

# Axitinib als tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom

## Introductie

De behandeling van het heldercellig niercelcarcinoom (RCC) is met de introductie van diverse zogenaamde target-specifieke antikankermiddelen de afgelopen jaren in een stroomversnelling terechtgekomen. Naast toepassing van immunotherapie (interferon en cytokines) – al dan niet in combinatie met bevacizumab – en toepassing van de mTOR-remmers everolimus en temsirolimus zijn in Nederland de tyrosinekinaseremmers (TKI's) sunitinib en pazopanib voor de eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd heldercellig RCC geregistreerd. Sorafenib is geregistreerd als tweedelijns behandeling na falen op of ongeschiktheid voor cytokinebehandeling (interferon-alfa of interleukine-2). De in Nederland meest toegepaste behandeling van het gemetastaseerd heldercellig RCC bestaat uit sunitinib in de eerste lijn, gevolgd door everolimus in de tweede lijn. Met het beschikbaar komen van nieuwe gegevens van de TKI's pazopanib, axitinib en mogelijk andere middelen zoals tivozanib zal de komende jaren de optimale plaatsbepaling en volgorde van deze middelen aan verandering onderhevig kunnen zijn.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken fase III-studie betreft patiënten met een gemetastaseerd heldercellig RCC die progressieve ziekte hadden na een eerstelijns behandeling bestaande uit sunitinib, interferon en bevacizumab, temsirolimus of cytokines.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd heldercellig RCC in Nederland is everolimus.

## 3. Methodes en kwaliteit van de studie

Rini en collega's verrichtten een internationale gerandomiseerde fase III-studie (multicentrum en open label) bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig RCC [1]. Alle patiënten hadden een eerdere behandeling gehad en hadden meetbare ziekte.

Andere inclusiecriteria waren een ECOG-performancestatus 0-1, een levensverwachting van ten minste 12 weken en goede functies van lever, nier en beenmerg. Patiënten mochten geen ongecontroleerde hypertensie hebben of een aantal andere specifiek benoemde cardiovasculaire risicofactoren. Er werden 723 patiënten uit 175 centra in 22 landen 1:1 gerandomiseerd, waarvan 359 patiënten axitinib 2 maal daags 5 mg kregen en 355 patiënten sorafenib 2 maal daags 400 mg. De dosis axitinib kon bij afwezigheid van toxiciteit boven graad 2 in stappen worden opgehoogd tot maximaal 2 maal daags 10 mg. De dosering van sorafenib kon in stappen

worden gereduceerd tot minimaal 400 mg om de dag op basis van gerelateerde toxiciteit. De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, het ontstaan van ondraaglijke bijwerkingen, overlijden of intrekking van *informed consent*. Cross-over naar de andere behandeling was niet toegestaan. Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS) op basis van onafhankelijke centrale review. De PFS werd gedefinieerd als tijd van randomisatie tot geobjectiveerde progressie dan wel overlijden. Tumormetingen werden na 6 en 12 weken verricht en daarna elke 8 weken. Deze metingen werden beoordeeld volgens RECIST 1.0. Secundaire eindpunten waren totale overleving (OS), responskans, duur van respons en tijd tot klinische verslechtering (een samengesteld eindpunt bestaande uit tijd tot overlijden, ziekteprogressie of verergering van symptomen) gemeten met de FKSI-15-vragenlijst (*Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index*) en de FKSI-DRS-schaal (*FKSI Disease Related Symptoms*). Resultaten van een finale analyse van de OS zijn recentelijk gepresenteerd [2].

De studie had een zodanige omvang, dat met een power van 90 procent voor het primaire eindpunt PFS een toename naar 7 maanden kon worden vastgesteld uitgaande van een mediane PFS van 5 maanden voor sorafenib. Deze analyse werd eenzijdig getoetst met een significantie van 0,025. PFS-analyse ging uit van de *intention-to-treat*-populatie. Patiënten werden gestratificeerd naar ECOG-performancestatus en voorbehandeling (sunitinib, bevacizumab, temsirolimus of cytokines). De analyse van het secundaire eindpunt OS werd eenzijdig getoetst om met een significantie van 0,025 en een power van 80 procent een verbetering van 31 procent te realiseren bij een mediane follow-up van 37 maanden.

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

Tussen september 2008 en juli 2010 werden de patiënten gerandomiseerd. In totaal 389 patiënten waren voorbehandeld met sunitinib, 251 patiënten waren voorbehandeld met cytokines en 59 patiënten waren voorbehandeld met bevacizumab. De gemiddelde behandelduur was 6,4 maanden (0,03-22 maanden) in de axitinib-groep en 5,0 maanden (0,03-20 maanden) in de sorafenib-groep. Er was voor de gehele groep patiënten die werd behandeld met axitinib een significante verlenging van de PFS in vergelijking met sorafenib (6,7 versus 4,7 maanden; HR: 0,665; 95% CI: 0,544-0,812;  $P < 0,0001$ ). De mediane PFS bij patiënten voorbehandeld met cytokines was 12,1 maanden in de axitinib-groep en 6,5 maanden in de sorafenib-groep (HR: 0,464; 95% CI: 0,318-0,676;  $P < 0,0001$ ). De mediane PFS bij patiënten voorbehandeld met sunitinib was 4,8 maanden in de axitinib-groep en 3,4 maanden in de sorafenib-groep (HR: 0,741; 95% CI: 0,573-0,958;  $P = 0,0107$ ).

Voor het secundaire eindpunt responskans was er een statistisch significant voordeel van axitinib boven sorafenib: 19 versus 9 procent. Voor het secundaire eindpunt responsduur was er geen statistisch significant verschil: 11,0 en 10,6 maanden. Ten tijde van de publicatie van de *full paper* was de analyse van de OS nog niet mogelijk, maar recentelijk zijn deze data als poster gepresenteerd tijdens het 37<sup>th</sup> ESMO Congress in Wenen [2]. Hierbij bedroeg de mediane OS in de axitinib-groep 20,1 maanden (95% CI: 16,7-23,4 maanden) en 19,2 maanden (95% CI: 17,5-22,3 maanden) in de sorafenib-groep (HR: 0,969; 95% CI: 0,800-1,174).

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen van axitinib bestonden uit diarree, hypertensie, moeheid, verlies van eetlust, misselijkheid en heesheid. Hypertensie, misselijkheid, heesheid en hypothyreoïdie kwamen vaker voor bij axitinib dan bij sorafenib. Hand-voetsyndroom, kaalheid en huiduitslag kwamen vaker voor bij sorafenib. In de axitinib-groep was er geen behandelgerelateerde sterfte. In de sorafenib-groep was er bij 2 patiënten sprake van behan-

delgerelateerde sterfte (bij beide patiënten ten gevolge van bloedingscomplicaties).

De mediane tijd tot klinische verslechtering gemeten met de FKSI-15-vragenlijst was 17 procent langer bij axitinib in vergelijking met sorafenib (mediaan 3,1 en 2,8 maanden). Op de FKSI-DRS-schaal was dit verschil 16 procent (mediaan 3,7 en 2,9 maanden).

### Samenvattend

De resultaten van deze gerandomiseerde fase III-studie (open label) bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig RCC tonen een significant verlengde PFS bij behandeling met axitinib ten opzichte van sorafenib (van 4,7 naar 6,7 maanden) (HR: 0,665; 95% CI: 0,544-0,812). Van een vervolgstudie, waarvan de resultaten nog niet als *full paper* zijn gepubliceerd, zijn recentelijk de gegevens van de totale overleving gepresenteerd [2]. Hierbij is er geen significant verschil tussen de beide behandelgroepen (axitinib: 20,1 maanden; sorafenib: 19,2 maanden).

|   |   |   |
|---|---|---|
| <b>Palliatief, effectiviteit</b>                      |   |   |
| ■ winst progressievrije overleving gehele studiegroep | 6,7 vs 4,7 maanden<br>HR: 0,665; 95% CI: 0,544-0,812; P < 0,0001  | + |
| ■ winst progressievrije overleving cytokine-groep     | 12,1 vs 6,5 maanden<br>HR: 0,464; 95% CI: 0,318-0,676; P < 0,0001 | + |
| ■ winst progressievrije overleving sunitinib-groep    | 4,8 vs 3,4 maanden<br>HR: 0,741; 95% CI: 0,573-0,958; P = 0,107   | - |
| ■ winst totale overleving gehele studiegroep [2]      | 20,1 vs 19,2 maanden<br>HR: 0,969; 95% CI: 0,800-1,174            | - |
| <b>Bijwerkingen</b>                                   |   |   |
| ■ lethaal < 5%  | < 1%  | + |
| ■ acuut, ernstig < 25%                                | -   | + |
| ■ chronisch beperkend                                 | -   | + |
| <b>Kwaliteit van leven</b>                            |   |   |
| ■ QoL-analyse   | niet verricht   | - |
| <b>Impact van behandeling</b>                         |   |   |
| ■ acceptabele behandellast                            |   | ? |
| <b>Level of evidence</b>                              |   |   |
|   | 1 fase III-studie   | + |
| <b>Kosten</b>   |   |   |
|   | ± 3.929 euro voor 4 weken behandeling                             |   |

**Tabel 1.** Resultaten van de AXIS-studie [1] afgezet tegenover de PASKWIL-criteria.

Voor de Nederlandse situatie zijn twee gegevens van belang. In de eerstelijns behandeling van het gemetastaseerd heldercellig RCC wordt sunitinib het meest voorgeschreven. Het voorschrijven van een andere TKI na aangetoonde progressie wordt niet door de huidige richtlijn ondersteund. In deze situatie is het advies om everolimus voor te schrijven. In de RECORD-1-studie [3], waarvan de resultaten eerder zijn gepubliceerd, was de mediane PFS voor everolimus voor deze indicatie 4,0 maanden en dus vergelijkbaar met de resultaten van zowel sorafenib als axitinib in de hier besproken subgroepanalyse. De (subgroep)gegevens van de hier besproken studie, waarbij sorafenib en axitinib worden gegeven na sunitinib-behandeling, tonen slechts een zeer beperkte winst van axitinib op het primaire eindpunt PFS (mediaan: 4,8 en 3,4 maanden; HR: 0,741; 95% CI: 0,573-0,958; P = 0,0107), die niet aan de PASKWIL-criteria voldoet. Gegevens van een directe vergelijking tussen axitinib en everolimus in de tweedelijns behandeling na progressie onder of na sunitinib zijn niet gepubliceerd.

#### 5. Kosten

De aanbevolen dosering axitinib is 2 maal daags 5 mg. De behandelkosten per maand bedragen 3.929 euro.

#### Conclusie

Bij patiënten met een eerder behandeld heldercellig RCC geeft behandeling met axitinib een significante verlenging van de PFS ( $\pm$  2 maanden; HR: 0,665; 95% CI: 0,544-0,812; P < 0,0001) wanneer deze behandeling wordt vergeleken met sorafenib. Deze winst is het meest uitgesproken in de groep

patiënten die in de eerste lijn werd behandeld met cytokines. De winst in PFS bij patiënten die in de eerste lijn zijn behandeld met sunitinib is aanzienlijk beperkter en voldoet niet aan de PASKWIL-criteria.

Sorafenib is géén geregistreerde tweedelijns behandeling voor het heldercellig RCC na eerdere behandeling met sunitinib, zodat deze studie feitelijk niet van toepassing is op de Nederlandse situatie.

Op basis van deze overwegingen kan voor de Nederlandse situatie axitinib daarom niet worden geadviseerd als standaard voor de tweedelijns behandeling voor het heldercellig RCC. De Commissie Geneesmiddelen (CG) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) zal axitinib voor deze indicatie niet beoordelen.

#### Referenties axitinib

1. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931-9.
2. Motzer RJ, Escudier BJ, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib for advanced renal cell carcinoma: phase III overall survival results and analysis of prognostic factors. *Ann Oncol* 2012;23(suppl 9):ix262 (abstr #793PD).
3. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449-56.