

Enfortumab vedotin als derdelijnsbehandeling bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom

Inleiding

Patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom van de urinewegen (UCC) hebben een slechte prognose. De standaard eerstelijnsbehandeling is platinumbevattende chemotherapie. Deze is bij voorkeur met cisplatine, waarbij de mediane overleving bij deze patiënten 14 tot 15 maanden is. Als patiënten geen goede kandidaat zijn voor behandeling met cisplatine en behandeld worden met carboplatinegebaseerde chemotherapie, dan is de mediane overleving 9 tot 10 maanden. Tweedelijnsbehandeling met checkpointremmers kan overlevingswinst geven.¹

Voor het beperkt aantal patiënten dat na tweedelijnsbehandeling progressie heeft en fit is, zijn de huidige derdelijnsbehandelopties chemotherapie (docetaxel, paclitaxel of vinflunine), immuuntherapie (indien niet gegeven in de tweede lijn) of palliatieve zorg. In de praktijk wordt in Nederland weinig derdelijnschemotherapie gegeven en is *best supportive care* gangbaar.

Nectine-4 is een celadhesiemolecuul dat in urotheelcelcarcinoom verhoogd tot expressie komt en kan bijdragen aan de groei en proliferatie van tumorcellen. Enfortumab vedotin, een antilichaam-geneesmiddel-conjugaat of *antibody drug conjugate* (ADC) gericht tegen nectine-4, is samengesteld uit een volledig humaan monoklonaal antilichaam specifiek voor nectine-4 en monomethyl auristatine E (een middel dat de vorming van microtubuli verstoort). Gerichte levering van monomethyl auristatine E resulteert in celcyclusstilstand en apoptose.

De EMA heeft op basis van de resultaten van de hier te bespreken fase III-studie EV-301 enfortumab vedotin recent goedgekeurd als behandeling voor volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom die eerder een PD-1- of PD-L1-remmer en platinumbevattende chemotherapie hebben gekregen in de neoadjuvante of adjuvante, lokaal gevorderde of gemetastaseerde setting.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Derdelijnsbehandeling van patiënten met lokaal uitgebreid of gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom met enfortumab vedotin of behandeling met chemotherapie naar keuze van de onderzoeker werd onderzocht bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom die eerder een PD-1- of PD-L1-remmer en platinumbevattende chemotherapie hebben gekregen in de neoadjuvante of adjuvante, lokaal gevorderde of gemetastaseerde setting.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland zijn chemotherapie (docetaxel, paclitaxel of vinflunine), immuuntherapie (indien niet gegeven in de tweede lijn) of palliatieve zorg derdelijnsbehandelopties. De controlearm voldoet daarmee aan de Nederlandse situatie.

3. Methode en kwaliteit van de studie

EV-301 is een multicentrische gerandomiseerde fase III-studie voor patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom die eerder een PD-1- of PD-L1-remmer en platinumbevattende chemotherapie hebben gekregen in de neoadjuvante of adjuvante, lokaal gevorderde of gemetastaseerde setting.²

Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn en een ECOG-performancestatus van 0 of 1 te hebben. Patiënten na (neo)adjuvante behandeling moesten binnen 12 maanden progressieve ziekte hebben. Geëxcludeerd werden patiënten met neuropathie van graad 2 of hoger of andere toxiciteit van de voorgaande behandeling van graad 2 of hoger, symptomatische hersenmetastasen, onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus, actieve keratitis of cornea ulceraties.

Patiënten werden 1 : 1 gerandomiseerd tussen behandeling met enfortumab vedotin in een dosis van 1,25 mg/kg intraveneus op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen of vooraf geselecteerde chemotherapie in de vorm van docetaxel van 75 mg/m² intraveneus of paclitaxel van 175 mg/m² intraveneus of vinflunine met 320 mg/m² intraveneus op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen. De behandeling werd gestratificeerd naar ECOG-performancestatus (0 of 1), geografische regio (West-Europa, Verenigde Staten of rest van de wereld) en levermetastasen bij aanvang (ja of nee). Patiënten kregen enfortumab vedotin of vinflunine zonder premedicatie, terwijl patiënten die paclitaxel of docetaxel kregen premedicatie kregen om overgevoeligheidsreacties en vochtretentie te voorkomen. Dosisaanpassingen en -onderbrekingen waren toegestaan op basis van vooraf gespecificeerde criteria.

Het primaire eindpunt van de studie was overleving (OS). Secundaire eindpunten waren volgens *RECIST 1.1* vastgestelde progressievrije overleving (PFS), respons (ORR), ziektecontrole (DCR), responsduur (DOR) en veiligheid. Een CT-scan werd verricht bij de start van de behandeling en vervolgens elke 8 weken. Bij alle patiënten werd bij screening een botscan verricht. De botscan werd minimaal elke 8 weken herhaald bij patiënten met aanwijzingen voor skeletmetastasen. Beeldvorming van de hersenen werd uitgevoerd indien klinisch geïndiceerd, bij screening en gedurende de gehele studie.

Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd en gecodeerd volgens CTC-AE v4.03. Kwaliteit van leven, door de patiënt gerapporteerde uitkomsten en aanvullend verkennende effectiviteitseindpunten werden gemeten, maar zijn in deze publicatie niet vermeld.

De studie maakte gebruik van de hiërarchische sequentiële methode met twee geplande analyses. Een definitieve analyse was gepland wanneer 439 patiënten waren overleden, en één tussentijdse analyse zou worden uitgevoerd wanneer 65 procent van de patiënten voor de definitieve analyse waren overleden. Volgens het ontwerp van de studie waren er 600 patiënten nodig om met 85 procent power en een eenzijdige alfa van 2,5 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,75 voor

overlijden, een mediane overleving van 8 maanden met chemotherapie en 10 procent premature uitval van patiënten een significant verschil te detecteren in de primaire uitkomst tussen behandelgroepen. Bij de tussentijdse analyse werd de totale overleving getest op een eenzijdig significantieniveau van 0,00541 voor werkzaamheid volgens de O'Brien-Fleming-stopgrens met het gebruik van de Lan-DeMets-functie voor alfa-verdeling. De *data safety monitoring board* beoordeelde op basis van de resultaten van de tussentijdse analyse dat de studie voldeed aan de superioriteitsdrempel. De publicatie is daarom gebaseerd op de resultaten van de tussentijdse analyse.

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

Tussen juni 2018 en juli 2020 werden 608 patiënten geïncludeerd door 191 centra in 19 landen: 301 patiënten in de enfortumab vedotin-groep en 307 patiënten in de chemotherapie-groep. Van de patiënten die waren toegewezen om chemotherapie te krijgen, werden 117 behandeld met docetaxel, 112 met paclitaxel en 78 met vinflunine. De mediane behandelingsduur bedroeg 5,0 maanden in de enfortumab vedotin-groep en 3,5 maanden in de chemotherapie-groep. Tijdens de vooraf geplande tussentijdse analyse was de mediane follow-up 11,1 maanden. Er waren 301 patiënten overleden. De uitgangskarakteristieken in de beide behandelgroepen waren vergelijkbaar: de gemiddelde leeftijd was 68 jaar, ongeveer driekwart was man, 60 procent had een ECOG-performancestatus van 1, ongeveer twee derde had een primair blaascarcinoom en 31 procent van de patiënten had levermetastasen.

Het primaire eindpunt OS in de *intention to treat*-populatie was statistisch significant beter in de enfortumab vedotin-groep dan in de chemotherapie-groep (HR: 0,70 [95%-BI: 0,56-0,89]; P = 0,001). De mediane OS bedroeg 12,88 maanden (95%-BI: 10,58-15,21) in de enfortumab vedotin-groep en 8,97 maanden (95%-BI: 8,05-10,74) in de chemotherapie-groep. De 1-jaarsoverleving was 51,5 procent in de enfortumab vedotin-groep en 39,2 procent in de chemotherapie-groep.

Palliatief, effectiviteit • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	totale overleving 12,88 versus 8,97 maanden HR: 0,70 (95%-BI: 0,55-0,87)		+
	5,55 versus 3,71 maanden HR: 0,62 (95%-BI: 0,51-0,75)		-
			-
			+
ESMO-MCBS-gradering			4
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>Interventiegroep</i> 2,4% 25% ? 32,4% 13,5%	<i>Controlegroep</i> 1% 15% ? 27,5% 11,4%	+
			+
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	lopende		?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast			+/-
Level of evidence	1 fase III-studie		+
Medicijnkosten • kosten per cyclus (6 weken) • totale behandelkosten	? ?		

Resultaten EV-301-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

Ook de PFS in de *intention to treat*-populatie was statistisch significant beter in de enfortumab vedotin-groep dan in de chemotherapie-groep (HR: 0,62 [95%-BI: 0,51-0,75]; $P < 0,001$). De mediane PFS bedroeg 5,55 maanden (95%-BI: 5,32-5,82) in de enfortumab vedotin-groep en 3,71 maanden (95%-BI: 3,52-3,94) in de chemotherapie-groep. De incidentie van aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen was over het algemeen hoog, maar vergelijkbaar in

beide groepen (93,9 procent in de enfortumab vedotin-groep en 91,8 procent in de chemotherapie-groep). Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen van graad 3 of hoger kwamen voor bij 51,4 procent van de patiënten in de enfortumab vedotin-groep en bij 49,8 procent in de chemotherapie-groep. Na correctie voor behandelingsblootstelling was de frequentie 2,4 en 4,3 voorvallen per patiëntjaar in de enfortumab vedotin-groep en de chemotherapie-groep. →

Behandelingsgerelateerde sensibele perifere neuropathie kwam voor bij 46,3 procent van de patiënten in de enfortumab vedotin-groep en bij 30,6 procent in de chemotherapie-groep. Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen die resulteren in dosisverlaging, onderbreking van de behandeling of stopzetting van de behandeling kwamen respectievelijk voor bij 32,4, 51,0 en 13,5 procent van de patiënten in de enfortumab vedotin-groep en bij respectievelijk 27,5, 18,9 en 11,3 procent in de chemotherapie-groep. Behandelingsgerelateerde toxiciteit van graad 3 of hoger die bij ten minste 5 procent van de patiënten voorkwam was maculopapulaire rash (7,4 versus 0 procent), vermoeidheid (6,4 versus 4,5 procent), anemie (2,7 versus 5,5 procent), neutropenie (4,7 versus 6,2 procent) en febrile neutropenie (0,7 versus 5,5 procent).

Bijwerkingen, ongeacht de relatie met de behandeling, die leidden tot overlijden (exclusief ziekteprogressie) tijdens de behandelingsperiode kwamen voor bij 11 patiënten in beide groepen; de incidentie bleef gelijk na correctie voor behandelingsblootstelling. Door de onderzoeker beoordeelde behandelingsgerelateerde bijwerkingen die resulteerden in overlijden traden op bij 7 patiënten (2,4 procent) in de enfortumab vedotin-groep (multi-orgaandisfunctiesyndroom bij 2 patiënten en abnormale leverfunctie, hyperglykemie, bekkenabces, longontsteking en septische shock elk bij 1 patiënt) en bij 3 patiënten (1,0 procent) in de chemotherapie-groep (neutropene sepsis, sepsis en pancytopenie).

Discussie

In de EV-301-studie wordt een statistisch significant voordeel aangetoond voor het primaire eindpunt OS van palliatieve behandeling met enfortumab vedotin ten opzichte van behandeling met chemotherapie bij patiënten met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom die eerder een PD-1- of PD-L1-remmer en platinumbevattende chemotherapie hadden gekregen. Het verschil in overlevingswinst was 3,91 maanden (12,88 maanden [95%-BI: 10,58-15,21] in de enfortumab vedotin-groep en 8,97 maanden [95%-BI: 8,05-10,74] in de chemotherapie-groep) met een HR van 0,70 (95%-BI: 0,56-0,89; $P = 0,001$). De resultaten van dit eindpunt voldoen aan de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling voor een positief advies.

Bijwerkingen van de behandeling gemeld in deze studie waren aanzienlijk, maar kwamen in beide groepen evenveel voor. Enfortumab vedotin geeft naast beenmergtoxiciteit frequent huidafwijkingen, perifere neuropathie en hyperglykemie. Deze klachten waren meestal mild en deels reversibel. De studieresultaten zijn gerapporteerd op basis van de geplande tussentijdse analyse. De kwaliteit van leven in het kader van de effectiviteit en van de behandeling wordt nog onderzocht.

5. Kosten

De prijs van enfortumab vedotin is nog niet bekend.

Conclusie

In de hier besproken EV-301-studie bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom die eerder een PD-1- of PD-L1-remmer en platinumbevattende chemotherapie hebben gekregen in de neoadjuvante of adjuvante, lokaal gevorderde of gemetastaseerde setting is na een follow-up van mediaan 11,1 maanden een statistisch significant langere overleving van 3,91 maanden (12,88 maanden [95%-BI:10,58-15,21] in de enfortumab vedotin-groep en 8,97 maanden [95%-BI: 8,05-10,74] in de chemotherapie-groep) na palliatieve behandeling met enfortumab vedotin ten opzichte van standaardchemotherapie (HR: 0,70 [95%-BI: 0,56-0,89]; $P = 0,001$). Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. ←

Referenties

- ¹ NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Pembrolizumab als tweedelijnsbehandeling bij het urotheelcelcarcinoom. *Med Oncol* 2017;20(8):43-6.
- ² Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(12):1125-35.