

Lenvatinib bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodium-refractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom

Inleiding

Het gedifferentieerd schildkliercarcinoom is een tumor uitgaande van aberrante folliculaire cellen. Jaarlijks zijn er in Nederland ongeveer 600 nieuwe gevallen van schildklier-carcinoom, waarvan circa 95 procent van het aberrant folliculaire (papillair, folliculair – waaronder Hurthle – en slecht gedifferentieerde) type. Chirurgie is de belangrijkste behandelingsoptie voor deze patiënten, in principe aangevuld door ablatieve behandeling met radioactief jodium. Bij gemetastaseerde ziekte is deze laatste behandeling eveneens bewezen effectief, maar na meerdere toedieningen ontstaat bij een aantal patiënten ongevoeligheid voor deze behandeling. Voor deze zogenaamde jodium-refractaire patiënten is sorafenib een geregistreerde behandeloptie, die in november 2014 door de commissie BOM positief werd beoordeeld.¹ Diverse signaal transductieroutes – zoals VEGF en VEGFR, NRAS, HRAS, RET/PTC, BRAF, FGFR en PDGFR – spelen een rol bij de pathogenese van schildkliercarcinoom. Lenvatinib is een orale tyrosinekinaseremmer van onder meer VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR α , RET en KIT en bleek in een fase II-studie actief te zijn bij patiënten met een jodium-refractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom.²

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken fase III-studie betreft patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodium-refractair (papillair, folliculair, slecht gedifferentieerd en Hurthle-cel) schildkliercarcinoom die maxi-

maal één lijn voorbehandeling met een tyrosinekinaseremmer hebben gehad.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Sorafenib is een recentelijk beschikbaar gekomen behandeloptie voor deze groep patiënten, bij wie overigens ook een expectatief beleid kan worden overwogen omdat de ziekte vaak langzame progressie toont.

3. Methode en kwaliteit van de studie

Schlumberger en collega's verrichtten een internationale, gerandomiseerde, dubbelblind placebogecontroleerde fase III-multicenterstudie (SELECT).³ De patiënten hadden een lokaal gevorderd of gemetastaseerd gedifferentieerd jodium-refractair schildkliercarcinoom. Jodium-refractair waren die patiënten waarbij er sprake was van aanwezigheid van ten minste een niet-jodiumopnemende meetbare laesie op een 131-jodiumscan of bij wie er sprake was van aanwezigheid van ten minste een meetbare afwijking die binnen 12 maanden na de laatste 131-jodiumbehandeling progressief was ondanks 131-jodiumaankleuring ten tijde van behandeling of bij wie er sprake was van een cumulatieve 131-jodiumdoserings hoger dan 600 mCi. Bij alle patiënten was er sprake van onafhankelijk vastgestelde ziekteprogressie conform RECIST 1.1 in de 13 maanden voorafgaand aan inclusie in de studie. Systemische antitumorbehandeling met maximaal één tyrosinekinaseremmer was toegestaan. →

De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, het ontstaan van onacceptabele bijwerkingen of terugtrekken van *informed consent*. Indien er sprake was van protocol-gedefinieerde ziekteprogressie in de gerandomiseerde fase, werd de studiemedicatie gestopt, gedeblindeerd en konden patiënten die placebo hadden gekregen worden behandeld met open-label lenvatinib. Alle patiënten werden vervolgd voor overleving. Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS) op basis van onafhankelijke centrale review. Secundaire eindpunten waren *response rate* (RR) en totale overleving (OS). Exploratieve eindpunten waren ziektecontrole (complete of partiële respons, stabiele ziekte) en *clinical benefit* (complete of partiële respons, stabiele ziekte gedurende ≥ 23 weken). Tumormetingen in de gerandomiseerde studiefase werden elke 8 weken verricht en centraal beoordeeld volgens RECIST 1.1. In de open-label-extendiefase van de studie (na progressie op placebo-behandeling in de gerandomiseerde studiefase) werd responsevaluatie elke 12 weken verricht en lokaal beoordeeld. Exploratieve analyses aan de hand van BRAF- en RAS-mutatiestatus werden verricht.

De studie had een power van 90 procent om een toename van 75 procent in PFS – *hazard ratio* (HR) voor progressie of overlijden: 0,57 – met een tweezijdige alfa van 0,01 aan te tonen, uitgaande van een PFS van 8 maanden in de placebogroep en 14 maanden in de lenvatinib-groep. Hiervoor waren 214 PFS-events noodzakelijk en moesten 392 patiënten worden gerandomiseerd. Vooraf geplande subgroepanalyses werden verricht naar leeftijd (≤ 65 versus > 65 jaar), geslacht, geografische spreiding (Europa, Noord-Amerika, overig), histologisch subtype (papillair, folliculair, Hurthle en slecht gedifferentieerd), TSH-concentraties ($\leq 0,5$, $0,5-2,0$ en $> 2,0$ mIU/l) en al dan niet voorbehandeling met een tyrosinekinaseremmer.

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

Tussen augustus 2011 en oktober 2012 werden 392 patiënten uit 21 landen 2:1 gerandomiseerd voor lenvatinib eenmaal daags 24 mg (n = 261) of placebo (n = 131). De patiëntkarakteristieken van beide groepen waren goed vergelijkbaar. Het overgrote deel van de patiënten had op afstand gemetastaseerde ziekte.

Er was een significante verlenging van de PFS voor patiënten behandeld met lenvatinib in vergelijking met placebo (HR: 0,21; 99%-BI: 0,14-0,31; $P < 0,0001$). De mediane PFS was 18,3 maanden (95%-BI: 15,1-NE) in de lenvatinib-groep en 3,6 maanden (95%-BI: 2,2-3,7) in de placebogroep. De 6-maanden-PFS bedroeg 77,5 procent in de lenvatinib-groep en 25,4 procent in de placebogroep. De mediane PFS voor patiënten die niet eerder waren behandeld met een tyrosinekinaseremmer bedroeg 18,7 maanden en voor patiënten die wel eerder waren behandeld met een tyrosinekinaseremmer 15,1 maanden. Het PFS-voordeel van lenvatinib werd in alle vooraf gedefinieerde subgroepen waargenomen en was onafhankelijk van BRAF- of RAS-mutatiestatus. De OS verschilde niet significant tussen de beide behandelgroepen (HR: 0,73; 95%-BI: 0,50-1,07; $P = 0,10$), waarbij de mediane overleving in beide groepen nog niet was bereikt ten tijde van de primaire analyse. De RR was 64,8 procent in de lenvatinib-groep en 1,5 procent in de placebogroep (*odds ratio*: 28,87; 95%-BI: 12,46-66,86; $P < 0,0001$). Complete respectievelijk partiële responsen traden op bij 4 en 165 patiënten (1,5 en 63,2 procent) in de lenvatinib-groep en 0 en 2 (0 en 1,5 procent) patiënten in de placebogroep. Stabiele ziekte gedurende meer dan 23 weken werd gezien bij 40 patiënten (15,3 procent) in de lenvatinib-groep en 39 patiënten (29,8 procent) in de placebogroep. De mediane behandelduur was 13,8 maanden in de lenvatinib-groep en 3,9 maanden in de placebogroep. Na aangetoonde ziekteprogressie kregen in de lenvatinib-groep 41 patiënten (15,7 procent) vervolgbehandelingen en kregen in de placebogroep 109 van 114 patiënten (95,6 procent) na aangetoonde ziekteprogressie behandeling met lenvatinib (open-label). De mediane PFS van deze groep bedroeg 10,1 maanden (95%-BI: 8,3-NE) en de RR in deze groep bedroeg 52,3 procent.

Lenvatinib	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	nog niet beschikbaar
totale behandelkosten	niet bekend

Palliatief, effectiviteit • winst progressievrije overleving • winst totale overleving	18,3 vs 3,6 maanden HR: 0,21; 99%-BI: 0,14-0,31; P < 0,0001 mediaan niet bereikt HR: 0,73; 95%-BI: 0,50-1,07; P = 0,10	+ + ? -
ESMO-MCBS-gradering		nog niet bekend
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend	2,3% > 75% graad 3-4 toxiciteit onbekend	+ - ?
Kwaliteit van leven • QoL (door patiënt gerapporteerd)	niet verricht	-
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		±
Medicijnkosten	nog niet vastgesteld	

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

Bijwerkingen door de behandeling traden op bij 97,3 procent van de patiënten in de lenvatinib-groep en 59,5 procent van de patiënten in de placebogroep. Graad ≥ 3 bijwerkingen traden op bij respectievelijk 75,9 en 9,9 procent van de patiënten. De belangrijkste bijwerkingen (graad ≥ 3) in de lenvatinib-groep waren hypertensie (42 procent), proteïnurie (10 procent), gewichtsverlies (10 procent), moeheid (9 procent), diarree (8 procent), verminderde eetlust (5 procent), stomatitis (4 procent), en hand-voetsyndroom (3 procent). Een stijging van het TSH boven 0,5 mU/L werd gezien bij 61,5 procent van de patiënten in de lenvatinib-groep. Er was sprake van onderbreking van de dosering, dosisreductie of vroegtijdig stoppen van de behandeling wegens bijwerkingen bij respectievelijk 82, 68 en 14 procent van de patiënten in de lenvatinib-groep en bij respectievelijk 18, 5 en 2 procent van de patiënten in de placebogroep.

De belangrijkste redenen voor dosisonderbreking of dosis-aanpassing in de lenvatinib-groep waren diarree, hypertensie, proteïnurie en verminderde eetlust. De mediane dosering in de lenvatinib-groep bedroeg 17,2 mg.

In de lenvatinib-groep overleden tijdens de behandelperiode 20 patiënten, waarvan 6 patiënten (2,3 procent) aan de gevolgen van de behandeling (oordeel van de onderzoeker). In de placebogroep overleden 6 patiënten ten tijde van de behandeling. In deze groep werd geen sterfgeval gerelateerd aan de behandeling.

Discussie

De resultaten van deze placebogecontroleerde, gerandomiseerde fase III-studie bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodium-refractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom tonen een significante verlenging van het primaire →

eindpunt PFS voor patiënten behandeld met lenvatinib in vergelijking met placebo (HR: 0,21; 99%-BI: 0,14-0,31; $P < 0,0001$). De mediane PFS was 18,3 maanden in de lenvatinib-groep en 3,6 maanden in de placebogroep. Vooral nog is de OS tussen de twee groepen vergelijkbaar. Bij de medicamenteuze behandeling van het jodium-refractair gemetastaseerd schildkliercarcinoom dient een aantal overwegingen te worden gemaakt. Gezien het vaak milde, soms indolente, beloop dienen voor- en nadelen van een eventuele eerstelijns en/of tweedelijns behandeling steeds goed te worden afgewogen. Immers: patiënten hebben ook zonder behandeling soms een redelijk lange PFS. Het is overigens wel opvallend dat de PFS in de placebo-groep van deze lenvatinib-studie korter was dan in de vooraf gemaakte aannames was ingeschat.

Recentelijk zijn de resultaten van sorafenib voor de behandeling van jodium-refractair schildkliercarcinoom beschikbaar gekomen.⁴ In deze studie konden patiënten geen eerdere behandeling met een tyrosinekinaseremmer hebben gehad, terwijl dat in deze studie wel was toegestaan. Het is daarom te overwegen om als eerstelijns behandeling van het jodium-refractair schildkliercarcinoom sorafenib te kiezen, en lenvatinib voor te schrijven bij ziekteprogressie onder of na behandeling met sorafenib, mede omdat de PFS van lenvatinib in de (hoogstwaarschijnlijk met sorafenib) voorbehandelde groep slechts beperkt korter is dan in de niet-voorbehandelde groep. Er zijn geen gegevens die een omgekeerde behandelvolgorde (dat wil zeggen: lenvatinib gevolgd door sorafenib) ondersteunen.

Er zijn geen gegevens over de kwaliteit van leven tijdens behandeling met lenvatinib bekend. De vraag of de verlengde PFS in deze studie tot een verbetering in kwaliteit van leven en/of vermindering van symptomen (indien aanwezig) leidt, kan daarom met deze studie niet worden beantwoord. Er zijn op dit moment geen moleculaire markers die kunnen worden gebruikt om het effect van behandeling met lenvatinib te kunnen voorspellen.

5. Kosten

Lenvatinib is een behandeloptie als monotherapie in eersteelijns of tweedelijns setting voor de behandeling van volwassen patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodium-refractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom.

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 24 mg. De behandelkosten zijn nog niet vastgesteld. De mediane behandelduur bedraagt bijna 14 maanden.

Conclusie

Bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodium-refractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom geeft behandeling met lenvatinib een significante verlenging van de progressievrije overleving (circa 15 maanden; HR: 0,21; 95%-BI: 0,14-0,31; $P < 0,0001$). De aanzienlijke toxiciteit van de behandeling moet worden afgezet tegen de eventuele voordelen. Lenvatinib kan voor deze indicatie worden ingezet na eerdere behandeling met een tyrosinekinaseremmer (sorafenib). Zorginstituut Nederland heeft lenvatinib niet beoordeeld voor deze indicatie. ←

Referenties

- 1 Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, NVM0-commissie BOM. Sorafenib bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodium-refractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom. *Med Oncol* 2014;17(7):49-51.
- 2 Sherman SI, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A phase II trial of the multitargeted kinase inhibitor E7080 in advanced radio-iodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC). *J Clin Oncol* 2011;29:(suppl) abstr 5503.
- 3 Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *New Engl J Med* 2015;372(7):621-30.
- 4 Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319-28.