	+		P = 0,01	+
FACTL-TOI (trial outcome)			P = 0,0026			P < 0,001	
FACTL-LCS (lung symptoms)			P = 0,13			P = 0,30	
		Superioriteit EGFR-gene-copy high (174)			Superioriteit EGFR-genmutatiepositief (261)		
responskans					71,2% - 47,3%	P < 0,001	+
mediane PFS					9,5 - 6,3	P < 0,001	+
mediane overleving		8,4 - 7,5 mnd	n.s.				
overleving na 1 jaar		32% - 35%					
HR overleving		1,09	n.s.		0,78	n.s.	
					EGFR-genmutatienegatief (176)		
responskans					1,1% - 23,5%	p = 0,001	
mediane PFS					1,5 - 5,5		
HR overleving					1,38	n.s.	

Tabel 1. Resultaten INTEREST en IPASS aan de hand van de PASKWIL-criteria.

Everolimus bij gemetastaseerd niercelcarcinoom

De behandel mogelijkheden van het gemetastaseerd niercelcarcinoom zijn de afgelopen jaren enorm toegenomen. Daar waar tot ongeveer 10 jaar geleden alleen interferon-alfa met beperkt succes kon worden toegepast, heeft de introductie van een aantal specifieke remmers van de angiogenese geleid tot een duidelijke uitbreiding van de mogelijkheden voor behandeling. Tegenwoordig zijn er enkele middelen geregistreerd voor de eerste- en tweedelijnsbehandeling. Van belang is te melden dat het merendeel van de beschikbare studiegegevens behandeling van het heldercellig niercelcarcinoom betreft. Dit type omvat ongeveer 80 procent van de diagnoses bij het niercelcarcinoom.

In de eerste lijn hebben sunitinib en de combinatie van interferon-alfa met bevacizumab geleid tot een aanzienlijke verlenging van de progressievrije overleving ten opzichte van de behandeling met interferon-alfa alleen [1, 2]. Recentelijk zijn ook positieve effecten op de totale overleving gepubliceerd [1]. De toepassing van sorafenib in de tweede lijn na falen op een eerdere behandeling met immunotherapie heeft in vergelijking met *best supportive care* eveneens een gunstig effect op de progressievrije en totale overleving laten zien [3].

Mede gebaseerd op het gemak van toediening lijkt in Nederland in de eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom sunitinib te worden gezien als het middel van keuze voor patiënten die een goede of een intermediaire prognose hebben volgens de classificatie van het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Ook de combinatie van interferon-alfa met bevacizumab kan in deze omstandigheden worden gegeven. Na progressie onder dan wel intolerantie voor op cytokine-gebaseerde behandeling zijn zowel sorafenib, op basis van een gerandomiseerde studie, als sunitinib, op basis van twee-eenarmige fase-II-studies, geregistreerd voor de behandeling in de tweede lijn.

Studieresultaten mTOR-remmers

Remmers van het *mammalian target of rapamycin* (mTOR) hebben een ander specifiek aangrijpingspunt in vergelijking met angiogeneseremmers. Temsirolimus is een intraveneus toe te dienen mTOR-remmer en is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met een niet eerder behandeld, gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom met een ongunstige prognose (3-6 risicofactoren), maar in een nog redelijke conditie. Everolimus is eveneens een specifieke remmer van mTOR en dient oraal te worden toegediend. Recentelijk zijn gegevens gepubliceerd van twee studies waarbij everolimus werd toegediend aan niercelcarcinoompatiënten

die progressie vertoonden na voorgaande behandeling. In een multicenter fase-II-studie [4] kregen 41 patiënten met een overwegend heldercellig niercelcarcinoom eenmaal daags 10 mg everolimus. Hiervan hadden 34 patiënten een eerdere behandeling gehad: 25 patiënten hadden immunotherapie met interferon-alfa, interleukine-2 of een combinatie van deze middelen gehad en 9 patiënten hadden een andere behandeling gehad, deels bestaande uit anti-VEGF-therapie. Het merendeel van de patiënten had twee of meer orgaansystemen met metastasen. In totaal 39 patiënten vielen in de goede- of intermediaire-prognosegroep conform de criteria van het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Van de 31 patiënten die evalueerbaar waren voor respons door een onafhankelijke reviewer, was er bij 6 sprake van ziekteprogressie dan wel ziektestabilisatie gedurende een periode van minder dan 3 maanden. Bij 2 patiënten werd een langdurige (> 20 maanden durende) partiële respons waargenomen en bij 23 patiënten was er sprake van ziektestabilisatie gedurende een periode van langer dan 3 maanden (van wie 18 gedurende ten minste 6 maanden). Er waren geen complete responsen. De mediane progressievrije overleving bedroeg 11,2 maanden en de totale overleving bedroeg 22,1 maanden. De belangrijkste bijwerkingen waren misselijkheid, anorexie, diarree, stomatitis, pneumonitis en huiduitslag. Toxiciteit graad 3 en 4 bestond uit pneumonitis, trombocytopenie en laboratoriumafwijkingen, zoals transaminasestijging, hyperglykemie en hyperlipidemie.

In een internationale multicenter gerandomiseerde dubbelblinde placebocontroleerde fase-III-studie [5], met als primair eindpunt progressievrije overleving, werden 410 patiënten met overwegend heldercellig gemetastaseerd niercelcarcinoom met progressie na ten minste behandeling met sunitinib of sorafenib of na de sequentiële behandeling van beide middelen 2:1 gerandomiseerd voor eenmaal daags everolimus 10 mg dan wel placebo. De studie was gepowered om een toename van 50 procent in progressievrije overleving (van 3,0 naar 4,5 maanden) aan te tonen. Interimanalyses waren gepland nadat bij 30 procent en 60 procent van de deelnemende patiënten het primaire event (ziekteprogressie) was waargenomen. De groepen waren goed gematched voor de belangrijkste demografische parameters, met in beide groepen 15 procent van de patiënten met slechte prognostische parameters conform de classificatie van het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Meer dan 95 procent van de patiënten had een nefrectomie ondergaan. De voorbehandeling was divers, waarbij alle patiënten sunitinib en/of sorafenib hadden gekregen en 73 procent van de patiënten in de everolimusgroep en 76 procent van de patiënten in de placebogroep tevens interferon-alfa en/of interleukine-2 kreeg. Het merendeel van de patiënten had twee of meer orgaansystemen met metastasen.

Bij de tweede geplande interimanalyse na 191 events van ziekteprogressie, waarvan 90 events (65 procent) in de placebogroep en 101 events (37 procent) in de everolimusgroep, werd vanwege een significant verschil in het optreden van dit eindpunt de studie opgeschort; de mediane

	Everolimus	Placebo	Goed
PASKWIL-criteria			
Aantal patiënten	272	138	
Responskans	1%	0%	-
Responduur	n.n.b.	n.n.b.	
PFS	4,0 mnd	1,9 mnd (HR: 0,30)	+
Toxiciteit graad 3-4	19%	1%	+
Mediane overleving	n.n.b.		
1-jaarsoverleving	n.n.b.		
Kosten	n.n.b.		

Tabel 1. Resultaten RECORD-1 [5] aan de hand van de PASKWIL-criteria.

progressievrije overleving in de everolimusgroep was 4,0 maanden en in de placebogroep 1,9 maanden. De mediane overleving bedroeg 8,8 maanden voor de placebogroep. Voor de everolimusgroep was de mediane overleving nog niet bereikt. Het responspercentage in de met everolimus behandelde patiënten was 1 procent en in de placebogroep werden geen objectieve responsen gezien. De belangrijkste bijwerkingen in de everolimusgroep waren stomatitis, huiduitslag en moeheid. Pneumonitis kwam voor bij 8 procent van de patiënten en bij 8 patiënten was deze graad 3. Hyperglykemie, hypercholesterolemie en hyperlipidemie werden vaker gezien in de everolimusgroep.

Bespreking everolimus

De resultaten van beide eerder in deze publicatie besproken studies tonen effectiviteit aan van everolimus bij de behandeling van het gemetastaseerd niercelcarcinoom na eerdere voorbehandeling met sunitinib en/of sorafenib. Wanneer de studiegegevens worden toegespitst op de Nederlandse situatie, waarbij het merendeel van de patiënten met gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom wordt behandeld met sunitinib in de eerste lijn en sorafenib in de tweede lijn, is er een plaats voor behandeling met everolimus na progressie onder deze behandelingen.

Conclusie

Everolimus heeft toegevoegde waarde voor de behandeling van patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom na eerdere behandeling met, dan wel progressie van ziekte onder sunitinib, en voorts na behandeling met of progressie

van ziekte onder sorafenib gegeven na eerdere behandeling met immunotherapie.

Status

Everolimus wordt momenteel beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ).

Referenties mRCC

1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584-90.
2. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab and interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103-11.
3. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3312-8.
4. Amato RJ, Jac J, Giessinger S, et al. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer* 2009;115(11):2438-46.
5. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449-56.

	Patiënten	Voorkeursbehandeling	Alternatief
Lijn			
1° lijn	favourable risk of intermediate risk	sunitinib	bevacizumab + interferon-alfa
	poor risk	temsirolimus	sunitinib
2° lijn	eerder cytokine	sorafenib	sunitinib
	eerder VEGFR-TKI	everolimus	

Behandelingsalgoritme 2010 voor het gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom van de Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (WIN-O).