

# Cabozantinib als tweedelijns of laterelijns behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom

## Inleiding

In Nederland bestaat de eerstelijns behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom (RCC) uit een tyrosinekinaseremmer (TKI) zoals sunitinib of pazopanib. Er is ook registratie voor temsirolimus en immunotherapie (cytokines en interferon) al dan niet in combinatie met bevacizumab. De meest gebruikte tweedelijns behandeling is everolimus. Recentelijk is nivolumab voor tweedelijns of derdelijns behandeling geregistreerd en door de commissie BOM beoordeeld.<sup>1</sup>

Cabozantinib is een TKI die met name actief is tegen MET, VEGF-receptoren en AXL. Het is reeds geregistreerd voor de behandeling van het lokaal gevorderd of gemetastaseerd medullair schildklier carcinoom en is door de commissie BOM hiervoor eerder beoordeeld.<sup>2</sup> MET- en AXL-overexpressie treedt op als gevolg van VHL-mutatie, en verhoogde expressie is gecorreleerd met een slechtere prognose bij niercelcarcinoompatiënten.<sup>3, 4</sup>

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken internationale, gerandomiseerde, niet-geblindeerde fase III-multicenterstudie (METEOR)<sup>5, 6</sup> betreft de vergelijking van cabozantinib met everolimus bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC met ziekteprogressie ten tijde van of volgend op eerdere therapie met ten minste één TKI.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland bestaat de tweedelijns behandeling van gevorderd of gemetastaseerd RCC vrijwel altijd uit everolimus. Recentelijk is de optie van nivolumab in de tweede of derde lijn hiervoor beschikbaar gekomen. De in deze studie gekozen tweedelijns behandeling komt overeen met de Nederlandse situatie.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

METEOR is een internationale, gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label). Tussen augustus 2013 en november 2014 werden 658 patiënten 1:1 gerandomiseerd tussen cabozantinib (éénmaal daags 60 mg) en everolimus (éénmaal daags 10 mg). Alle patiënten waren 18 jaar of ouder, met een Karnofsky-performancescore (KPS) van 70 of hoger en hadden gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom met een heldercellige component. Zij moesten meetbare ziekte hebben volgens RECIST 1.1 en gedocumenteerde ziekteprogressie tijdens of binnen 6 maanden na einde van behandeling met een TKI. Er was geen maximum aan het aantal voorgaande behandelingen. Ook voorbehandeling met cytokines, anti-PD-1 of anti-PD-L1 was toegestaan. Patiënten met hersenmetastasen mochten worden geïncludeerd indien zij asymptomatisch waren en stabiel na behandeling. Patiënten moesten een adequate →

orgaan- en beenmergfunctie hebben. Voorafgaande behandeling met een mTOR-remmer of cabozantinib en 'ongecontroleerde systemische ziekte' waren de belangrijkste exclusiecriteria.

De randomisatie was gestratificeerd voor de MSKCC-risicogroep (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) en het aantal voorafgaande lijnen angiogeneseremming met TKI (1 of  $\geq$  2). De prognostische MSKCC-risico-indeling is gebaseerd op de aanwezigheid van 0 (goede prognose), 1 (intermediaire prognose) en 2 of 3 (slechte prognose) van de volgende prognostische factoren: anemie, hypercalciëmie, en slechte performancestatus (KPS < 80).<sup>7</sup> Cabozantinib werd éénmaal daags oraal gedoseerd (60 mg) met reducties naar 40 mg en 20 mg in geval van toxiciteit. Everolimus werd éénmaal daags gedoseerd (10 mg) met reducties naar 5 mg en 2,5 mg in geval van toxiciteit. Behandeling met beide middelen was gedurende klinisch voordeel voor de patiënt (bepaald door de onderzoeker) of tot onacceptabele toxiciteit. Er was geen cross-over toegestaan tussen behandelarmen.

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als het interval tussen datum van randomisatie en eerste documentatie van ziekteprogressie (middels onafhankelijke radiologische beoordeling) of overlijden. Secundaire eindpunten waren totale overleving (OS) en het aantal objectieve responsen (ORR). Tumorrespons werd bepaald volgens RECIST 1.1 elke 8 weken in het eerste jaar en daarna elke 12 weken. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens CTCAE 4.0.

De studie was opgezet om met een power van 90 procent voor het primaire eindpunt PFS een *hazard ratio* (HR) van 0,667 (uitgaande van een PFS van 5 maanden bij everolimus en 7,5 maanden bij cabozantinib) middels log-ranktest en tweezijdige alfa van 0,05 te kunnen aantonen. Hiervoor waren 259 events (progressie of overlijden) nodig. Voor de OS, uitgaande van een eenmalige analyse op het moment van analyse van het primaire eindpunt en vervolgens een finale analyse, werd berekend dat er 408 events nodig zouden zijn om met 80 procent power een HR van 0,75 (uitgaande van een OS van 15 maanden bij everolimus en 20 maanden bij cabozantinib) middels log-ranktest en tweezijdige alfa van 0,04 te kunnen aantonen. Hierbij werd uitgegaan van een studieduur van 36 maanden bij een inclusie van 32 patiënten per maand. Voor het eindpunt OS waren 650 patiënten nodig in de studie, maar voor het

primaire eindpunt PFS slechts 375 patiënten, zodat langere follow-up mogelijk was ten aanzien van de PFS. De OS- en PFS-getallen die worden gerapporteerd in de laatste publicatie<sup>6</sup> zijn die van de hele studiepopulatie van 658 patiënten met langere follow-up, met afkappunt van 31 december 2015, zodat er minimaal 13 maanden follow-up mogelijk was van alle patiënten. Dit was een niet vooraf geplande analyse, die is verricht door de sponsor na overleg met de registratieautoriteiten.

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

Van de 658 gerandomiseerde patiënten werden 330 met cabozantinib en 328 met everolimus behandeld. De veiligheidsanalyse werd gedaan bij alle patiënten die studiebehandeling kregen (331 cabozantinib en 322 everolimus). De mediane follow-up was 18,7 maanden (IKR: 16,1-21,1 maanden) voor de cabozantinib-groep en 18,8 maanden (IKR: 16,0-21,2 maanden) voor de everolimus-groep. Beide groepen waren goed vergelijkbaar: de mediane leeftijd was iets boven de 60 jaar en ongeveer driekwart van de patiënten was man. Twee derde van de patiënten had ECOG-performance 0 (KPS: 100 procent) en ongeveer 50 procent kwam uit Europa. Ongeveer 45 procent van de patiënten had een goede prognose volgens de MSKCC-indeling. De meeste patiënten (circa 85 procent) hadden een tumornefrectomie ondergaan. Het merendeel van de patiënten kreeg de studiebehandeling na één voorafgaande TKI (> 70 procent); voornamelijk sunitinib (> 60 procent).

In de meest recente rapportage<sup>6</sup> werd OS geanalyseerd na het overlijden van 140 patiënten (40 procent) in de cabozantinib-arm en 180 patiënten (55 procent) in de everolimus-arm. Hierbij werd een significant verschil in

Cabozantinib bij gevorderd of gemetastaseerd helderceelig niercelcarcinoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	geen bekend
totale behandelkosten	mediane behandelduur 8,3 maanden: € 56.307

<b>Palliatief, effectiviteit</b>		
• winst progressievrije overleving (primaire eindpunt)	7,4 vs 3,9 maanden HR: 0,51; 95%-BI: 0,41-0,62; P < 0,0001	+
• winst totale overleving (secundaire eindpunt)	21,4 vs 16,5 maanden HR: 0,66; 95%-BI: 0,53-0,83; P = 0,00026	+
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>	nog niet bekend	?
<b>Bijwerkingen</b>		
• lethaal < 5%	1%	+
• acuut, ernstig < 25%	11% (71% vs 60%)	+
• chronisch beperkend		?
<b>Kwaliteit van leven</b>		
• QoL-analyse	niet getest	-
<b>Impact van behandeling</b>		
• acceptabele behandellast		+
<b>Medicijnkosten</b>	€ 6.784 per 30 dagen totale behandelkosten: € 56.307	

Tabel 1. Resultaten van de METEOR-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria 2016.

mediane OS van 4,9 maanden gevonden: 21,4 maanden in de cabozantinib-arm (95%-BI: 18,7-niet te bepalen) versus 16,5 maanden (95%-BI: 14,7-18,8) in de everolimus-arm (HR: 0,66; 95%-BI: 0,53-0,83; P = 0,00026). In deze analyse van de totale studiepoppulatie bedroeg de PFS 7,4 maanden (95%-BI: 6,6-9,1) in de cabozantinib-arm en 3,9 maanden (95%-BI: 3,7-5,1) in de everolimus-arm (HR: 0,51; 95%-BI: 0,41-0,62, P < 0,0001). De ORR bedroeg 17 procent in de cabozantinib-arm en 3 procent in de everolimus-arm; het betrof alleen partiële responsen. Dit voordeel van cabozantinib werd in alle vooraf gedefinieerde subgroepen gezien (aantal voorafgaande TKI en prognostische MSKCC-risicoscore). De mediane behandelduur was 8,3 maanden (IKR: 4,2-14,6) in de cabozantinib-arm en 4,4 maanden (IKR: 1,9-8,6 maanden) in de everolimus-arm. Dosisreductie vond plaats bij 62 procent van de patiënten in de cabozantinib-arm en 25 procent van de patiënten in de

everolimus-arm. In de eerdere publicatie<sup>5</sup> werden de meest frequente redenen voor dosisreductie toegelicht. Dit was bij cabozantinib diarree (16 procent), hand-voetsyndroom (11 procent) en vermoeidheid (10 procent) en bij everolimus was dit pneumonitis (4 procent), vermoeidheid (3 procent) en stomatitis (3 procent). De mediane gemiddelde dagdosis was 43 mg cabozantinib (IKR: 36-56) en 9 mg everolimus (IKR: 7-10). Meest frequente reden voor staken van de behandeling was radiologische ziekteprogressie. Staken vanwege bijwerkingen gebeurde bij 12 procent van de patiënten in de cabozantinib-arm en bij 11 procent van de patiënten in de everolimus-arm. Graad 3/4 toxiciteit trad op bij respectievelijk 71 procent (cabozantinib) en 60 procent (everolimus). De meest frequente graad 3/4 bijwerkingen (≥ 5 procent incidentie) van cabozantinib waren hypertensie (15 procent), diarree (13 procent), vermoeidheid (11 procent), hand-voet- →

syndroom (8 procent), anemie (6 procent) en misselijkheid (5 procent) en hypomagnesiëmie (5 procent). Bij everolimus waren dat anemie (17 procent), vermoeidheid (7 procent) en hyperglykemie (5 procent). Er overleden 26 patiënten (8 procent) in de cabozantinib-arm en 25 patiënten (8 procent) in de everolimus arm. Bij 1 patiënt in de cabozantinib-arm (overlijden zonder zekere oorzaak) en 2 patiënten in de everolimus-arm (respectievelijk aspergillusinfectie en aspiratiepneumonie) werd het overlijden toegeschreven aan de studiebehandeling.

### Discussie

Deze gerandomiseerde studie toont een significant verlengde PFS van cabozantinib in vergelijking met de huidige standaard in Nederland, everolimus in de tweedelijns en laterelijns behandeling bij het gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom, van 7,4 versus 3,9 maanden (HR: 0,51; 95%-BI: 0,41-0,62;  $P < 0,0001$ ). Er is tevens een significant verschil in het secundaire eindpunt OS: 21,4 versus 16,5 maanden (HR: 0,66; 95%-BI: 0,53-0,83;  $P = 0,00026$ ). Beide eindpunten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Het behandelingseffect is aangetoond in een populatie die voorbehandeling heeft gehad met één of meerdere TKI's. Slechts 5 procent van de studiepopulatie kreeg voorbehandeling met nivolumab.

De bijwerkingen van cabozantinib zijn bekend en zeer significant, al lijken deze kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar met die van everolimus of een andere TKI en hanteerbaar in ervaren handen. Bijna alle patiënten krijgen bijwerkingen waarvan bij ongeveer tweederde van alle patiënten graad 3-4. Er is geen gedetailleerde informatie over de frequentie van multipole graad 2 bijwerkingen, waarvan bekend is dat deze bij de TKI reden kunnen zijn voor dosisreductie of onderbreken van behandeling. Er wordt geen analyse van kwaliteit van leven gerapporteerd.

### 5. Kosten

Cabozantinib wordt in een vaste dosis van 60 mg eenmaal daags gegeven. De medicijnkosten bedragen daarmee per maand 6.784 euro (30 tabletten van 60 mg; bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 2 december 2016).

De mediane behandelingsduur in deze studie was 8,3 maanden (totale kosten: 56.307 euro).

### Conclusie

Bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom met heldercellige component geeft behandeling met cabozantinib als tweedelijns of hogereelijns behandeling na minstens één TKI in vergelijking met everolimus een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS van 3,5 maanden (7,4 versus 3,9 maanden; HR: 0,51, 95%-BI: 0,41-0,62;  $P < 0,0001$ ). Ook is er sprake van een significante verlenging van het secundaire eindpunt OS van 4,9 maanden (21,4 versus 16,5 maanden; HR: 0,66; 95%-BI: 0,53-0,83;  $P = 0,00026$ ). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Behandeling met cabozantinib geeft vergelijkbare bijwerkingen ten opzichte van everolimus. ←

### Referenties

- 1 Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al. NVMO commissie BOM. Nivolumab als tweedelijns of derdelijns behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. *Med Oncol* 2016;19(5):39-42.
- 2 Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Cabozantinib bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd medullair schildkliercarcinoom. *Med Oncol* 2015;18(2):45-7.
- 3 Rankin EB, Fuh KC, Castellini L, et al. Direct regulation of GAS6/AXL signaling by HIF promotes renal metastasis through SRC and MET. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(37):13373-8.
- 4 Gibney GT, Aziz SA, Camp RL, et al. c-Met is a prognostic marker and potential therapeutic target in clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24(2):343-9.
- 5 Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al; METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 2015;373(19):1814-23.
- 6 Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al; METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):917-27.
- 7 Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(3):454-63.