

Atezolizumab bij eerder behandeld gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom

Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 12.000 mensen longcarcinoom vastgesteld, waarvan bij ongeveer 10.000 mensen een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Bij diagnose komt meer dan 50 procent van de patiënten niet meer in aanmerking voor een in opzet curatieve behandeling. Daarnaast krijgt 40 tot 50 procent van de patiënten die eerder in opzet curatief werden behandeld in de loop van de tijd metastasen op afstand. Voor deze patiënten (WHO-PS 0-2) bestaat standaard eerstelijns behandeling uit platinum-bevattende chemotherapie. Sinds medio 2017 is de eerstelijns behandeling voor patiënten met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger (een derde van de patiënten) pembrolizumab. Bij progressie is er bij patiënten met voldoende klinische conditie een indicatie voor tweedelijns behandeling. Doel van beide behandelingen is verlenging van overleving (OS), met behoud van kwaliteit van leven. De hier te bespreken gerandomiseerde fase III-studie betreft de vergelijking van het effect van atezolizumab ten opzichte van docetaxel bij patiënten met stadium IIIb/IV (incurabel) NSCLC met ziekteprogressie na 1 of 2 lijnen cytotoxische chemotherapie (waarvan ten minste 1 gebaseerd op platinum).¹ Atezolizumab is een gehumaniseerd, monoklonaal IgG1-antilichaam gericht tegen PD-L1.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken internationale, gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) betreft patiënten met gemetastaseerd NSCLC waarbij de effectiviteit van atezolizumab wordt vergeleken met die van docetaxel bij progressieve ziekte na 1 of 2 lijnen chemotherapie, waarvan minimaal 1 lijn met platinum. Patiënten met een longcarcinoom met EGFR-mutaties of aanwezigheid van een ALK-fusieproteïne dienden eerdere behandeling met een tyrosinekinaseremmer te hebben gehad.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De Nederlandse richtlijn voor NSCLC stelt dat patiënten met WHO-PS 0-2 die ziekteprogressie hebben na een eerstelijns behandeling voor een tweedelijns behandeling in aanmerking kunnen komen. Het is aangetoond dat hiermee de OS wordt verlengd (level of evidence I). De richtlijn doet geen aanbeveling ten aanzien van de chemotherapie en geeft aan dat deze effecten zijn aangetoond voor docetaxel, topotecan, pemetrexed en erlotinib. De meest gebruikte tweedelijns behandeling was tot op heden docetaxel, waarbij het in Nederland gebruikelijk is om 4 kuren te geven. De commissie BOM heeft recentelijk de PD-1-remmers nivolumab en pembrolizumab als tweedelijns behandeling voor NSCLC beoordeeld met een positief advies.²⁻⁴

3. Methoden en kwaliteit van de studie

OAK is een internationale, gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label). Patiënten (leeftijd \geq 18 jaar, ECOG-performancestatus 0-1) met stadium IIIb/IV NSCLC en progressie na eerstelijns of tweedelijns chemotherapie kwamen in aanmerking voor de studie. Patiënten met een longcarcinoom met EGFR-mutaties of aanwezigheid van een ALK-fusieproteïne dienden eerdere behandeling met een tyrosinekinaseremmer te hebben gehad. Patiënten met behandelde, asymptomatische hersenmetastasen konden deelnemen aan de studie. De belangrijkste exclusiecriteria waren een voorgeschiedenis van auto-immuunziekte(n), eerdere behandeling met PD-1- of PD-L1-remmers en eerdere behandeling met docetaxel, CD137-agonisten of anti-CTLA-4-antilichamen. De randomisatie was gestratificeerd voor PD-L1-expressie (IC₀ versus IC₁ versus IC₂ versus IC₃ en TC₀ versus TC₁ versus TC₂ versus TC₃) gescoord via de immuunhistochemie-assay *VENTANA SP142*, aantal eerdere cytotoxische behandelingen (1 versus 2) en tumor-

histologie (plaveiselcelcarcinoom versus niet-plaveiselcelcarcinoom). Hierbij was TCo/1/2/3 gedefinieerd als PD-L1-expressie op respectievelijk minder dan 1 procent, 1 procent of meer, 5 procent en 50 procent of meer tumorcellen en ICo/1/2/3 als PD-L1-expressie op respectievelijk minder dan 1 procent, 1 procent of meer, 5 procent en 10 procent of meer tumorinfiltrerende immuuncellen. De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Cross-over naar atezolizumab was niet toegestaan. Voor patiënten die werden behandeld met atezolizumab was het toegestaan om in geval van aangetoonde ziekteprogressie door te gaan met de behandeling indien de behandelend specialist inschatte dat er sprake was van klinisch voordeel. Het primaire eindpunt van de studie was OS voor de totale behandelde groep (ITT) en voor de TC1/2/3- of IC1/2/3-populaties. Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS), aantal patiënten met een respons, responsduur en veiligheid.

Tumorrespons werd gedurende de eerste 36 weken elke 6 weken bepaald volgens *RECIST 1.1* en daarna elke 9 weken. Bij patiënten waarbij atezolizumab werd gecontinueerd na ziekteprogressie werd responsevaluatie gecontinueerd tot het moment dat de behandeling werd gestopt. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens *CTCAE 4.0*.

De studie was aanvankelijk opgezet om 850 patiënten te includeren. Later werd dit aantal echter uitgebreid naar 1.300 patiënten om voldoende power te hebben om een OS-voordeel in de groep patiënten met hoge PD-L1-expressie (TC3 en IC3) aan te kunnen tonen, uitgaande van een prevalentie van deze groep van 20 procent in de totale studiep populatie. Uiteindelijk werden 1.225 patiënten gerandomiseerd. In januari 2016 werd het statistische ontwerp van de studie geamendeerd, om het effect op OS als coprimair eindpunt te kunnen bepalen in de totale studiep populatie en in de IC1/2/3-populatie of TC1/2/3-populatie. Hiervoor bleek de initiële groep van 850 patiënten voldoende power te hebben: respectievelijk 95,3 procent in de totale groep (alfa = 3 procent) en 98,6 procent in de IC1/2/3- of TC1/2/3-populatie (alfa = 2 procent). De primaire analyse betreft de beoordeling op OS van de eerste 850 gerandomiseerde patiënten nadat 70 procent van de patiënten is overleden.

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

Tussen maart 2014 en april 2015 werden 2.050 patiënten gescreend op geschiktheid voor studieparticipatie. Hiervan werden 1.225 patiënten geschikt bevonden; deze werden 1:1 gerandomiseerd tussen atezolizumab 1.200 mg (n = 613) en

docetaxel (n = 612) 75 mg/m² elke 3 weken. De redenen voor uitval waren divers, waarbij het niet voldoen aan de inclusiecriteria van de studie de belangrijkste oorzaak was. De OS-analyse gaat over de eerste 850 patiënten en de veiligheidsanalyse over alle patiënten. De klinische patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen de studiegroepen. In beide groepen had 10 procent van de patiënten een EGFR-mutatie. Van patiënten in de atezolizumab-arm was 57 procent TC1/2/3 of IC1/2/3 en van de patiënten in de docetaxel-arm 52 procent. De mediane behandelduur bedroeg 2,1 maanden (0-23) in de docetaxel-arm en 3,4 maanden (0-26) in de atezolizumab-arm. In de atezolizumab-arm werd 40 procent van de patiënten na aangetoonde progressie doorbehandeld met atezolizumab, met een mediaan aantal cycli van 3 (1-34). Na het stoppen van de studiebehandeling kreeg 17 procent van de patiënten in de docetaxel-arm en 4 procent van de patiënten in de atezolizumab-arm vervolgbehandeling middels immunotherapie (in de meeste gevallen nivolumab). In de docetaxel-arm ontving 31 procent van de patiënten na het stoppen van de studiebehandeling vervolgbehandeling middels chemotherapie en in de atezolizumab-arm 41 procent van de patiënten.

De mediane follow-up bij deze primaire analyse van 850 patiënten bedroeg 21 maanden, waarbij 569 patiënten waren overleden: 298 in de docetaxel-arm en 271 in de atezolizumab-arm.

De mediane OS in de totale studiep populatie bedroeg 13,8 maanden (95%-BI: 11,8-15,7) in de atezolizumab-arm en 9,6 maanden (95%-BI: 8,6-11,2) in de docetaxel-arm (HR: 0,73; 95%-BI: 0,62-0,87, P = 0,0003).

De mediane OS in de IC1/2/3- of TC1/2/3-populatie (463 patiënten) bedroeg 15,7 maanden in de atezolizumab-arm (95%-BI: 12,6-18,0) en 10,3 maanden (95%-BI: 8,8-12,0) in de docetaxel-arm (HR: 0,74; 95%-BI: 0,58-0,93; P = 0,0102).

De mediane OS in de ICo- en TCo-populatie (379 patiënten) bedroeg 12,6 maanden in de atezolizumab-arm (95%-BI: 9,6-15,2) en 8,9 maanden (95%-BI: 7,7-11,5) in de docetaxel-arm (HR: 0,75; 95%-BI: 0,59-0,96).

Atezolizumab bij NSCLC	
Zorginstituut Nederland	positief
add-on	nog niet beschikbaar
totale behandelkosten	sluismedicament; formeel niet beschikbaar

Palliatief, effectiviteit		
Totale studiepopulatie • winst totale overleving	13,8 versus 9,6 maanden HR: 0,73; 95%-BI: 0,62-0,87; P = 0,0003	+ -
IC1/2/3- of TC1/2/3-populatie • winst totale overleving	15,7 versus 10,3 maanden HR: 0,74; 95%-BI: 0,58-0,93; P = 0,0102	+ -
ESMO-MCBS-gradering	onbekend	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend		+ + +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	geen analyse verricht	?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten	kosten: onbekend totale behandelkosten: onbekend	

Tabel 1. Resultaten OAK-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

De mediane OS in de IC3- of TC3-populatie (137 patiënten) bedroeg 20,5 maanden in de atezolizumab-arm (95%-BI: 17,5-niet behaald) en 8,9 maanden (95%-BI: 5,6-11,6) in de docetaxel-arm (HR: 0,41; 95%-BI: 0,27-0,64). Dit was ook de enige groep waarin PFS in de atezolizumab-arm langer was dan in de docetaxel-arm (HR: 0,63; 95%-BI: 0,43-0,91). Het OS-voordeel was dus consistent en onafhankelijk van PD-L1-expressie, maar PD-L1-expressie heeft – gezien de positieve interactietest – mogelijk wel predictieve waarde voor dit eindpunt. De mediane PFS in de totale studiepopulatie was vergelijkbaar tussen de beide studie-armen en bedroeg 2,8 maanden in de atezolizumab-arm (95%-BI: 2,6-3,0) en 4,0 maanden (95%-BI: 3,3-4,2) in de docetaxel-arm. Het gunstige effect van atezolizumab op OS was onafhankelijk van de histologie van de longtumor, plaveiselcelcarcinoom HR 0,73 (95%-BI: 0,54-0,98) en niet-plaveiselcelcarcinoom HR 0,73 (95%-BI: 0,60-0,89), of aanwezigheid van eerder behandelde hersenmetastasen HR 0,54 (95%-BI: 0,31-0,94).

Bij patiënten met een tumor met EGFR-mutaties was er echter een ongunstig effect van de behandeling met atezolizumab in vergelijking met docetaxel: HR 1,24 (95%-BI: 0,71-2,18).

Het aantal patiënten met een respons was vergelijkbaar tussen de studie-armen, maar de responsduur in de atezolizumab-arm was met mediaan 16,3 maanden (95%-BI: 10,0-niet behaald) aanzienlijk langer dan de responsduur in de docetaxel-arm met 6,2 maanden (95%-BI: 4,9-7,6). Graad 3-4 behandelgerelateerde bijwerkingen kwamen voor bij 15 procent van 609 patiënten in de atezolizumab-arm en bij 43 procent van 578 patiënten in de docetaxel-arm. De meest frequent voorkomende behandelgerelateerde bijwerkingen in de atezolizumab-arm, onafhankelijk van graad, waren moeheid en/of asthenie (22 procent), misselijkheid (9 procent) en verminderde eetlust (9 procent). Respectievelijk 8 en 19 procent van de patiënten in de atezolizumab-arm en docetaxel-arm stopte de behande- →

ling vanwege een bijwerking. Er overleed 1 patiënt (in de docetaxel-arm) ten gevolge van de behandeling (luchtweg-infectie). Immuungerelateerde bijwerkingen waren weinig frequent: pneumonitis onafhankelijk van graad bij 6 patiënten (4 patiënten graad 3), hepatitis graad 4 bij 2 patiënten, en colitis graad 2 bij 2 patiënten. Data over kwaliteit van leven zijn niet beschikbaar.

Discussie

OAK is de eerste gerandomiseerde fase III-studie bij patiënten met gevorderd NSCLC met progressie na 1 of 2 lijnen chemotherapie (en een tyrosinekinaseremmer in geval van EGFR-mutaties of aanwezigheid van ALK-fusieproteïne), die een significant voordeel van het primaire eindpunt OS laat zien van atezolizumab ten opzichte van docetaxel in een populatie patiënten met zowel plaveiselcel- als niet-plaveiselcelcarcinoom. Deze studie toont aan dat deze winst wordt behaald bij patiënten met PD-L1-expressie van zowel tumorcellen als tumorinfiltrerende immuuncellen en bij patiënten bij wie er geen sprake is van PD-L1-expressie (gescoord via de immuunhistochemie-assay *VENTANA SP142*, waarbij TC_{0/1/2/3} was gedefinieerd als PD-L1-expressie op respectievelijk minder dan 1 procent, 1 procent of meer, 5 en 50 procent of meer tumorcellen en IC_{0/1/2/3} was gedefinieerd als PD-L1-expressie op respectievelijk minder dan 1 procent, 1 procent of meer, 5 procent en 10 procent of meer tumorinfiltrerende immuuncellen). Het primaire eindpunt OS in de totale studiepopulatie – 13,8 maanden (95%-BI: 11,8-15,7) in de atezolizumab-arm en 9,6 maanden (95%-BI: 8,6-11,2) in de docetaxel-arm (HR: 0,73; 95%-BI: 0,62-0,87; P = 0,0003) alsook in de IC_{1/2/3}-populatie of TC_{1/2/3}-populatie 15,7 maanden (95%-BI: 12,6-18,0) in de atezolizumab-arm en 10,3 maanden (95%-BI: 8,8-12,0) in de docetaxel-arm (HR: 0,74; 95%-BI: 0,58-0,93; P = 0,0102) – voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Atezolizumab geeft minder graad 3-4 toxiciteit dan docetaxel. Opmerkelijk is dat in deze studie 825 van de 2.050 patiënten niet konden worden gerandomiseerd, merendeels omdat deze patiënten niet voldeden aan de inclusiecriteria. Dit geeft aan dat er mogelijk selectie is geweest van patiënten met prognostisch gunstige kenmerken en dat de resultaten van deze studie niet toepasbaar zijn op alle NSCLC-patiënten. Op basis van deze studie is atezolizumab door de EMA toegelaten voor patiënten met gemetastaseerd NSCLC die progressief zijn na minimaal 1 lijn behandeling. Er zijn geen voorwaarden gesteld aan de aan- of afwezigheid van PD-L1-expressie in de tumor.

De PD-1-remmer nivolumab voldoet eveneens aan de

PASKWIL-criteria van de commissie BOM voor een positief advies, eveneens zonder selectie op basis van PD-L1-expressie. De PD-1-remmer pembrolizumab daarentegen is voor de indicatie tweedelijns behandeling bij NSCLC door de commissie BOM alleen goedgekeurd indien er sprake is van hoge PD-L1-expressie (TPS \geq 50 procent). De predictieve waarde van de PD-L1-expressie blijft derhalve onderwerp van discussie.

5. Kosten

Atezolizumab wordt elke 3 weken intraveneus gegeven in de dosering 1.200 mg tot progressie. De medicijnkosten zijn op dit moment niet bekend (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 7 november 2017). De mediane behandelduur in deze studie was 3,4 maanden, ofwel (ruim) 5 toedieningen. De feitelijke medicijnkosten kunnen momenteel niet worden vastgesteld aangezien atezolizumab in de sluis is geplaatst door het ministerie van VWS.

Conclusie

Bij patiënten met een gemetastaseerd NSCLC en WHO-PS 0-1 geeft tweedelijns of derdelijns behandeling met atezolizumab ten opzichte van docetaxel in de totale behandelpopulatie een significante verlenging van mediane OS met 4,2 maanden (HR: 0,73; 95%-BI: 0,62-0,87; P = 0,0003). De winst in mediane OS in de IC_{1/2/3}- of TC_{1/2/3}-populatie bedraagt 5,4 maanden (HR: 0,74; 95%-BI: 0,58-0,93, P = 0,0102). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Atezolizumab geeft minder bijwerkingen en met name minder graad 3-4 bijwerkingen dan docetaxel. Ernstige immuungerelateerde bijwerkingen komen weinig voor. ←

Referenties

- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389(10066):255-65.
- Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Nivolumab bij gevorderd plaveiselcarcinoom van de long. *Med Oncol* 2015;18(6):37-40.
- Eskens FALM, Wymenga, ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Nivolumab bij gevorderd niet-plaveiselcarcinoom van de long. *Med Oncol* 2016;19(6):35-8.
- Eskens FALM, Wymenga, ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Pembrolizumab bij eerder behandeld, gevorderd PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom. *Med Oncol* 2017;20(3):57-60.