

VACCINS BIJ COVID-19: VECTORVACCINS

14 april 2021

Leo M.L. Stolk

Vectorvaccins zijn gemaakt met een relatief nieuwe technologie die onder andere berust op genetische technieken. Na vaststelling van de genoomsequentie van een nieuw virus blijkt met deze methode snel een effectief vaccin te kunnen worden geproduceerd. Vanwege de heersende pandemie hebben inmiddels twee vectorvaccins een voorwaardelijke handelsvergunning van het EMA gekregen, het COVID-19-vaccin van AstraZeneca (nieuwe merknaam Vaxzevria®), en het COVID-19-vaccin van Janssen. Er zijn meerdere andere vectorvaccins, zoals het Russische en het Chinese vaccin. Deze vaccins zijn echter nog niet door het EMA geregistreerd.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **De relatief korte tijd die nodig is voor het ontwikkelen en produceren van een vectorvaccin, bijvoorbeeld als een mutatie is opgetreden, is een voordeel bij een uitbraak en pandemie.**
- **Uit klinisch onderzoek blijkt dat vectorvaccins effectief zijn in het verlagen van het aantal covidinfecties. De bijwerkingen lijken mild.**
- **Voordelen van vectorvaccins zijn gebruiksgemak, de bewaartemperatuur (koelkast) en de eenmalige toediening van sommige vectorvaccins.**
- **Veel vragen zijn nog (gedeeltelijk) onbeantwoord, zoals de vergelijkbaarheid van de effectiviteit van de verschillende vaccins, de effectiviteit bij ouderen, de bijwerkingen op lange termijn, besmettelijkheid na toediening, duur van de bescherming, effectiviteit na eenmalige toediening, uitwisselbaarheid van de vaccins, de toepasbaarheid bij specifieke doelgroepen en bij mutaties van het virus.**

Twee vectorvaccins geregistreerd in Europa

Vanwege de covidpandemie was het noodzakelijk snel nieuwe vaccins te ontwikkelen en inmiddels zijn er door het Europees Medicijn Agentschap (EMA) al een aantal vaccins geregistreerd. De eerste vaccins die werden goedgekeurd waren de mRNA-vaccins. Deze zijn in een eerder artikel in het Ge-Bu besproken.¹ Inmiddels hebben ook twee vectorvaccins een voorwaardelijke handelsvergunning gekregen: het COVID-19-vaccin van AstraZeneca (Vaxzevria®, ChAdOx1-S-vaccin) en het COVID-19-vaccin van Janssen (Ad26.COVID-2-S-vaccin). Een aantal andere vectorvaccins zijn nog niet geregistreerd in Europa. Dat zijn het Sputnik-vaccin (Gam-COVID-vaccin) en het CanSino-vaccin (AD5-nCOV).²

Voor de ontwikkeling van vectorvaccins worden, net als bij mRNA-vaccins, genetische technieken ingezet die gebruik maken van de informatie van het genoom van het virus. In deze vaccins wordt een aangepaste versie van een ongevaarlijk virus (vector) gebruikt om informatie over te brengen. De techniek voor ontwikkeling van vectorvaccins is sneller dan die voor klassieke vaccins, maar minder snel dan die voor de ontwikkeling van mRNA-vaccins omdat er immers nog een kweekstap voor de vectors noodzakelijk is.³ In dit artikel worden alleen de fase 3-onderzoeken die een peerreview hebben ondergaan uitgebreid besproken. De overige onderzoeken naar vectorvaccins worden slechts kort besproken.

I · N · H · O · U · D

Vaccins bij COVID-19: vectorvaccins 29

Erlotinib 35
Stand van zaken na 12 jaar ervaring

Dit artikel speelt zo veel mogelijk in op de actualiteit rondom de vectorvaccins bij COVID-19 en is tot vlak voor verschijnen bijgewerkt. Onderzoeken en berichten die na 7 april 2021 zijn gepubliceerd konden echter niet meer worden meegenomen.

Hoe werken vectorvaccins?

In de gemodificeerde versie van een ongevaarlijk virus, de vector, is informatie (DNA) voor de productie van antigeen-eiwit van het te bestrijden virus ingebracht. De vector gaat lichaamscellen binnen en zet de ribosomen in de cel aan tot het maken van een stukje antigeen-eiwit. Het immuunsysteem komt vervolgens in actie tegen het antigeen-eiwit.

Adenovirus als vector

Als vector wordt veelal gebruikgemaakt van het adenovirus. Een voordeel van het adenovirus is dat het bij mensen doorgaans slechts milde ziekteverschijnselen veroorzaakt, waaronder luchtweginfecties. Daarnaast is het genoom van het adenovirus compact en er is gemakkelijk vreemd DNA in te brengen. Bovendien kan de mogelijkheid tot deling eenvoudig worden weggenomen, zodat het zich na vaccinatie niet vermenigvuldigt en zo een infectie veroorzaakt. Het adenovirus kan in culturen van zoogdiercellen worden geproduceerd en de opbrengst is hoog, tegen lage kosten.³

Welk adenovirus?

Omdat menselijke adenovirussen veel voorkomen, kan het zijn dat er bij de potentiële vaccinontvangers al immuniteit tegen het adenovirus bestaat. Daarom wordt meestal een type adenovirus toegepast dat minder vaak bij de mens voorkomt, of dat alleen bij een ander species voorkomt. Het COVID-19-vaccin van AstraZeneca gebruikt bijvoorbeeld een adenovirus dat bij chimpansees voorkomt (ChAdOx1). Het vaccin van Janssen gebruikt een humaan adenovirus dat minder vaak voorkomt en dat ook wordt gebruikt in het bestaande geregistreerde vectorvaccin (Ad26) tegen Ebola. Het Sputnik-vaccin gebruikt een combinatie van een weinig bij de mens voorkomend adenovirus (het eerste vaccin, Ad26) en een vaker bij de mens voorkomend adenovirus (het tweede boostervaccin, Ad5). Het CanSino-vaccin gebruikt een type adenovirus dat veel bij de mens voorkomt (Ad5).

Vaccineffectiviteit en bijwerkingen

Effectiviteit COVID-19-vaccin AstraZeneca

De resultaten laten een goede effectiviteit zien na twee standaarddoses van het vaccin.^{4,5} Uit een exploratieve analyse bleek dat een langere interval van meer dan 12 weken tussen twee standaarddoses een hoge effectiviteit geeft en dat een enkele dosis effectief is in de eerste 90 dagen na vaccinatie.⁵ In een subgroepanalyse werd een hogere effectiviteit gevonden bij deelnemers met een lage dosis gevolgd door een standaarddosis in plaats van twee standaarddoses. Deze bevindingen lijken er op te wijzen dat niet alleen de hoogte maar ook het dosisinterval van invloed kan zijn op de effectiviteit.^{6,7} De effectiviteit van het vaccin tegen de zogenaamde Zuid-Afrikaanse variant (B.1.351 variant) is zeer beperkt.⁸

Effectiviteit na twee standaarddoses

Het COVID-19-vaccin van AstraZeneca is onderzocht in vier gerandomiseerde onderzoeken, waarvan onlangs

kort na elkaar een interim-analyse en een eindanalyse zijn gepubliceerd.^{4,5} De bepaling van de effectiviteit is gebaseerd op de analyse van gepoolde gegevens van vier gerandomiseerde klinische onderzoeken bij volwassenen vanaf 18 jaar oud. Een fase 1/2-studie en een fase 2/3-studie (COV001 en COV002) vonden beide plaats in het Verenigd Koninkrijk. Een fase 3-studie (COV003) vond plaats in Brazilië en een fase 1/2 studie (COV005) in Zuid-Afrika. De eerste drie onderzoeken werden enkelblind uitgevoerd, de Zuid-Afrikaanse studie was dubbelblind. De deelnemers in de vaccingroep kregen via een intramusculaire injectie tweemaal het covidvaccin toegediend. De deelnemers aan de controlegroep kregen tweemaal of een meningococcenvaccin of een fysiologisch zoutoplossing intramusculair toegediend. Het primaire eindpunt was effectiviteit tegen infectie met SARS-CoV-2 vanaf 14 dagen na de tweede dosis. Besmetting werd vastgesteld aan de hand van covidsymptomen en werd bevestigd met een nucleïnezuur-amplificatietest in het laboratorium. Er waren 84 (1,0%) gevallen van infectie met SARS-CoV-2 in de vaccingroep (n = 8.597) en 248 (2,9%) gevallen in de placebogroep (n = 8.581). De effectiviteit van het vaccin was 66,7% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 57,4 tot 74,0%).^{4,5}

Effectiviteit na een lage en een standaarddosis

Een subgroep van de deelnemers in het Verenigd Koninkrijk kreeg door een technisch probleem als eerste slechts een halve dosis. In deze subgroep met een halve en vervolgens een normale dosis werd een hogere effectiviteit gevonden in vergelijking met de deelnemers die twee normale doses ontvingen, namelijk 90,0% (95%BI 67,4 tot 97,0%). Drie van de 1.367 deelnemers van de vaccingroep in vergelijking met 30 van de 1.374 deelnemers van de placebogroep.⁴

Exploratieve analyses COVID-19-vaccin AstraZeneca

Mede op verzoek van de registratieautoriteiten zijn met de uitkomsten van de bestaande onderzoeken subanalyses gedaan naar de effectiviteit van toediening van één standaarddosis van het vaccin en naar de invloed van de lengte van interval tussen twee standaarddoses. De studies waren niet opgezet voor deze onderzoeken en de analyses zijn dus exploratief.

De effectiviteit na één enkele standaarddosis was 22 tot 90 dagen na toedienen 76,0% (95%BI 59,5 tot 85,9%).⁵ Bij de deelnemers die twee standaarddoses kregen was de effectiviteit bij de 2.649 deelnemers met meer dan 12 weken tussen de doses groter dan bij de 7.746 deelnemers met een interval van 6 weken of korter. In de groep met het verlengde interval werd een effectiviteit gevonden van 81,3% (60,3 tot 91,2) ten opzichte van 55,1% in de groep met het gebruikelijke interval (33,0 tot 69,9%).⁵

Werkzaamheid tegen de B.1.351 Variant (Zuid-Afrika)

De werkzaamheid van het vaccin tegen de B.1.351 (501Y.V2) variant van het virus is eveneens onderzocht.

Deze variant wordt ook wel de Zuid-Afrikaanse variant genoemd omdat deze voor het eerst is geïdentificeerd in Zuid-Afrika. 23 van de 717 deelnemers in de placebogroep en 19 van 750 deelnemers in de vaccingroep kregen COVID-19. De effectiviteit was 21,9% (95%BI -49,9 tot 59,8). Van de 42 deelnemers met COVID-19 werden 39 gevallen veroorzaakt door de B.1.351 variant. De vaccineffectiviteit tegen de variant was dus 10,4% (-76,8 tot 54,8).⁸

Bijwerkingen COVID-19-vaccin AstraZeneca

De veiligheid van het COVID-19-vaccin van AstraZeneca is gebaseerd op een interim-analyse van gepoolde gegevens van vier klinische onderzoeken, die zijn uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, Brazilië en Zuid-Afrika.^{9,4,5} Op het moment van analyse waren 23.745 deelnemers van 18 jaar en ouder gerandomiseerd en zij kregen of het vaccin of placebo. Van deze deelnemers kregen 12.021 tenminste één dosis van het vaccin en 8.266 deelnemers kregen twee doses. De mediane follow-up was 62 dagen na de tweede dosis. De meest frequent voorkomende bijwerkingen waren pijn op de injectieplaats (63,7%), hoofdpijn (52,6%), vermoeidheid (53,1%), spierpijn (44%), malaise (44,2%), verhoging (33,6%) en koorts (> 38°C) (7,9%), koude rillingen (31,9%), artralgie (26,4%) en misselijkheid (21,9%). Het overgrote gedeelte van de bijwerkingen was mild tot matig ernstig en verdween gewoonlijk binnen enkele dagen na vaccinatie.

Trombose en trombocytopenie

Per 25 maart 2021 is er een aanvullende waarschuwing opgenomen in de productinformatie van het AstraZeneca-vaccin: "Mensen die gevaccineerd zijn met het coronavaccin van AstraZeneca (COVID-19 Vaccin AstraZeneca) hebben mogelijk een zeer klein risico op stolselvorming (trombose) in combinatie met een verlaagd aantal bloedplaatjes (trombocytopenie)."¹⁰

Beperkingen van het onderzoek naar bijwerkingen

Door het relatief beperkte aantal deelnemers in de studies, en de beperkte tijdspanne, is er noodzakelijkerwijs een praktische grens aan het signaleren van niet veel voorkomende bijwerkingen en bijwerkingen die pas op langere termijn optreden. De ervaring met eerdere vaccins, hoewel geen vectorvaccins, leert dat er weinig aanwijzingen zijn dat bijwerkingen op lange termijn op zullen treden.¹¹ Het AstraZeneca-vaccin is door de autoriteiten onderworpen aan zogenaamde 'aanvullende monitoring'. Het idee is dat daardoor snel nieuwe veiligheidsinformatie kan worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt daarom uitdrukkelijk verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, via www.lareb.nl.

Effectiviteit COVID-19-vaccin Janssen

Het onderzoek naar het COVID-19-vaccin van Janssen is nog niet gepubliceerd in een peerreviewed tijdschrift.

Voorlopige publicaties laten zien dat de effectiviteit van het vaccin, bepaald in een dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek, 66,9% is (95%BI 59,0 tot 73,4%). Het gecombineerde eindpunt van dit onderzoek was een in het laboratorium bevestigde SARS-CoV-2-infectie, 28 dagen na vaccinatie of een bevestigde infectie met symptomen van matige of ernstige COVID-19.^{12,13}

Bijwerkingen COVID-19-vaccin Janssen

De veiligheid van het COVID-19-vaccin van Janssen is geëvalueerd in een nog lopende fase 3-studie (COV3001). In totaal werden 21.895 volwassenen van 18 jaar en ouder gevaccineerd. De mediane leeftijd was 52 jaar (range 18 tot 100 jaar). De veiligheidsanalyse is uitgevoerd in een mediane periode van twee maanden na de vaccinatie.¹² De meest frequent voorkomende bijwerkingen waren pijn op de injectieplaats (48,6%), hoofdpijn (38,9%), vermoeidheid (38,2%), spierpijn (33,2%), koorts (> 38°C) (9%) en misselijkheid (14,2%). Het overgrote deel van de bijwerkingen trad op 1 tot 2 dagen na vaccinatie, was mild tot matig ernstig en van korte duur (1 tot 2 dagen). Het vaccin is door de autoriteiten onderworpen aan zogenaamde 'aanvullende monitoring'. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt daarom uitdrukkelijk verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, via www.lareb.nl.

Effectiviteit COVID-19-vaccin Sputnik-V

Onlangs zijn de resultaten van een groot gerandomiseerd dubbelblind fase 3-onderzoek naar het Sputnik-V-vaccin gepubliceerd.¹⁴ Het onderzoek omvatte ongeveer 21.000 deelnemers verdeeld over een vaccingroep en een placebogroep (3:1). Deelnemers in de vaccingroep kregen een eerste dosis met Ad26 en, na een interval van 21 dagen, een tweede dosis met Ad5. Ongeveer 11% van de deelnemers was ouder dan 60 jaar. De primaire uitkomst was met PCR-laboratoriumonderzoek bevestigde infectie met SARS-CoV-2, 21 dagen na de eerste injectie. De mediane observatietijd was 28 dagen vanaf de eerste injectie. In de vaccingroep werden 16 besmettingen bij de 14.964 deelnemers gezien en in de placebogroep bij 62 van de 4.902 deelnemers. De effectiviteit van het vaccin was 91,6% (95%BI 85,6 tot 95,2%). In de leeftijdscategorie ouder dan 60 jaar (10,8% van de deelnemers) was de effectiviteit 91,8% (67,1 tot 98,3). De meest voorkomende bijwerkingen waren griepachtige verschijnselen, reacties op de injectieplaats, hoofdpijn en vermoeidheid.¹⁴

COVID-19-vaccin CanSino

Het CanSino-vaccin is ontwikkeld door het Chinese bedrijf CanSino Biologics in samenwerking met wetenschappers van het Chinese leger. Het CanSino-vaccin is geregistreerd in China en Mexico. Het vaccin bestaat uit één intramusculaire dosis. Het vaccin kan in de koelkast worden bewaard. In een (nog niet gepubliceerd) fase 3-onderzoek is een effectiviteit gevonden van 65,3%.^{15,16}

Vaccineffectiviteit is niet te vergelijken

Een belangrijke parameter van de covidvaccins is de in fase 3-onderzoek vastgestelde effectiviteit. Het ligt dan ook voor de hand de effectiviteit van de verschillende vaccins te vergelijken. Hoewel er voorstellen zijn gedaan voor gestandaardiseerde eindpunten om de effectiviteit in klinische onderzoeken te kunnen evalueren, worden deze nog niet algemeen toegepast.¹⁷ Directe vergelijking van effectiviteit is om meerdere redenen moeilijk. Het probleem zit bijvoorbeeld in verschillen in de opzet van de onderzoeken en de wijze waarop de effectiviteit is bepaald en berekend. Ook de onderzoekspopulatie, het besmettingsniveau, de vatbaarheid en het virus (mutaties) zelf verschillen. De effectiviteit van het vaccin kan daarom bij gebruik in de praktijk anders zijn dan uit onderzoek blijkt. De effectiviteitscijfers uit onderzoek zijn slechts een momentopname en een indicatie van de werkzaamheid.

Openstaande vragen

Veel zaken zijn nog niet of niet volledig onderzocht voor alle vectorvaccins. Er zijn daarom nog openstaande vragen, zoals:

- de werkzaamheid bij ouderen ouder dan 55 jaar, deze is slechts beperkt onderzocht
- de verschillen in effectiviteit van de verschillende vaccins onderling
- de mate waarin de transmissie vermindert
- de duur van de bescherming na vaccinatie
- de risico's en effectiviteit bij specifieke doelgroepen die niet in de onderzoeken zijn geïncludeerd zoals zwangeren, jongeren tot 18 jaar, of immuungecompromitteerden
- de onderlinge verwisselbaarheid met andere covidvaccins bij voltooiing van de vaccinatiekuur en met name bij vaccins die op een ander principe berusten, zoals de mRNA-vaccins
- de effectiviteit van het vaccin na eenmalige toediening i.p.v. de volledige toediening van twee keer bij vectorvaccins die tweemaal worden toegediend
- de mate waarin een tweede dosis kan worden uitgesteld
- de effectiviteit tegen mutaties van het virus.

Door de fabrikanten wordt verder onderzoek verricht en bovendien komen steeds meer resultaten beschikbaar van observationeel onderzoek uit de praktijk. Aanwijzingen hoe om te gaan met openstaande vragen zijn te vinden op de website van het EMA.¹⁸

Kenmerken van de vaccins

COVID-19-vaccin AstraZeneca

Het COVID-19-vaccin van AstraZeneca is 29 januari 2021 geregistreerd door het EMA 'voor actieve immunisatie van personen van 18 jaar en ouder voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2'. De nieuwe merknaam is Vaxzevria suspensie voor injectie COVID-19-vaccin. Een flacon van 4 of 5 ml bevat 8 of 10 doses van 0,5 ml. Een dosis bevat chimpansee adenovirus dat codeert voor

het spike glycoproteïne (ChAdOx1-S)* van SARS-CoV-2 en heeft tenminste $2,5 \times 10^8$ besmettelijke eenheden (Inf.U). Na toediening wordt het S-glycoproteïne van SARS-CoV-2 gevormd. Dit eiwit stimuleert de vorming van neutraliserende antilichamen en de cellulaire immuunrespons, en dit draagt bij aan de bescherming tegen COVID-19.

Na aanprikken is het vaccin chemisch en fysisch stabiel gedurende 48 uur in de koelkast of 6 uur bij ten hoogste 30 °C. Het ongeopende vaccin is 6 maanden houdbaar bij 2 °C tot 8 °C. Het vaccin wordt intramusculair toegediend als een kuur van 2 doses (van elk 0,5 ml). Geadviseerd wordt de tweede dosis tussen 4 en 12 weken (28 tot 84 dagen) na de eerste dosis toe te dienen.⁹

COVID-19-vaccin Janssen

Het Janssen-vaccin is per 12 maart 2021 geregistreerd door het EMA 'voor actieve immunisatie van personen van 18 jaar en ouder voor de preventie van COVID-19 veroorzaakt door SARS-CoV-2'. Het vaccin is een steriele suspensie voor injectie. Een flacon bevat 5 doses van 0,5 ml. Een dosis bevat adenovirus type 26 dat codeert voor het spike glycoproteïne van SARS-CoV-2 (Ad26.COV2-S), niet minder dan 8,92 log₁₀ infectious units (Inf.U).

Na toediening wordt het S-glycoproteïne van SARS-CoV-2 gevormd. Dit eiwit stimuleert de vorming van neutraliserende antilichamen en de cellulaire immuunrespons, en dit draagt bij aan de bescherming tegen COVID-19. Het vaccin is 2 jaar houdbaar bij -25 tot -15 °C. Buiten de vriezer kan het vaccin ongeopend 3 maanden worden bewaard bij 2 tot 8 °C. Na aanprikken is het vaccin houdbaar gedurende 6 uur in de koelkast bij 2 tot 8 °C of 3 uur bij ten hoogste 25 °C. Het vaccin wordt intramusculair toegediend als eenmalige dosis (van 0,5 ml).¹²

Kenmerken COVID-19-vaccin Sputnik-V

Het Sputnik-V-vaccin is in augustus 2020 geregistreerd in Rusland. In februari 2021 is het vaccin met noodprocedures geregistreerd in 21 landen. Het vaccin ondergaat momenteel een rolling review door het EMA. Het vaccin bestaat uit twee doses. De eerste dosis heeft een zeldzaam humaan adenovirus als vector (AD26) en de tweede dosis een veel voorkomend humaan adenovirus als vector (AD5). Het vaccin wordt intramusculair toegediend en er wordt een tijdsinterval van 3 weken geadviseerd. Het vaccin wordt bij -18 °C bewaard.^{19,20}

Achtergrondinformatie

Maat effectiviteit van vaccins

De effectiviteit van een vaccin kan worden berekend op grond van de verminderde kans die gevaccineerden hebben op het krijgen van een infectie:

$$\frac{\text{absoluut risico ongevaccineerden} - \text{absoluut risico gevaccineerden}}{\text{absoluut risico ongevaccineerden}} \times 100\%$$

Hulpstoffen

Tabel 1. Hulpstoffen in het COVID-19-vaccin AstraZeneca en COVID-19-vaccin Janssen

Naam vaccin	Naam hulpstof	Bijzonderheden
COVID-19-vaccin AstraZeneca (Vaxzevria®)	polysorbaat 80 (E 433)	niet-ionogene emulgator
	ethanol	oplosmiddel
	sucrose	suiker om isotoon te maken
	L-histidine, L-histidine hydrochloride, magnesiumchloride, natriumchloride, natriumedetaat	zouten, (als pH-buffer en om de injectie isotoon te maken)
	water voor injectie	
COVID-19-vaccin Janssen	2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine	verhoogt de oplosbaarheid
	ethanol	oplosmiddel
	polysorbaat 80 (E 433)	emulgator
	citraanzuur, zoutzuur, natriumchloride, natriumhydroxide, natriumcitraat	zouten, (als pH-buffer en om de injectie isotoon te maken)
	water voor injecties	

Onderzoeksdetails

COVID-19-vaccin AstraZeneca^{4,5}

Soort onderzoek: analyse van gepoolde gegevens van vier gerandomiseerde klinische onderzoeken. Een fase 1/2 studie (COV001) 2/3-studie (COV002) beide in het Verenigd Koninkrijk, een fase 3-studie (COV003) in Brazilië en een fase 1/2 studie (COV005) in Zuid-Afrika. De eerste drie onderzoeken werden enkelblind uitgevoerd, de Zuid-Afrikaanse studie was dubbelblind

Financiering: door diverse bronnen en AstraZeneca

Insluitingscriteria: leeftijd 18 jaar en ouder

Analyse van resultaten: in de intention-to-treatgroep voor effectiviteit, veiligheid in alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis hadden ontvangen

Primaire uitkomstmaat: de effectiviteit van het COVID-19-vaccin ten aanzien van het voorkomen van een vastgestelde SARS-CoV-2-infectie ten minste 15 dagen na de tweede dosis. De mediane follow-up was 2 maanden. Deelnemers werden positief voor COVID-19 beschouwd met tenminste één symptoom en een positieve PCR-test

Onderzoeksduur: de duur van de studie is 2 jaar

Randomisatie: blokrandomisatie gestratificeerd voor studie site en groep

Aantal deelnemers: in de gepoolde analyse waren 8.597 evalueerbare deelnemers in de vaccingroep en 8.581 in de placebogroep

Patiëntkenmerken: de deelnemersaantallen waren 741 (COV001), 8.207 (COV002), 6.753 (COV003), 1.477 (COV005). Percentage deelnemers in de leeftijdsgroep 56-69 jaar was 10,6% en in de leeftijdsgroep > 70 jaar 5,6%

Trialregistratienummers: NCT04324606, NCT04400838, NCT04444674, ISRCTN89951424

Sputnik-V-vaccin¹⁴

Soort onderzoek: gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek in 25 klinieken in Moskou, Rusland

Financiering: Moscow City Health Department, Russian Direct Investment Fund, SberBank en RUSAL

Insluitingscriteria: leeftijd 18 jaar en ouder

Analyse van resultaten: per-protocolanalyse voor effectiviteit, analyse van de deelnemers die ten minste 1 dosis hadden ontvangen voor bepaling van de veiligheid

Primaire uitkomstmaat: de effectiviteit van het covidvaccin ten aanzien van het voorkomen van een vastgestelde SARS-CoV-2-infectie 25 dagen na de eerste dosis. Deelnemers werden positief voor COVID-19 beschouwd met een positieve PCR-test

Onderzoeksduur: de duur van de studie is 2 jaar. De mediane follow-up was 48 dagen (IQR 39-58) na de eerste dosis

Randomisatie: interactive web response system

Aantal deelnemers: in de analyse waren 14.964 evalueerbare deelnemers in de vaccingroep en 4.902 in de placebogroep

Patiëntkenmerken: gemiddelde leeftijd 45,3 jaar, 38,7% vrouw. 23,5% deelnemers in de leeftijdsgroep 51-60 jaar, 10,8% in de leeftijdsgroep > 60 jaar

Trialregistratienummers: NCT04530396

Literatuurreferenties

1. Stolk LM mRNA-vaccins bij COVID-19. *Gebu.* 2021;55(2):13-16
2. European Medicines Agency. Via: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-vaccines-covid-19-medicines-under-evaluation# covid-19-vaccines-section>. Geraadpleegd op 15-02-2021

3. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol.* 2018 Sep 19;9:1963. doi: 10.3389/fimmu.2018.01963.
4. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021 Jan 9;397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1. Epub 2020 Dec 8. Erratum in: *Lancet.* 2021 Jan 9;397(10269):98.
5. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Oxford COVID Vaccine Trial Group. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet.* 2021 Mar 6;397(10277):881-891. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00432-3. Erratum in: *Lancet.* 2021 Mar 6;397(10277):880.
6. Wise J. Covid-19: New data on Oxford AstraZeneca vaccine backs 12 week dosing interval. *BMJ.* 2021 Feb 3;372:n326. doi: 10.1136/bmj.n326.
7. Hung IFN, Poland GA. Single-dose Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine followed by a 12-week booster. *Lancet.* 2021 Mar 6;397(10277):854-855. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00528-6.
8. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. NGS-SA Group Wits-VIDA COVID Group. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med.* 2021 Mar 16;NEJMoa2102214. doi: 10.1056/NEJMoa2102214.
9. European Medicines Agency. Productinformatie COVID-19-vaccin AstraZeneca. Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf. Geraadpleegd op 09-02-2021
10. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Aanvullende waarschuwing in productinformatie COVID-19 Vaccin AstraZeneca. Nieuwsbericht 25-03-2021. Via: <https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2021/03/25/aanvullende-waarschuwing-in-productinformatie-covid-19-vaccin-astrazeneca>. Geraadpleegd op 07-04-2021
11. Stolk LM. Bijwerkingen van vaccins signaleren. *Gebu.* 2021;55(1):5-7
12. European Medicines Agency. Productinformatie COVID-19-vaccin Janssen. Via: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_nl.pdf. Geraadpleegd op 20-03-2021
13. A Study of Ad26.COV2.S for the Prevention of SARS-CoV-2-Mediated COVID-19 in Adult Participants (ENSEMBLE). Via: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04505722>. Geraadpleegd op 20-02-2021
14. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021 Feb 20;397(10275):671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8. Erratum in: *Lancet.* 2021 Feb 20;397(10275):670.
15. Coronavirus Vaccine Tracker. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>. Geraadpleegd op 03-03-2021
16. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020 Aug 15;396(10249):479-488. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31605-6.
17. Mehrotra DV, Janes HE, Fleming TR, Annunziato PW, Neuzil KM, Carpp LN, et al. Clinical Endpoints for Evaluating Efficacy in COVID-19 Vaccine Trials. *Ann Intern Med.* 2021 Feb;174(2):221-228. doi: 10.7326/M20-6169.
18. European Medicines Agency. COVID-19 vaccines: key facts. Via: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines-key-facts>. Geraadpleegd op 13-02-2021
19. European Medicines Agency. Rolling review Sputnik-v-covid-19-vaccine. Sputnik. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-sputnik-v-covid-19-vaccine>. Geraadpleegd op 20-03-2021
20. Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet.* 2021 Feb 20;397(10275):642-643. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00191-4.

ERLOTINIB

Stand van zaken na 12 jaar ervaring

20 april 2021

Juul M. Cox, Lisanne L. Krens

Erlotinib (Tarceva®) was de eerste geregistreerde EGFR-tyrosinaseremmer bij niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Het maakte extramuraal behandeling van patiënten mogelijk met een gunstiger bijwerkingenprofiel ten opzichte van de bestaande chemotherapie. De registratie van erlotinib is inmiddels gespecificeerd naar NSCLC-patiënten met een mutatie in het gen voor epidermale groeifactorreceptor (EGFR).

Nieuwe ontwikkelingen bij NSCLC zijn de tweede en derde generatie EGFR-tyrosinaseremmers. Daarvan lijkt met name osimertinib een betere prognose te bieden op de progressievrije overleving. Duale blokkade van EGFR en vasculaire EGFR met een combinatie van ramucirumab met erlotinib lijkt de progressievrije overleving verder te verlengen dan bij erlotinib in monotherapie. Een tweede uitbreiding van de indicatie van erlotinib is behandeling van pancreascarcinoom, maar erlotinib toegevoegd aan gemcitabine voegt gemiddeld slechts een maand toe aan de totale overleving en geeft meer bijwerkingen.

Ge-Bu Plaatsbepaling

- **Erlotinib verlengt in vergelijking met chemotherapie de progressievrije overleving van patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom met een EGFR-activerende mutatie (10% van de Nederlanders), maar niet de totale overleving.**
- **Bij niet-kleincellig-longcarcinoompatiënten in stadium IIIb of IV met een EGFR-activerende mutatie heeft osimertinib of mogelijk ramucirumab in combinatie met erlotinib de voorkeur boven monotherapie met erlotinib.**
- **Bij pancreaskanker heeft erlotinib toegevoegd aan gemcitabine geen toegevoegde waarde en heeft daarmee geen plaats in de behandeling.**
- **Bijwerking van erlotinib zijn over het algemeen niet ernstig, het meest voorkomend is huiduitslag. Dit kan tevens een voorspeller zijn van een respons.**

Ervaring met erlotinib

Op 19 september 2005 werd in Nederland een handelsvergunning verstrekt voor erlotinib (Tarceva®), een eerste humane epidermale-groeifactor-receptor-tyrosinaseremmer (EGFR-tyrosinaseremmer) voor de behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC/non-small lung cell carcinoma).¹ In 2008 werd erlotinib op de Nederlandse markt gebracht en werd het als nieuw geneesmiddel besproken in het Ge-Bu.² Erlotinib had het grote voordeel dat de patiënt met NSCLC extramuraal kon worden behandeld, wat bij de toen gangbare chemotherapie niet het geval was. Daarnaast was het bijwerkingenprofiel van erlotinib gunstiger dan van chemotherapie. Erlotinib werd indertijd op de markt toe-

gelaten op grond van één gerandomiseerd onderzoek. In november 2018 is het patent van erlotinib (Tarceva®) verlopen en zijn er meerdere generieke varianten verschenen. De hoogste tijd dus om, na meer dan tien jaar ervaring met erlotinib, nieuw gepubliceerd onderzoek te bespreken en de balans op te maken.

Geregistreerde indicaties

Erlotinib werd initieel geregistreerd voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC (stadium IIIb/IV, tumor in de long met uitzaaiingen aan de andere kant van de borstkas of in andere organen) na falen van tenminste één voorafgaand chemotherapieregime. Er werd op dat moment nog geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met een bekende EGFR-activerende mutatie of niet. Sinds 2008 is de geregistreerde indicatie nader gespecificeerd en uitgebreid naar patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC):

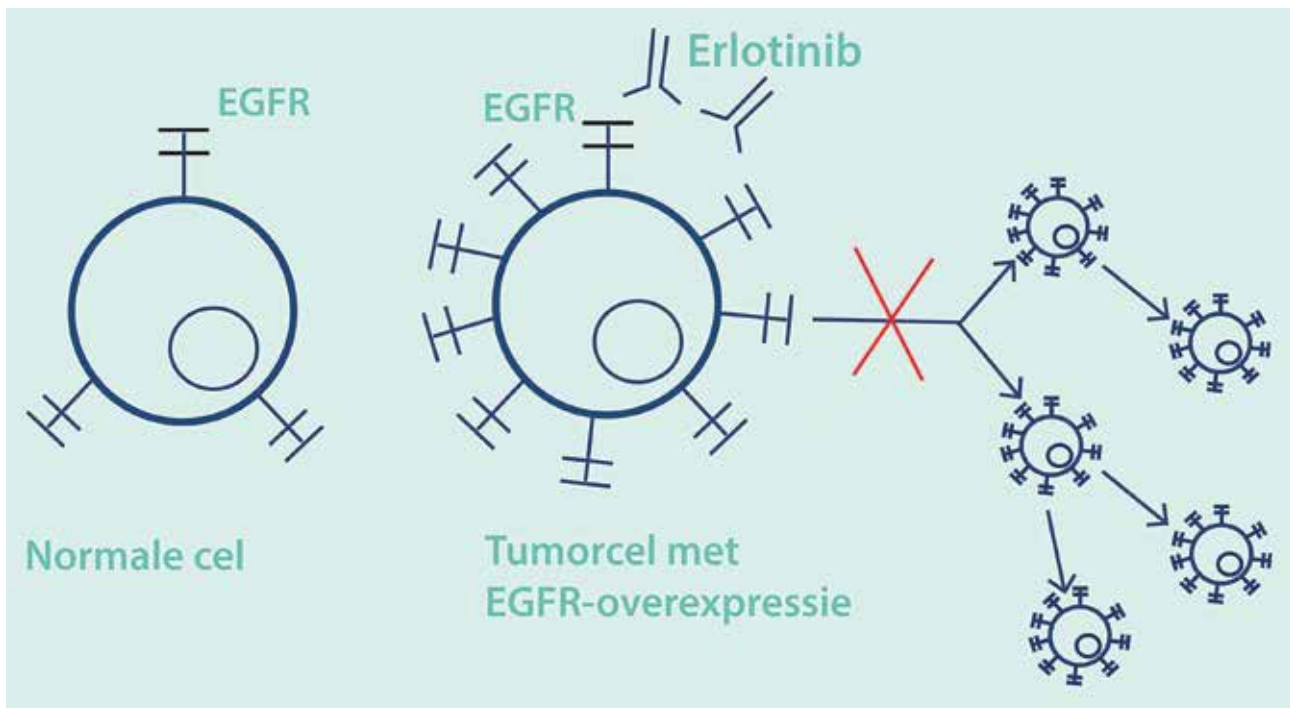
- met een EGFR-activerende mutatie die nog niet eerder behandeld is bij wie de ziekte stabiel is na initiële chemotherapie
- bij wie eerdere chemotherapie niet heeft gewerkt
- zonder EGFR-activerende mutatie bij wie alle overige behandelopties niet geschikt zijn.

Ook is een tweede geregistreerde indicatie toegevoegd, namelijk gemetastaseerd pancreascarcinoom, in combinatie met gemcitabine.¹

Werkingsmechanisme

Erlotinib is een humane EGFR-type I-tyrosinaseremmer. Erlotinib is een klein molecuul dat de intracellulaire fosforylering van de EGFR remt en daarmee de tyrosinaseactiviteit en verdere doorgifte van groeisignalen blokkeert. Het is een specifieke, sterke en reversibele remmer van de intracellulaire fosforylering via de ATP-bindingplaats. EGFR komt voor op het celoppervlak van zowel normale als van tumorcellen, en geeft signalen door die de celkern aanzetten tot delen. Op tumorcellen met een EGFR-activerende mutatie is EGFR in grotere hoeveelheden aanwezig (EGFR-overexpressie), met als gevolg een oncontroleerbare en moeilijk te stoppen celdeling.³

EGFR-overexpressie komt in Nederland voor in ongeveer 10% van alle NSCLC-tumoren. Deze overexpressie leidt tot een toename van celproliferatie, remming van apoptose, stimulatie van invasief gedrag en van metastasering, en toename van angiogenese. Blokkade van de EGFR is dus een zinvolle benadering. Gebruik van erlotinib is vooral zinvol bij vrouwen met vergevorderd NSCLC, bij patiënten met een bronchioalveolair- of adenocarcinoom, bij patiënten die nooit hebben gerookt en bij patiënten van Oost-Aziatische afkomst, omdat deze patiënten meer EGFR-overexpressie vertonen.⁴ Biologische eigenschappen van de tumor die de kans op een respons vergroten



zijn niet alleen een voldoende expressie van EGFR maar ook de aanwezigheid van activerende mutaties in het EGFR-gen (gen-symbool ErbB-1). Helaas komt resistentie tegen erlotinib na enkele maanden gebruik veel voor.¹

Effectiviteit bij NSCLC

Registratieonderzoek in 2005 had aangetoond dat de totale overleving ten opzichte van placebo werd verlengd door erlotinib.⁵ Latere studies waarin erlotinib werd vergeleken met de gangbare therapie lieten zien dat de progressievrije overleving werd verlengd (11,4 vs. 21,5 maanden in vergelijking met gemcitabine/cisplatine), maar dat er géén effect was op de totale overleving.^{6,7,8} Uit later registratieonderzoek blijkt dat erlotinib doelmatiger kan worden ingezet door screening op EGFR-activerende mutaties. Erlotinib blijkt namelijk effectiever bij patiënten met EGFR-overexpressie.⁸

Oorspronkelijk registratieonderzoek

Erlotinib werd geregistreerd bij NSCLC op grond van de BR.21-studie.⁵ Deze studie toonde een kleine, maar statistisch significante verbetering op de totale overleving van patiënten (6,7 maanden voor erlotinib en 4,7 maanden voor placebo, hazard ratio (HR) 0,70, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,58 tot 0,85).⁵ De BR.21-studie werd deels gefinancierd door OSI Pharmaceuticals, de producent van Tarceva®. De klinische relevantie van de winst op de totale overleving was discutabel, maar het bleek voldoende voor registratie.

Onderzoek na de registratie

Een Cochrane-review uit 2016 vond acht artikelen van hoge kwaliteit waarbij erlotinib met cytotoxische chemotherapie werd vergeleken. De progressievrije overleving werd beoordeeld in een gepoolde analyse van vier onderzoeken met in totaal 595 patiënten. Er werd een statistisch significant voordeel gezien voor erlotinib ten opzichte van

cytotoxische chemotherapie (HR 0,30 [95%BI 0,24 tot 0,38], geen gegevens in maanden beschikbaar). De totale overleving vertoonde echter geen significant verschil.⁹

Registratie toepassing bij EGFR-activerende mutaties

Na de registratie van erlotinib is de oorspronkelijke indicatie uitgebreid met de eerstelijnsbehandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom met EGFR-activerende mutaties. In 2011 werd in een meta-analyse geconcludeerd dat er bij de behandeling met erlotinib een statistisch significant verband bestaat tussen een verhoogd aantal EGFR-kopieën en een verbeterde totale overleving (HR 0,77 [95%BI 0,66 tot 0,89]) en progressievrije overleving (HR 0,60 [0,46 tot 0,79]).⁹ Studies die met name Kaukasische West-Europese en Noord-Amerikaanse patiënten includeerden lieten hetzelfde effect zien (HR 0,70 [0,59 tot 0,82]), terwijl studies met overwegend Aziatische patiënten dit effect juist niet lieten zien. De auteurs van de meta-analyse concludeerden dat bij West-Europese en Noord-Amerikaanse patiënten met NSCLC, screening op EGFR-activerende mutaties de beste methode is om de tumorrespons op EGFR-tyrosinekinaseremmers te voorspellen.⁸ In 2013 werd dit bevestigd toen bleek dat bij patiënten met NSCLC zonder overexpressie van EGFR een tweedelijnsbehandeling met docetaxel effectiever is dan erlotinib. De progressievrije overleving was 2,9 maanden met docetaxel versus 2,4 maanden met erlotinib (HR 0,71 [0,53 tot 0,95]).¹⁰ De klinische relevantie van dit verschil valt echter te bediscussiëren.

Incidentie EGFR-activerende mutatie bij NSCLC

De incidentie van niet-kleincellig longcarcinoom met een EGFR-activerende mutatie is in Azië beduidend hoger dan de incidentie in Nederland, namelijk 40 tot 60%

ten opzichte van 10%. Exon-19-deletie en Leu858Arg-mutaties zijn verantwoordelijk voor ongeveer 90% van alle EGFR-mutaties.^{4,11,12} Dat het gros van de EGFR-mutaties is terug te leiden naar twee verschillende typen suggereert dat de optimale behandeling bij deze patiëntengroepen zou kunnen verschillen. Deze hypothese is echter nog niet onderzocht.

Erlotinib versus andere behandelingen bij EGFR-activerende mutaties

Erlotinib versus chemotherapie

Verschillende gerandomiseerde onderzoeken die EGFR-tyrosinekinaseremmers vergelijken met standaard chemotherapie bij de eerstelijnsbehandeling van gevorderd NSCLC met EGFR-activerende mutaties lieten significante verbeteringen zien in progressievrije overleving (9,6 tot 13,1 maanden vs. 4,6 tot 6,9 maanden), met minder bijwerkingen en grotere verbetering van de symptomen. Echter, in geen van deze onderzoeken werden significante verschillen op de totale overleving gevonden en veel onderzoeken waren uitgevoerd in Aziatische populaties.^{13,14} In 2012 werd een open label gerandomiseerde studie opgezet in Frankrijk, Italië en Spanje om de effectiviteit en veiligheid van erlotinib versus chemotherapie te onderzoeken bij West-Europese patiënten met NSCLC. Ook in dit onderzoek werd een verlenging van de mediane progressievrije overleving in de erlotinibgroep gevonden, namelijk 9,7 maanden versus 5,2 maanden in de standaard chemotherapiegroep (HR 0,37 [95%BI 0,25 tot 0,54]). Vijf patiënten (6%) die erlotinib gebruikten, hadden aan de behandeling gerelateerde ernstige bijwerkingen, vergeleken met 16 patiënten (20%) die chemotherapie kregen. Eén patiënt in de erlotinibgroep en twee in de standaard chemotherapiegroep stierven door oorzaken gerelateerd aan de behandeling.¹⁵

Erlotinib versus andere geneesmiddelen werkend op EGFR

Er zijn verschillende EGFR-tyrosinekinaseremmers voor NSCLC beschikbaar, zoals gefitinib en erlotinib (eerste generatie), afatinib en dacomitinib (tweede generatie) en osimertinib (derde generatie). In 2019 werd een systematische review en netwerk meta-analyse gepubliceerd, van alle onderzoeken met een gerandomiseerde opzet waarin twee of meer eerstelijnsbehandelingen voor patiënten met gevorderde NSCLC met EGFR-activerende mutaties werden vergeleken.¹⁶ Achttien gerandomiseerde studies met in totaal 4.628 patiënten werden opgenomen in de analyse. In termen van progressievrije overleving leverde osimertinib niet alleen het grootste voordeel op van alle monotherapieën met EGFR-tyrosinekinaseremmers (vs. erlotinib, HR 0,48 [95%BI 0,40 tot 0,57]), maar gaf ook relevante winst in vergelijking met een tyrosinekinaseremmer plus chemotherapie. Alleen gefitinib gecombineerd met pemetrexed en erlotinib gecombineerd met bevacizumab waren op het eindpunt progressievrije overleving gelijkwaardig aan osimertinib (resp. HR 0,95 [0,72 tot 1,24] en HR 0,84 [0,60 tot 1,16]). De overige EGFR-tyrosinekinaseremmers hadden resultaten vergelijkbaar

met erlotinib, voor zowel werking als bijwerkingen. Behandeling met osimertinib resulteert ook in de beste resultaten op totale overleving, in vergelijking met erlotinib (HR 1,59 [1,23 tot 2,06]).¹⁶ Er moet echter worden opgemerkt dat osimertinib nooit in een directe prospectieve trial met erlotinib in monotherapie is vergeleken. De FLAURA-studie, gesubsidieerd door AstraZeneca, vergeleek osimertinib met een controlegroep die bestond uit zowel gebruikers van gefitinib als erlotinib. Osimertinib boekt een beter resultaat op progressievrije overleving dan de andere twee tyrosinekinaseremmers, namelijk 18,9 versus 10,2 maanden (HR 0,46 [0,37 tot 0,57]).¹⁷ In de FLAURA-studie lijkt osimertinib de totale overleving iets te verbeteren, al is dit verschil niet significant. De totale overleving bij osimertinib is 38,6 maanden (34,5 tot 41,8) en bij erlotinib gecombineerd met gefitinib 31,8 maanden (26,6 tot 36,0). De hazard ratio is 0,80 (0,64 tot 1,00).¹⁸ Erlotinib in combinatie met bevacizumab en chemotherapie anders dan pemetrexed gaven de meeste bijwerkingen van graad 3 of hoger volgens de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' versie 5 (https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm geraadpleegd 15122020).¹⁶

Erlotinib versus geneesmiddelen werkend op VEGFR

Erlotinib gecombineerd met ramucirumab, een humaan IgG1 monokonaal antilichaam gericht tegen de vasculaire-endotheliale-groefactor (VEGF)-receptor 2, geven patiënten met een stadium IV NSCLC met een EGFR-activerende mutatie een significant langere progressievrije overleving (19,4 maanden [95%BI 15,4 tot 21,6]) dan wanneer gecombineerd met erlotinib of placebo (12,4 maanden [11,0 tot 13,5]).¹⁹ Deze combinatie lijkt het dus beter te doen dan osimertinib, ware het niet dat de toevoeging van ramucirumab aan erlotinib leidt tot significant meer bijwerkingen.²⁰ Helaas werd de combinatie ramucirumab met erlotinib niet meegenomen in de eerder genoemde netwerk meta-analyse.¹⁶

Kwaliteit van leven

Registratieonderzoeken

In vergelijking met de meeste andere anti-kankertherapieën heeft erlotinib monotherapie het voordeel dat het oraal kan worden toegediend, waardoor patiënten met gevorderde ziekte veelal thuis kunnen worden behandeld. In fase 2- en 3-registratieonderzoeken is de kwaliteit van leven van NSCLC-patiënten tijdens en na behandeling met erlotinib met behulp van vragenlijsten onderzocht als secundaire uitkomstmaat. Uitstel van ziektegerelateerde klachten ging samen met een verbetering van het lichamelijke functioneren (erlotinib 31% vs. placebo 19%) en de algemene kwaliteit van leven (31% vs. 26%). Bij registratie werd daarom geconcludeerd dat erlotinib ziektegerelateerde klachten uitstelt en er een verbetering optreedt van kwaliteit van leven.^{5,21}

Onderzoeken na de initiële registratie

In de TORCH- en de OPTIMAL-studie is gekeken naar kwaliteit van leven als secundair eindpunt. Deze beide

studies toonden een significante verbetering in kwaliteit van leven bij erlotinib in vergelijking met chemotherapie. De onderzoekers van de OPTIMAL-studie concludeerden dat erlotinib de kwaliteit van leven significant verbeterde, een verbetering bij 73,0% van de patiënten in de erlotinib-groep ten opzichte van 29,6% in de groep met gemcitabine/carboplatine.²² De TORCH-studie onderzocht, secundair, de verschillen in kwaliteit van leven tussen eerstelijnschemotherapie en eerstelijnsertotinib. Significante verschillen werden waargenomen ten gunste van chemotherapie voor pijn, slapen, dyspneu, diarree, maar ten gunste van erlotinib voor braken, obstipatie, pijnlijke mond en haaruitval. In de kleine subset van patiënten met EGFR-gemuteerde tumoren (n=31) was er op globale kwaliteit van leven, fysiek functioneren, hoest, dyspneu en pijn verbetering zichtbaar, terwijl verslechtering of geen verandering werd waargenomen bij wild-type patiënten.²³

Zoals eerder genoemd is in de FLAURA-studie osimertinib vergeleken met de combinatie van erlotinib met gefitinib. Er zijn in deze studie vragenlijsten afgenomen over kwaliteit van leven voor en na behandeling. Er werden geen verschillen gezien op het gebied van hoesten, dyspnoe, pijn op de borst, vermoeidheid en verlies van eetlust. Er werden wel significante verbeteringen gezien in het voordeel van osimertinib op het gebied van emotioneel functioneren en sociaal functioneren. Het cognitief functioneren bleef stabiel met osimertinib maar verslechterde met de combinatie van erlotinib met gefitinib.²⁴

Richtlijn

De richtlijn 'niet-kleincellig longcarcinoom' van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) dateert uit 2015. De aanbevelingen in deze richtlijn komen voor het grootste deel overeen met de hierboven genoemde literatuur.²⁵ Inmiddels kan echter geconcludeerd worden dat monotherapie met osimertinib of ramucirumab in combinatie met erlotinib een beter effect heeft op de progressievrije overleving dan monotherapie erlotinib. De richtlijn is dus momenteel eigenlijk niet up-to-date.

Initiële behandeling

In de IKNL-richtlijn is opgenomen dat patiënten met een stadium IV NSCLC met een EGFR-activerende mutatie bij voorkeur worden behandeld met een EGFR-tyrosinekinaseremmer als initiële behandeling. Wanneer gegevens van de mutatieanalyse pas later bekend worden of niet bekend zijn, kan de behandeling in de tweede of latere lijn bestaan uit een EGFR-tyrosinekinaseremmer. Er is géén plaats voor een eerstelijnsbehandeling met een EGFR-tyrosinekinaseremmer bij patiënten die geen EGFR-activerende mutatie hebben of waarvan de mutatiestatus niet bekend is. Dit geldt ook voor patiënten die vanwege conditie of comorbiditeit niet in aanmerking komen voor systemische chemotherapie.²⁵

Onderhoudsbehandeling

Onderhoudsbehandeling met erlotinib kan volgens de IKNL-richtlijn worden overwogen bij patiënten die geen progressie hebben op de eerstelijnschemotherapie. Belangrijke factoren bij de behandeloverwegingen zijn de

histologie, de tumorrespons na eerstelijnsbehandeling, de toxiciteit en de voorkeur van de patiënt. Patiënten met een EGFR-activerende mutatie dienen behandeld te worden met EGFR-tyrosinekinaseremmers als onderhoudsbehandeling als zij dit al niet als eerstelijnsbehandeling hebben gekregen. EGFR-tyrosinekinaseremmers dienen niet gelijktijdig gecombineerd te worden met chemotherapie.²⁵

Osimertinib

In de IKNL-richtlijn wordt behandeling met osimertinib genoemd voor patiënten als initiële behandeling van gemetastaseerd NSCLC met een exon-19-deletie of Leu858Arg-EGFR-mutatie. Ten tijde van de publicatie van de richtlijn in 2015 was de vergoeding van osimertinib echter nog niet geregeld en ook de langetermijnresultaten waren nog niet beschikbaar. Inmiddels kan echter geconcludeerd worden dat monotherapie met osimertinib of ramucirumab in combinatie met erlotinib een beter effect heeft op de progressievrije overleving dan monotherapie erlotinib, zoals ook door de commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM) geadviseerd wordt.²⁶

Effectiviteit bij pancreascarcinoom

Registratieonderzoek

In een fase 3-studie bij 569 patiënten met vergevorderde, niet-operabele of gemetastaseerde pancreaskanker, werd gemcitabine gecombineerd met erlotinib vergeleken met gemcitabine gecombineerd met placebo. Er werd een significante, maar zeer kleine, verlenging gezien van de totale overleving in de groep met erlotinib, namelijk 5,9 maanden versus 5,1 maanden bij de gemcitabine/placebogroep (HR 0,82 [95%BI 0,69 tot 0,99]). Patiënten die erlotinib kregen hadden vaker last van huiduitslag, diarree en infecties, maar deze waren over het algemeen graad 1 of 2 volgens de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' versie 2. De incidentie van andere bijwerkingen was vergelijkbaar in beide armen. Opvallend in deze studie is dat patiënten niet werden geïncludeerd op basis van EGFR-activerende mutatie, maar dat de EGFR-status pas tijdens de studie is bepaald. 53% van de patiënten bleek een pancreascarcinoom met EGFR-activerende mutatie te hebben, maar dit had geen significante correlatie met respons of progressievrije overleving.²⁷

Richtlijn

In de richtlijn 'chemotherapie en chemoradiotherapie bij pancreascarcinoom' wordt de combinatietherapie van gemcitabine en erlotinib niet aanbevolen gezien de geringe winst ten opzichte van monotherapie met gemcitabine en de toename van de toxiciteit.²⁸ Dit is in lijn met de gevonden literatuur.

Onderzoek bij niet-geregistreerde indicaties

Gevorderd colorectaal carcinoom

Voor het gevorderd colorectaal carcinoom lijkt de groep EGFR-tyrosinekinaseremmers effectief bij tumoren zonder KRAS-mutaties. KRAS-gemuteerde tumoren lijken resistent voor anti-EGFR-therapie.²⁹ In 2019 is een

meta-analyse uitgevoerd naar de effecten van gelijktijdige EGFR- en VEGFR-blokkade door respectievelijk erlotinib en bevacizumab bij de onderhoudsbehandeling van patiënten met gemetastaseerde colorectale carcinomen.³⁰ Erlotinib laat wel een significant verschil zien in totale overleving, het verlengt de progressievrije en totale overleving echter maar met enkele maanden.

Er zijn drie onderzoeken in deze meta-analyse opgenomen die gezamenlijk 682 patiënten includeerden die een onderhoudsbehandeling kregen met bevacizumab of een combinatie van erlotinib met bevacizumab. De combinatie van bevacizumab en erlotinib verhoogde de totale overleving significant ten opzichte van het gebruik van alleen bevacizumab (HR 0,78 [95%BI 0,66 tot 0,93]). Wanneer echter wordt gekeken naar de winst in maanden is deze marginaal. De grootste studie van de drie (n=444, 65% van het totale aantal patiënten in de meta-analyse) was de enige studie die een winst op totale overleving zag in de groep met een combinatie met erlotinib en deze was slechts 2,8 maanden.³¹ De combinatie met erlotinib leek een vooruitgang op progressievrije overleving te geven (HR 0,81 [0,70 tot 0,93]), maar ook dit was maximaal 2 maanden. Bovendien kwam de KRAS-status in de drie onderzoeken niet overeen, respectievelijk niet-gerapporteerd/54% zonder KRAS-mutatie/100% zonder KRAS-mutatie, waardoor de uitslagen niet met elkaar te vergelijken zijn.^{30,31,32,33} De richtlijn Colorectaal carcinoom (CRC) van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde noemt erlotinib dus terecht niet in haar behandelopties.³⁴

Hersen- en leptomeningeale metastasen

Veel tumoren, waaronder ook NSCLC-tumoren, hebben het risico op hersen- en leptomeningeale metastasen. Leptomeningeale metastasen zijn uitzaaiingen van tumorcellen naar de zachte hersen- en ruggenmergvlieses of de subarachnoidale liquorruimte. Eerste generatie EGFR-tyrosinekinaseremmers, waaronder erlotinib, hebben een matige doorgang door de bloed-hersenenbarrière, de tweede en derde generatie tyrosinekinaseremmers lijken effectiever te zijn in het doordringen van de bloed-hersenenbarrière. Afatinib en osimertinib zijn actief bij patiënten met laesies in het centrale zenuwstelsel. Bovendien lijken beide middelen het risico op hersen- en leptomeningeale metastasen te verminderen.^{17,35} Deze middelen moeten daarom worden beschouwd als eerstelijnsbehandelingen bij patiënten met NSCLC met een EGFR-activerende mutatie en hersenmetastasen en/of leptomeningeale ziekte, voor erlotinib is geen plaats.³⁶

Bijwerkingen, interacties en contra-indicaties

Bijwerkingen

De bijwerkingen van EGFR-tyrosinekinaseremmers zijn in het algemeen mild tot matig ernstig en leiden zelden tot staken van de behandeling. De bijwerkingen zijn goed behandelbaar. 5% van de patiënten stopt de behandeling met erlotinib met als belangrijkste reden bijwerkingen.^{15,37}

De meest voorkomende bijwerkingen van erlotinib zijn huiduitslag (75%), diarree (54%), verlies van eetlust en vermoeidheid (elk 52%). De huiduitslag betreft meestal

een acneiïforme eruptie, deze is dosisafhankelijk en komt in meer of mindere mate voor bij alle EGFR-remmers doordat EGFR-siginaaltransductie een rol speelt bij de normale differentiatie van de huid en de talg- en zweetklieren.^{38,39} De huiduitslag kan echter goed behandeld worden met indifferente crèmes en bij een acneiïforme eruptie kan een systemisch werkend antibioticum toegepast worden. Alopecia is ook een vaak voorkomende bijwerking. Zelden komt interstitiële longziekte (0,8%) en leverfalen voor.^{40,41} Er zijn gevallen van leverfalen met fataal verloop gemeld.^{5,42}

Lareb

Bij het Lareb zijn tot op heden (dd. 16-02-2021) 47 meldingen over erlotinib binnengekomen, waarvan 13 meldingen als ernstig zijn geclassificeerd (www.lareb.nl). De bijwerkingen gemeld aan het Lareb zijn alle beschreven in de SmPC van erlotinib.¹

Huiduitslag voorspellende factor

In 2013 is een meta-analyse uitgevoerd waarbij gekeken werd naar de voorspellende waarde van huiduitslag op de respons op EGFR-tyrosinekinaseremmers bij NSCLC-patiënten.⁴³ Zij identificeerden 33 geschikte onderzoeken met daarin 6.798 patiënten. Progressievrije overleving en totale overleving in de groep mét huiduitslag vergeleken met de groep zonder huiduitslag waren significant beter (resp. HR 0,45 [95%BI 0,37 tot 0,53] en HR 0,40 [0,28 tot 0,52]).¹⁴ Hoewel dit natuurlijk niet prospectief gebruikt kan worden, heeft huiduitslag daarmee wel een voorspellende factor op zowel progressievrije als totale overleving.

Interacties

Erlotinib wordt door het enzym CYP3A4 en in mindere mate door CYP1A2 gemetaboliseerd. Interacties kunnen worden verwacht bij gecombineerd gebruik met krachtige CYP3A4-remmers of inductoren. De te ondernemen actie bij interacties met CYP3A4-remmers of -inductoren is individueel, gezien de complexiteit van het onderliggende ziektebeeld is overleg tussen de verschillende behandelaars gewenst. Bij gelijktijdig gebruik met CYP1A2-inductoren of remmers is geen actie nodig aangezien de klinische relevantie van deze interactie niet is vastgesteld.

De oplosbaarheid van erlotinib neemt af naarmate de pH in de maag stijgt. Interacties met protonpompremmers, H₂-antagonisten en antacida zijn daarom ook relevant. Bij voorkeur worden maagzuurremmers gestaakt. Als dat niet mogelijk is, moet getracht worden erlotinib in te nemen ten minste twee uur voor of vier uur na inname van de maagzuurremmer. Gelijktijdige inname met cola kan de blootstelling aan erlotinib verhogen doordat dit de omgeving in de maag tijdelijk zuurder maakt. Er is alleen onderzoek gedaan met Coca Cola classic, maar het suggereert dat dit ook geldt voor andere zure dranken.⁴⁴

Er zijn cases waar de stollingstijd van het bloed steeg na het starten van erlotinib bij patiënten ingesteld op INR. Het mechanisme achter de invloed van erlotinib op de stollingstijd is niet bekend. Het is verstandig bij patiënten die vitamine K-antagonisten gebruiken, de stollingstijd

nauwkeurig te monitoren en de trombosedienst op de hoogte te stellen bij het starten en stoppen van erlotinib.

Rokers

Het roken van sigaretten en sigaren veroorzaakt diverse pathogene mechanismen zoals inductie van DNA-schade, ontsteking en oxidatieve stress.⁴⁵ Daarnaast heeft roken invloed op de farmacokinetiek van geneesmiddelen door inductie van onder andere CYP2E1. In het geval van erlotinib resulteert dit in versnelde klaring en verlaagde plasmaconcentraties van erlotinib bij actieve rokers.⁴⁶ Een meta-analyse heeft aangetoond dat niet-rokende NSCLC-patiënten significant meer tumoren met een EGFR-activerende mutatie vertoonden (odds ratio 4,8 [95%BI 3,6 tot 6,4]).⁴⁷ Dit suggereert dat niet-rokers meer baat hebben bij het gebruik van EGFR-tyrosinekinaseremmers zoals erlotinib. Bovendien toonde een farmacokinetische analyse van 4.068 monsters van 1.047 patiënten met NSCLC aan dat rokers erlotinib 24% sneller klaarden dan niet-rokers. Daarmee hebben rokers dus een lagere blootstelling aan erlotinib.⁴⁸ Het fase 3-CurrentS-onderzoek vergeleek een dosis van 300 mg erlotinib met de standaarddosis van 150 mg bij actieve rokers. In CurrentS werden echter geen statistisch significante verschillen in progressievrije overleving (het primaire eindpunt) waargenomen tussen de twee doses van erlotinib. Ook op de secundaire eindpunten, waaronder totale overleving en kwaliteit van leven, werd geen significant verschil gevonden. Er lijkt bij actieve rokers dus geen klinisch voordeel van een hogere dosis erlotinib te bestaan.⁴⁹

In een grote studie van 4.200 patiënten werd aangetoond dat nooit-rokers een betere totale overleving hebben dan actuele rokers (stadium I en II NSCLC HR 0,47 [0,26 tot 0,85] en stadium III HR 0,51 [0,38 tot 0,68]). Bij patiënten met stadium IV-ziekte waren de gevolgen van het roken daarnaast afhankelijk van de leeftijd waarop

de diagnose NSCLC werd gesteld. Voor stadium IV geldt dat er vanaf 45 jaar geen verschil meer bestaat op totale overleving tussen rokers en rokers die minder dan 12 maanden voor de start van de behandeling zijn gestopt met roken. Boven de 85 jaar had de rookstatus überhaupt geen significante invloed meer op de totale overleving.⁵⁰

Contra-indicaties

Er zijn geen specifieke contra-indicaties voor erlotinib bekend.¹

Resistentie

Bij de behandeling met erlotinib treedt vrijwel altijd resistentie op, die vaak wordt gekenmerkt door specifieke aanvullende mutaties in de tumor naast de EGFR-activerende mutatie. Soms gebeurt dit al na enkele maanden. Door deze mutaties te bepalen kan voor een deel van de patiënten een voor hen geschikte alternatieve therapie worden ingesteld, gebaseerd op het specifieke resistentiemechanisme. Bij patiënten met NSCLC die resistentie ontwikkelen tegen EGFR-tyrosinekinaseremmers zoals erlotinib, heeft meer dan 50% van de patiënten een EGFR-T790M-mutatie.^{51,52} Voor deze patiëntengroep is behandeling met osimertinib nog mogelijk. Osimertinib is een EGFR-tyrosinekinaseremmer die geregistreerd is voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met een EGFR-T790M-mutatie. Helaas blijven de intrinsieke mechanismen van EGFR-tyrosinekinaseresistentie onduidelijk bij 30% van de NSCLC-patiënten. De identificatie van EGFR-activerende mutaties is de eerste belangrijke stap op weg naar moleculair geleide precisie-therapie bij NSCLC.^{53,54}

Literatuurreferenties

deze zijn te vinden op de website www.ge-bu.nl



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleevoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

Redactieteam

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur ai | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/epidemioloog np/redacteur | dr RA Middelburg, klinisch epidemioloog/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw S Mouton, management ondersteuner

Redactiecommissie

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr S van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog io | dr M Lafeber, internist - vasculair geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog io/klinisch farmacoloog io | dhr CH Marees, huisarts | mw LEJ Peeters, apotheker/klinisch farmacoloog | mw dr F van Stiphout, internist-ouderengeneeskunde/-klinisch farmacoloog

Illustraties

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht
Tel. 030 – 727 17 17
E-mail: info@ge-bu.nl
Website: www.ge-bu.nl

Realisatie

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629