

Cabozantinib als tweedelijns of derdelijns behandeling bij gevorderd of gemetastaseerd hepatocellulair carcinoom

Inleiding

De slechte prognose voor patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd hepatocellulair carcinoom (HCC) is in de laatste jaren in beperkte mate verbeterd. De 5-jaarsoverleving van alle patiënten met HCC (inclusief overige leverkanker) in Nederland is tussen 2005 en 2015 gestegen van 10 naar 19 procent.¹ Tussen 2005 en 2015 is de incidentie meer dan verdubbeld: van ruim 250 naar 600 nieuwe patiënten per jaar.¹ Met de toenemende incidentie van obesitas² is te verwachten dat de incidentie verder zal stijgen.

De landelijke richtlijn (2013) stelt dat sorafenib kan worden overwogen als systemische behandeling indien er sprake is van Child-Pugh A levercirrose en BCLC-stadium B, en locoregionale therapie niet (meer) mogelijk is.³ Na vele negatieve studies is de orale multikinaseremmer regorafenib recentelijk door commissie BOM positief beoordeeld.⁴ De behandeling met regorafenib resulteert in een langere OS in vergelijking met placebo (mediaan 10,6 versus 7,8 maanden; Δ 2,8 maanden; HR: 0,63; 95%-BI: 0,50-0,79; $P < 0,0001$).⁵ Cabozantinib is een tyrosinekinaseremmer die met name actief is tegen MET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 en AXL, die betrokken zijn bij progressie van HCC en mogelijk ook bij resistentie tegen sorafenib. In een fase II-multi-cohortstudie, waarin cabozantinib aan patiënten met verschillende tumortypen werd gegeven, was de responskans (ORR) 5 procent en de kans op ziektecontrole 66 procent in de subgroep van patiënten met gemetastaseerd HCC. Van de 41 HCC-patiënten waren er 22 eerder met sorafenib behandeld.⁶

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De internationale gerandomiseerde CELESTIAL-studie vergeleek cabozantinib met placebo als tweedelijns of derdelijns behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd HCC.⁷

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De CELESTIAL-studie vergelijkt cabozantinib met placebo als tweedelijns of derdelijns behandeling bij HCC-patiënten met ziekteprogressie na eerdere behandeling met sorafenib en maximaal 2 eerdere lijnen behandelingen. Tot voor kort was er geen standaard behandeloptie voor deze patiëntencategorie en werd deelname aan een experimentele behandeling of geen actieve behandeling geadviseerd. Recentelijk werd regorafenib in deze setting door de EMA geregistreerd en door de commissie BOM positief beoordeeld.⁴ De placebocontrolearm van de CELESTIAL-studie was bij studieopzet een juiste controlearm.

3. Methode en kwaliteit van de studie

De CELESTIAL-studie is een gerandomiseerde dubbelblind placebogecontroleerde fase III-studie voor patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd HCC die ziekteprogressie hadden tijdens eerstelijns of tweedelijns behandeling.⁷ Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten ouder dan 18 jaar te zijn, een ECOG-performancestatus 0-1 te hebben, eerder behandeld te zijn geweest met sorafenib en een progressief gevorderd of gemetastaseerd HCC te hebben zonder lokale behandelopties (BCLC-stadium B of C). →

Er diende sprake te zijn van Child-Pugh A levercirrose en van adequate orgaan- en beenmergfuncties. Patiënten met onbehandelde hersenmetastasen, antistolling of een recent cardiovasculair incident mochten niet deelnemen.

Geïnccludeerde patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen behandeling met cabozantinib eenmaal daags 60 mg continu of placebo. Dosisinterrupties of dosisreducties naar 40 of 20 mg waren toegestaan. De behandeling werd gecontinueerd zolang er klinisch voordeel was, tot het moment van onacceptabele bijwerkingen of tot intrekking van *informed consent* door de patiënt. Cross-over was niet toegestaan. De randomisatie werd gestratificeerd naar geografisch regio (Azië versus rest van de wereld), macrovasculaire invasie (ja versus nee), extrahepatische ziekte (ja versus nee), en etiologische factoren (hepatitis B-virus [HBV] versus hepatitis C-virus [HCV] versus andere oorzaken). De lijn van behandeling, tweede of derde lijn, was geen stratificatiefactor en was niet van tevoren benoemd als geplande subgroepanalyse.

Het primaire eindpunt van de studie was overleving (OS). Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS) en responskans (ORR). Alle eindpunten waren op de gebruikelijke manier gedefinieerd. Responseevaluatie werd uitgevoerd door de onderzoeker en vond plaats met CT of MRI voor start van de behandeling en elke 8 weken tot ziekteprogressie of stoppen van de behandeling, en beoordeeld volgens *RECIST 1.1*. Een partiële of complete respons diende middels beeldvorming ten minste 4 weken na de eerste beeldvorming te worden bevestigd. Bijwerkingen werden geëvalueerd volgens *CTCAE v4.0*.

Er waren 760 patiënten en 621 events (overlijden) nodig om met 90 procent power een toename van de OS van 8,2 naar 10,8 maanden met een HR van 0,76 vast te kunnen stellen in alle gerandomiseerde patiënten (*intention to treat*) met een tweezijdige alfa van 5 procent. Er werden drie analyses gepland: na 50, 75 en 100 procent van de events. Inlatie van de type I-error gerelateerd aan de interim-analyses was gecontroleerd met de *Lan-DeMets O'Brien-Flemming alfa-spending*-functie.⁸ Indien de *null hypothesis* van geen verschil in overleving zou worden verworpen bij de eerste of tweede interim-analyse, dan zou geen verdere OS-analyse volgen, maar worden overgaan op analyse van de secundaire eindpunten. De OS- en PFS-getallen die in de besproken publicatie worden gerapporteerd zijn de data die na de

tweede interim-analyse (75 procent van de verwachte events) werden bereikt bij de *data cut-off* op 1 juni 2017. Deze data zijn gebaseerd op 707 (91,5 procent) van de 773 gerandomiseerde patiënten, waarvan 484 patiënten waren overleden (78 procent van de beoogde 621 events).

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

Tussen september 2013 en september 2017 werden 1.023 patiënten gescreend en 773 geïnccludeerd in de studie. Ten tijde van de *data cut-off* waren er 707 patiënten gerandomiseerd: 470 in de cabozantinib-arm en 237 in de placebo-arm, waarvan er 317 (67,5 procent) en 167 (70,5 procent) waren overleden en er nog 73 (16 procent) en 26 (11 procent) behandeld werden in respectievelijk de cabozantinib-arm en de placebo-arm.

De uitgangskarakteristieken ten aanzien van relevante patiënt- en tumorkenmerken waren vergelijkbaar tussen de behandelarmen. De gemiddelde leeftijd was 64 (22-86) jaar, ruim 80 procent van de deelnemers was man en ongeveer de helft had ECOG-PS 0. Alle patiënten waren eerder behandeld met sorafenib en 27 procent had eerder 2 lijnen behandeling ontvangen; meestal chemotherapie of een experimenteel geneesmiddel. Ongeveer 50 procent van de patiënten kwam uit Europa, 25 procent uit de Verenigde Staten en 25 procent uit Azië. Ruim 55 procent van de patiënten was Kaukasisch. Bij bijna 40 procent van de patiënten was de HCC gerelateerd aan HBV-infectie, bij 25 procent van de patiënten aan HCV-infectie, bij ruim 20 procent aan alcoholgebruik en bij ongeveer 10 procent aan steatohepatitis. Ongeveer 80 procent van de patiënten had extrahepatische ziekte, 30 procent macrovasculaire invasie en slechts 15 procent geen van deze beide factoren. Er werd niet gestratificeerd voor de waarde van alfa-foetoproteïneconcentratie (AFP) (< 400 ng/ml versus \geq 400 ng/ml), maar het aantal patiënten met een hoog AFP was gelijk verdeeld over beide behandelarmen.

De mediane OS bedroeg 10,2 maanden (95%-BI: 9,1-12,0) in de cabozantinib-arm en 8,0 maanden (95%-BI: 6,8-9,4) in de placebo-arm (HR: 0,76; 95%-BI: 0,63-0,92; P = 0,005). Het overlevingsvoordeel van cabozantinib gold voor alle subgroepen, behalve bij patiënten uit Azië (HR: 1,01), bij patiënten zonder extrahepatische ziekte of macrovasculaire

Palliatief, effectiviteit • winst totale overleving (primair eindpunt)	10,2 versus 8,0 maanden HR: 0,76; 95%-BI: 0,63-0,92; P = 0,005		- -
ESMO-MCBS-gradering	onbekend		?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend	Cabozantinib-arm 1,3% 68% onbekend (korte behandelduur)	Placebo-arm 0,004% 36%	+ - ?
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	geen		-
Impact van behandeling • acceptabele behandellast • dosisverlaging • staken vanwege bijwerkingen	Cabozantinib-arm 62% 16%	Placebo-arm 13% 3%	?
Level of evidence	1 fase III-studie		
Medicijnkosten • kosten per cyclus van 1 maand • totale behandelkosten	€ 6.511 (per 28 dagen) € 26.863 euro (mediane behandelduur: 3,8 maanden)		-

Tabel 1. Resultaten CELESTIAL-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

invasie (HR: 0,99) en bij patiënten met HCV-geassocieerd HCC (HR: 1,11). In de niet in het protocol gedefinieerde subgroep patiënten die eerder alleen met sorafenib behandeld waren (73 procent) was de OS-winst groter; de mediane overleving na behandeling met cabozantinib was in deze groep 11,3 versus 7,2 maanden na behandeling met placebo (Δ 4,1 maanden; HR: 0,70; 95%-BI: 0,55-0,88).

De mediane PFS bedroeg 5,2 maanden (95%-BI: 4,0-5,5) in de cabozantinib-arm en 1,9 maanden (95%-BI: 1,9-1,9) in de placebo-arm (Δ 3,3 maanden; HR: 0,44; 95%-CI: 0,36-0,52; $P < 0,001$). De ORR was 4 procent in de cabozantinib-arm en minder dan 1 procent in de placebo-arm.

De mediane behandelduur bedroeg 3,8 maanden in de cabozantinib-arm en 2,0 maanden in de placebo-arm.

Dosisreductie vond plaats bij 62 procent van de patiënten in de cabozantinib-arm en bij 13 procent van de patiënten in de placebo-arm. De mediane gemiddelde dagdosis van cabozantinib was ongeveer 36 mg en van placebo 60 mg, waarbij de eerste dosisreductie van cabozantinib na gemiddeld 38 dagen nodig was. De meest frequente reden voor het staken van de behandeling was radiologische ziekteprogressie (44 versus 64 procent). Staken vanwege bijwerkingen gebeurde bij 16 procent van de patiënten in de cabozantinib-arm en bij 3 procent van de patiënten in de placebo-arm. De meest voorkomende bijwerkingen die resulteerden in dosisreductie van cabozantinib waren hand-voetsyndroom (22 procent), diarree (10 procent), vermoeidheid (7 procent), hypertensie (7 procent) en verhoogd →

ALAT (6 procent). Bijwerkingen van graad 3-4 traden op bij 68 procent van de patiënten in cabozantinib-arm en bij 36 procent van de patiënten in de placebo-arm. De meest frequente bijwerkingen van graad 3-4 (≥ 5 procent) van cabozantinib waren hand-voetsyndroom (17 procent), hypertensie (16 procent), verhoogd ALAT (12 procent), diarree en vermoeidheid (beide 10 procent). Een vergelijkbaar aantal patiënten stopte behandeling in verband met klinische achteruitgang (15 versus 16 procent). In de cabozantinib-arm overleden 6 patiënten ten gevolge van de behandeling (leverfalen, hepatorenaal syndroom, vena portae-trombose, longembolie, bloeding tractus digestivus en oesofagotracheale fistel). In de placebo-arm overleed 1 patiënt ten gevolge van leverfalen.

Discussie

De prognose van patiënten met een niet-curatief te behandelende HCC en progressie tijdens eerstelijns behandeling met sorafenib is somber. In deze gerandomiseerde dubbelblind placebogecontroleerde fase III-studie bij patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd HCC en progressie tijdens eerstelijns of tweedelijns behandeling leidt behandeling met cabozantinib tot een langere OS in vergelijking met placebo (mediaan OS: 10,2 versus 8,0 maanden; Δ 2,2 maanden; HR: 0,76; 95%-BI: 0,63-0,92; $P = 0,005$). Dit primaire eindpunt van deze studie voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. In de subgroep van patiënten die cabozantinib als tweedelijns behandeling na sorafenib kregen (73 procent) was de OS-winst groter (mediaan OS: 11,3 versus 7,2 maanden; Δ 4,1 maanden; HR: 0,70). Dit was echter een ongeplande subgroepanalyse; daarmee komt deze subgroep niet in aanmerking voor beoordeling volgens de PASKWIL-criteria.

Het secundaire eindpunt PFS komt evenmin in aanmerking voor beoordeling volgens de PASKWIL-criteria omdat het primaire eindpunt van de studie geen positief advies krijgt. De bijwerkingen van cabozantinib zijn bekend en frequent; ongeveer twee derde van alle patiënten ervaart bijwerkingen van graad 3-4 en heeft een dosisreductie nodig. Meer patiënten in de cabozantinib-arm overleden door de behandeling (6 versus 1) en gezien de strenge selectiecriteria voor studie-deelname is voorzichtigheid geboden bij patiënten met verhoogd risico op bloedingen of trombo-embolische complicaties.

5. Kosten

Cabozantinib wordt in een vaste dosis van 60 mg eenmaal daags gegeven. De medicijnkosten bedragen 6.511 euro voor 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 23 april 2019). Dosisreductie, die vaak nodig was, resulteert niet in lagere kosten omdat alle doseringen dezelfde prijs hebben (*flat pricing*). De mediane behandelduur in deze studie bedroeg 3,8 maanden en de totale kosten zijn daarmee 26.863 euro per patiënt.

Conclusie

Bij patiënten met een niet-curatief te behandelende HCC en progressie na 1 of 2 lijnen systeembehandeling (inclusief sorafenib) leidt behandeling met cabozantinib, in vergelijking met placebo, tot een langere overleving: mediaan 10,2 versus 8,0 maanden (Δ 2,2 maanden; HR: 0,76; 95%-BI: 0,63-0,92; $P = 0,005$). De resultaten van de CELESTIAL-studie voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. \leftarrow

Referenties

- 1 www.cijfersoverkanker.nl.
- 2 www.volksgezondheidenzorg.info.
- 3 Richtlijn Hepatocellulair carcinoom (versie: 1.0). Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren, 10 april 2013.
- 4 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Regorafenib als tweedelijns behandeling voor hepatocellulair carcinoom. *Med Oncol* 2017;20(8):47-50.
- 5 Bruix J, Qin S, Merle P, et al; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10064):56-66.
- 6 Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol* 2017;28(3):528-34.
- 7 Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(1):54-63.
- 8 DeMets DL, Lan KK. Interim analysis: the alpha spending function approach. *Stat Med* 1994;13(13-14):1341-52.