

Eerstelijns behandeling van gevorderd of gemetastaseerd hepatocellulair carcinoom met lenvatinib

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 van HCC verder zal toenemen. De huidige standaardbehandeling van patiënten met gevorderd of gemetastaseerd HCC is sorafenib. Behandeling met sorafenib werd onderzocht in een internationale placebo-gecontroleerde studie waarvan de resultaten in 2008 werden gepubliceerd.³ In deze studie werd een totale overleving (OS) gezien van 10,7 versus 7,9 maanden bij placebo (Δ 2,8 maanden; HR: 0,69; 95%-BI: 0,55-0,87; $P < 0,001$). 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.⁴

In de hier te bespreken fase III-non-inferioriteitsstudie werden patiënten in de experimentele arm behandeld met lenvatinib.⁵ Lenvatinib is een orale multityrosinekinaserepressor die met name VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α , RET en KIT blokkeert.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

In deze gerandomiseerde fase III-non-inferioriteitsstudie wordt het effect van lenvatinib vergeleken met sorafenib als eerstelijns behandeling bij het gevorderd of gemetastaseerd HCC.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd HCC is de huidige standaardbehandeling sorafenib in een dagelijkse dosis van 2 d.d. 400 mg. Ook worden er bij irresectabele ziekte wel lokale behandelingen gegeven, zoals trans-arteriële chemo-embolisatie (TACE), radiofrequente ablatie (RFA) of selectieve inwendige radiotherapie (SIRT) met yttrium-90.

3. Methode en kwaliteit van de studie

REFLECT is een internationale gerandomiseerde fase III-multicentronon-inferioriteitsstudie (open-label). Patiënten uit 20 landen en 154 studiecentra werden 1:1 gerandomiseerd tussen sorafenib (2 d.d. 400 mg continu oraal) en lenvatinib (1 d.d. 12 mg voor patiënten \geq 60 kg en 1 d.d. 8 mg voor patiënten $<$ 60 kg). Dosisinterruptie of dosisreductie van lenvatinib was toegestaan naar dagdoses van 8 mg, 4 mg en 4 mg om de dag bij bijwerkingen veroorzaakt door lenvatinib. Dosisreductie van sorafenib werd toegepast volgens de in het betreffende land actuele bijsluiters van sorafenib. →

Geïnccludeerde patiënten hadden een irresectabel HCC, histologisch, cytologisch of klinisch bewezen volgens de criteria van de American Association for the Study of Liver Diseases.⁶ Patiënten hadden één of meer meetbare laesies volgens *mRECIST*⁷, BCLC-stadium B of C, Child-Pugh A en een ECOG-performancestatus (ECOG-PS) van 0 of 1. Patiënten moesten een goed gereguleerde bloeddruk ($\leq 150/90$ mm Hg) hebben, een adequate leverfunctie (albumine ≥ 28 g/l, bilirubine ≤ 51 $\mu\text{mol/l}$ en ASAT/ALAT/alkalische fosfatase ≤ 5 maal de bovengrens van normaal) en voldoende beenmergreserve (hemoglobine $\geq 5,3$ mmol/l, trombocyten $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$, en absolute neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$). Daarnaast moest de INR $\leq 2,3$, het amylasegehalte en lipasegehalte $\leq 1,5$ maal de bovengrens van normaal en de creatinineklaring > 30 ml/min (volgens Cockcroft en Gault) zijn.

Patiënten konden niet worden geïnccludeerd als het HCC 50 procent of meer van de lever innam, bij invasie van het HCC in de galwegen of bij majeure vena portae-invasie. Patiënten mochten niet eerder met systemische therapie voor gevorderd HCC zijn behandeld.

Stratificatie vond plaats naar regio (Azië/pacific versus westelijk; Europa, Canada, Verenigde Staten, Rusland, Israël), vena portae-invasie, extrahepatische ziekte, ECOG-PS (0 of 1) en lichaamsgewicht (meer of minder dan 60 kg). De behandeling was niet geblindeerd.

Evaluatie van de tumor vond plaats middels een trifasische CT-scan of een MRI-scan die zowel werd beoordeeld door de lokale onderzoeker als door centrale herbeoordeling volgens *mRECIST* iedere 8 weken tot radiologische progressie.

Bij patiënten die de behandeling staakten vanwege andere redenen dan progressie werd de radiologische evaluatie gecontinueerd tot progressie of tot start van een nieuwe anti-tumorbehandeling. Vragenlijsten voor kwaliteit van leven werden afgenomen op dag 1 van iedere cyclus van 28 dagen en bij einde van de studie (binnen 30 dagen na staken van de studiebehandeling). Dit waren de *EORTC QLQ-C30*⁸⁻⁹ en de HCC-specifieke *EORTC QLQ-HCC18*¹⁰. Na staken van de behandeling werden patiënten iedere 12 weken gezien en werden post-studiebehandelingen gedocumenteerd.

Het primaire eindpunt was OS, die werd gemeten vanaf de dag van randomisatie tot overlijden. Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS), objectieve respons (ORR), metingen van kwaliteit van leven en farmacokinetische blootstellingsgegevens van lenvatinib. Alle analyses werden gedaan over de gehele populatie van gerandomiseerde patiënten. Bijwerkingen werden gescoord

volgens *CTCAE v4.0*. Veiligheidsanalyse vond plaats met data van alle patiënten die minimaal 1 dosis van de studie-medicatie hadden genomen.

Een farmacokinetische analyse werd verricht om individuele farmacokinetische parameters en lenvatinib-blootstelling te kunnen berekenen voor deze studie. De data die gebruikt werden in het model waren de farmacokinetiekdata van 468 patiënten uit deze studie en de gepoolde farmacokinetische data afkomstig uit 12 andere fase I-, II- en III-studies bij gezonde mensen en patiënten met andere tumortypen zoals gedifferentieerd schildkliercarcinoom.¹¹

Voor het primaire eindpunt OS werd allereerst getest op non-inferioriteit en vervolgens voor superioriteit. De power voor het bevestigen van non-inferioriteit in deze studie was ongeveer 97 procent. Dit werd gedaan middels een non-inferioriteitstest, waarbij de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de log van de HR voor OS gebruikt werd. Hierbij werd een HR van 0,80 en een non-inferioriteitsgrens gekozen van 1,08 (overeenkomstig 60 procent behoud van sorafenib-effect versus placebo, en gebaseerd op eerdere fase III-studies met sorafenib). De power voor het bevestigen van superioriteit van lenvatinib in deze studie was ongeveer 82 procent, gebaseerd op een superioriteitstest met een verwachte werkelijke HR van 0,80, en een tweezijdige valspositieve marge van 0,05. Non-inferioriteit werd als waar beschouwd bij een uitkomst van de studie waarbij de bovengrens van het 95%-BI van de HR $< 1,08$ zou zijn.

Om de primaire hypothese te bewijzen waren voor deze studie 700 events nodig, waarbij rekening gehouden werd met 5 procent uitval van patiënten. HR en 95%-BI werden geschat vanuit een *Cox proportional hazards model* met behandelgroep als factor. De analyse werd gestratificeerd conform de factoren die werden toegepast voor randomisatie.

Een vooraf vastgestelde volgorde werd toegepast in de procedure om de type I-foutmarge voor zowel het primaire als het secundaire eindpunt op een tweezijdige alfa van 0,05 te houden.

Nadat non-inferioriteit was vastgesteld, werd getest voor superioriteit. Verschillen in PFS en tijd tot progressie werden middels een *stratified log-rank test* geëvalueerd, gebruikmakend van de stratificatiefactoren, met bijbehorende HR en 95%-BI. Dezelfde methode werd gebruikt voor evaluatie van verschillen in subgroepen. ORR-verschillen werden getest middels *Cochran-Mantel-Haenszel X2-test* met de randomisatie-stratificatiefactoren als strata met bijbehorende *odds ratios* en 95%-BI. Na respectievelijk 30 en 70 procent van de geplande events werd futiliteits-

Palliatief, effectiviteit • totale overleving (non-inferioriteit binnen grenzen van statistische significantie) • progressievrije overleving	mediane OS lenvatinib: 13,6 maanden (95%-BI: 12,1-14,9) mediane OS sorafenib: 12,3 maanden (95%-BI: 10,4-13,9) HR: 0,92 (95%-BI: 0,79-1,06) PFS lenvatinib: 7,3 maanden (95%-BI: 5,6-7,5) PFS sorafenib: 3,6 maanden (95%-BI: 3,6-3,7) HR: 0,64 (95%-BI: 0,55-0,75; P < 0,0001)	= +
ESMO-MCBS-gradering	onbekend	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend	2% (lenvatinib) en 1% (sorafenib) ≥ graad 3: 57% (lenvatinib) versus 49% (sorafenib)	+ + ?
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	globale kwaliteit van leven vergelijkbaar	+
Impact van behandeling • acceptabele behandelast	dosisverlaging: 37% (lenvatinib) versus 38% (sorafenib) staken behandeling vanwege bijwerkingen of keuze van patiënt: 19% (lenvatinib) versus 12% (sorafenib)	
Level of evidence	1 fase III-non-inferioriteitsstudie	
Medicijnkosten • kosten per cyclus van 28 dagen • totale behandelkosten	€ 5.385 (lenvatinib) versus € 3.953 (sorafenib) € 33.327 (lenvatinib) versus € 15.880 (sorafenib)	-

Tabel 1. Non-inferioriteit van lenvatinib versus sorafenib als eerstelijns behandeling voor HCC volgens de PASKWIL-criteria.

analyse gedaan middels een *Bayesian predictive probability analysis* in een non-inferioriteitsdesign. Effectiviteitsanalyse werd gedaan volgens het *intention to treat*-principe.

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

Patiënten werden tussen 1 maart 2013 en 30 juli 2015 geïncludeerd in 154 centra in 20 landen. Er werden 1.492 patiënten gescreeud waarvan 954 patiënten (64 procent) werden gerandomiseerd; 478 patiënten werden behandeld met lenvatinib en 476 patiënten werden behandeld met sorafenib. Ruim twee derde van de patiënten (67 procent) werd in Azië/pacific geïncludeerd, 69 procent van de

patiënten woog 60 kg of meer, 58 procent van de patiënten was jonger dan 65 jaar en 84 procent was man. Het merendeel van de patiënten had een ECOG-PS 0 (63 procent), extrahepatische ziekte (61 procent) en onderliggende cirrose (75 procent). De helft van de patiënten (50 procent) had een onderliggende hepatitis B-infectie. In de lenvatinib-groep hadden minder patiënten onderliggende hepatitis C (19 versus 26 procent) en het mediane baselinegehalte alfa-foetoproteïne was in de lenvatinib-groep hoger (133,1 ng/ml) dan in de sorafenib-groep (71,2 ng/ml).

Ten tijde van de primaire analyse waren er 701 patiënten overleden en was de mediane follow-up 27,7 maanden (IQR: 23,3-32,8) voor de lenvatinib-groep en 27,2

→

maanden (IQR: 22,6-31,3) voor de sorafenib-groep. Non-inferioriteit voor lenvatinib werd bevestigd voor OS. De mediane OS bedroeg 13,6 maanden (95%-BI: 12,1-14,9) in de lenvatinib-groep versus 12,3 maanden in de sorafenib-groep (95%-BI: 10,4-13,9) (HR: 0,92; 95%-BI: 0,79-1,06). Er was geen superioriteit van lenvatinib ten opzichte van sorafenib ten aanzien van OS. Het effect van lenvatinib en sorafenib was aanwezig in alle vooraf gedefinieerde subgroepen. In beide behandelgroepen hadden patiënten met een alfa-foetoproteïnegehalte lager dan 200 ng/ml een langere OS dan patiënten met een alfa-foetoproteïnegehalte van minimaal 200 ng/ml; hiervoor was niet van tevoren gestratificeerd.

Patiënten die behandeld werden met lenvatinib hadden een statistisch significante verbetering van het secundaire eindpunt PFS in vergelijking met patiënten die behandeld werden met sorafenib, gebaseerd op onafhankelijke geblindeerd beoordeelde *mRECIST*. De mediane PFS voor lenvatinib was 7,3 maanden (95%-BI: 5,6-7,5) versus 3,6 maanden (95%-BI: 3,6-3,7) (HR: 0,64; 95%-BI: 0,55-0,75; $P < 0,0001$). Er waren geen verschillen in de vooraf gedefinieerde subgroepen. Vervolgbehandeling werd gegeven aan 33 procent van de patiënten in de lenvatinib-groep (156 patiënten) en aan 39 procent van de patiënten in de sorafenib-groep (184 patiënten). Van deze patiënten kregen respectievelijk 121 (25 procent) uit de lenvatinib-groep en 56 (12 procent) uit de sorafenib-groep (opnieuw) behandeling met sorafenib.

De mediane behandelduur met lenvatinib was 5,7 maanden (IQR: 2,9-11,1) versus een behandelduur van 3,7 maanden (IQR: 1,8-7,4) met sorafenib. Behandelingsgerelateerde bijwerkingen traden op, gecorrigeerd per patiëntjaar, gedurende 18,9 episoden (lenvatinib) versus 19,7 episoden (sorafenib) bij respectievelijk 94 en 95 procent van de patiënten.

Bijwerkingen van graad 3 of hoger traden op bij 57 procent van de patiënten in de lenvatinib-groep en bij 49 procent van de patiënten in de sorafenib-groep. Bijwerkingen die vaker voorkwamen bij patiënten in de lenvatinib-groep waren hypertensie (42 versus 30 procent), verminderde eetlust (34 versus 27 procent), afvallen (31 versus 22 procent, waarvan 8 procent \geq graad 3), vermoeidheid (30 versus 25 procent), proteïnurie (25 versus 11 procent), dysfonie (24 versus 12 procent), misselijkheid (20 versus 14 procent), trombopenie (18 versus 12 procent), hypothyroidie (16 versus 2 procent), braken (16 versus 8 procent), obstipatie (16 versus 11 procent) en bilirubinstijging (15 versus 13

procent). In de sorafenib-groep kwamen de volgende bijwerkingen vaker voor: hand-voetsyndroom (52 versus 27 procent, waarvan 11 procent \geq graad 3), diarree (46 versus 39 procent), haaruitval (25 versus 3 procent), buikpijn (18 versus 17 procent), ASAT-stijging (17 versus 14 procent) en rash (16 versus 10 procent). Fatale bijwerkingen traden op bij 11 patiënten (2 procent) in de lenvatinib-groep en bij 4 patiënten (1 procent) in de sorafenib-groep. In de lenvatinib-groep werd bij 190 patiënten (40 procent) de behandeling onderbroken vanwege bijwerkingen en kregen 176 patiënten (37 procent) een dosisreductie. Bij 91 patiënten (19 procent) werd de behandeling gestaakt vanwege redenen anders dan progressie (bijwerkingen en keuze patiënt). In de sorafenib-groep leidden bijwerkingen tot onderbreking bij 153 patiënten (32 procent) en werd dosisreductie bij 181 patiënten (38 procent) toegepast. De behandeling werd bij 57 patiënten (12 procent) gestaakt vanwege redenen anders dan progressie. De gemiddelde dosisintensiteit van lenvatinib was 7,0 mg voor patiënten met een dosis van 8 mg per dag en 10,5 mg voor patiënten met een dosis van 12 mg per dag, hetgeen neerkomt op een dosisintensiteit van 88 procent van de geplande startdosis. De gemiddelde dosisintensiteit voor sorafenib was 663,8 mg (83 procent van de geplande startdosis).

De beoordeling van de kwaliteit van leven was bij start vergelijkbaar tussen de beide groepen. Tijdens de behandeling werd tussen beide groepen geen verschil gevonden in de totale score voor kwaliteit van leven (HR: 0,87; 95%-BI: 0,754-1,013).

De voorspelde blootstelling (AUC) op *steady-state* voor de patiënten lichter dan 60 kg die met 8 mg behandeld werden en de patiënten van 60 kg of zwaarder met een dagdosis van 12 mg was vergelijkbaar, waarmee het doseringsvoorschrift op basis van gewicht bevestigd kon worden. Er kon geen verschil worden aangetoond in klaring en AUC tussen Westerse, Aziatische, Chinese en Japanse populaties in deze studie.

Discussie

In deze internationale fase III-studie in een homogene populatie patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd HCC is er non-inferioriteit aangetoond van lenvatinib ten opzichte van sorafenib voor het primaire en klinisch relevante eindpunt in deze patiëntenpopulatie: OS. De bovengrens van het 95%-BI was met 1,06 lager dan het vooraf gestelde maximum van 1,08. Daarnaast was er sprake van een langere tijd tot (radiologische) ziekteprogressie in de

lenvatinib-groep, wat zich niet vertaalt in een langere OS. Het aantal patiënten met diverse bijwerkingen is in beide behandelgroepen groot, zoals bekend bij de chronische behandeling met tyrosinekinaseremmers. Deze bijwerkingen zijn in het algemeen in ervaren handen goed te hanteren. In deze studie stopte echter een aanzienlijk deel van de patiënten met de behandeling vanwege bijwerkingen. Bij beide middelen is er een vergelijkbaar risico op lethale bijwerkingen (respectievelijk 2 en 1 procent). Het bijwerkingenprofiel is bij beide middelen verschillend, maar zowel de ernst als de frequentie van bijwerkingen verschilt weinig tussen beide middelen in de in deze studie toegepaste doseringen.

De dosis lenvatinib die in deze studie gebruikt werd, 8 mg (patiënt < 60 kg) of 12 mg (patiënt ≥ 60 kg) per dag, is fors lager dan in de studie bij gedifferentieerd schildklier-carcinoom of niercelcarcinoom (24 mg bij monotherapie en 18 mg bij de combinatie met everolimus). Het aantal bijwerkingen lijkt niet verschillend, al wordt er in andere studies wel vaker dosisreductie toegepast. De kwaliteit van leven verandert in beide behandelgroepen niet significant tijdens de studie.

5. Kosten

De kosten voor lenvatinib, uitgaand van een dosis 1 d.d. 12 mg (voor patiënten ≥ 60 kg, wat in Nederland gebruikelijk is), bedragen 5.385 euro per 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 20 april 2019). De mediane behandelduur in de hier besproken studie bedroeg 5,7 maanden, waarmee de totale behandelkosten uitkomen op 33.327 euro.

De kosten voor sorafenib, uitgaand van een dosis 2 d.d. 400 mg, bedragen 3.953 euro per 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 20 april 2019).

De mediane behandelduur in de hier besproken studie bedroeg 3,7 maanden, waarmee de totale behandelkosten uitkomen op 15.880 euro.

Conclusie

De effectiviteit van lenvatinib en sorafenib als eerstelijns behandeling van HCC is vergelijkbaar: de mediane OS na behandeling met lenvatinib bedraagt 13,6 maanden (95%-BI: 12,1-14,9) en de mediane OS na behandeling met sorafenib bedraagt 12,3 maanden (95%-BI: 10,4-13,9) (HR: 0,92; 95%-BI: 0,79-1,06). Het bijwerkingenprofiel is verschillend, maar de belasting voor patiënten lijkt vergelijkbaar.

Zowel sorafenib als lenvatinib zijn bruikbaar als standaard eerstelijns therapie bij gevorderd of gemetastaseerd HCC. Vanuit het perspectief van maatschappelijk verantwoord medicijngebruik lijkt, zolang de kosten van lenvatinib zo hoog blijven als zij momenteel zijn, sorafenib als eerste keuze goed verdedigbaar. ←

Referenties

- ¹ www.cijfersoverkanker.nl.
- ² www.volksgezondheidenzorg.info.
- ³ Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-90.
- ⁴ Richtlijn Hepatocellulair carcinoom (versie: 1.0). Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren, 10 april 2013.
- ⁵ Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10126):1163-73.
- ⁶ Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020-2.
- ⁷ Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30(1):52-60.
- ⁸ Cocks K, King MT, Velikova G, et al. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol* 2011;29(1):89-96.
- ⁹ Giesinger JM, Kieffer JM, Fayers PM, et al; EORTC Quality of Life Group. Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust. *J Clin Epidemiol* 2016;69:79-88.
- ¹⁰ Chie WC, Blazeby JM, Hsiao CF, et al; EORTC Quality of Life Group. International cross-cultural field validation of an European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire module for patients with primary liver cancer, the European Organization for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire HCC18. *Hepatology* 2012;55(4):1122-9.
- ¹¹ Tamai T, Hayato S, Hojo S, et al. Dose finding of lenvatinib in subjects with advanced hepatocellular carcinoma based on population pharmacokinetic and exposure-response analyses. *J Clin Pharmacol* 2017;57(9):1138-47.