

# Cabozantinib als eerstelijns behandeling bij gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom met een intermediaire of slechte prognose

## Inleiding

De behandel mogelijkheden bij het gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom (RCC) zijn in de laatste 10 jaar fors uitgebreid. Als eerstelijns behandeling voor RCC-patiënten met een goede of intermediaire prognose volgens de risicoscore van het International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC-risicoscore) worden in Nederland meestal de tyrosinekinaseremmers (TKI's) sunitinib of pazopanib gebruikt. Daarnaast kan sorafenib of tivozanib worden overwogen. Naast deze TKI's is de mTOR-remmer temsirolimus geregistreerd voor de groep patiënten met gemetastaseerd RCC met slechte prognostische kenmerken. Al deze eerstelijns middelen zijn in het verleden door de commissie BOM beoordeeld en voorzien van positieve adviezen. Als tweedelijns behandeling wordt in Nederland meestal gekozen voor cabozantinib of nivolumab. Daarnaast is de combinatie van lenvatinib met everolimus beschikbaar. Ook deze tweedelijns middelen (of combinaties daarvan) werden eerder door commissie BOM voorzien van positieve adviezen.

De 5-jaarsoverleving van alle (dus ook niet-gemetastaseerde) RCC-patiënten in Nederland is tussen 2005 en 2015 gestegen van 54 naar 66 procent.<sup>1</sup>

Cabozantinib is een TKI gericht op de tyrosinekinasereceptoren van VEGF, MET en AXL, hetgeen mogelijk onderscheidend is ten opzichte van andere TKI's.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

Cabozantinib werd in de CABOSUN-studie vergeleken met sunitinib bij patiënten met een niet eerder systemisch behandeld gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC met een intermediaire of slechte prognose.<sup>2</sup>

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland is sunitinib een standaard eerstelijns behandeling voor patiënten met een gemetastaseerd heldercellig RCC met een goede, intermediaire of slechte prognose.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

CABOSUN is een gerandomiseerde fase II-studie (open label) voor patiënten met een niet eerder systemisch behandeld gevorderd of gemetastaseerd RCC met een heldercellige component en een intermediaire of slechte prognose conform de IMDC-risicoscore.<sup>2</sup> Deze risicoscore wordt bepaald uit 6 onafhankelijke voorspellende factoren voor een slechte overleving: Karnofsky-score lager dan 80 procent, minder dan 1 jaar tussen diagnose en start systemische behandeling, anemie (Hb < ondergrens normaalwaarde), hypercalciëmie (gecorrigeerd calcium > bovengrens normaalwaarde), neutrofilie (neutrofielen > bovengrens normaalwaarde) en trombocytose (trombocyten > bovengrens normaalwaarde). Afhankelijk van het aantal prognostische factoren →

wordt de prognose ingedeeld in gunstig (geen factoren), intermediair (1-2 factoren) of slecht (3-6 factoren).<sup>3</sup>

Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten een ECOG-performancestatus 0-2 te hebben, goede orgaan- en beenmergfuncties en meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1*. Patiënten met hersenmetastasen mochten participeren, mits deze hersenmetastasen behandeld waren en ten minste 3 maanden stabiel waren.

Geïnccludeerde patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen cabozantinib eenmaal daags 60 mg continu of sunitinib eenmaal daags 50 mg gedurende 4 weken, gevolgd door 2 weken rust. Dosisreducties van cabozantinib naar 40 of 20 mg en van sunitinib naar 37,5 of 25 mg waren toegestaan. Behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, onacceptabele bijwerkingen of intrekking van consent door de patiënt. Cross-over was niet toegestaan binnen de studie. De randomisatie werd gestratificeerd naar IMDC-risicoscore (intermediair of slecht) en de aanwezigheid van botmetastasen (wel of niet). Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als door de onderzoeker vastgestelde ziekteprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak. Secundaire eindpunten waren overleving (OS), responskans (ORR) en veiligheid.

Responsevaluatie met CT of MRI vond plaats voor start van de behandeling en elke 12 weken tot aan ziekteprogressie of stoppen van de behandeling. Een partiële of complete respons diende middels beeldvorming ten minste 4 weken na de eerste beeldvorming te worden bevestigd. Bijwerkingen werden geëvalueerd volgens *CTCAE v4.0*.

Er werd verwacht 140 patiënten te moeten randomiseren om met 85 procent power een *hazard ratio* (HR) van 0,67 voor het primaire eindpunt PFS te kunnen vaststellen met een éézijdige alfa van 0,12, uitgaande van een PFS van 8 maanden voor sunitinib en 12 maanden voor cabozantinib.

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

Tussen juli 2013 en april 2015 werden 157 patiënten geïnccludeerd, waarvan 150 patiënten daadwerkelijk zijn gestart met behandeling (78 met cabozantinib en 72 met sunitinib).

De uitgangskarakteristieken van de behandelgroepen waren grotendeels vergelijkbaar. In totaal 81 procent van de patiënten viel in de groep met een intermediaire prognose conform de IMDC-risicoscore en 19 procent van de patiënten in de groep met een slechte prognose. De mediane leeftijd

was 63 jaar, ongeveer 78 procent was man en bijna 75 procent had eerder een nefrectomie ondergaan. De mediane follow-up bedroeg 21,4 maanden. Ten tijde van de *data cut-off* werden 13 patiënten in de cabozantinib-groep en 2 patiënten in de sunitinib-groep nog behandeld met studiemedicatie.

De mediane behandelduur bedroeg 6,9 maanden (0-26,2) in de cabozantinib-groep en 2,8 maanden (0-23,5) in de sunitinib-groep. In totaal 37 patiënten (47 procent) in de cabozantinib-groep en 45 patiënten (58 procent) in de sunitinib-groep zijn gestart met tweedelijns systemische behandeling. Daarnaast kreeg een beperkt aantal patiënten vervolgbehandeling in de zin van radiotherapie of chirurgie. Het primaire eindpunt PFS (door de onderzoeker vastgesteld) bedroeg 8,2 maanden (95%-BI: 6,2-8,8) in de cabozantinib-groep en 5,6 maanden (95%-BI: 3,4-8,1) in de sunitinib-groep (HR: 0,66 [95%-BI: 0,46-0,95]; éézijdige P = 0,012). Het gunstige effect van cabozantinib werd waargenomen in de beide vooraf gedefinieerde subgroepen. Het is opvallend dat in beide groepen de PFS beduidend lager was dan vooraf werd verondersteld (12 versus 8 maanden) bij het opzetten van deze relatief kleine fase II-studie.

In een tweede publicatie over deze studie zijn de resultaten gepubliceerd naar aanleiding van een beoordeling van het primaire eindpunt PFS door onafhankelijke beoordeling.<sup>4</sup> In deze publicatie bedroeg de PFS 8,6 maanden (95%-BI: 6,8-14,0) in de cabozantinib-groep en 5,3 maanden (95%-BI: 3,0-8,2) in de sunitinib-groep (HR: 0,48 [95%-BI: 0,31-0,74]; tweezijdige P = 0,0008). De EMA heeft op basis van deze cijfers goedkeuring voor registratie gegeven. Het secundaire eindpunt ORR (door de onderzoeker vastgesteld) was hoger in de cabozantinib-groep (33 procent [95%-BI: 23-44]) dan in de sunitinib-groep (12 procent; [95%-BI: 5,4-21]).

Cabozantinib als eerstelijns behandeling bij gemetastaseerd niercelcarcinoom met intermediaire of slechte prognose	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	€ 47.435

<b>Palliatief, effectiviteit</b>		
• winst progressievrije overleving (primair eindpunt)	8,2 versus 5,6 maanden HR: 0,66 (95%-BI: 0,46-0,95; P = 0,012)	- +
• winst totale overleving (secundair eindpunt)	30,3 versus 21,8 maanden HR: 0,80 (95%-BI: 0,5-1,26)	- -
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>	onbekend	?
<b>Bijwerkingen</b>		
• lethaal < 5%		+
• acuut, ernstig < 25%		+
• chronisch beperkend		-
<b>Kwaliteit van leven</b>		
• QoL-analyse		?
<b>Impact van behandeling</b>		
• acceptabele behandellast		+
<b>Level of evidence</b>	1 fase II-studie	+
<b>Medicijnkosten</b>		
• kosten per cyclus	€ 6.332 per 28 dagen	
• totale behandelkosten	€ 47.435 (mediane behandelduur: 6,9 maanden)	

Tabel 1. Resultaten CABOSUN-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

Het secundaire eindpunt OS bedroeg 30,3 maanden (95%-BI: 14,6-35,0) in de cabozantinib-groep en 21,8 maanden (95%-BI: 16,3-27,0) in de sunitinib-groep (HR: 0,80 [95%-BI: 0,5-1,26]).

Behandelgerelateerde bijwerkingen traden op bij 99 procent van de patiënten in de beide behandelgroepen; bijwerkingen van graad 3-4 kwamen voor bij 67 procent van de patiënten in de cabozantinib-groep en bij 68 procent van de patiënten in de sunitinib-groep. De meest frequent voorkomende bijwerkingen van graad 3-4 waren in de cabozantinib-groep hypertensie (28 procent), diarree (10 procent), hand-voet-syndroom (8 procent) en moeheid (6 procent); in de sunitinib-groep waren dit hypertensie (22 procent), moeheid (15 procent), diarree (11 procent) en trombopenie (11 procent). Behandelgerelateerd overlijden trad op bij 3 patiënten in elke behandelgroep. Dosisreductie was nodig bij 36 patiënten

(46 procent) in de cabozantinib-groep en 25 patiënten (35 procent) in de sunitinib-groep. In totaal 16 patiënten (20 procent) in de cabozantinib-groep en 16 patiënten (21 procent) in de sunitinib-groep zijn vanwege bijwerkingen voortijdig met de behandeling gestopt.

### Discussie

In de hier besproken gerandomiseerde fase II-studie bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig RCC met een intermediaire of slechte prognose geeft cabozantinib in vergelijking met sunitinib een significante verlenging van het primaire eindpunt (door de onderzoeker vastgesteld) PFS (HR: 0,66 [95%-BI: 0,46-0,95]; P = 0,012). Er is geen significant verschil in OS aangetoond. Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies, maar dit advies gaat wel gepaard met een aantal kritische →

overwegingen. Het is bijvoorbeeld niet duidelijk waarom deze studie niet uitgevoerd kon worden als een goed opgezette gerandomiseerde fase III-studie van grotere omvang en bijbehorende statistische overwegingen, zoals dat wel werd gedaan bij de in dit nummer besproken CheckMate 214-studie waarin ipilimumab in combinatie met nivolumab in de eerstelijns setting van het gemetastaseerd RCC werd onderzocht. Momenteel zijn in deze setting dergelijke studies met cabozantinib ook niet gaande. In de CABOSUN-studie, een kleine fase II-studie, wordt een beperkt effect op PFS gezien, en is er geen betrouwbare uitspraak te doen over een mogelijk effect van cabozantinib op OS. Opvallend in deze studie is tevens dat de aannames ten aanzien van de te verwachten PFS bij het gebruik van sunitinib en cabozantinib in beide studiegroepen niet worden behaald. Dit maakt de beoordeling van de representativiteit van deze studie lastig. De mediane behandelduur met cabozantinib bedroeg 6,9 maanden en 2,6 maanden met sunitinib. Dit laatste is duidelijk korter dan in eerdere publicaties van behandeling met sunitinib. Dit wordt mogelijk verklaard doordat in deze studie 20 procent van de patiënten in de groep met een slechte prognose viel, hetgeen duidelijk meer was dan in de genoemde andere studies.<sup>5-6</sup> Echter: de mediane behandelduur van sunitinib in deze studie is ook duidelijk korter dan die van in de in dit nummer besproken veel grotere CheckMate 214-studie waarin ipilimumab in combinatie met nivolumab versus sunitinib met een vergelijkbare populatie (en waarin eveneens 20 procent patiënten in de groep met een slechte prognose werd onderzocht). Bijwerkingen kwamen bij vrijwel iedereen voor en komen goed overeen met eerdere ervaringen met beide middelen. Het onderscheid tussen frequentie en aard van de beschreven bijwerkingen van graad 3-4 lijkt relatief beperkt te zijn, waarbij wel dient te worden overwogen dat hand-voetsyndroom meer subjectieve last geeft dan trombopenie.

## 5. Kosten

Behandeling met cabozantinib eenmaal daags 60 mg kost 6.332 euro per 28 dagen (9.498 euro per 6 weken) en behandeling met sunitinib eenmaal daags 50 mg 4.892 euro per 6 weken (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 26 november 2018). De mediane behandelduur met cabozantinib bedroeg 6,9 maanden. De totale behandelkosten bedragen daarmee 47.435 euro, waarbij de kosten niet worden beïnvloed in geval van verlaging van de dosering. De mediane behandel-

duur met sunitinib bedroeg 2,8 maanden; de totale kosten bij deze mediane behandelduur bedragen daarmee 9.914 euro.

## Conclusie

Bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig RCC met een intermediaire of slechte prognose geeft cabozantinib in vergelijking met sunitinib een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS (door de onderzoeker vastgesteld) van 2,6 maanden (HR: 0,66 [95%-BI: 0,46-0,95]; éézijdige P = 0,012). Door onafhankelijke review werden deze gegevens bevestigd.

Dit resultaat voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies, waarbij wel een aantal kritische kanttekeningen is te plaatsen bij de kwaliteit van de studie. Dit gaat met name over het niet uitvoeren van een grotere studie met bijbehorende statistische overwegingen en het vinden van een duidelijk kortere PFS dan verwacht. De toxiciteit van cabozantinib lijkt acceptabel, met frequenter optredend hand-voetsyndroom in vergelijking met sunitinib. ←

## Referenties

- 1 Nederlandse Kankerregistratie ([www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)).
- 2 Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk; the Alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2017;35(6):591-7.
- 3 Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794-9.
- 4 Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018;94:115-25.
- 5 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-24.
- 6 Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722-31.