

Eerstelijns combinatiebehandeling met avelumab en axitinib bij het gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom

Inleiding

De behandelmogelijkheden bij het gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom (RCC) zijn in de laatste 10 jaar fors uitgebreid. De 5-jaarsoverleving van alle (dus ook niet-gemetastaseerde) RCC-patiënten in Nederland is tussen 2005 en 2015 gestegen van 54 naar 66 procent.¹

De huidige standaard eerstelijnsbehandeling bij patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC met een goede prognose volgens de risicoscore van het International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) is een tyrosinekinaseremmer (TKI); meestal sunitinib of pazopanib. Sinds begin 2019 worden patiënten met een intermediaire of slechte prognose volgens de IMDC-risicoscore behandeld met duale immuuntherapie met ipilimumab en nivolumab.²⁻³

Recentelijk heeft de EMA twee nieuwe combinatiebehandelingen geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met gevorderd RCC: pembrolizumab in combinatie met axitinib en avelumab in combinatie met axitinib. In de hier te bespreken JAVELIN Renal 101-studie wordt behandeling met avelumab in combinatie met axitinib vergeleken met sunitinib bij patiënten met een niet eerder systemisch behandeld gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC.⁴

Avelumab is, evenals ipilimumab en nivolumab, een zogenaamde checkpointremmer en grijpt aan op het *programmed death ligand 1* (PD-L1). Deze interactie zorgt voor downregulatie van T-celactivatie.

Axitinib is een TKI die als monotherapie is geregistreerd voor de tweedelijnsbehandeling van gemetastaseerd RCC na een TKI of cytokine. In een fase III-studie, waarvan de resultaten in mei 2013 zijn beoordeeld door de commissie BOM, werd

een PFS-voordeel van behandeling met axitinib gevonden ten opzichte van behandeling met sorafenib van ongeveer 2 maanden.³ In verband met de beperkte overlevingswinst en de niet in de toenmalige Nederlandse situatie toepasbare controlegroep van de studie is deze studie negatief volgens de PASKWIL-criteria beoordeeld en wordt er in Nederland nauwelijks gebruikgemaakt van axitinib in de tweede lijn. Er is geen prospectief opgezette studie waarin eerstelijnsbehandeling met axitinib wordt vergeleken met sunitinib.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Combinatiebehandeling met avelumab en axitinib werd in deze studie onderzocht bij patiënten met een niet eerder systemisch behandeld gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC. Patiënten uit iedere IMDC-prognosegroep konden deelnemen.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de JAVELIN Renal 101-studie wordt combinatiebehandeling met avelumab en axitinib vergeleken met behandeling met sunitinib. In Nederland wordt aan patiënten met gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC in de eerste lijn een TKI gegeven (sunitinib of pazopanib) indien zij voldoen aan de criteria voor een goede prognose volgens de IMDC-risicoscore. Indien patiënten voldoen aan de criteria voor een intermediaire of slechte prognose, dan bestaat de huidige eerstelijnsbehandeling uit de combinatie nivolumab-
ipilimumab. Ten tijde van de inclusie van deze studie was de standaard eerstelijnsbehandeling in Nederland voor patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC een behandeling met sunitinib of pazopanib. →

3. Methode en kwaliteit van de studie

JAVELIN Renal 101 is een gerandomiseerde fase III-multi-centerstudie (open label) voor patiënten met een niet eerder systemisch behandeld gevorderd of gemetastaseerd RCC met een heldercellige component. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten een ECOG-performance score van 0 of 1 te hebben en meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1*. Er waren geen voorwaarden ten aanzien van de prognosecategorie volgens Motzer of IMDC. Geëxcludeerd werden patiënten met een metastase in het centraal zenuwstelsel, een auto-immuunziekte of patiënten die behandeling met glucocorticoiden of immunosuppressiva kregen. Geïnccludeerde patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen avelumab (10 mg/kg i.v. elke 2 weken) en axitinib (2 d.d. 5 mg p.o. continu) of sunitinib-monotherapie (1 d.d. 50 mg p.o. gedurende 4 weken in een 6-weekse cyclus). De randomisatie werd gestratificeerd naar ECOG-performancescore (0 versus 1) en geografische regio (Verenigde Staten versus Canada en West-Europa versus de rest van de wereld). De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Het was in beide groepen toegestaan om bij patiënten die klinisch voordeel hadden na ziekteprogressie de behandeling te continueren.

De twee coprimaire eindpunten van de studie waren progressievrije overleving (PFS) door onafhankelijke centrale beoordeling en overleving (OS) voor de subgroep patiënten met een PD-L1-positieve tumor (≥ 1 procent van de afweercellen in het beoordeelde tumorgebied kleurt positief). PD-L1-expressie werd bepaald in een centraal laboratorium met de *VENTANA PD-L1 (SP263) Assay*. Secundaire eindpunten waren PFS vastgesteld door onafhankelijke centrale beoordeling en OS in de *intention-to-treat*-populatie (ITT-populatie), PFS beoordeeld door de onderzoeker, objectieve responskans (ORR), bijwerkingen, kinetiek, biomarkers en PROM's. Alle subgroep-analyses werden vooraf gepland in het statistisch analyseplan, behoudens *body mass index* en rookgewoonte. Responsevaluatie met CT of MRI vond plaats voor start van de behandeling, elke 6 weken in de eerste 18 maanden na randomisatie, en daarna elke 12 weken tot aan ziekteprogressie. Bijwerkingen werden geëvalueerd volgens *CTC-AE 4.03*. De verwachting was dat er 830 patiënten zouden moeten worden gerandomiseerd voor inclusie van 580 patiënten met een PD-L1-positieve tumor (70 procent). De totale een-

zijdige alfa voor de twee coprimaire eindpunten PFS en OS in de groep patiënten met een PD-L1-positieve tumor werd gesteld op 0,025. Voor de primaire analyse van PFS werd verwacht om na 336 events met 90 procent power een HR van 0,65 met een eenzijdige alfa van 0,004 aan te tonen. Voor de primaire analyse van OS werd verwacht om na 368 events met 90 procent power een HR van 0,70 met een eenzijdige alfa van 0,021 aan te tonen. Dit statistisch plan is vastgesteld na een amendement in juni 2017. In het oorspronkelijke plan was er slechts één primair eindpunt: PFS ongeacht PD-L1-expressie.

Een vooraf geplande interim-analyse voor PFS na 235 events (70 procent) in de groep patiënten met een PD-L1-positieve tumor werd op 20 augustus 2018 verricht en beoordeeld door een externe datamonitoringcommissie. Deze commissie oordeelde dat de grens voor effectiviteit ($P < 0,0006$) was overschreden. De hier beschreven data zijn de uitkomsten van deze interim-analyse. De grenswaarde voor significantie voor OS in de interim-analyse werd gesteld op $P < 0,00007$. De studie wordt gecontinueerd voor de evaluatie van de OS-data.

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

Tussen maart 2016 en december 2017 werden 886 patiënten geïnccludeerd vanuit 144 centra in 21 landen: 442 patiënten in de avelumab-axitinib-groep en 444 in de sunitinib-groep. Hiervan hadden 560 patiënten (69 procent van de 812 patiënten die tumorweefsel beschikbaar hadden voor PD-L1-bepaling) een PD-L1-positieve tumor: 270 patiënten in de avelumab-axitinib-groep en 290 patiënten in de sunitinib-groep. De uitgangskarakteristieken van de behandelgroepen waren vergelijkbaar. De gemiddelde leeftijd was 62 jaar, ongeveer driekwart was man en 80 procent had eerder een nefrectomie ondergaan (87 procent in de subgroep patiënten met een PD-L1-positieve tumor). Ongeveer 20 procent van de patiënten had gunstige prognostische kenmerken, 65 procent had intermediaire kenmerken en 15 procent had slechte prognostische kenmerken.

De mediane follow-up voor PFS was 9,9 maanden in de avelumab-axitinib-groep en 8,4 maanden in de sunitinib-groep. De mediane follow-up voor overlijden was respectievelijk 11,6 en 10,7 maanden. De mediane behandelduur

Adjuvant, effectiviteit • primair eindpunt (2 coprimaire eindpunten) • duur follow-up	progressievrije overleving bij patiënten met een PD-L1-positieve tumor totale overleving bij patiënten met een PD-L1-positieve tumor mediaan 8,4 tot 9,9 maanden		
• winst progressievrije overleving PD-L1-positieve subgroep (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving <i>intention-to-treat</i> -populatie; secundair eindpunt (> 12 weken óf HR<0,7) • winst totale overleving	mediaan 13,8 versus 7,2 maanden HR: 0,61 (95%-BI: 0,47-0,79); P < 0,001 mediaan 13,8 versus 8,4 maanden HR: 0,69 (95%-BI: 0,56-0,84); P < 0,001 nog niet te beoordelen (data zijn nog niet matuur)		+ + + +
ESMO-MCBS-gradering	onbekend		?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% verschil • chronisch beperkend • dosisreductie • staken van de behandeling vanwege bijwerkingen	<i>Avelumab-axitinib</i> 3% 71,2% 42,2% 7,6%	<i>Sunitinib</i> 1% 71,5% 42,6% 13,4%	+ + ? +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	nog geen data		?
Impact van behandeling • acceptabele behandelingslast			
Level of evidence	1 fase III-studie		
Medicijnkosten • kosten per cyclus (42 dagen) • totale behandelkosten	<i>Avelumab-axitinib</i> € 17.872 € 110.221	<i>Sunitinib</i> € 5.020 € 27.251	

Resultaten JAVELIN Renal 101-studie (avelumab plus axitinib versus sunitinib) afgezet tegen PASKWIL-criteria.

met avelumab bedroeg 8,6 maanden, met axitinib 9,0 maanden en met sunitinib 7,3 maanden. Ten tijde van de *data-cutoff* werden 255 patiënten (57,6 procent) nog behandeld met avelumab en/of axitinib en 167 patiënten (37,6 procent) met sunitinib. Er waren 92 patiënten (20,8 procent) uit de avelumab-axitinib-groep en 174 patiënten

(39,2 procent) uit de sunitinib-groep gestart met een systemische vervolgbehandeling. Van deze 174 patiënten uit de sunitinib-groep zijn er 116 patiënten (66,7 procent) behandeld met een checkpointremmer.

In deze interim-analyse was het coprimaire eindpunt, PFS in de groep patiënten met een PD-L1-positieve tumor, →

significant langer in de avelumab-axitinib-groep dan in de sunitinib-groep (HR: 0,61 [95%-BI: 0,47-0,79]; $P < 0,001$). De mediane PFS bedroeg 13,8 maanden in de avelumab-axitinib-groep en 7,2 maanden in de sunitinib-groep. De gepresenteerde data van de interim-analyse zijn nog onvoldoende matuur voor beoordeling van de OS. Van de patiënten met een PD-L1-positieve tumor waren er 81 overleden: 37 patiënten (13,7 procent) in de avelumab-axitinib-groep en 44 patiënten (15,2 procent) in de sunitinib-groep. De PFS in de ITT-populatie was significant langer in de avelumab-axitinib-groep dan in de sunitinib-groep (HR: 0,69 [95%-BI: 0,56-0,84]; $P < 0,001$). De mediane PFS bedroeg 13,8 maanden in de avelumab-axitinib-groep en 8,4 maanden in de sunitinib-groep. De ORR in de groep patiënten met een PD-L1-positieve tumor was 55,2 procent (4,4 procent complete respons) in de avelumab-axitinib-groep en 25,5 procent (2,1 procent complete respons) in de sunitinib-groep. De ORR-data in de ITT-populatie waren vergelijkbaar. Het voordeel van avelumab-axitinib ten opzichte van sunitinib met betrekking tot PFS en ORR werd gevonden in alle onderzochte subgroepen, inclusief patiënten met een goede prognose volgens IMDC-risicoscore en patiënten met een PD-L1-negatieve tumor. De resultaten op basis van beoordeling door de onderzoeker waren in overeenstemming met die van de onafhankelijke, geblindeerde, centrale beoordeling. Behandelgerelateerde bijwerkingen traden op bij 432 van de 434 patiënten (99,5 procent) in de avelumab-axitinib-groep en bij 436 van de 439 patiënten (99,3 procent) in de sunitinib-groep. Bijwerkingen van graad 3-4 kwamen voor bij respectievelijk 309 patiënten (71,2 procent) en 314 patiënten (71,5 procent). Immuungerelateerde bijwerkingen van graad 3-4 traden op bij 39 patiënten (9,0 procent) in de avelumab-axitinib-groep. De meest frequent gerapporteerde immuungerelateerde bijwerkingen waren schildklierproblemen; 48 patiënten (11,1 procent) werden behandeld met hoge doses steroïden vanwege een immuungerelateerde bijwerking. De behandeling werd bij 33 patiënten (7,6 procent) in de avelumab-axitinib-groep en bij 59 patiënten (13,4 procent) in de sunitinib-groep voortijdig gestopt vanwege bijwerkingen. Dosisreductie kwam voor bij 42 procent van de patiënten die axitinib kregen en bij 42 procent van de patiënten die sunitinib kregen. In totaal 3 overlijdens in de avelumab-axitinib-groep en 1 overlijden in de sunitinib-groep zijn toegeschreven aan

de behandeling. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen (graad 3-4) in de avelumab-axitinib-groep waren hypertensie (25,6 procent), diarree (6,7 procent), hand-voetsyndroom (5,8 procent) en een verhoogd ALAT (6,0 procent). Data over kwaliteit van leven zijn nog niet gepubliceerd.

Discussie

In de hier besproken JAVELIN Renal 101-studie bij patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC, die hiervoor geen eerdere systemische behandeling kregen, geeft combinatiebehandeling met avelumab en axitinib in vergelijking met sunitinib een significant langere PFS in zowel de subgroep van patiënten met een PD-L1-positieve tumor – een van de twee coprimaire eindpunten van de studie (mediane PFS: 13,8 versus 7,2 maanden; HR: 0,61 [95%-BI: 0,47-0,79]; $P < 0,001$) – als in de ITT-populatie (mediane PFS: 13,8 versus 8,4 maanden; HR: 0,69 [95%-BI: 0,56-0,84]; $P < 0,001$). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een – voorlopig – positief advies omdat het coprimaire eindpunt OS bij patiënten met een PD-L1-positieve tumor nog niet te beoordelen is en de gepresenteerde data nog onvoldoende matuur zijn. De EMA heeft avelumab in combinatie met axitinib geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd RCC onafhankelijk van PD-L1-status.

Zowel in de avelumab-axitinib-groep als in de sunitinib-groep komen frequent bijwerkingen voor, die in het algemeen goed te hanteren zijn. De incidentie van bijwerkingen van graad 3-4 was gelijk in beide groepen (71,2 versus 71,5 procent). De aard, frequentie en ernst van de bijwerkingen in de avelumab-axitinib-groep komen in grote lijn overeen met de bekende veiligheidsprofielen van de beide middelen. Schildklierbijwerkingen zijn in de studie geduid als immuungerelateerd, maar zullen ook deels door axitinib veroorzaakt zijn.

De JAVELIN Renal 101-studie vergelijkt de toenmalig geldende standaard eerstelijnsbehandeling met sunitinib met een combinatiebehandeling met avelumab en axitinib. Er is niet voor gekozen om sunitinib te vergelijken met sunitinib plus avelumab. Evenmin werd een groep die alleen behandeld werd met axitinib of alleen met avelumab opgenomen in het ontwerp. Het is derhalve niet mogelijk om te bepalen wat de meerwaarde is van alleen avelumab of alleen axitinib ten opzichte van sunitinib.

De JAVELIN Renal 101-studie lijkt ook bij patiënten met een goede prognose volgens IMDC-risicoscore meerwaarde van avelumab met axitinib te tonen ten opzichte van sunitinib. De follow-up is echter nog kort en het aantal events in deze kleine subgroep (20 procent) is nog laag. De eerder door de commissie BOM beoordeelde eerstelijnsstudie met de checkpointremmers nivolumab en ipilimumab toonde voor deze combinatie alleen bij patiënten met een intermediaire of slechte prognose volgens de IMDC-risicoscore meerwaarde ten opzichte van sunitinib, maar niet bij patiënten met een goede prognose volgens de IMDC-risicoscore.²⁻³ Het is mogelijk dat de meerwaarde van de combinatiebehandeling met avelumab en axitinib bij patiënten met een goede prognose volgens de IMDC-risicoscore wordt bereikt door axitinib en niet door avelumab.

De JAVELIN Renal 101-studie geeft (nog) geen antwoord op de vraag of combinatiebehandeling met een checkpointremmer (avelumab) en een TKI (axitinib) beter is dan behandeling met eerst een TKI en daarna een checkpointremmer of omgekeerd. In de hier beschreven (interim-)analyse is bij 26 procent van de patiënten in de sunitinib-groep in een latere lijn gestart met een checkpointremmer. Een nog te volgen analyse van de OS-data kan mogelijk meer duidelijkheid geven.

5. Kosten

Behandeling met avelumab 10 mg/kg kost (800 mg bij 80 kg) 4.030 euro per cyclus van 2 weken. Behandeling met axitinib 2 d.d. 5 mg kost 1.927 euro per 2 weken (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 1 maart 2020). De mediane behandelduur met avelumab is 8,6 maanden (37,3 weken) en met axitinib 9,0 maanden (39,1 weken). De totale kosten van de combinatiebehandeling bij deze mediane behandelduur bedragen daarmee 110.221 euro.

Behandeling met sunitinib 50 mg per dag kost 5.020 euro per cyclus van 6 weken. De mediane behandelduur is 7,3 maanden (31,7 weken). De totale kosten bij deze mediane behandelduur bedragen daarmee 27.251 euro.

Conclusie

In de hier besproken JAVELIN Renal 101-studie wordt bij patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC een statistisch significant langere PFS gezien na eerstelijnsbehandeling met avelumab-axitinib dan na behandeling

met sunitinib. Dit verschil is aangetoond in de subgroep patiënten met een PD-L1-positieve tumor – een van de coprimaire eindpunten van de studie (mediane PFS: 13,8 versus 7,2 maanden; HR: 0,61 [95%-BI: 0,47-0,79]; $P < 0,001$) – en in de ITT-populatie, onafhankelijk van PD-L1-status (mediane PFS: 13,8 versus 8,4 maanden; HR: 0,69 [95%-BI: 0,56-0,84]; $P < 0,001$). Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een voorlopig positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. Dit is een voorlopig positief advies omdat de data van het coprimaire eindpunt OS nog onvoldoende matuur zijn voor beoordeling.

De hoge kosten, de (nog) niet aangetoonde overlevingswinst en het ontbreken van informatie over het verschil tussen sequentieel (eerst TKI en dan checkpointremmer) en in combinatie (TKI en checkpointremmer) behandelen maakt dat combinatiebehandeling met avelumab en axitinib terughoudend moet worden ingezet. ←

Referenties

- ¹ Cijfersoverkankernl. Nederlandse Kankerregistratie (NKR)/ Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL).
- ² NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Eerstelijns combinatiebehandeling met nivolumab en ipilimumab bij gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. *Med Oncol* 2019;21(1):33-6.
- ³ Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277-90.
- ⁴ Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103-15.