

Tweedelijns behandeling met atezolizumab bij het urotheelcelcarcinoom van de urinewegen

Introductie

Patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom van de urinewegen (UCC) hebben een slechte prognose. Standaard eerstelijns behandeling is platinumbevattende chemotherapie (bij voorkeur met cisplatine). Voor patiënten die deze behandeling niet kunnen ondergaan, of voor patiënten met progressie onder of na platinumbevattende chemotherapie is pembrolizumab een behandeloptie.¹

Atezolizumab is, net als pembrolizumab, een antilichaam. Het medicament is echter niet gericht tegen de *immune-checkpoint programmed death-1 receptor* (PD-1-receptor), maar tegen zijn ligand PD-L1. Atezolizumab is, net als pembrolizumab, in 2017 door de EMA positief beoordeeld voor de tweedelijns behandeling van patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd UCC na platinumbevattende chemotherapie. Atezolizumab werd door de EMA beoordeeld op basis van een niet-vergelijkende fase II-studie.² Data van een vergelijkende fase III-studie – de IMvigor211 – waren ten tijde van registratie door EMA wel beschikbaar, maar nog niet gepubliceerd in een *peer-reviewed* tijdschrift. Het was daarom niet mogelijk om de klinische meerwaarde van atezolizumab te beoordelen volgens de PASKWIL-criteria. Recentelijk zijn de resultaten van de IMvigor211-studie gepubliceerd.³

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Atezolizumab is onderzocht bij patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd UCC na platinumbevattende chemotherapie.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de IMvigor211-studie wordt atezolizumab vergeleken met monochemotherapie naar keuze van de onderzoeker: paclitaxel, docetaxel of vinflunine. Geen van deze behandelingen in de controle-arm heeft aangetoonde klinische meerwaarde bij platinumresistent UCC. De Nederlandse referentiebehandeling ten tijde van de studie zou een palliatief ondersteunend beleid geweest zijn.

3. Methoden en kwaliteit van de studie

IMvigor211 is een gerandomiseerde fase III-studie (open label) voor patiënten met een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd, platinumresistent (ziekteprogressie binnen 12 maanden na platinumbevattende chemotherapie; in adjuvante, neoadjuvante of gemetastaseerde setting) UCC. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten een goede performansescore (0-1) en meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1* te hebben. Patiënten mochten zijn behandeld met maximaal 2 lijnen systemische chemo- →

therapie. Beschikbaarheid van een tumorsample voor PD-L1-expressie was een voorwaarde voor inclusie. Patiënten eerder behandeld met een therapie gericht tegen CD137, CTLA-4 of PD-L1-PD-1, met een auto-immuunziekte in de voorgeschiedenis, met symptomatische hersenmetastasen, of met een gestoorde lever- of nierfunctie konden niet deelnemen aan de studie.

Geïncludeerde patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen intraveneus 1 keer per 3 weken 1.200 mg atezolizumab (vaste dosis) of chemotherapie naar keus van de behandelaar (paclitaxel 175 mg/m², docetaxel 75 mg/m² of vinflunine 320 mg/m²). Randomisatie werd gestratificeerd naar PD-L1-expressie (< 1 procent [IC₀] of 1-5 procent [IC₁] versus ≥ 5 procent [IC_{2/3}]), type chemotherapie (vinflunine versus een taxaan), aanwezigheid van levermetastasen (ja versus nee) en aantal prognostisch ongunstige factoren (0 versus 1-3; eerdere chemotherapie < 3 maanden geleden; PS ≥ 1; Hb < 6,2 mmol/l). PD-L1-expressie werd prospectief en centraal bepaald met de immunohistochemie-assay VENTANA SP142 PD-L1.

Het primaire eindpunt van de studie was overleving (OS). Secundaire eindpunten waren responskans (ORR), progressievrije overleving (PFS) en responsduur. Ook veiligheid en patiëntgerapporteerde uitkomsten middels EORTC QLQ-C30 (kwaliteit van leven, lichamelijk functioneren en vermoeidheid) werden gemeten.

Responsbeoordeling conform RECIST 1.1 vond initieel elke 9 weken plaats en vanaf week 54 elke 12 weken. Patiënten werden behandeld tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Het was toegestaan om patiënten in de atezolizumab-arm die klinisch voordeel hadden ook na ziekteprogressie door te behandelen. Cross-over bij ziekteprogressie werd niet toegestaan. Patiënten werden na het beëindigen van de behandeling elke 3 maanden vervolgd voor overleving tot aan hun overlijden. Bijwerkingen werden geëvalueerd volgens CTC-AE 4.0.

De studie werd ontworpen om 931 patiënten te includeren, waarvan ten minste 230 patiënten met IC_{2/3}-status en ten minste 537 met IC_{1/2/3}-status. Primaire analyses werden gepland na overlijden van ten minste 652 patiënten in de *intention-to-treat*-populatie (ITT-populatie), ten minste 152 patiënten met IC_{2/3}-status en ten minste 403 patiënten met IC_{1/2/3}-status. Deze aantallen werden nodig geacht om met een tweezijdige alfa van 5 procent in de IC_{2/3}-populatie met 94 procent power een *hazard ratio* (HR) van 0,57 voor

overleving (mediane OS van 7,5 maanden naar 13,2 maanden), in de IC_{1/2/3}-populatie met 98 procent power een HR van 0,68 voor overleving (mediane OS van 7,5 maanden naar 11 maanden) en in de ITT-populatie met 97 procent power een HR van 0,74 voor overleving (mediane OS van 7,5 maanden naar 10,1 maanden) tussen de atezolizumab-arm en de chemotherapie-arm vast te kunnen stellen. Vergelijkende OS-analyses tussen de behandelgroepen werden in hiërarchische volgorde uitgevoerd: eerst de IC_{2/3}-populatie, vervolgens de IC_{1/2/3}-populatie en daarna de ITT-populatie. Statistische significantie werd vereist bij elke stap om de volgende populatie te mogen testen. Pas na het vinden van een statistisch significant voordeel in OS met atezolizumab in de ITT-populatie werden de secundaire eindpunten getest in hiërarchische volgorde: eerst ORR en daarna PFS.

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

Tussen januari 2015 en februari 2016 werden 931 patiënten (ITT-populatie) geïncludeerd vanuit 198 centra: 467 patiënten in de atezolizumab-arm en 464 patiënten in de chemotherapie-arm (53 docetaxel, 148 paclitaxel, 242 vinflunine). In totaal 902 patiënten zijn daadwerkelijk gestart met behandeling. De uitgangskarakteristieken van de behandelgroepen in de IC_{2/3}-populatie en de ITT-populatie waren vergelijkbaar. In totaal 234 patiënten hadden een tumor met een IC_{2/3}-status.

De mediane follow-up in de ITT-populatie was 17,3 maanden (range: 0-24,5). De mediane behandelduur met atezolizumab was 2,8 maanden, met vinflunine en paclitaxel 2,1 maanden

Atezolizumab voor lokaal uitgebreid of gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom van de urinewegen na platinumbevattende chemotherapie	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	mediane behandelduur 2,8 maanden: € 17.575

Palliatief, effectiviteit <i>IC2/3-populatie</i> • winst totale overleving (> 12 weken of HR < 0,7)	11,1 versus 10,6 maanden HR: 0,87; 95%-BI: 0,63-1,21	- -
ESMO-MCBS-gradering	nog niet bekend	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend	minder toxiciteit	+ + ?
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	minder detoriatie	+
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten • kosten per cyclus • mediane behandelduur	€ 4.394 2,8 maanden (4 cycli)	

Tabel 1. Resultaten IMvigor211-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria: atezolizumab versus monochemotherapie.

en met docetaxel 1,6 maanden. Ten tijde van *data-cutoff* werden 65 patiënten (14 procent) in de atezolizumab-arm en 9 patiënten (2 procent) in de chemotherapie-arm nog behandeld met studiemedicatie. In totaal 108 patiënten (23 procent) in de atezolizumab-arm en 118 patiënten (25 procent) in de chemotherapie-arm kregen ten minste één vervolgbehandeling.

In de IC2/3-populatie was de OS in de atezolizumab-arm en de chemotherapie-arm niet significant verschillend (HR: 0,87; 95%-BI: 0,63-1,21; P = 0,41). De mediane OS bedroeg 11,1 maanden (95%-BI: 8,6-15,5) in de atezolizumab-arm en 10,6 maanden (95%-BI: 8,4-12,2) in de chemotherapie-arm. Deze uitkomst maakt analyse van de overige eindpunten exploratief van karakter.

In exploratieve analyse van de ITT-populatie was de OS in de atezolizumab-arm en de chemotherapie-arm niet significant verschillend (HR: 0,85; 95%-BI: 0,73-0,99).

De mediane OS bedroeg 8,6 maanden (95%-BI: 7,8-9,6) in de atezolizumab-arm en 8,0 maanden (95%-BI: 7,2-8,6) in de chemotherapie-arm. De ORR in de atezolizumab-arm en chemotherapie-arm was vergelijkbaar in de IC2/3-populatie (23,0 versus 21,6 procent) en de ITT-populatie (13,4 versus 13,4 procent). De mediane responsduur was numeriek langer in de atezolizumab-arm dan in de chemotherapie-arm (15,9 versus 8,3 maanden in de IC2/3-populatie en 21,7 versus 7,4 maanden in de ITT-populatie). De mediane PFS in de IC2/3-populatie bedroeg 2,4 maanden in de atezolizumab-arm en 4,2 maanden in de chemotherapie-arm. In de ITT-populatie bedroeg de mediane PFS respectievelijk 2,1 maanden en 4,0 maanden.

In de atezolizumab-arm werd minder graad 3-4 behandelgerelateerde toxiciteit geregistreerd dan in de chemotherapie-arm. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen (graad 1-4) in de atezolizumab-arm waren vermoeidheid →

(15 procent), jeuk (12 procent), asthenie (11 procent), huiduitslag (9 procent) en koorts (9 procent). De meest frequent gerapporteerde graad 3-4 bijwerkingen in de atezolizumab-arm waren vermoeidheid (2 procent) en anemie (2 procent). Scores van kwaliteit van leven – vooral vermoeidheid – verslechterden meer in de chemotherapie-arm dan in de atezolizumab-arm. In de atezolizumab-arm zijn 4 patiënten (1 procent) en in de chemotherapie-arm 9 patiënten (2 procent) overleden als gevolg van de behandeling.

Discussie

De IMvigor211-studie was ontworpen om eerst overlevingsvoordeel ten opzichte van chemotherapie aan te tonen in de IC2/3-populatie. In een niet-vergelijkende fase II-studie toonde atezolizumab een langere OS in de IC2/3-subpopulatie (11,4 maanden) dan in de ITT-populatie (7,9 maanden).² Deze overlevingscijfers waren significant beter in vergelijking met historische data. De EMA heeft atezolizumab op grond van deze studie geregistreerd voor de tweedelijns behandeling van het UCC.

De IMvigor211-studie toont een redelijk vergelijkbare mediane OS van respectievelijk 11,1 en 8,6 maanden. Echter: in de power-berekening van de atezolizumab-arm van IMvigor211 werd gerekend met een langere mediane OS van respectievelijk 13,2 en 10,1 maanden. En in de chemotherapie-arm van de IMvigor211-studie werd, op grond van historische data, gerekend op een mediane OS van 7,5 maanden. Deze studie toont een langere mediane OS van 10,6 en 8,0 maanden in respectievelijk de IC2/3-populatie en ITT-populatie.

Pembrolizumab toonde in een studie met vergelijkbare selectie- en inclusiecriteria een mediane OS van 10,3 maanden in de ITT-populatie.⁴ In deze studie toonde de chemotherapie-arm een mediane OS van 7,4 maanden. In de IMvigor211-studie leidt behandeling met atezolizumab in vergelijking met monochemotherapie met paclitaxel, docetaxel of vinflunine bij patiënten met een platinum-resistent UCC niet tot een statistisch significant langere OS. De studie toont in de atezolizumab-arm een minder goede overleving dan werd verwacht (maar vergelijkbaar met de overleving in een eerdere fase II-studie) en in de chemotherapie-arm een beter overleving dan werd verwacht. Behandeling met atezolizumab geeft minder toxiciteit dan behandeling met chemotherapie. De thans gepresenteerde resultaten van de IMvigor211-studie voldoen niet aan de

PASKWIL-criteria voor een positief advies. Daarnaast toont de IMvigor211-studie dat de klinische meerwaarde van een nieuwe behandeling ten opzichte van de standaard-behandeling onvoldoende betrouwbaar kan worden beoordeeld op basis van een niet-vergelijkende studie en historische data.

5. Kosten

De behandeling met 1.200 mg atezolizumab kost 4.394 euro per behandelcyclus van 21 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 8 februari 2018). De mediane behandelduur is 2,8 maanden (4,0 cycli). De totale kosten bij deze mediane behandelduur bedragen daarmee 17.575 euro.

Conclusie

Bij patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd UCC met ≥ 5 procent PD-L1-expressie geeft atezolizumab in vergelijking met monochemotherapie (paclitaxel, docetaxel of vinflunine) na eerder platinumbevattende chemotherapie geen significant langere overleving (HR: 0,87; 95%-BI: 0,63-1,21; P = 0,41). Het verschil in mediane overleving bedraagt 2 weken (11,1 versus 10,6 maanden). Deze resultaten voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. ←

Referenties

- Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Pembrolizumab als tweedelijns behandeling bij het urotheelcarcinoom. *Med Oncol* 2017;20(8):43-6.
- Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single arm, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387(10031):1909-20.
- Powles T, Durán I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2017 [epub ahead of print].
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015-26.