

Necitumumab (IMC 11F8; LY3012211) vid icke småcellig lungcancer av skivepiteltyp

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2015-05-29

Datum för leverans: 2015-10-13

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Allmänt om substansen

Necitumumab är en helt human IgG1 monoklonal antikropp riktad mot den epidermala tillväxtfaktorreceptorn (EGFR), tillverkad av Eli Lilly. *In vitro*-studier visar att necitumumab hämmar syntesen av proteiner som är viktiga för celledelning (proliferation), differentiering, invasion och metastasering (t.ex., MAPK)[1]. I en fas III-studie på 1093 patienter med icke småcellig lungcancer (NSCLC) av skivepiteltyp medför tillägget av necitumumab till kombinationskemoterapi med cisplatin och gemcitabin en förlängd överlevnad på cirka 1,5 månader. [2].

Necitumumab administreras som intravenös infusion. Doseringen vid fas III-studien var 800 mg på dag 1 och 8 i treveckorscykler.

Förväntat godkännande

I slutet av 2015 eller början av 2016.

Kliniskt behov och patientpopulation

Lungcancer är den fjärde vanligaste cancerformen i Sverige idag (cirka 3600 nya fall per år i Sverige), men den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken [3]. Avancerad NSCLC har en femårsöverlevnad på mindre än en procent [4]. Cirka 85 procent av all lungcancer är NSCLC [3]. Av NSCLC är cirka 24 procent av skivepiteltyp [7]. Antalet nya fall av NSCLC av skivepiteltyp uppskattas till cirka 700 per år i Sverige.

Förskrivarkategori

Läkare med specialistkompetens inom onkologi eller lungmedicin.

Rekommenderad behandling idag

Rekommendationerna gäller NSCLC både av skivepiteltyp och av icke-skivepiteltyp. Den enda skillnaden är att pemetrexed ej rekommenderas vid NSCLC av skivepiteltyp.

Lokaliserad NSCLC

Behandlingen beror på tumörtypen och allmäntillståndet. Allmäntillståndet klassificeras vanligen enligt ”performance status”. Behandlingen består av kirurgi, stereotaktiskt strålbehandling, adjuvant cytostatikabehandling och kombinationsbehandling cytostatika och strålbehandling.

Avancerad NSCLC

Samtliga patienter med ”performance status” ≤ 2 skall erbjudas kombinationsbehandling med en platinaanalog (cisplatin alternativt karboplatin) samt tredje generationens cytostatika såsom vinorelbin, gemcitabin, docetaxel eller paklitaxel.

Underhållsbehandling med cytostatika för patienter med NSCLC

Underhållsbehandling för lungcancer är ej tillräckligt studerat. Det finns i nuläget inga data gällande vilken cytostatikakombination som är att föredra.

Tabell 1. Terapirekommendationer – Icke-småcellig lungcancer [4]

Stadium I–II	Kirurgisk resektion (lobektomi, pulmektomi) + adjuvant cytostatikabehandling, i första hand cisplatin + vinorelbin
Stadium III – WHO Performance status 0–2	Radioterapi + konkomitant cisplatinbaserad cytostatikabehandling
Stadium IV – WHO performance status 0–1, ej aktiverande EGFR-mutation	Cytostatikabehandling, 1:a linjen: cisplatin + gemcitabin, vinorelbin, docetaxel, paklitaxel eller pemetrexed*
Ej skivepitelcancer	Tillägg av bevacizumab kan övervägas
WHO performance status 2, ej aktiverande EGFR-mutation	Cytostatikabehandling, 1:a linjen: karboplatin + gemcitabin, vinorelbin, docetaxel, paklitaxel eller pemetrexed*
WHO Performance status 0–3, aktiverande EGFR-mutation	Målriktad terapi, 1:a linjen: erlotinib eller gefitinib
Stadium IV, recidiv/progression – WHO Performance status 0–2	Cytostatikabehandling, 2:a linjen: docetaxel, pemetrexed* eller erlotinib
WHO Performance status 3–4	Palliativ vård

* Pemetrexed används ej vid NSCLC av skivepiteltyp.

Klinisk effekt

Den enda kliniska prövningen i fas III på necitumumabs effekt vid NSCLC av skivepiteltyp kallas för SQUIRE [8]. Studien är en randomiserad, öppen multicenterstudie av kemoterapi med gemcitabin-cisplatin plus necitumumab (IMC-11F8) jämfört med kemoterapi med gemcitabin-cisplatin ensamt i första linjens behandling av patienter med stadium IV NSCLC av skivepiteltyp [8]. Preliminära resultat presenterades vid American Society of Clinical Oncology (ASCO) årsmöte 2014 [9]. I SQUIRE erhöj 545 patienter necitumumab (Lilly)

tillsammans med gemcitabin och cisplatin, och 548 patienter fick endast gemcitabin-cisplatinbehandling. Om det inte fanns någon sjukdomsprogression i necitumumabgruppen efter sex cykler av terapin fortsatte man med necitumumab i monoterapi (Tabell 2). Av de inkluderade patienterna var 83–84 procent män och 90 procent rökare.

Behandling med necitumumab resulterade i en statistisk signifikant förlängning av total överlevnad (OS; primärt effektmått) med 1,6 månader. Även den progressionsfria överlevnaden (PFS) uppvisade statistiskt signifikanta skillnader, men den kliniska betydelsen av en PFS på 0,2 månader, det vill säga sex dagar, förefaller liten (Tabell 2). Subgruppsanalyser pekar mot något bättre resultat hos yngre patienter (<70 år).

Kliniska observanda

Necitumumabgruppen i SQUIRE-studien upplevde mer klass 3-biverkningar eller högre. Det var fler klass 3-4 hypomagnesemi (9,3 % vs 1,1 %), hudutslag (7,1 % vs 0,4 %), och venös tromboembolism (5 % vs 2,6 %) i necitumumabgruppen. Behandlingsrelaterad död inträffade hos 2,8 procent av necitumumabbehandlade patienter och hos 1,8 procent i gruppen som erhöll enbart kemoterapi.

Det finns inga andra rapporter om biverkningar av necitumumab vid den aktuella indikationen. En avbruten fas III-studie (INSPIRE) vid avancerad icke-skivepiteltyp-NSCLC visade att tillägg av necitumumab inte gav bättre effekt än enbart cisplatin i kombination med pemetrexed. Cisplatin- och necitumumabdoseringsarna var exakt som i SQUIRE-studien. Pemetrexed-doseringen var 500 mg/m² (iv) på dag ett av varje treveckorscykel, för högst sex cykler. Biverkningsprofilen vid denna studie har publicerats [10]: Incidensen av minst grad 3-biverkningar, inklusive dödsfall, var högre i necitumumabgruppen. Dödsfall relaterade till studieläkemedlet rapporterades hos 15/304 (5 %) patienter i necitumumabgruppen jämfört med 9/312 (3 %) patienter i kontrollgruppen. Allvarliga biverkningar var vanligare i necitumumabgruppen (155 (51 %) vs 127 (41 %) patienter). Patienter i necitumumabgruppen upplevde fler klass 3–4-hudutslag (45 (15 %) vs en (<1 %)), hypomagnesemi (23 (8 %) vs sju (2 %) patienter), och grad 3 eller högre venös tromboembolism (23 (8 %) vs 11 (4 %) patienter) än de i pemetrexed- cisplatingruppen.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Inga andra avslutade eller pågående fas II- eller III- necitumumab(IMC-11F8)-studier vid NSCLC av skivepiteltyp har registrerats på www.clinicaltrials.gov. Icke publicerade studier pågår vid andra indikationer, bland annat lokalt avancerad eller metastaserad kolorektalcancer (NCT00835185), icke-skivepiteltyp NSCLC Stadium IV (INSPIRE, NCT00982111).

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Flera nya läkemedel mot NSCLC av skivepiteltyp studeras för närvarande (Tabell 3).

Monoklonala antikroppar mot NSCLC, till exempel ramucirumab, cetuximab, och denosumab, och en tyrosinkinashämmare, nintedanib, har studerats hos patienter med NSCLC [11-18] och subgruppsanalyser tyder på överlevnadsvinster i undergrupper med NSCLC av skivepiteltyp (Tabell 4).

Kostnad

Kostnaden för necitumumab är inte känd. Årskostnad för många monoklonala antikroppar inom onkologin ligger mellan 0,5-1 Mkr per patient.

Kostnadsmissiga och andra konsekvenser för vården

Införandet av necitumumab i terapiarsenalen vid NSCLC av skivepiteltyp borde inte medföra några större strukturella förändringar.

Uppföljningsmöjligheter

Cancerregistret, Nationellt kvalitetsregister för lungcancer. INCA läkemedelsregister – där detta används.

Sedvanlig läkemedelsstatistik.

Andra marknader

Läkemedlet är inte godkänt på någon annan marknad.

Troliga framtida försäljningsargument

Från företagets websida, publicerad maj 14, 2014: ”Results from the largest ever Phase III trial in first-line squamous NSCLC announced by Eli Lilly and Company (NYSE: LLY) today provide the first detailed look at a potential new treatment option for these patients”.

Författare

Alan Fotoohi

Specialistläkare i klinisk farmakologi, Med dr.

Klinisk farmakologi,

Karolinska Universitetssjukhuset,

Ledamot i expertrådet för onkologiska och hematologiska sjukdomar,

Stockholms läns läkemedelskommitté

Carl-Olav Stiller

Docent, överläkare

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Stockholm

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga

Tabell 2A. Studieupplägg av SQUIRE, NCT00981058:

Antal pat	1093
Inklusionskriterier	Histologiskt eller cytologiskt bekräftad NSCLC av skivepiteltyp, stadium IV, resolution till \leq grad 1 i alla kliniskt signifikanta toxiska effekter av tidigare kemoterapi, kirurgi, strålbehandling eller hormonbehandling (med undantag för alopeci), adekvat lever- och njur- och hematologisk funktion, ingen risk för fertilitet
Exklusionskriterier	Icke skivepiteltyp-NSCLC, tidigare cancerbehandling med monoklonala antikroppar, signalöverföringshämmare, eller några behandlingar riktade mot EGFR, VEGF, eller VEGF-receptorn; tidigare kemoterapi för avancerad NSCLC; större operation eller prövnings terapi nyligen, nyligen bröstbestrålning; hjärnmetastaser som är symptomatiska eller kräver pågående behandling med steroider eller antiepileptika; kranskärslsjukdom eller okontrollerad hjärtsvikt; nyligen hjärtinfarkt; infektion som kräver antibiotika; en historia av betydande neurologiska eller psykiatriska sjukdomar, inklusive demens, kramper, eller bipolär sjukdom, Grade \geq 2 perifer neuropati; allergi/överkänslighet mot någon av behandlingskomponenter; graviditet eller amning; historia av drogmissbruk; annan aktiv malignitet (förutom adekvat behandlade basaliom av huden eller preinvasiv cervixcancer).
Primär utfallsvariabel	Median överlevnad (<i>overall survival</i>)
Uppföljningstid	5 år
Jämförelsearmar	Gemcitabin-Cisplatin kemoterapi Plus Necitumumab Versus Gemcitabin -Cisplatin kemoterapi
Dos	Gemcitabin 1250 mg/m ² på dag 1 av varje 3-veckorscykel, för högst sex cykler Cisplatin 75 mg/m ² (IV) på dag 1 av varje 3-veckorscykel, för högst sex cykler Necitumumab 800 mg på dag 1 och 8 i varje 3-veckorscykel, administrerad som en intravenös infusion
Studietyp	Randomiserad, multicenter, öppen fas 3-studie

Tabell 2B. Resultat ifrån SQUIRE-studien som presenterades vid ASCO 2014

	Gem+Cis+necitumumab	Gem+Cis
Total överlevnad (median)	11,5 månader riskkvot 0,84 (95% KI: 0,74-0,96; P = 0,012)	9,9 månader
1-årsöverlevnad	47,7%	42,8%
2-årsöverlevnad	19,9%	16,5%
Progressionsfri överlevnad	5,7 månader riskkvot 0,85 (95 % KI: 0,74–0,98; P = 0,020)	5,5 månader

Tabell 3. Molekylärt riktade läkemedel mot NSCLC av skivepiteltyp, under utredning [19]

FGFR-hämmare	cediranib, nintedanib, pazopanib, ponatinib, AZD4547, BGJ398, FP-1039
EGFR-hämmare	afatinib, necitumumab
PIK3CA-hämmare	buparlisib, GDC-0032
CDK 4/6-hämmare	palbociclib
VEGF-R-hämmare	ramucirumab, motesanib
PARP-hämmare	veliparib
Clusterin	custirsen
PD 1-hämmare	nivolumab, pembrolizumab
<i>Vissa av dessa medel har flera andra verkningsmekanismer</i>	

Tabell 4. Monoklonala antikroppar och tyrosinkinashämmare vid NSCLC, med OS- eller PFS-vinst

	Verkningsmekanism	Studietyper	Jämförelse	Patient - population	OS, månader
Ramucirumab [20]	IgG1 mAb mot VEGRF-2	Randomiserad fas III-studie (REVEL)	docetaxel ± ramucirumab	Andra linjes behandling av NSCLC	9,5 (d+r) vs 8,2 (d), HR 0,88 (subgruppsanalys på NSCLC av skivepiteltyp - patienter)
Cetuximab [21]	EGFR hämmare	Multicenter, randomiserad, fas III-studie	cisplatin-vinorelbin ± cetuximab	första linjens behandling av NSCLC	12,0 (ci+v+ce) vs 9,6 (ci+v) HR 0,73 (95% CI 0,58–0,93; P=0,011) hos hög-EGFR patienter (både skivepitelcancer - och ickeskivepiteltyp NSCLC)
Denosumab [22]	mAb mot RANK-ligand, osteoklast aktivator		denosumab vs zoledron-syra	NSCLC med ben-metastaser	8,6 (NSCLC av skivepiteltyp i d-armen) vs 6,4 (NSCLC av skivepiteltyp i z-armen), HR 0,68, 95% CI = 0,47–0,97; p=0,035
Nintedanib [23]	mAb mot RANK-ligand, osteoklast aktivator	Dubbel-blind, randomiserad, kontrollerad fas III-studie (NSCLC) med återfall efter första linjens behandling med cytostatika	nintedanib +docetaxel vs placebo +docetaxel	NSCLC	Ingen OS-vinst. Progressionsfri överlevnad var signifikant längre i nintedanibgruppen (3,4 vs 2,7 månader, p=0,0019). Resultaten var lika för alla histologiska NSCLC-typer.
Nivolumab [24]	IgG4 PD-1 inhibitor antikropp	Randomiserad, kontrollerad, öppen fas III-studie, metastatisk NSCLC av skivepiteltyp patienter med återfall efter första linjens behandling med platinumbaserad kemoterapi	Nivolumab (n=135) mot docetaxel (n=137)	NSCLC av skivepiteltyp	3,2 månaders vinst (9,2 mån (95% CI 7,3-13,3) vs 6 mån (95% CI 5,1-7,3)). P= 0,00025, HR 0,59 (CI 0,44-0,79)

Referenser

1. Kuenen B et al. A phase I pharmacologic study of necitumumab (IMC-11F8), a fully human IgG1 monoclonal antibody directed against EGFR in patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res.* 2010 Mar 15;16(6):1915-23. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2425. Epub 2010 Mar 2.
2. Necitumumab Yields Small Benefit in Squamous Cell Lung Cancer. *News | June 06, 2014 | ASCO 2014 Lung Cancer, ASCO 2014, Lung Cancer.* By Dave Levitan. <http://www.cancernetwork.com/asco-2014-lung-cancer>
3. Cancer Incidence in Sweden 2012. Socialstyrelsen 2013 (www.socialstyrelsen.se/publikationer2013)
4. Horizon Scanning Centre, National Institute for Health Research in UK
5. Nationellt vårdprogram Lungcancer, mars 2015 http://www.cancercentrum.se/Global/RCC%20Samverkan/Dokument/Vårdprogram/NatVP_Lungcancer_2015-03-10.pdf
6. Läkemedelsverket: Läkemedelsboken 2014, lungcancer. http://www.lakemedelsboken.se/j4_onk_lungcancer_2013fm10_pdf/j4_onk_lungcancer_2013fm10.pdf
7. Vårdprogrammet för lungcancer, Regionalt Cancercentrum Uppsala Örebro
8. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00981058
9. Thatcher N, et al.: A randomized, multicenter, open-label, phase III study of gemcitabine-cisplatin (GC) chemotherapy plus necitumumab (IMC-11F8/LY3012211) versus GC alone in the first-line treatment of patients (pts) with stage IV squamous non-small cell lung cancer (sq-NSCLC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2014, 32:s5.
10. Paz-Ares L et al. Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb 17. pii: S1470-2045(15)70046-X. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70046-X. [Epub ahead of print]
11. Garon EB et al. A randomized, double-blind, phase III study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and placebo in the treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression after 1 previous platinum-based therapy (REVEL): treatment rationale and study design. *Clin Lung Cancer.* 2012 Nov;13(6):505-9
12. Yang ZY et al.: Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 17;11:CD009948. doi: 0.1002/14651858.CD009948.pub2.
13. Vincent MD. Promising targets and current clinical trials in metastatic squamous cell lung cancer. *Front Oncol.* 2014 Dec 9;4:320. doi: 10.3389/fonc.2014.00320. eCollection 2014.
14. Garon EB, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* (2014) 384(9944):665–73. doi:10.1016/S0140-6736(14) 60845-X

15. Pirker R. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):33-42. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70318-7. Epub 2011 Nov 4.
16. Scagliotti GV Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol.* 2012 Dec;7(12):1823-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e31826aec2b.
17. Reck M 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, randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):143-55
18. Yang ZY et al.: Chemotherapy with cetuximab versus chemotherapy alone for chemotherapy-naïve advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 17;11:CD009948. doi: 0.1002/14651858.CD009948.pub2.
19. Vincent MD. Promising targets and current clinical trials in metastatic squamous cell lung cancer. *Front Oncol.* 2014 Dec 9;4:320. doi: 10.3389/fonc.2014.00320. eCollection 2014.
20. Garon EB, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* (2014) 384(9944):665–73. doi:10.1016/S0140-6736(14) 60845-X
21. Pirker R. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):33-42. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70318-7. Epub 2011 Nov 4.
22. Scagliotti GV Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol.* 2012 Dec;7(12):1823-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e31826aec2b.
23. Reck M 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, randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):143-55