

# Vandetanib bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd medullair schildkliercarcinoom

## Introductie

Medullair schildkliercarcinoom (MTC) is een tumor uitgaande van calcitonineproducerende parafolliculaire cellen (C-cellen). Jaarlijks zijn er in Nederland ongeveer 600 nieuwe gevallen van schildkliercarcinoom, waarvan circa 5 procent van het medullaire type ( $\pm 30$  à 40 per jaar). Bij 20 tot 30 procent van de MTC-gevallen is er sprake van een erfelijke vorm, meestal in het kader van het MEN-2-syndroom. De overige gevallen zijn sporadisch. De primaire behandeling is chirurgie; het merendeel van de patiënten wordt hiermee gecureerd. MTC is niet gevoelig voor radioactief jodium, radiotherapie en/of chemotherapie. Er waren tot nu toe geen behandelingsmogelijkheden voor patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd MTC. Al langere tijd was bekend dat er bij de familiale vorm van MTC bijna in alle gevallen sprake is van een RET-mutatie (*REarranged during Transformation*). Bij de sporadische vorm is dit in ongeveer 50 procent het geval. Vandetanib is een orale remmer van RET, maar heeft ook effect op de vasculaire endotheliale groeifactorreceptor 2 (VEGFR2) en de epidermale groeifactorreceptor (EGFR). Gezien bovenstaande is er een fase II-studie verricht met vandetanib in een eenmaal daagse dosering van 300 mg bij 30 patiënten met een familiair, lokaal gevorderd of gemetastaseerd MTC [1]. Bij 20 procent van de patiënten werd een partiële respons gezien, met een mediane responsduur van 10 maanden. Bij 53 procent van de patiënten werd stabiele ziekte gezien. In totaal 80 procent had een daling van calcitoninewaardes van 50 procent of meer. De meest voorkomende bijwerkingen waren diarree (70 procent), huiduitslag (67 procent), moeheid (63 procent) en misselijkheid (63 procent).

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken fase III-studie betreft patiënten, zowel hereditair als sporadisch, met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd hereditair of sporadisch MTC. De patiënten mochten eerdere behandelingen hebben gehad.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Er is geen andere behandeling voor deze patiëntencategorie.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

Wells en collega's verrichtten een internationale fase III-studie (multicentrum, dubbelblind, placebogecontroleerd en gerandomiseerd) bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd MTC [2]. De patiënten mochten eerdere behandelingen hebben gehad en moesten meetbare ziekte hebben. Alle patiënten moesten tumormateriaal afstaan voor RET-mutatiebepalingen, tenzij er bij patiënten met een erfelijke vorm al eerder een *germline* RET-mutatie was vastgesteld. Andere inclusiecriteria waren een WHO-performancestatus 0-2 en een meetbaar serumcalcitonine van meer dan 500 pg/

ml. Er werden 437 patiënten aangemeld, waarvan 25 procent afviel omdat ze niet voldeden aan de vooraf gestelde inclusiecriteria. Uiteindelijk werden 331 patiënten uit 23 landen gerandomiseerd in een 2:1 ratio voor vandetanib eenmaal daags 300 mg ( $n = 231$ ) of placebo ( $n = 100$ ). De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie. Indien er sprake was van objectieve progressie op basis van beoordeling door de behandelaar, werd de studiemedicatie gestopt, gedeblindeerd en konden patiënten doorgaan met open-labelbehandeling met vandetanib; ook indien ze al eerder waren behandeld met vandetanib. Alle patiënten werden vervolgd voor overleving. Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS) op basis van onafhankelijke centrale review. PFS werd gedefinieerd als tijd van randomisatie tot geobjectiveerde progressie dan wel overlijden. Secundaire eindpunten waren objectieve *response rate* (RR), ziektecontrole na 24 weken, responsduur, totale overleving (OS), biochemische respons (calcitonine en CEA) en tijd tot toename van pijn. Tumormetingen werden elke 12 weken verricht en beoordeeld volgens RECIST 1.0. Een finale analyse van de OS is gepland als 50 procent van de patiënten is overleden.

RET-mutatieanalyse werd op de volgende twee manieren verricht:

1. Gericht op de meest voorkomende mutatie (M918T).
2. Directe DNA-sequencing na PCR-amplificatie van RET (exonen 10, 11 en 13-16).

Naast de standaardtoxiciteitsbeoordelingen werden regelmatig ECG's gemaakt wegens het potentiële risico op QTc-tijdverlenging door vandetanib. Er waren bij aanvang van de studie dosisaanpassingen vastgesteld voor huid- en tractus digestivus-toxiciteit en QTc-tijdverlenging.

De studie had een power van 80 procent om een *hazard ratio* (HR) van minder dan 0,50 voor de PFS vast te stellen uitgaande van een mediane PFS van 12 maanden voor de placebo-arm. PFS- en OS-analyses gingen uit van de *intention-to-treat*-populatie. Er was een aantal vooraf bepaalde subgroepenanalyses: RET-mutatiestatus, MTC-status (erfelijk versus sporadisch), calcitonine- en CEA-veranderingen, aantal eerdere therapieën en respons op eerdere behandelingen.

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

De patiëntkarakteristieken van beide groepen waren vergelijkbaar. Het overgrote merendeel had sporadisch MTC (90 procent) en gemetastaseerde ziekte (95 procent). Na een mediane follow-up van 24 maanden werden nog 139 patiënten in studieverband behandeld: 111 patiënten (48 procent) in de vandetanib-arm en 28 patiënten (28 procent) in de placebo-arm. In totaal 93 van de 123 patiënten die na progressie in aanmerking kwamen voor postprogressieve open-labelbehandeling met vandetanib, zijn hiermee gestart: 41 van de 67 patiënten (61 procent) in de vandetanib-arm en 52 van de

56 patiënten (93 procent) in de placebo-arm. In totaal waren er 48 patiënten overleden; evenredig verdeeld over beide behandelarmen.

Er was een significante verlenging van de PFS voor patiënten behandeld met vandetanib in vergelijking met placebo (HR: 0,46; 95% CI: 0,31-0,69;  $P < 0,001$ ). De mediane PFS was 19,3 maanden in de placebogroep en was nog niet bereikt in de vandetanib-arm (berekend zou dit  $\pm 30,5$  maanden worden). Ook op de secundaire eindpunten was er een statistisch significant voordeel van vandetanib boven placebo: RR 45 versus 13 procent, ziektecontrole 87 versus 71 procent, calcitoninerespons 69 versus 3 procent en CEA-respons 52 versus 2 procent. De mediane responsduur was nog niet bereikt, maar ligt in de orde van grootte van ongeveer 22 maanden. Bij 52 procent van de patiënten met sporadisch MTC kon een RET-mutatie worden aangetoond. Bij 2,7 procent werd geen mutatie aangetoond en bij 45 procent was dit niet duidelijk. Dit laatste was het gevolg van de strikte criteria hiervoor en meestal onvoldoende kwaliteit van het tumormateriaal. Derhalve was het niet mogelijk om betrouwbare subgroepanalyses te doen naar RET-mutatiestatus en respons. Als enige kon worden opgemerkt dat de groep met een M918T-mutatie een wat hogere kans op respons had ( $\pm 50$  versus 30 procent). Indien bewezen RET-mutatienegatief was er geen respons, maar deze groep was te klein om hierover een statistisch betrouwbare uitspraak te doen.

De mediane behandelduur was 90 weken in de vandetanib-arm (40 weken placebo). Er was een niet onaanzienlijke

toxiciteit van de behandeling. De belangrijkste bijwerkingen waren diarree (56 versus 26 procent; 11 procent graad 3-4), huiduitslag (45 versus 11 procent), misselijkheid (33 versus 16 procent), hypertensie (32 versus 5 procent; 9 procent graad 3-4), hoofdpijn (26 versus 9 procent), moeheid (24 versus 23 procent; 6 versus 1 procent graad 3-4), verminderde eetlust (21 versus 12 procent; 4 procent graad 3-4) en acne (20 versus 5 procent). Er was alleen minder (rug)pijn in de vandetanib-groep (9 versus 20 procent). In totaal 28 patiënten (12 procent) stopten met vandetanib wegens bijwerkingen. Bij 35 procent van de patiënten in de vandetanib-groep was dosisreductie noodzakelijk. QTc-tijdverlenging trad op bij 33 patiënten behandeld met vandetanib (14 procent), waarvan 18 patiënten (8 procent) graad 3. Torsade de pointes trad niet op. In totaal 5 patiënten overleden tijdens behandeling met vandetanib, waarvan 1 ten gevolge van plotselinge dood en 1 ten gevolge van ritmestoornissen en acute hartdood. Als gevolg hiervan is patiëntselectie vooraf, controle van ECG's en van elektrolyten en aandacht voor interactie met medicamenten die (ook) QTc-verlenging kunnen geven van groot belang. Eén van de symptomen bij gemetastaseerd MTC is secretoire diarree bij verhoogd calcitonine. Ondanks een kans van 69 procent op daling van het calcitonine was er een toename van therapiegerelateerde diarree van 30 procent (56 versus 26 procent), waarvan 11 procent graad 3-4. Er was geen verschil in het aantal overleden patiënten (48 patiënten) tussen de 2 groepen (32 patiënten in de vandetanib-groep en 16 patiënten in de placebogroep). Na progressie continueerden 41 van de

<b>Palliatief, effectiviteit</b>		
- winst progressievrije overleving	$\pm 30$ vs 19 maanden HR: 0,46; 95% CI: 0,31-0,69; $P < 0,001$	+
- winst totale overleving	vooralsnog gelijk HR: 0,89; 95% CI: 0,48-1,65	-
<b>Bijwerkingen</b>		
- lethaal < 5%	2%	+
- acuut, ernstig < 25%	< 25% graad 3-4 toxiciteit	+
- chronisch beperkend	hoog percentage toxiciteit bij langdurige continue behandeling	$\pm$
<b>Kwaliteit van leven</b>		
- QoL-analyse	niet verricht	-
<b>Impact van behandeling</b>		
- acceptabele behandellast		$\pm$
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie	+
<b>Kosten</b>	$\pm 5.500$ euro voor 4 weken behandeling	

**Tabel 1.** Vandetanib versus placebo afgezet tegenover de PASKWIL-criteria.

67 patiënten (61 procent) in de vandetanib-groep de (open-label) vandetanib. In de placebogroep is 52 van de 56 patiënten (93 procent) gestart met open-label gebruik van vandetanib. Gezien de cross-over naar open-label gebruik van vandetanib na progressie onder placebo is er een grote kans dat er uiteindelijk geen verschil in OS zal worden gevonden.

### Samenvattend

De resultaten van deze placebogecontroleerde, gerandomiseerde fase III-studie bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd MTC tonen een significant verlengde PFS bij behandeling met vandetanib (van 19 naar ongeveer 30 maanden) (HR: 0,46; 95% CI: 0,31-0,69). Tot op dit moment waren er geen effectieve behandelingen beschikbaar voor deze patiëntengroep. Gezien de niet onaanzienlijke toxiciteit en de lange en continue duur van behandeling is een goede patiëntselectie van groot belang. Veel patiënten hebben, ook zonder behandeling, een lange PFS (in deze studie zelfs gemiddeld 19 maanden). Overall kwaliteit van leven is niet gerapporteerd. Vooralsnog is de OS tussen de twee groepen vergelijkbaar. Veel vragen zijn nog niet beantwoord: leidt de sterk verlengde PFS uiteindelijk ook tot een verschil in OS? Is er een verbetering in de kwaliteit van leven en/of vermindering van de symptomen? Zou een lagere dosis vandetanib even effectief kunnen zijn met minder therapiegerelateerde toxiciteit? En wanneer is het optimale moment bij MTC om te starten met vandetanib [3, 4]?

### 5. Kosten

Vandetanib is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met een lokaal gevorderd of

gemetastaseerd medullair schildkliercarcinoom. De aanbevoelen dosering is 1 maal daags 300 mg. De behandelkosten per maand bedragen 5.500 euro.

### Conclusie

Bij niet eerder behandelde patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd medullair schildkliercarcinoom geeft behandeling met vandetanib een significante verlenging van de progressievrije overleving ( $\pm 11$  maanden; HR: 0,46; 95% CI: 0,31-0,69;  $P < 0,001$ ). De aanzienlijke toxiciteit moet bij aanvang van de behandeling worden afgezet tegen de eventuele voordelen. De Commissie Farmacotherapeutische Hulp (CFH) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft vandetanib goedgekeurd voor deze indicatie.

### Referenties vandetanib

1. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(5):767-72.
2. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134-41.
3. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2664-71.
4. Solomon B, Rischin D. Progress in molecular targeted therapy for thyroid cancer: vandetanib in medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(2):119-21.