

Durvalumab met chemotherapie als eerstelijnsbehandeling voor 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom

Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 2.000 mensen een kleincellig longcarcinoom (SCLC) gediagnosticeerd; dit is zo'n 15 procent van alle longkankerdiagnoses. Ten aanzien van behandelingsmogelijkheden wordt er onderscheid gemaakt tussen *limited stage* SCLC (SCLC-LS) en *extensive stage* SCLC (SCLC-ES). Waar de behandeling van SCLC-LS, gedefinieerd als beperkt tot een bestralingsveld, in opzet curatief is met *concurrent* chemoradiotherapie, is de behandeling van SCLC-ES palliatief van aard. Bij twee derde van de patiënten met SCLC is er bij diagnose sprake van ES. De standaardbehandeling bestaat uit 4 à 6 kuren platinum-etoposide met een goede responskans tot 80 procent, maar helaas een beperkte overleving, met een mediane algehele overleving (OS) van 10 tot 12 maanden. Profylactische schedelbestraling is te overwegen bij patiënten die geen progressie hebben onder chemotherapie. De prognose is de afgelopen 20 jaar nauwelijks verbeterd. In 2018 werd voor deze indicatie de combinatie atezolizumab, een PD-L1-remmer, met carboplatine-etoposide door de EMA goedgekeurd.¹ De resultaten van de IMpower133-studie voldeden echter niet aan de PASKWIL-criteria.²

De hier te bespreken gerandomiseerde, sponsor-geblindeerde fase III-studie CASPIAN (open-label) betreft de vergelijking van durvalumab, met of zonder tremelimumab, in combinatie met platinum-etoposide ten opzichte van platinum-etoposide alleen bij patiënten met SCLC-ES.³⁻⁵ Durvalumab is een monokonaal antilichaam gericht tegen PD-L1. Tremelimumab is een monokonaal antilichaam gericht tegen CTLA-4. De EMA heeft durvalumab gecombineerd met platinum-etoposide geregistreerd voor eerstelijnsbehandeling van patiënten met SCLC-ES. De resultaten van de durvalumab-tremelimumab-groep vallen buiten beschouwing van dit rapport omdat er geen goedkeuring van de EMA is.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Eerstelijnsbehandeling met durvalumab-platinum-etoposide werd onderzocht bij onbehandelde patiënten met SCLC-ES.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de CASPIAN-studie wordt palliatieve behandeling met durvalumab-platinum-etoposide vergeleken met de behandeling met platinum-etoposide. Dit is de standaard eerstelijnsbehandeling in Nederland.

3. Methode en kwaliteit van de studie

CASPIAN is een gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) voor patiënten met primair gediagnosticeerd SCLC-ES. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten ten minste 18 jaar te zijn (Japan ten minste 20 jaar), een WHO-performancestatus van 0 of 1, een levensverwachting van minimaal 12 weken en een adequate orgaan- en beenmergfunctie te hebben. Daarnaast moest er meetbare ziekte zijn volgens *RECIST 1.1*. Patiënten met asymptomatische of behandelde en stabiele (= 1 maand zonder steroïden en anti-epileptica) hersenmetastasen konden aan de studie deelnemen. De belangrijkste exclusiecriteria waren thoracale radiotherapie en contra-indicatie voor immuuntherapie. Patiënten werden 1:1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met durvalumab met chemotherapie, durvalumab-tremelimumab met chemotherapie of, in de controlegroep, chemotherapie alleen. De chemotherapie bestond uit 4 cycli etoposide (80-100 mg/m² op dag 1-3) en carboplatine (AUC 5-6) of cisplatine (75-80 mg/m²) op dag 1 van elke 3 weken. De patiënten in de controlegroep konden 2 extra cycli chemotherapie krijgen. De patiënten in de immuuntherapie-groepen kregen naast chemotherapie →

durvalumab (1.500 mg op dag 1) met of zonder tremelimumab (75 mg op dag 1) gedurende 4 cycli met aansluitend onderhoudsbehandeling met durvalumab 1.500 mg elke 4 weken tot progressie of onacceptabele toxiciteit. Voor de patiënten in de controlegroep was cross-over naar immuuntherapie bij progressie niet toegestaan. Patiënten in de immuuntherapie-groepen mochten na progressie doorbehandeld worden als ze er volgens de behandelend arts klinisch voordeel bij hadden. Profylactische schedelbestraling was enkel toegestaan in de controlegroep. De randomisatie werd gestratificeerd voor de geplande platinum-behandeling (cisplatine versus carboplatine). Het primaire eindpunt van de studie was OS. Secundaire eindpunten waren onder meer progressievrije overleving (PFS), responskans, OS op 18 maanden en veiligheid en kwaliteit van leven.

Een CT-scan voor responsevaluatie werd gemaakt voor start, elke 6 weken gedurende de eerste 12 weken en daarna elke 8 weken. Kwaliteit van leven werd geëvalueerd middels de *EORTC-QLQ-C30* en werd afgenomen voor start en daarna op dag 1 van elke cyclus of elke 4 weken. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *CTCAE v 4.0*. In het ontwerp van de studie waren er 795 patiënten en 425 OS-events in de gecombineerde durvalumab-groep en controlegroep en 425 OS-events in de gecombineerde durvalumab-tremelimumab-groep en controlegroep voor de finale OS-analyse. Voor de geplande interim-analyse voor OS waren ongeveer 318 events in beide gecombineerde groepen nodig (60 procent maturiteit) om met 71 procent power en een tweezijdige alfa van 0,0143 (overall alfa 4 procent voor vergelijking durvalumab-groep met controlegroep en alfa 1 procent voor vergelijking durvalumab-tremelimumab-groep met controlegroep) een *hazard ratio* (HR) van 0,71 voor OS vast te kunnen stellen voor de durvalumab-groep ten opzichte van de controlegroep. De actuele alfa werd gebaseerd op het aantal daadwerkelijk geobserveerde events bij de interim-analyse. De studie werd positief bevonden als een van de immuuntherapie-groepen een significant langere OS had dan de controlegroep. PFS werd enkel getest als beide vergelijkingen een significant langere OS lieten zien.

De EMA-toelating van durvalumab in combinatie met platinum-etoposide is gebaseerd op de resultaten van de geplande interim-analyse (*data-cutoff*: 11 maart 2019).

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

Tussen maart 2017 en mei 2018 werden 972 patiënten gescreend en 805 patiënten geïncludeerd door 209 centra in 23 landen: 268 patiënten werden gerandomiseerd in de durvalumab-groep en 269 patiënten in de controlegroep. De mediane follow-up van de gecensureerde patiënten bedroeg 14,2 maanden. Er waren op dat moment 336 patiënten overleden: in de durvalumab-groep 58 procent en in de controlegroep 67 procent. De uitgangskarakteristieken in de beide behandelgroepen waren vergelijkbaar, de mediane leeftijd was 62-63 jaar, ruim twee derde was man en meer dan 80 procent was Kaukasisch. In totaal 10 procent van de patiënten in beide groepen had hersenmetastasen. De meerderheid van de patiënten kreeg carboplatine (78 procent). In beide groepen kreeg meer dan 80 procent (87 versus 85 procent) 4 cycli chemotherapie. Van de patiënten in de controlegroep kreeg 57 procent 6 cycli chemotherapie. Het mediane aantal doses durvalumab was 7, en 24 procent kreeg 12 of meer doses. Van de patiënten in de controlegroep kreeg 8 procent profylactische schedelbestraling.

Bij de eerste interim-analyse werd de vooraf gespecificeerde drempel voor statistische superioriteit (1,78 procent oftewel $P < 0,0178$ beschouwd als statistisch significant) van behandeling met durvalumab-chemotherapie ten opzichte van behandeling met chemotherapie alleen behaald. De mediane OS was 13,0 maanden (95%-BI: 11,5-14,8) in de durvalumab-groep en 10,3 maanden (95%-BI: 9,1-11,2) in de controlegroep (HR: 0,73 [95%-BI: 0,59-0,91]; $P = 0,0047$). De OS op 18 maanden was 34 procent in de durvalumab-groep en 25 procent in de controlegroep. Het OS-voordeel was aanwezig in alle vooraf gedefinieerde subgroepen. Dit voordeel bleef bestaan in een geüpdatet analyse na een mediane follow-up van 25,1 maanden voor de patiënten zonder OS-event (*data-cutoff*: 27 januari 2020) met een HR van 0,75

Palliatief, effectiviteit • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	algehele overleving (OS) 13,0 versus 10,3 maanden HR: 0,73 (95%-BI: 0,59-0,91); P = 0,0047		-
	5,1 versus 5,4 maanden HR: 0,78 (95%-BI: 0,65-0,94)		-
ESMO-MCBS-gradering			3
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling	<i>Durvalumab-chemotherapie</i> 5% 62% ? 9%	<i>Chemotherapie</i> 6% 62% ? 9%	+ + ? +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	langere tijd tot verslechtering met durvalumab		+
Impact van behandeling • acceptabele behandellast			+
Level of evidence	1 fase III-studie		+
Medicijnkosten • kosten per toediening • totale behandelkosten	<i>Durvalumab</i> € 7.612,50 € 53.287		

Resultaten CASPIAN-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

(95%-BI: 0,62-0,91). Voor de groep met durvalumab en tremelimumab werd geen significant OS-voordeel aangetoond ten opzichte van de controlegroep. Dit betekent dat gebaseerd op het vooraf gesteld statische plan PFS niet formeel getoetst kan worden. Mediane PFS voor de durvalumab-groep was 5,1 maanden (95%-BI: 4,7-6,2) en 5,4 maanden (95%-BI: 4,8-6,2) in de controlegroep (HR: 0,78 [95%-BI: 0,65-0,94]).

Het secundaire eindpunt responskans bedroeg 79 procent in de durvalumab-groep en 70 procent in de controlegroep. Bijwerkingen werden in beide groepen even vaak gezien. Bijwerkingen van graad 3-4 traden op bij 62 procent van de patiënten in beide groepen. De meest frequent voorkomende bijwerkingen (alle graderingen) waren neutropenie (42 versus 47 procent), anemie (38 versus 47 procent) en misse- →

lijkheid (34 versus 33 procent). De behandeling werd gestaakt ten gevolge van toxiciteit bij 9 procent van de patiënten in de beide groepen. Er overleden 5 versus 6 procent van de patiënten aan bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 en hoger waren neutropenie (24 versus 33 procent) en anemie (9 versus 18 procent). Dit verschil in hematologische toxiciteit kan verklaard worden door het feit dat de patiënten in de controlegroep meer cycli chemotherapie kregen. Speciale aandacht was er voor immuuntherapiegerelateerde toxiciteit; deze werd gezien bij 20 procent van de patiënten in de durvalumab-groep versus 3 procent in de controlegroep (met name graad 1-2). Immuuntherapiegerelateerde toxiciteit van graad 3-4 werd gezien bij 5 procent van de patiënten in de durvalumab-groep. Analyses van kwaliteit van leven toonden dat de patiënten in de durvalumab-groep een langere tijd tot symptoom- en kwaliteit van leven-verslechtering hadden.⁵

Discussie

In de CASPIAN-studie wordt een statistisch significant voordeel aangetoond voor het primaire eindpunt OS van eerstelijns palliatieve behandeling met durvalumab-platinum-etoposide ten opzichte van behandeling met platinum-etoposide bij patiënten met SCLC-ES (HR: 0,73 [95%-BI: 0,59-0,91]; P = 0,0047). Deze resultaten zijn gebaseerd op de eerste interim-analyse. Dit voordeel bleef bestaan bij langere follow-up (HR: 0,75 [95%-BI: 0,62-0,91]). Voor de groep met durvalumab en tremelimumab werd geen significant OS-voordeel aangetoond ten opzichte van de controlegroep. Dit betekent dat, gebaseerd op het vooraf gesteld statische plan, PFS niet formeel getoetst kan worden. De OS-verlenging van durvalumab toegevoegd aan standaard platinum-etoposide voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor een positieve beoordeling.

5. Kosten

De behandeling met durvalumab kost per toediening 7.612,50 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 6 januari 2021). De totale medicatiekosten (bovenop de kosten van de

chemotherapie) bij een mediane behandelduur van 7 toedieningen komen daarmee op 53.287 euro. Durvalumab is een sluismedicament.

Conclusie

In de hier besproken CASPIAN-studie wordt bij patiënten met SCLC-ES na een follow-up van mediaan 14,2 maanden een statistisch significant langere OS gezien wanneer durvalumab wordt toegevoegd aan standaardchemotherapie (13 versus 10,3 maanden; HR: 0,73 [95%-BI: 0,59-0,91]; P = 0,0047). Dit voordeel bleef bestaan na langere follow-up (HR: 0,75 [95%-BI: 0,62-0,91]). Deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling voor een positief advies. ←

Referenties

- 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.
- NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Atezolizumab met chemotherapie als eerstelijns behandeling voor 'extensive stage' kleincellig longcarcinoom. *Med Oncol* 2019;22(8):23-6.
- Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al; CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10212):1929-39.
- Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al; CASPIAN investigators. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(1):51-65.
- Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, et al. Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study. *Lung Cancer* 2020;149:46-52.