

Atezolizumab met chemotherapie als eerstelijns behandeling voor 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom

Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 12.000 mensen een longcarcinoom vastgesteld, waarvan ongeveer 2.000 mensen een kleincellig longcarcinoom (SCLC) hebben. Hoewel de TNM-classificatie wordt aanbevolen, wordt er bij SCLC nog steeds gebruikgemaakt van de termen *limited stage* (SCLC-LS) en *extensive stage* (SCLC-ES).¹ Bij SCLC-LS wordt vaak een combinatiebehandeling (chemotherapie en radiotherapie) gegeven, inclusief profylactische schedelbestraling, waarbij er een (beperkte) kans op curatie bestaat. De meeste patiënten hebben SCLC-ES; dat wil zeggen: afstandsmetastasen, pericard- of pleura-effusie of contralaterale mediastinale of supraclaviculaire lymfadenopathie (stadium IIIb/IV). Bij patiënten met SCLC-ES is het doel van de behandeling verlenging van overlevingsduur (OS) met behoud van kwaliteit van leven, maar geen curatie. De behandeling bestaat uit cisplatine of carboplatine met etoposide. Dit geeft een goede kans (60-70 procent) op objectieve respons, maar de OS is zeer beperkt en bedraagt mediaan ongeveer 10 maanden. Profylactische schedelbestraling is te overwegen bij patiënten die geen progressie hebben onder de chemotherapie. De prognose van patiënten met SCLC-ES is de afgelopen 20 jaar nauwelijks verbeterd. De hier te bespreken dubbelblind gerandomiseerde fase III-studie betreft de vergelijking van het effect van atezolizumab toegevoegd aan carboplatine en etoposide bij patiënten met SCLC-ES.² Atezolizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen PD-L1.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken internationale dubbelblind gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (IMpower133) betreft eerstelijns behandeling van fitte patiënten (PS 0-1) met SCLC-ES. In de studie werd het effect van toevoegen van atezolizumab aan 4 kuren carboplatine-etoposide gevolgd door onderhoudstherapie met atezolizumab onderzocht.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De Nederlandse richtlijn voor SCLC (herzien in 2011)³ en de internationale richtlijn¹ stellen dat patiënten met SCLC-ES met WHO-PS 0-3 in aanmerking komen voor palliatieve eerstelijns behandeling met platinumbevattende combinatiechemotherapie met etoposide. Er zijn meerdere andere regimes vergeleken met dit schema, maar de afgelopen 20 jaar is er geen effectievere combinatie vastgesteld. De mediane OS is al jaren tussen de 9 en 11 maanden. Ook patiënten met een slechte performancestatus krijgen in het algemeen een 'kans op respons' daar in het algemeen na het starten van de behandeling een eerste antitumorrespons snel optreedt en deze veelal gepaard gaat met een klinisch relevante verbetering van de performancestatus. Bij niet behandelen is de prognose heel kort. In Nederland is het gebruikelijk om 4 kuren te geven.

3. Methode en kwaliteit van de studie

IMpower133 is een internationale dubbelblind gerandomiseerde fase III-multicenterstudie waarin 526 patiënten →

werden gescreend. Tussen juni 2016 en mei 2017 werden 403 patiënten 1:1 gerandomiseerd tussen chemotherapie met atezolizumab (n = 201) en chemotherapie met placebo (n = 202). Van de 123 patiënten die na screening niet gerandomiseerd werden voldeden er 96 niet aan de inclusiecriteria. Patiënten (leeftijd \geq 18 jaar, ECOG-performancestatus 0-1) met SCLC-ES zonder voorafgaande systeemtherapie voor gemetastaseerde ziekte en met meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1* werden geïncludeerd. De belangrijkste exclusiecriteria waren een auto-immuunziekte in de voorgeschiedenis en eerdere behandeling met immuuntherapie. Patiënten met behandelde asymptomatische hersenmetastasen konden aan de studie deelnemen. De behandeling bestond uit 4 kuren carboplatine (AUC 5) i.v. op dag 1 en etoposide (100 mg/m² dag 1-3) i.v. iedere 21 dagen, in combinatie met placebo of atezolizumab 1.200 mg (vaste dosis) i.v. op dag 1. Na 4 kuren volgde onderhoudsbehandeling met atezolizumab of placebo iedere 21 dagen tot aan progressie volgens *RECIST* of onacceptabele toxiciteit. De behandeling kon na het optreden van progressie gecontinueerd worden indien er sprake was van klinisch voordeel voor de patiënt; criteria hiervoor waren gedefinieerd in het protocol. Tijdens de onderhoudsbehandeling was profylactische schedelbestraling toegestaan. Bestraling op de thorax was niet toegestaan. Er werd bij randomisatie gestratificeerd voor geslacht, performansescore (0 of 1) en aanwezigheid van hersenmetastasen (ja of nee). De eerste 24 patiënten (12 per behandelgroep) werden in een fase I-veiligheidsanalyse ongeblindeerd bestudeerd gedurende ten minste 2 cycli chemotherapie om de veiligheid van de combinatiebehandeling vast te kunnen stellen; nadien werd de studie als fase III-studie gecontinueerd. Er waren 2 primaire eindpunten: OS en PFS volgens de beoordeling van de lokale onderzoeker (PFS volgens *RECIST* of overlijden). Secundaire eindpunten waren *objective response rate* (ORR) volgens de beoordeling van de lokale onderzoeker en de responsduur. Er werd ook centrale radiologische beoordeling verricht.

Tumorevaluatie volgens *RECIST 1.1* vond iedere 6 weken plaats tot 48 weken en nadien iedere 9 weken tot progressie. Bij continueren van de behandeling na progressie werd er ook iedere 6 weken geëvalueerd. Evaluatie van bijwerkingen vond plaats volgens de *CTC-AE v4.0*.

De primaire eindpunten werden volgens de *intention-to-treat*-methode geanalyseerd. Voor PFS werden patiënten op het laatste tumormeetpunt gecensoreerd. Voor OS werden patiënten gecensoreerd op het moment van het laatste contact. Er werd gebruikgemaakt van een tweezijdige alfa van 0,05; deze werd verdeeld in 0,005 voor PFS en 0,045 voor OS. Om met 91 procent power een tweezijdige significantie van 0,045 te bereiken met een HR van 0,68 werd een *sample size* berekend van 306 overlijdens. Bij een interim-analyse van de OS na 238 overlijdens (*data cut-off* 24 april 2018) werd een tweezijdige alfa van 0,0193 gevonden. De definitieve analyse van PFS werd ook op dat moment verricht. De gestratificeerde logranktest (met strata voor geslacht, ECOG-performancestatus 0 of 1) werd gebruikt voor de primaire analyse. Vooraf werd bepaald dat een stratum dat minder dan 10 events had, zou vervallen in de analyse. Dit bleek het geval voor de aan- of afwezigheid van hersenmetastasen. Middels de Kaplan-Meiermethodologie werd OS en PFS berekend, alsmede de mediane tijd tot progressie of overlijden.

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

Ten tijde van de *data cut-off* was de mediane follow-up 13,9 maanden. Op het moment van analyse waren in de atezolizumab-groep 104 patiënten (51,7 procent) overleden en in de placebogroep 134 patiënten (66,3 procent). De mediane OS bedroeg in de atezolizumab-groep 12,3 maanden (95%-BI: 10,8-15,9) en in de placebogroep 10,3 maanden (95%-BI: 9,3-11,3); *hazard ratio* (HR): 0,70 (95%-BI: 0,54-0,90; P = 0,007). De 1-jaars-OS bedroeg 51,7 procent in de atezolizumab-groep en 38,2 procent in de placebogroep. De mediane PFS in de atezolizumab-groep bedroeg 5,2 maanden (95%-BI: 4,4-5,6 maanden) en in de

Palliatief, effectiviteit			
• primair eindpunt	totale overleving en progressievrije overleving		-
• winst totale overleving (coprimair eindpunt)	12,3 versus 10,3 maanden HR: 0,70 (95%-BI: 0,54-0,90); P = 0,007		-
• winst progressievrije overleving (coprimair eindpunt)	5,2 versus 4,3 maanden HR: 0,77 (95%-BI: 0,62-0,96); P = 0,02		-
ESMO-MCBS-gradering	onbekend		?
Bijwerkingen	<i>Atezolizumab met chemotherapie</i>	<i>Chemotherapie</i>	
• lethaal < 5% verschil	1,5%	1,5%	+
• acuut, ernstig < 25% verschil	56,6%	56,1%	+
• chronisch beperkend			?
• dosisreductie	?	?	
• staken van de behandeling	11,1%	3,1%	
Kwaliteit van leven			
• QoL-analyse	onbekend		?
Impact van behandeling			
• acceptabele behandellast			+
Level of evidence	1 fase III-studie		+
Medicijnkosten			
• kosten per cyclus	sluismedicament		
• totale behandelkosten	€ 31.626,35 (atezolizumab)		

Resultaten IMpower133-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

placebogroep 4,3 maanden (95%-BI: 4,2-4,5); HR: 0,77 (95%-BI: 0,62-0,96; P = 0,02). Er waren geen vooraf gedefinieerde subgroepen waarin de behandeling met atezolizumab meer of minder effect had op OS of PFS. Objectieve respons (complete en partiële respons volgens RECIST) trad op bij ongeveer evenveel patiënten in beide studiegroepen: bij 121 patiënten in de atezolizumab-groep

(60,2 procent) en bij 130 patiënten in de placebogroep (64,4 procent). In totaal 22 patiënten uit elke groep kregen profylactische schedelbestraling. Na het einde van de studiebehandeling kregen 104 patiënten (51,7 procent) in de atezolizumab-groep en 116 patiënten (57,4 procent) in de placebogroep een systemische vervolgbehandeling. Hiervan kregen respectievelijk 6 patiënten in de →

atezolizumab-groep (3 procent) en 15 patiënten in de placebogroep (7,4 procent) immuuntherapie.

De mediane behandelduur was 4,7 maanden (range: 0-21) in de atezolizumab-groep en het mediaan aantal giften was 7 (range: 1-30). Er werd mediaan 6 giften placebo gegeven. Het mediane aantal chemotherapiecycli was in beide groepen 4 doses carboplatine en 12 doses etoposide, met een dosis-intensiteit tussen 89,4 en 94,9 procent.

De meest frequente bijwerkingen van graad 3-4 waren neutropenie (atezolizumab versus placebo: 22,7 versus 24,5 procent) en anemie (14,1 versus 12,2 procent). Er overleden 3 patiënten in de atezolizumab-groep en 3 patiënten in de placebogroep als gevolg van een bijwerking. In de atezolizumab-groep betrof dit neutropene koorts (n = 1), pneumonie (n = 1) en onduidelijke oorzaak (n = 1). In de placebogroep was de oorzaak van overlijden pneumonie (n = 1), septische shock (n = 1) en cardiopulmonaal falen (n = 1).

Bij 79 patiënten (39,9 procent) in de atezolizumab-groep en bij 48 patiënten (24,5 procent) in de placebogroep traden immuungerelateerde bijwerkingen op. De meest frequente bijwerkingen (incidentie > 5 procent) waren hypothyreoïdie (atezolizumab versus placebo: 12,6 versus 0,5 procent), rash (18,7 versus 10,2 procent), klinische diagnose hepatitis (7,1 procent, waarvan 1,5 procent graad 3-4, versus 4,6 procent), laboratoriumdiagnose hepatitis (7,1 procent, waarvan 1,5 procent graad 3-4, versus 4,6 procent), infuus-reacties (5,6 procent, waarvan 2,0 procent graad 3-4, versus 5,1 procent, waarvan 0,5 procent graad 3-4) en hyperthyreoïdie (5,6 versus 2,6 procent).

Discussie

Bij de behandeling van patiënten met SCLC-ES met standaard eerstelijns chemotherapie met carboplatine en etoposide leidt het toevoegen van atezolizumab tijdens en na de chemotherapie tot een statistisch significant langere OS (2 maanden) en een langere PFS (0,9 maanden). Deze verlengingen voldoen beide niet aan de PASWKIL-criteria voor een positief advies. Er is geen verschil in de kans op een objectieve respons. De behandeling wordt goed verdragen en de

bijwerkingen, ook de immuungerelateerde bijwerkingen, zijn goed te hanteren. Het klinisch voordeel dat behaald wordt met de toevoeging van atezolizumab is beperkt.

5. Kosten

Atezolizumab wordt elke 3 weken intraveneus gegeven in een dosering van 1.200 mg tot progressie. Dit kost per 3 weken 4.518,05 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 12 juni 2019). Het mediane aantal toedieningen in deze studie van atezolizumab was 7. De totale medicijnkosten van atezolizumab bedragen daarmee 31.626,35 euro. Hiernaast zijn er ook nog de kosten voor de chemotherapie.

De feitelijke medicijnkosten voor atezolizumab kunnen momenteel niet worden vastgesteld aangezien atezolizumab door het ministerie van VWS in de sluis is geplaatst.

Conclusie

De toevoeging van atezolizumab aan standaard eerstelijns chemotherapie met carboplatine en etoposide bij patiënten met SCLC-ES leidt tot een 2,0 maanden langere OS (12,3 versus 10,3 maanden; HR: 0,70 [95%-BI: 0,54-0,90]; P = 0,007) en een verlenging van de PFS van 0,9 maanden (5,2 versus 4,3 maanden; HR: 0,77 [95%-BI: 0,62-0,96]; P = 0,02). Deze resultaten voldoen niet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. ←

Referenties

- Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7(1):69-79.
- Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al; IMpower133 Study Group. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(23):2220-9.
- Richtlijn Kleincellig longcarcinoom (versie 1.0). NVALT/IKNL, 10 mei 2011.