

# Lenvatinib in combinatie met everolimus als tweedelijns 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. Voor de tweedelijns behandeling was tot voor kort everolimus-monotherapie de standaard. Recentelijk zijn in twee gerandomiseerde fase III-studies nivolumab en cabozantinib vergeleken met everolimus en hebben beide middelen meerwaarde laten zien. Zowel nivolumab als cabozantinib zijn door de commissie BOM voor deze indicatie positief beoordeeld.<sup>1, 2</sup> Lenvatinib is een multitarget-TKI die met name actief is tegen VEGF- en FGF-receptoren, PDGF $\alpha$ , KIT en RET. Lenvatinib is als monotherapie geregistreerd voor de behandeling van het lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodiumrefractair schildklier carcinoom en is door de commissie BOM hiervoor positief beoordeeld.<sup>3</sup>

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken internationale gerandomiseerde, niet-geblindeerde fase II-multicenterstudie betreft de vergelijking van de combinatie lenvatinib-everolimus met lenvatinib-monotherapie en everolimus-monotherapie bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC met ziekteprogressie binnen 9 maanden na het stoppen van eerdere therapie gericht tegen VEGF (bevacizumab of een TKI).<sup>4</sup> Van belang is dat de EMA-registratie voor lenvatinib voor deze indicatie alleen is afgegeven voor de combinatie met everolimus.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland bestond de tweedelijns behandeling van gevorderd of gemetastaseerd RCC tot voor kort uit everolimus. De in deze studie gekozen tweedelijns behandeling komt daarom overeen met de Nederlandse situatie. Recentelijk zijn nivolumab en cabozantinib voor behandeling in de tweede lijn beschikbaar gekomen.

## 3. Methoden en kwaliteit van de studie

In het fase I-gedeelte van deze studie is de maximaal tolereerbare dosis van de combinatie lenvatinib-everolimus vastgesteld op respectievelijk 18 mg en 5 mg eenmaal daags. In het gerandomiseerde fase II-gedeelte van deze internationale open-labelstudie werden tussen maart 2012 en juni 2013 in totaal 153 patiënten 1:1:1 gerandomiseerd tussen lenvatinib-everolimus eenmaal daags 18 mg en 5 mg, lenvatinib-monotherapie eenmaal daags 24 mg en everolimus monotherapie eenmaal daags 10 mg. Alle patiënten waren 18 jaar of ouder, hadden een ECOG-performancescore 0-1 en hadden gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. Zij moesten meetbare ziekte hebben volgens RECIST 1.1 en gedocumenteerde ziekteprogressie binnen 9 maanden na het stoppen van een VEGF-gerichte behandeling (bevacizumab, echter meestal een TKI). Patiënten moesten een adequate orgaan-, hart- en beenmergfunctie hebben. Voorafgaande behandeling met een mTOR-remmer of lenvatinib, ongecontroleerde hypertensie of de aanwezigheid van hersenmetastasen waren de belangrijkste exclusiecriteria. De randomisatie was gestratificeerd voor hemoglobine- en serumcalciumgehalte. →

Omdat de EMA lenvatinib voor deze indicatie uitsluitend heeft geregistreerd voor de combinatie met everolimus, zullen bij de bespreking van de resultaten van deze studie alleen de behandelarmen lenvatinib-everolimus en everolimus-monotherapie worden besproken.

De doseringen van lenvatinib en/of everolimus kon(den) in geval van toxiciteit worden aangepast op inzicht van de behandelaar; in geval van lenvatinib-everolimus was dosisaanpassing van lenvatinib tot 14 mg, 10 mg of 8 mg toegestaan. Everolimus kon worden gereduceerd tot 5 mg om de dag. De dosering van everolimus-monotherapie kon worden gereduceerd op basis van de voorschriften; een ondergrens wordt in het protocol niet aangegeven.

Behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, onacceptabele bijwerkingen of intrekking van consent. Het primaire eindpunt van deze studie was progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als het interval tussen datum van randomisatie en eerste documentatie van ziekteprogressie (middels door de onderzoeker vastgestelde radiologische beoordeling) of overlijden. Secundaire eindpunten waren veiligheid, farmacokinetische profielen van lenvatinib al dan niet in combinatie met everolimus, totale overleving (OS) en de responskans (ORR).

Tumorrespons werd door de lokale onderzoeker bepaald volgens RECIST 1.1 elke 8 weken. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens CTCAE 4.0.

Deze fase II-studie was opgezet om met een power van 70 procent voor het primaire eindpunt PFS een *hazard ratio* (HR) van 0,67 (uitgaande van een PFS van 5 maanden bij everolimus en 7,5 maanden bij lenvatinib-everolimus of lenvatinib-monotherapie) en eenzijdige alfa van 0,15 aan te kunnen tonen. Hiervoor waren 90 events (progressie of overlijden) bij 150 patiënten nodig. Aangezien OS een secundair eindpunt was, werd hiervan geen schatting gemaakt. De mediane follow-up werd berekend als tijd van randomisatie tot laatste contact waarbij patiënt in leven was.

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

Van de 235 patiënten die werden beoordeeld voor studieparticipatie bleken er 82 niet includeerbaar te zijn.

De redenen hiervoor zijn niet vermeld. In totaal 153 patiënten werden gerandomiseerd: 51 voor lenvatinib-everolimus, 52 voor lenvatinib en 50 voor everolimus. De studiegroepen waren redelijk goed vergelijkbaar, met uitzondering van het

aantal patiënten met 3 of meer metastasen (35 procent in de lenvatinib-everolimus-groep en 60 procent in de everolimus-groep) en het aantal patiënten dat sunitinib als voorbehandeling had gehad (71 procent in de lenvatinib-everolimus-groep en 56 procent in de everolimus-groep). Ongeveer 60 procent van de patiënten had een goede of intermediaire prognose volgens de MSKCC-indeling.

De meeste patiënten hadden een tumornefrectomie ondergaan. In de lenvatinib-everolimus-groep had geen van de patiënten eerder bevacicumab gehad, terwijl 8 procent van de patiënten in de everolimus-groep (n = 4) wel eerder bevacicumab kreeg. De veiligheidsanalyse werd gedaan op alle patiënten die studiebehandeling kregen.

Het primaire eindpunt PFS ten tijde van de primaire analyse bedroeg 14,6 maanden (95%-BI: 5,9-20,1 maanden) in de lenvatinib-everolimus-groep en 5,5 maanden (95%-BI: 3,5-7,1 maanden) in de everolimus-groep (HR: 0,40; 95%-BI: 0,24-0,68; P = 0,0005). Een respons werd gezien bij 43 procent van de patiënten in de lenvatinib-everolimus-groep en bij 6 procent van de patiënten in de everolimus-groep (RR: 7,2; 95%-BI: 2,3-22,5; P < 0,0001). De mediane follow-up ten tijde van primaire analyse van OS (*data cutoff*: 13 juni 2014) was 18,5 maanden (interkwartielrange [IKR]: 14,6-21,7 maanden) voor de lenvatinib-everolimus-groep en 16,5 maanden (IKR: 14,2- 20,1 maanden) voor de everolimus-groep. Ten tijde van de tweede *data cutoff* (18 december 2014) was dit respectievelijk 24,2 maanden (IKR: 20,1-27,4 maanden) en 25,0 maanden (IKR: 21,5-26,1 maanden). Het secundaire eindpunt OS ten tijde van de eerste *data cutoff* bedroeg 25,5 maanden (95%-BI: 20,8-25,5 maanden)

Lenvatinib in combinatie met everolimus bij gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	nog niet voor deze indicatie
totale behandelkosten	mediane behandelduur 7,6 maanden: € 67.997 (prijs in combinatie met everolimus 5 mg)

<b>Palliatief, effectiviteit</b>		
• winst progressievrije overleving (primair eindpunt)	14,6 vs 5,5 maanden HR: 0,40; 95%-BI: 0,24-0,68; P = 0,0005	+
• winst totale overleving (secundair eindpunt)	25,5 vs 17,5 maanden HR: 0,74; 95%-BI: 0,42-1,31; P = 0,29	-
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>		4 (voorlopig)
<b>Bijwerkingen</b>		
• lethaal < 5%	1%	+
• acuut, ernstig < 25%	21% (71% vs 50%)	+
• chronisch beperkend		?
<b>Kwaliteit van leven</b>		
• QoL-analyse	niet getest	?
<b>Impact van behandeling</b>		
• acceptabele behandellast		?
<b>Medicijnkosten</b>	€ 8.947 per 28 dagen totale behandelkosten: € 67.997 (prijs in combinatie met everolimus 5 mg)	

Tabel 1. Resultaten van lenvatinib in combinatie met everolimus als tweedelijns behandeling bij heldercellig niercelcarcinoom afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

voor de lenvatinib-everolimus-groep en 17,5 maanden (11,8 maanden - niet behaald) voor de everolimus-groep en was niet significant verschillend. In een post-hocanalyse bij de tweede *data cutoff* bedroeg de OS 25,5 maanden (95%-BI: 16,4 maanden - niet behaald) voor de lenvatinib-everolimus-groep en 15,4 maanden (11,8-19,6 maanden) voor de everolimus-groep en was significant verschillend tussen beide groepen (HR: 0,51; 95%-BI: 0,30-0,88; P = 0,024). De mediane behandelduur bedroeg 7,6 maanden (0,7-22,6 maanden) voor de lenvatinib-everolimus-groep en 4,1 maanden (0,3-20,1 maanden) voor de everolimus-groep. Bijwerkingen ongeacht graad kwamen zeer frequent voor in de behandelgroepen: 99 procent in de lenvatinib-everolimus-groep en 96 procent in de everolimus-groep. Dosisreductie van lenvatinib vond plaats bij 71 procent van de patiënten in de lenvatinib-everolimus-groep en

26 procent van de patiënten in de everolimus-groep. De dosisintensiteit van lenvatinib bedroeg 75 procent in de lenvatinib-everolimus-groep. De dosisintensiteit van everolimus bedroeg respectievelijk 94 procent in de lenvatinib-everolimus-groep en 97 procent in de everolimus-groep. In de lenvatinib-everolimus-groep staakte 24 procent van de patiënten de behandeling in verband met bijwerkingen; in de everolimus groep was dit 12 procent. De meest frequent optredende bijwerkingen waren in de lenvatinib-everolimus-groep diarree (85 procent), vermoeidheid (59 procent) en anorexie (51 procent) en waren in de everolimus-groep stomatitis (42 procent), diarree (34 procent) en vermoeidheid (36 procent). Graad 3-4 bijwerkingen traden op bij 71 procent van de patiënten in de lenvatinib-everolimus-groep en bij 50 procent van de patiënten in de everolimus-groep. De meest frequente graad 3-4 bijwerkingen in de lenvatinib-everolimus-groep →

waren diarree, vermoeidheid en hypertensie; in de everolimus groep was dit anemie, kortademigheid, hypertriglyceridemie en hyperglykemie. Er overleed 1 patiënt in de lenvatinib-everolimus-groep en er overleden 2 patiënten in de everolimus-groep waarbij het overlijden in relatie met de studiemedicatie werd gebracht.

### Discussie

Deze gerandomiseerde fase II-studie toont een significant verlengde PFS van lenvatinib in combinatie met everolimus in vergelijking met de voormalige standaardbehandeling in Nederland, everolimus, in tweedelijns behandeling bij het gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom: 14,6 maanden (95%-BI: 5,9-20,1 maanden) in de lenvatinib-everolimus-groep en 5,5 maanden (95%-BI: 3,5-7,1 maanden) in de everolimus-groep (HR: 0,40; 95%-BI: 0,24-0,68;  $P = 0,0005$ ). Dit eindpunt voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. De bijwerkingen van lenvatinib in combinatie met everolimus zijn bekend en zeer significant, al lijken deze kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar met die van een andere TKI en hanteerbaar. Bijna alle patiënten met lenvatinib krijgen bijwerkingen, waarvan bij bijna twee derde van alle patiënten dit graad 3-4 bijwerkingen betrof. Er is geen gedetailleerde informatie over de frequentie van multipole graad 2 bijwerkingen bekend, waarvan bekend is dat deze reden kunnen zijn voor dosisreductie of onderbreken van behandeling. Er wordt geen analyse van kwaliteit van leven gerapporteerd.

De combinatie lenvatinib-everolimus is door EMA goedgekeurd op basis van deze kleine ongeblindeerde fase II-studie met daarbij passende statistische aannames, en op basis van het eindpunt PFS. Daarentegen zijn nivolumab en cabozantinib geregistreerd voor deze indicatie op basis van grote dubbelblind gerandomiseerde fase III-studies met OS als primair eindpunt. Het is niet duidelijk waarom deze studie niet als fase III-studie is uitgevoerd, en momenteel zijn in deze setting dergelijke studies met lenvatinib niet gaande.

### 5. Kosten

Lenvatinib wordt in combinatie met everolimus in een vaste dosis van 18 mg en 5 mg eenmaal daags gegeven. De medicijnkosten bedragen daarmee per 28 dagen 8.947 euro (lenvatinib 28 capsules van 10 mg en 56 capsules van 4 mg; everolimus 28 tabletten van 5 mg; bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl)

d.d. 1 maart 2017). De mediane behandelduur voor de combinatiebehandeling in deze studie was 7,6 maanden (totale kosten: 67.997 euro). Bij een mediane behandelduur van 4,1 maanden bedragen de medicijnkosten voor everolimus-monotherapie (10 mg) 14.616 euro.

### Conclusie

Bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom met heldercellige component geeft behandeling met lenvatinib-everolimus in tweedelijns behandeling na één VEGF-gerichte behandeling in vergelijking met everolimus-monotherapie een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS van 8,9 maanden (HR: 0,40; 95%-BI: 0,24-0,68;  $P = 0,0005$ ). Er is geen significant effect op het secundaire eindpunt OS. Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Behandeling met lenvatinib-everolimus geeft meer en deels andere bijwerkingen ten opzichte van everolimus.

De relatieve waarde van de effectiviteit van de combinatie lenvatinib-everolimus afgezet tegen die van nivolumab of cabozantinib als tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom kan niet worden vastgesteld. ←

### 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 bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodium-refractair gedifferentieerd schildklierkarcinoom. *Med Oncol* 2016;19(4):53-6.
- 4 Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473-82.