

NIET-GERANDOMISEERDE STUDIE

Selpercatinib bij het schildkliercarcinoom met een RET-mutatie

Inleiding

Jaarlijks zijn er in Nederland ongeveer 700 nieuwe patiënten met een schildkliercarcinoom, waarbij er bij ongeveer 5 procent van de patiënten sprake is van het medullaire type (circa 30 à 40 patiënten per jaar). Het medullair schildklier-carcinoom (MTC) is een tumor uitgaande van calcitonine-producerende parafolliculaire C-cellen. De primaire behandeling is chirurgie, waarmee het merendeel van de patiënten wordt gecureerd. Bij 20 à 30 procent van de patiënten met een medullair schildkliercarcinoom is er sprake van een erfelijke vorm op basis van een kiembaanmutatie in het RET-gen (het MEN2-syndroom). Bij het sporadisch medullair schildkliercarcinoom komt ook frequent een mutatie voor in het RET-gen, namelijk bij ongeveer 60 procent. Ook treden sporadisch RET-alteraties op bij andere schildklier-carcinomen. Het lokaal gevorderd of gemetastaseerd medullaire schildklier-carcinoom is slechts zeer beperkt gevoelig voor radioactief jodium, radiotherapie en chemotherapie.

De multitargeted kinaseremmers vandetanib en cabozantinib zijn voor de behandeling van het lokaal gevorderd of gemetastaseerd medullair schildklier-carcinoom geregistreerd en werden in 2013 en 2015 door de commissie BOM positief beoordeeld.^{1,2}

Selpercatinib is een orale, hoogselectieve RET-kinaseremmer. In de hier te bespreken LIBRETTO-001-studie³ wordt de effectiviteit van selpercatinib beschreven in een cohort patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd schildklier-carcinoom en een RET-alteratie (mutatie of genfusie), met of zonder voorbehandeling met een multitargeted kinaseremmer. In september 2022 werd op het ESMO-congres een poster gepresenteerd met meer patiënten en een langere follow up van dit cohort.⁴

Selpercatinib heeft door de EMA een voorwaardelijke toelating gekregen voor de behandeling van volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar met een gevorderd of gemetastaseerd schildklier-carcinoom en een RET-alteratie (mutatie of genfusie).

2. Onderbouwing voor een niet-gerandomiseerde studie

Het gevorderd of gemetastaseerd schildklier-carcinoom met een RET-alteratie is zeldzaam. Er is echter een eerstelijns-behandeling beschikbaar, namelijk vandetanib of cabozantinib. Deze middelen zijn beide in een gerandomiseerde fase III-studie effectief gebleken. De effectiviteit van selpercatinib in de eerste lijn vergeleken met de reeds beschikbare middelen wordt momenteel onderzocht in de LIBRETTO-531-studie, waarin wordt gerandomiseerd tussen selpercatinib en vandetanib of cabozantinib als eerstelijnsbehandeling. Resultaten hiervan worden na 2026 verwacht. Een gerandomiseerde studie in de tweede lijn voor deze zeldzame indicatie wordt door de cieBOM niet als haalbaar beschouwd. Om deze reden is er alleen sprake van een *unmet need* voor patiënten met een schildklier-carcinoom en een RET-alteratie met progressie na eerdere systemische behandeling. De LIBRETTO-001-studie zal derhalve door de cieBOM alleen voor deze subgroep worden beoordeeld.

3. Methode en kwaliteit van de studie

De LIBRETTO-001-studie is een fase I/II-multicenterstudie waarin patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd schildklier-carcinoom met een RET-alteratie (mutatie of genfusie) met of zonder eerdere behandeling met vandetanib, cabozantinib of beide werden behandeld met selpercatinib. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 12 jaar of ouder te zijn en een ECOG-performancestatus van 0-2 te hebben. Daarnaast was adequate orgaanfunctie en een gecorrigeerde QT-tijd van ≤ 470 ms vereist. Patiënten mochten meerdere lijnen behandeling, inclusief multitargeted kinaseremmers, hebben gehad. Vereist was een prospectief vastgestelde RET-mutatie of fusie met behulp van *next generation sequencing*, *fluorescence in situ hybridisatie*, of PCR, uitgevoerd in een gecertificeerd centrum. Ook moest er sprake zijn van meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1*. Patiënten in het dosis-escalatiegedeelte van de fase I-studie

Niet-gerandomiseerde studie, effectiviteit <ul style="list-style-type: none"> • primair eindpunt • ORR ondergrens 95%-BI: > 40%, en DoR mediaan > 4 maanden, of • ORR ondergrens 95%-BI: > 30%-40% en DoR mediaan > 8 maanden • ORR ondergrens 95%-BI: > 20%-30%, en DoR mediaan > 12 maanden 	responskans (ORR) en responsduur (DoR) ORR 69% (95%-BI: 55,7-81) DoR niet bereikt (95%-BI: 19,1 mnd-niet bereikt)	+
ESMO-MCBS-gradering		3
Bijwerkingen <ul style="list-style-type: none"> • ethaal • acuut, ernstig (graad 3-4) • chronisch beperkend • staken van de behandeling i.v.m. bijwerkingen 	3% / 0 28-30% ? / ? 2%	
Kwaliteit van leven <ul style="list-style-type: none"> • QoL-analyse 	niet bepaald	
Impact van behandeling <ul style="list-style-type: none"> • behandellast 	orale therapie 2 dd	
Bewijskracht <ul style="list-style-type: none"> • niet-gerandomiseerde studie 	matig	
Medicijnkosten <ul style="list-style-type: none"> • kosten per cyclus (28 dagen) • mediane behandelduur • totale behandelkosten 	€ 10.803,52 niet bereikt ?	

Resultaten selpercatinib voor RET-gemuteerd gevorderd of gemetastaseerd medullair schildkliercarcinoom na voorbehandeling conform EMA-registratie.

kregen selpercatinib in oplopende doseringen van 20 mg eenmaal daags tot 240 mg tweemaal daags. In fase I bestond de mogelijkheid de dosering binnen patiënten te verhogen. Alle patiënten die deelnamen aan het fase II-deel van de studie kregen de aanbevolen dosis van 160 mg tweemaal daags. Patiënten met gedocumenteerde ziekteprogressie mochten doorgaan met selpercatinib als ze klinisch voordeel

hadden. In de huidige rapportage werden alleen patiënten geanalyseerd met een medullair schildkliercarcinoom en een RET-mutatie en patiënten met elk type schildkliercarcinoom en een RET-fusie.

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met een objectieve respons (ORR), bevestigd middels een tweede meting en centraal en onafhankelijk bepaald. Secundaire →

eindpunten waren progressievrije overleving, duur van de respons (DoR) en veiligheid. Kwaliteit van leven werd niet gemeten.

Een CT-scan voor evaluatie werd in het eerste jaar elke 8 weken uitgevoerd, daarna elke 12 weken. Serum calcitonine en het CEA werden longitudinaal gevolgd. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *CTC-AE 4.03*. Data over vervolgbehandelingen zijn niet verzameld in deze studie. De primaire-analysepopulatie betrof de eerste 55 achtereenvolgend behandelde patiënten in zowel het fase I- als het fase II-deel van de studie met een medullair schildklier carcinoom en een RET-mutatie, meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1*, en eerdere behandeling met vandetanib, cabozantinib, of beide. In tweede instantie werden in de primaire-analysepopulatie ook patiënten zonder meetbare ziekte uit de fase I geïnccludeerd.

Bij een ORR van 40 procent in de primaire analyse waren 55 patiënten nodig om met een power van 89 procent en een 95 procent tweezijdig betrouwbaarheidsinterval een ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van 20 procent vast te stellen.

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

Tussen mei 2017 en juni 2019 werden door 65 centra in 12 landen in totaal 162 patiënten geïnccludeerd in de drie cohorten; 55 patiënten met een RET-gemuteerd medullair schildklier carcinoom eerder behandeld met vandetanib en/of cabozantinib; 88 patiënten met een RET-gemuteerd medullair schildklier carcinoom die nog geen behandeling hadden gekregen en 19 patiënten met een eerder behandeld RET-gefuseerd niet-medullair schildklier carcinoom.

De hierna beschreven resultaten betreffen die uit de primaire analyse van 55 patiënten met een RET-gemuteerd medullair schildklier carcinoom. De mediane leeftijd van de patiënten was 57 jaar, 89 procent was Kaukasisch, 75 procent had een ECOG-PS van 1. Het mediane aantal vorige behandelingen was 2 (range 1-8). Eerdere therapie bestond uit vandetanib (33 procent), cabozantinib (24 procent) of beide (43 procent).

De ORR was 69 procent (95%-BI: 55-81): 5 patiënten (9 procent) hadden een complete respons en 33 patiënten (60 procent) hadden een partiële respons. Na één jaar duurde de respons voort bij 86 procent (95%-BI: 67-95) van de patiënten met een respons. De eenjaars progressievrije overleving was 82 procent (95%-BI: 69-90). De mediane follow-up was 16,7 maanden. De mediaan voor PFS, DoR en OS was nog niet bereikt.

Op ESMO 2022 werd een geüpdatete analyse, waarbij het cohort uitgebreid was tot 151 voorbehandelde patiënten met een mediane follow-up van 27,6 maanden.

In dat cohort was de ORR 73,5 procent (95%-BI: 65,7-80,4) met een complete respons in 9,3 procent en een partiële respons in 64,2 procent. Na 2 jaar was er sprake van een aanhoudende respons bij 64,5 procent (95%-BI: 52,9-73,9) van de patiënten. De mediane PFS was 34 maanden (95%-BI: 25,7-niet bereikt). De 2-jaarsoverleving was 77,2 procent in deze 151 patiënten.

In de groep patiënten die ten minste één dosis selpercatinib hadden gekregen (n = 162) waren de meest voorkomende behandlingsgerelateerde bijwerkingen van graad 3 en hoger: hypertensie (12 procent) en verhoogde leverenzymen (7-10 procent). Vijf patiënten (3 procent) overleden tijdens de behandeling (waaronder 1 aan een hartstilstand en 1 aan hartfalen). Dit werd niet gerelateerd aan de selpercatinib door de onderzoekers. In de LIBRETTO-studie, waarin meer patiënten behandeld met selpercatinib bestudeerd werden (n = 531), werd de dosis vanwege bijwerkingen gereduceerd in 160 patiënten (30 procent) en staakten 12 patiënten (2 procent) de behandeling vanwege behandlingsgerelateerde bijwerkingen.

Discussie

Om voor beoordeling volgens de PASKWIL-criteria van een niet-gerandomiseerde studie in aanmerking te komen moet de behandelindicatie voor het betreffende middel zeldzaam en goed definieerbaar zijn, wat in het geval van RET-gemuteerd gevorderd of gemetastaseerd schildklier carcinoom het geval is. Daarnaast moet er ook geen mogelijkheid zijn om een fase III-studie uit te voeren. Er is momenteel een fase III-

studie met selpercatinib voor deze indicatie in de eerste lijn (LIBRETTO-531) met als primaire uitkomstmaat PFS. In die studie worden patiënten gerandomiseerd worden tussen selpercatinib versus cabozantinib of vandetanib. De huidige beschikbare middelen cabozantinib en vandetanib zijn destijds ook in een gerandomiseerde fase III-studie onderzocht.^{1,2} Voor de eerste lijn is er dus geen sprake van een unmet need. Om deze reden beoordeelt de commissie BOM alleen de patiënten uit de primaire-analysepopulatie, waarop ook de power van de LIBRETTO-001 is gebaseerd, namelijk de patiënten met een medullair schildklier carcinoom met een RET-mutatie na eerdere behandeling met vandetanib en/of cabazantinib.

In de LIBRETTO-001-studie wordt bij mediane follow-up van ten minste 14 maanden een ORR van 69 procent gevonden bij voorbehandelde patiënten die met selpercatinib behandeld worden, met een ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van 55 procent. Na 1 jaar heeft nog 86 procent een respons. In een update, gepresenteerd op ESMO 2022, worden deze data bevestigd in een groter cohort. Hiermee voldoet de studie aan de PASKWIL-criteria voor niet-gerandomiseerde studies voor een voorlopig positief advies bij patiënten met een RET-gemuteerd medullair schildklier carcinoom na eerdere behandeling.

De bijwerkingen van deze behandeling lijken hanteerbaar en weinig patiënten kiezen ervoor de behandeling te staken vanwege bijwerkingen. De plaats van selpercatinib in de eerste lijn wordt momenteel onderzocht in een fase III-studie met PFS als primair eindpunt. Zodra de resultaten van die studie bekend zijn, zal herbeoordeling van dit advies plaatsvinden. Mede door de lange behandelingsduur is de behandeling kostbaar.

5. Kosten

De behandeling met selpercatinib kost per 4 weken bij gebruik 2 maal per dag 160 mg 10.804,64 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 6 maart 2023). De mediane behandelingsduur is lang en nog niet bepaald. Per jaar kost de behandeling ongeveer 140.000 euro.

Conclusie

In de hier besproken LIBRETTO-001-studie wordt bij patiënten met een RET-gemuteerd gevorderd of gemetastaseerd medullair schildklier carcinoom na eerdere behandeling met vandetanib, cabozantinib of beide, een ORR van 69 procent en een DoR van meer dan 19 maanden gezien. Hiermee voldoet de studie aan de PASKWIL-criteria voor niet-gerandomiseerde studies voor een voorlopig positief advies. De beoordeling door cieBOM is restrictiever dan de voorlopige toelating door EMA.

Dit advies is tot stand gekomen op basis van de uitkomsten van niet-gerandomiseerd onderzoek. De kwaliteit van het bewijs is matig. Het is waarschijnlijk dat met verder onderzoek de schatting van de grootte van het effect van de behandeling zal veranderen. ←

Referenties

- ¹ Kerst JM, Eskens FALM, Gelderblom AJ, et al; NVMO-commissie BOM. Vandetanib bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd medullair schildklier carcinoom. *Med Oncol* 2013;16(1):29-31.
- ² NVMO-commissie BOM medische oncologie april 2015
- ³ Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, et al. Efficacy of selpercatinib in ret-altered thyroid cancers. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):825-35.
- ⁴ 1656P - Durable efficacy of selpercatinib in patients (pts) with medullary thyroid cancer (medullair schildklier carcinoom): Update of the LIBRETTO-001 trial. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S750-S757. 10.1016/annonc/annonc1077