

RESULTATEN COSMIC-311-STUDIE BEOORDEELD

# Cabozantinib bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodium-refractair gedifferentieerd schildklier carcinoom

## Inleiding

Het gedifferentieerd schildklier carcinoom is een tumor uitgaande van aberrante folliculaire cellen. Jaarlijks zijn er in Nederland ongeveer 900 nieuwe patiënten met een schildklier carcinoom.<sup>1</sup> De meest voorkomende vormen zijn de gedifferentieerde schildklier carcinoomen, bestaande uit het papillair schildklier carcinoom en het folliculair schildklier carcinoom, samen 80-85 procent van alle schildklier carcinoomen. Chirurgie is de belangrijkste behandelingsoptie voor deze patiënten, in principe aangevuld met ablatieve behandeling met radioactief jodium. Bij gemetastaseerde ziekte is deze laatste behandeling eveneens bewezen effectief, maar na meerdere toedieningen ontstaat bij een deel van de patiënten ongevoeligheid hiervoor.

Patiënten met een progressief jodiumrefractair gemetastaseerd gedifferentieerd schildklier carcinoom kunnen behandeld worden met sorafenib of lenvatinib.<sup>2,3</sup> Diverse genetische veranderingen zijn vastgesteld bij het gedifferentieerd schildklier carcinoom, zoals RET- en BRAF-mutaties bij papillaire carcinomen en RAS-mutaties bij folliculaire en slecht gedifferentieerde carcinomen. Verhoogde expressie van VEGF en de VEGF-receptor (VEGFR) zou eveneens mogelijk een rol spelen bij de ontwikkeling van het schildklier carcinoom. Cabozantinib is een orale tyrosinekinaserepmer (TKI) van onder meer VEGFR, AXL, MET en RET die momenteel wordt toegepast bij patiënten met een gemetastaseerd medullair schildklier carcinoom en heldercellig niercelcarcinoom. In de hier te bespreken COSMIC-311-studie wordt de effectiviteit onderzocht van cabozantinib bij patiënten met een jodiumrefractair gemetastaseerd gedifferentieerd schildklier carcinoom, na progressie op eerdere behandeling met minstens één TKI. De EMA heeft cabozantinib goedgekeurd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd gedifferentieerd schildklier carcinoom (DTC), refractair of niet in aanmerking komend voor radioactief jodium (RAI) die progressie hebben vertoond tijdens of na eerdere systemische behandeling.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

De hier besproken COSMIC-311-studie betreft patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodiumrefractair gedifferentieerd schildklier carcinoom, die eerder zijn behandeld met sorafenib en/of lenvatinib.<sup>4,5</sup>

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Bij patiënten met een jodiumrefractair gedifferentieerd lokaal gevorderd of gemetastaseerd schildklier carcinoom die progressie vertonen, kan behandeling met sorafenib of lenvatinib worden gegeven. Voor patiënten die een TKI hebben gehad, is geen standaardbehandeling beschikbaar. Hiermee voldoet de behandeling met placebo in de controlegroep van de COSMIC-311-studie aan de huidige standaardbehandeling in Nederland.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

De COSMIC-311-studie is een internationale multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblind placebo-gecontroleerde fase III-studie. De geïncludeerde patiënten waren 16 jaar of ouder en hadden een lokaal gevorderd of gemetastaseerd gedifferentieerd schildklier carcinoom. Patiënten moesten meetbare ziekte hebben volgens *RECIST 1.1* en hadden of jodiumrefractaire ziekte of ze hadden een contra-indicatie voor I-131-behandeling. Eerdere behandeling met minimaal één en maximaal twee lijnen TKI (sorafenib en/of lenvatinib) met bewezen radiologische progressie tijdens of na behandeling volgens *RECIST 1.1* was een vereiste. Eerdere behandeling met BRAF-remmers was niet toegestaan. Patiënten moesten thyroxinesuppletie krijgen en een adequaat onderdrukt TSH (< 0,5 mIU/L) hebben.

Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen behandeling met cabozantinib of placebo. Stratificatie werd verricht voor eerdere behandeling met lenvatinib (wel versus niet) en leeftijd (ouder of 65 jaar en jonger). Cabozantinib werd eenmaal daags per os ingenomen in een dosis van 60 mg. De behandeling werd

<b>Palliatief, effectiviteit, mediane OS controlegroep &gt; 12 maanden</b> • primair eindpunt • winst totale overleving (> 16 weken en HR < 0,70) • winst progressievrije overleving (> 16 weken en HR < 0,70)	progressievrije overleving en ORR  mediane PFS-winst 9,1 maanden (HR: 0,22 [96%-BI: 0,15-0,32]; p < 0,0001)		+
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>			2
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% verschil • acuut, ernstig 25% verschil • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>interventie</i> 0% 62% ? 67% 9%	<i>controlearm</i> 0% 28% ? 3% 0%	+ - ?  
<b>Kwaliteit van leven</b> • QoL-analyse	niet gerapporteerd		+
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast			+/-
<b>Bewijskracht</b>	1 fase III-studie		
<b>Medicijnkosten</b> • kosten per 28 dagen • totale behandelkosten	€ 4.832 bij mediane behandelduur van 6 maanden € 31.476		

Resultaten cabozantinib versus placebo bij het gedifferentieerd schildkliercarcinoom afgezet tegen PASKWIL2023-criteria.

gecontinueerd tot aan ziekteprogressie of onacceptabele bijwerkingen. Patiënten die progressief waren, mochten doorgaan met de ingezette behandeling als er sprake was van *clinical benefit* volgens de behandelaar. Er was voorzien in mogelijkheid van dosisonderbrekingen en dosisreducties tot 20 mg. Na bevestiging van radiologische progressie door onafhankelijke centrale beoordeling, was cross-over toegestaan naar open-label cabozantinib voor patiënten die placebo kregen. Respons op behandeling werd beoordeeld aan de hand van *RECIST 1.1* door middel van CT- of MRI-scans bij baseline, iedere 8 weken

gedurende het eerste jaar en vervolgens iedere 12 weken. De studie had twee primaire eindpunten: objectieve responskans (ORR) in de eerste honderd gerandomiseerde patiënten en progressievrije overleving (PFS) in de totale gerandomiseerde groep, beide eindpunten op basis van *intention to treat*-analyse en bevestigd door onafhankelijke centrale beoordeling. De vooraf vastgestelde secundaire eindpunten waren overleving (OS), duur van respons, veranderingen in serum-thyreoglobulinewaarden, het percentage patiënten met ziektestabilisatie (proportie van patiënten die een complete of partiële respons of stabiele →

ziekte had gedurende minimaal 16 weken) en optreden van bijwerkingen. Overige eindpunten betroffen farmacokinetiek, biomarker onderzoek gerelateerd aan uitkomsten en kwaliteit van leven (niet gerapporteerd).

Om met 90 procent power en een alfa van 0,01 een toename in ORR van 2 procent in de controlegroep naar 35 procent in de cabozantinibgroep aan te tonen, waren 100 patiënten nodig. De primaire analyse van de ORR werd 6 maanden na randomisatie van de eerste honderd patiënten verricht. Om met een power van 90 procent en een alfa van 0,04 een toename van de mediane PFS van 5,5 naar 9,0 maanden te kunnen vaststellen met een *hazard ratio* (HR) van 0,61 waren 193 events bij 300 patiënten nodig. Dit betekent dat in totaal 300 patiënten benodigd waren en dat het doel van de studie gehaald werd indien ten minste 1 van de 2 primaire eindpunten positief was. Er was een geplande interim-analyse voor PFS op het moment van analyse van de ORR. De alfa die hiervoor nodig was, hing af van het wel of niet verwerpen van de nulhypothese en het aantal PFS-events op dat moment, en was 0,00036.

Vooraf gedefinieerde subgroepanalyses waren gepland voor ORR, PFS en OS.

De ORR en interim analyse voor PFS zijn separaat gepubliceerd<sup>4</sup> van de uiteindelijke PFS-analyse. De in dit rapport vermelde data zijn afkomstig van de uiteindelijke analyse voor PFS.<sup>5</sup>

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

Tussen februari 2019 en februari 2021 werden 258 patiënten gerandomiseerd tussen behandeling met cabozantinib (n = 170) of placebo (n = 88). De patiëntkarakteristieken van beide groepen waren bij aanvang van de studie vergelijkbaar. De mediane leeftijd in de gehele populatie was 65 jaar, van alle patiënten was 74 procent eerder behandeld met 1 TKI en 26 procent met twee TKI's. Er was sprake van een papillair subtype bij 58 procent van de patiënten (150/258) en 44 procent (113/258) had een folliculair carcinoom.

Op het moment van de data-cutoff van de updateanalyse, de dato 8 februari 2021, waren er 131 PFS-events geobserveerd en was de mediane follow-upduur 10,1 maanden. 11 patiënten in de

cabozantinibgroep en 40 patiënten in de placebogroep waren overgegaan op open-label behandeling met cabozantinib. De mediane duur van behandeling was 6,0 (0,2-18,8) maanden voor cabozantinib en 2,6 (0,2-15,2) maanden voor de placebogroep.

Er was een significante verlenging van de PFS in de cabozantinibgroep vergeleken met de placebogroep. De mediane PFS was 11 maanden (96%-BI: 7,4-13,8 maanden) voor cabozantinib versus 1,9 maanden (96%-BI: 1,9-3,7 maanden) voor de placebogroep (HR: 0,22 [96%-BI: 0,15-0,32]; p < 0,0001). De PFS-winst werd gezien in alle vooraf gespecificeerde subgroepen, inclusief de patiënten die waren voorbehandeld met lenvatinib, sorafenib of met beide middelen. De ORR in de primaire analyse was 15 procent (10 van de 67 patiënten) in de cabozantinibgroep, er waren geen onafhankelijk bevestigde responsen in de 33 met placebo behandelde patiënten. Dit verschil was niet statistisch significant (p = 0,028) op de voor dit eindpunt gespecificeerde alfa.

Ziektestabilisatie werd bereikt in 53 procent van de patiënten in de cabozantinibgroep en in 19 procent van de patiënten in de placebogroep. Ten aanzien van het eindpunt OS werd geen statistisch significante verbetering gevonden, HR van 0,76 (95%-BI: 0,45-1,31), waarbij er op het moment van analyse 37 patiënten (22 procent) in de cabozantinibgroep en 21 patiënten (24 procent) in de placebogroep overleden waren.

De belangrijkste reden voor staken van de behandeling was ziekteprogressie: in de cabozantinibgroep stopte 21 procent van de patiënten en in placebogroep 57 procent om deze reden. Bij respectievelijk 70 procent en 29 procent van de patiënten in de cabozantinibgroep en placebogroep kwamen bijwerkingen van graad 3 of hoger voor. De belangrijkste bijwerkingen (alle graderingen) waren diarree (62 versus 3 procent), hand-voetsyndroom (47 versus 1 procent) en hypertensie (32 versus 3 procent). De meest voorkomende behandelingsgerelateerde bijwerkingen van graad 3 en hoger waren hypertensie (12 versus 2 procent), hand-voetsyndroom (10 versus 0 procent) en vermoeidheid (9 versus 0 procent).

Bij 67 procent van de patiënten in de cabozantinibgroep was dosisreductie noodzakelijk tegenover 3 procent van de patiënten in de placebogroep. De mediane dagelijkse dosis cabozantinib

was 39,5 mg. De behandeling werd bij 9 procent van de patiënten die cabozantinib kregen gestaakt vanwege bijwerkingen, in de placebogroep bij 0 procent.

### Discussie

De resultaten van deze placebogecontroleerde, gerandomiseerde fase III-studie bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd gedifferentieerd jodiumrefractair schildkliercarcinoom die eerder zijn behandeld met 1 of 2 lijnen TKI, tonen een significant verlengde PFS bij behandeling met cabozantinib ten opzichte van placebo (van 1,9 naar 11 maanden, HR: 0,22 [96%-BI: 0,15-0,32];  $p < 0,0001$ ). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling (bij mediane overleving in de controlegroep  $> 12$  maanden) voor een positief advies. De OS tussen de twee groepen is niet significant verschillend.

Voor de behandeling van het jodiumrefractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom zijn nu 3 TKI's beschikbaar: sorafenib, lenvatinib en cabozantinib. In de studie met sorafenib mochten patiënten geen eerdere behandeling met een TKI hebben gehad.<sup>6</sup> In de lenvatinibstudie mochten patiënten wel 1 lijn TKI hebben gehad (24 procent van de patiënten had 1 lijn TKI gehad, dit betrof met name sorafenib).<sup>7</sup> In de COSMIC-311-studie mochten patiënten met maximaal 2 TKI's voorbehandeld zijn (74 procent had 1 lijn TKI gehad en 23 procent had 2 lijnen gehad). De PFS-winst was onafhankelijk van het aantal voorafgaande lijnen behandeling. Op basis van de huidige data is cabozantinib de meest logische TKI na eerdere behandeling met een TKI. De continue duur van de behandeling en de aanzienlijke toxiciteit, met hiermee samenhangend de gerapporteerde frequente noodzaak tot dosisreductie (67 procent van de cabozantinib behandelde patiënten), maakt een goede patiëntselectie of een individuele aanpassing van de startdosis van groot belang. Kwaliteit-van-levendata zijn niet beschreven in de studie.

### 5. Kosten

De kosten van behandeling met cabozantinib zijn 172,58 euro per dag, 4832 euro per 4 weken (bron: medicijnkosten.nl d.d. 16 juli 2023).

Bij een mediane behandelduur van 6 maanden zijn de kosten van cabozantinib 31.476 euro. De mediane dosis in de studie was 39,5 mg, terwijl de startdosis 1 dd 60 mg was. Dosisreductie heeft echter geen invloed op de kosten bij de behandeling met cabozantinib.

### Conclusie

Bij patiënten met een progressief lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodiumrefractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom die eerder met 1 of 2 lijnen TKI zijn behandeld, geeft behandeling met cabozantinib een significante verlenging van de progressievrije overleving van ongeveer 9 maanden (HR: 0,22 [96%-BI: 0,15-0,32];  $p < 0,0001$ ). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling (bij mediane overleving in de controlegroep  $> 12$  maanden) voor een positief advies. De aanzienlijke toxiciteit moet worden afgezet tegen de voordelen. ←

### Referenties

- <sup>1</sup> Nederlandse Kankerregistratie (cijferoverkanker.nl)
- <sup>2</sup> Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, NVMO-commissie BOM. Sorafenib bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodium-refractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom. *Med Oncol* 2014;17(7):49-51.
- <sup>3</sup> Lenvatinib bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd jodium-refractair gedifferentieerd schildkliercarcinoom. NVMO-commissie BOM. *Med Oncol* 2016;19(4):53-6.
- <sup>4</sup> Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1126-38.
- <sup>5</sup> Brose MS, Robinson BG, Sherman SI, et al. Cabozantinib for previously treated radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Updated results from the phase 3 COSMIC-311 trial. *Cancer*. 2022;128:4203-4212.
- <sup>6</sup> 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;384:319-28.
- <sup>7</sup> 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.