

Tivozanib als eerstelijns behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom

Introductie

In Nederland wordt bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom (RCC) met goede of intermediaire prognose volgens de MSKCC-criteria als eerstelijns behandeling veelal een tyrosinekinaseremmer (TKI) gegeven, zoals sunitinib of pazopanib. Een minder frequent gegeven alternatief voor deze patiëntengroepen is de combinatie van bevacizumab met interferon-alfa. Bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig RCC met slechte prognose volgens de MSKCC-criteria kan temsirolimus worden overwogen. Er kan geen aanbeveling worden gedaan voor de behandeling van patiënten met een niet-heldercellig RCC. Recentelijk zijn in gerandomiseerde fase III-studies nivolumab en cabozantinib vergeleken met everolimus. In beide studies werd een significante verlenging van de overleving (OS) aangetoond; beide studies zijn door de commissie BOM voorzien van een positief advies.¹⁻²

Dit laatste geldt ook voor de combinatie van lenvatinib met everolimus als tweedelijns behandeling bij deze indicatie.³ Tivozanib is een selectieve TKI met een relatief lange halfwaardetijd (4-5 dagen). Het medicament is met name actief tegen de VEGF-receptoren 1, 2 en 3, en minder actief tegen kinases zoals c-KIT en PDGFR β . In een fase II-studie bleek tivozanib effectief bij patiënten met een RCC. Er werd een mediane PFS van 11,7 maanden gezien voor alle patiënten, en een mediane PFS van 14,8 maanden bij patiënten die een RCC met een heldercellige histologie hadden.⁴ Er volgde een gerandomiseerde fase III-studie waarin tivozanib werd vergeleken met sorafenib als eerstelijns behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd RCC.⁵ De resultaten van deze studie werden in 2013 gepubliceerd. In november 2017 heeft de EMA tivozanib geregistreerd als eerstelijns of hogere lijns therapie voor gevorderd RCC op basis van deze fase III-studie. Door de FDA werd na 2013 geen goedkeuring gegeven.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

In de in deze publicatie besproken gerandomiseerde fase III-studie wordt het effect van tivozanib vergeleken met het effect van sorafenib als eerstelijns behandeling bij het gemetastaseerd heldercellig RCC.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland bestaat de eerstelijns behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC bij patiënten met een goede of intermediaire prognose volgens de MSKCC-criteria uit sunitinib of pazopanib. Sorafenib wordt in de huidige praktijk niet of nauwelijks als eerstelijns therapie gebruikt. Sorafenib werd wel in de Nederlandse Switch-2-studie gebruikt voorafgaand aan of volgend op pazopanib.

3. Methode en kwaliteit van de studie

In deze gerandomiseerde fase III-studie (open label) werden patiënten geïncludeerd in 76 centra in 15 landen. De meeste patiënten (88 procent) kwamen uit Centraal- of Oost-Europa. Alle deelnemers waren ouder dan 18 jaar, hadden een ECOG-PS 0-1, een goede orgaanfunctie, hadden een nefrectomie ondergaan en een tumor met een heldercellige component. De ziekte was gerecidiveerd of gemetastaseerd, en was meetbaar volgens *RECIST 1.0*. De patiënten hadden geen of slechts een voorafgaande behandeling gehad met immunotherapie, chemotherapie of hormonale therapie. Eerdere behandeling met VEGF-remmers of mTOR-remmers was niet toegestaan. Exclusiecriteria waren verder significant cardiovasculair lijden, strikt gedefinieerde ongecontroleerde hypertensie, een myocardinfarct of trombo-embolisch event korter dan 6 maanden voor deelname. Patiënten met hersenmetastasen mochten participeren mits deze minimaal 3 maanden stabiel waren. →

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd voor tivozanib 1 d.d. 1,5 mg oraal gedurende 3 weken gevolgd door 1 week rust of voor sorafenib 2 d.d. 400 mg oraal continu. De randomisatie werd gestratificeerd voor geografische regio, aantal voorafgaande behandelingen en het aantal door metastasen aangedane organen/plaatsen. Een cyclus werd gedefinieerd als 4 weken, en de behandeling werd gecontinueerd tot progressie, onacceptabele bijwerkingen, overlijden of een andere reden om de behandeling te staken. Hypertensie (tivozanib) en huidafwijkingen (sorafenib) werden protocollair behandeld. Dosisreducties waren toegestaan bij bijwerkingen \geq graad 3; voor tivozanib naar 1 d.d. 1 mg en voor sorafenib naar 1 d.d. 400 mg en daarna naar 400 mg om de dag. Indien progressie optrad tijdens behandeling met sorafenib, was cross-over naar tivozanib toegestaan.

Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en progressie of overlijden. Secundaire eindpunten waren OS, responskans (complete en partiële respons), veiligheid en verdraagbaarheid, nierspecifieke symptomen en kwaliteit van leven. Responsevaluatie vond iedere 8 weken plaats volgens *RECIST 1.0*, door middel van een CT- of MRI-scan door de onderzoeker, gevolgd door een geblindeerde onafhankelijke tweede beoordeling. Veiligheid werd beoordeeld aan de hand van bijwerkingen, lichamelijk onderzoek, PS, ECG, laboratoriumonderzoek en bijkomende medicatie. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens *CTCAE 3.0*. Kwaliteit van leven werd iedere cyclus geëvalueerd met de volgende vragenlijsten: *FACT-G*, *FACT-Kidney Symptom Index* en *EQ-5D*. Met de verwachting dat de mediane PFS in de sorafenib-groep 6,7 maanden zou zijn en in de tivozanib-groep 9,7 maanden, waren 500 patiënten en ten minste 310 events (progressie of overlijden) nodig om dit met 90 procent power en een alfa van 5 procent vast te stellen. De PFS-analyse werd verricht na 310 events. De OS-analyse zou worden verricht na afloop van de follow-up van alle patiënten of nadat alle patiënten ten minste 2 jaar follow-up hadden. De verwachting was dat de mediane OS in de sorafenib-groep 18 maanden en in de tivozanib-groep 24 maanden was, en dat na ongeveer 300 events de power 70 procent was om met een alfa van 5 procent een overlevingsverschil vast te stellen.

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

In deze fase III-studie werden tussen februari en augustus 2010 517 patiënten gerandomiseerd (waarvan 1 niet startte

met tivozanib): 259 in de tivozanib-groep en 257 in de sorafenib-groep. De studiegroepen waren goed vergelijkbaar, behalve voor ECOG-PS: in de tivozanib-groep had 45 procent van de patiënten een PS 0 en in de sorafenib-groep was dit 54 procent ($p = 0,035$). In beide groepen had 70 procent van de patiënten geen voorafgaande behandeling voor gemetastaseerde ziekte ondergaan, 30 procent van de patiënten wel en dit was bijna altijd (> 90 procent) met interferon-alfa. De mediane leeftijd was 59 jaar, ruim twee derde was man, 30 procent had een goede prognose volgens de MSKCC-criteria, 64 procent een intermediaire prognose en 5 procent behoorde tot de categorie 'slechte prognose'. De PFS, gebaseerd op onafhankelijke beoordeling, bedroeg 11,9 maanden (95%-BI: 9,3-14,7) in de tivozanib-groep en 9,1 maanden (95%-BI: 7,3-9,5) in de sorafenib-groep (HR: 0,797 [95%-BI: 0,639-0,993]; $P = 0,042$). Voor de vooraf gedefinieerde subgroep van patiënten zonder voorafgaande behandeling bedroeg de PFS 12,7 maanden (95%-BI: 9,1-15) in de tivozanib-groep en 9,1 maanden (95%-BI: 7,3-10,8) in de sorafenib-groep (HR: 0,756 [95%-BI: 0,580-0,985]; $P = 0,037$). In de subgroep van patiënten met PS 1 was er geen PFS-verschil tussen beide groepen. Ook in de groepen met een intermediaire of slechte prognose volgens de MSKCC-criteria werd geen statistisch significant verschil in PFS tussen beide groepen gevonden. De onafhankelijk beoordeelde responskans (compleet en partieel) was 33,1 procent in de tivozanib-groep en 23,3 procent in de sorafenib-groep ($P = 0,014$).

De OS in beide groepen was niet verschillend: 28,8 maanden in de tivozanib-groep en 29,3 maanden in de sorafenib-groep (HR: 1,245; $P = 0,105$). Er was een duidelijk verschil in vervolgbehandelingen. Na progressie kreeg 13 procent van de patiënten in de tivozanib-groep vervolgbehandeling en in de sorafenib-groep 63 procent – deze was bijna altijd tivozanib.

Tivozanib bij gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	niet beschikbaar
totale behandelkosten	€ 46.563

Palliatief, effectiviteit		
• winst progressievrije overleving (primair eindpunt)	11,9 versus 9,1 maanden HR: 0,797 (95%-BI: 0,639-0,993); P = 0,042	+ -
• winst progressievrije overleving niet-eerder behandelde patiënten	12,7 versus 9,1 maanden HR: 0,756 (95%-BI: 0,580-0,985); P = 0,037	+ -
• winst totale overleving (secundair eindpunt)	28,8 versus 29,3 maanden HR: 1,245 (95%-BI: 0,954-1,624); P = 1,05	- -
ESMO-MCBS-gradering	niet bekend	?
Bijwerkingen		
• lethaal < 5%	geen	+
• acuut, ernstig < 25%	< 25% (graad 3-4: 66% versus 61%)	+
• chronisch < 10%		?
Kwaliteit van leven		
• geen ernstige deterioratie		+
Impact van behandeling		
• acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten per 28 dagen	tivozanib: € 3.604 sorafenib: € 3.859	

Tabel 1. Resultaten van tivozanib versus sorafenib als eerstelijns behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

De mediane behandelduur bedroeg 12,0 maanden in de tivozanib-groep en 9,5 maanden in de sorafenib-groep. In beide groepen kwamen veel bijwerkingen voor: 91 procent in de tivozanib-groep en 97 procent in de sorafenib-groep. Ernstige bijwerkingen (\geq graad 3) traden op bij respectievelijk 61 en 70 procent van de patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen in beide groepen waren hypertensie (44 versus 34 procent), diarree (23 versus 33 procent), heesheid (21 versus 5 procent), vermoeidheid (19 versus 16 procent), gewichtsverlies (18 versus 21 procent) en handvoetsyndroom (14 versus 54 procent). In totaal 10 patiënten in de tivozanib-groep (4 procent) en 14 patiënten in de sorafenib-groep (15 procent) stopten de behandeling in verband met bijwerkingen. Dosisuitstel kwam voor bij respectievelijk 19 en 36 procent, en dosisreductie bij

respectievelijk 14 en 43 procent van de patiënten in de tivozanib-groep en sorafenib-groep. De mediane relatieve dosisintensiteit was 94 procent in de tivozanib-groep en 80 procent in de sorafenib-groep. In beide groepen overleden de meeste patiënten vanwege progressie van ziekte. Aan diverse andere oorzaken overleden respectievelijk 13 en 12 patiënten. De kwaliteit van leven in beide groepen was bij aanvang en gedurende de behandeling gelijk.

Discussie

In deze gerandomiseerde fase III-studie (open label) werd tivozanib vergeleken met sorafenib bij de behandeling van patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC. Als eerstelijns therapie wordt in Nederland meestal sunitinib of pazopanib gegeven, en is sorafenib niet gang- →

baar. Ten tijde van het ontwerp van deze studie (geplaatst op www.clinicaltrials.gov in december 2009) was sorafenib echter een meer gangbare behandeling na voorbehandeling met cytokines. Het primaire eindpunt mediane PFS in de gehele studiepopulatie werd met tivozanib in vergelijking met sorafenib verlengd van 9,1 naar 11,9 maanden: een verschil van 2,8 weken (HR: 0,797 [95%-BI: 0,639-0,993]; $P = 0,042$). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. In de prospectief gestratificeerde subgroep van patiënten zonder voorafgaande therapie (70 procent van de deelnemers) werd de mediane PFS met tivozanib in vergelijking met sorafenib verlengd van 9,1 naar 12,7 maanden (HR: 0,756 [95%-BI: 0,580-0,985]; $P = 0,037$). De OS in beide groepen was gelijk. In de sorafenib-groep kregen veel meer patiënten (63 procent) een vervolgbehandeling dan in de tivozanib-groep (13 procent). Dit is te verklaren door de protocollair vastgelegde mogelijkheid van cross-over naar tivozanib nadat ziekteprogressie was vastgesteld. Dat er minder vervolgbehandelingen in de tivozanib-groep waren heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat deze studie vooral in Oost-Europa werd uitgevoerd (88 procent van de deelnemers), waar ten tijde van de studie nauwelijks TKI's beschikbaar waren. Eigenlijk is de getoonde overlevingscurve dan ook meer een vergelijking tussen tivozanib versus een sequentiële therapie van sorafenib gevolgd door tivozanib, dan een echte vergelijking tussen beide middelen.

Er traden veel bijwerkingen op in beide groepen. Deze lijken hanteerbaar en zijn zoals mag worden verwacht bij een TKI-behandeling. De heesheid is een typische bijwerking van tivozanib die bij 21 procent van de patiënten optrad en die bij andere TKI's niet wordt gezien.

5. Kosten

De kosten van tivozanib zijn 3.604 euro per 4 weken bij gebruik 1 d.d. 1.340 µg gedurende 21 dagen van een cyclus van 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 21 maart 2018). De mediane behandelduur was 11,9 maanden, waarmee de totale kosten 46.563 euro bedragen. De kosten van sorafenib zijn 3.859 euro per 4 weken (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 21 maart 2018). De mediane behandelduur was 9,5 maanden (= 10,31 cycli van 28 dagen), waarmee de totale kosten 39.992 euro bedragen.

Conclusie

In deze gerandomiseerde fase III-studie bij patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC geeft eerste-lijns tivozanib een significant langere PFS dan sorafenib: 11,9 versus 9,1 maanden (HR: 0,797 [95%-BI: 0,639-0,993]; $P = 0,042$). In de prospectief gestratificeerde subgroep van patiënten zonder voorafgaande therapie (70 procent van de deelnemers) werd eveneens een significant langere PFS gezien: 12,7 versus 9,1 maanden (HR: 0,756 [95%-BI: 0,580-0,985]; $P = 0,037$). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. ←

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 Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Cabozantinib als tweedelijns of laterelijns behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. *Med Oncol* 2016;19(9):41-4.
- ³ Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al. NVMO commissie BOM. Lenvatinib in combinatie met everolimus als tweedelijns behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. *Med Oncol* 2017;20(4):51-4.
- ⁴ Nosov DA, Esteves B, Lipatov ON, et al. Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1678-85.
- ⁵ Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31(30):3791-9.