

Durvalumab als consolidatietherapie na chemoradiatie bij stadium III NSCLC

Inleiding

De voorkeursbehandeling van patiënten met een lokaal uitgebreid irresectabel stadium III niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) is chemoradiatie. Chemoradiatie beoogt locoregionale controle en leidt tot een verbeterde overleving (OS). De Nederlandse richtlijn stelt dat concomitante chemotherapie en radiotherapie (chemoradiatie) de voorkeur heeft boven sequentiële behandeling, en dat de chemotherapie cisplatine zou moeten bevatten. De 3-jaars- en 5-jaarsoverleving na chemoradiatie zijn respectievelijk 24 en 15 procent, terwijl de mediane progressievrije overleving (PFS) 8 tot 9 maanden bedraagt.¹

Er zijn preklinische data die aantonen dat chemoradiatie leidt tot verhoogde expressie van PD-L1 op tumorcellen. Durvalumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen PD-L1. In de te bespreken PACIFIC-studie werd consolidatietherapie met durvalumab vergeleken met placebo bij patiënten die concomitante chemoradiatie hadden ondergaan voor een stadium III niet-resectabel NSCLC.²⁻³

De EMA heeft durvalumab toegelaten voor onderhoudstherapie bij patiënten met NSCLC zonder progressie na platinumbevattende chemoradiatie en een PD-L1-expressie van 1 procent of hoger.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

PACIFIC is een gerandomiseerde fase III-studie bij patiënten met een irresectabel stadium III NSCLC die concomitante chemoradiatie hadden ondergaan met platinumbevattende chemotherapie en die geen progressie hadden na afloop van deze behandeling. In deze groep patiënten werd consolidatietherapie met durvalumab vergeleken met placebo.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De huidige referentiebehandeling in Nederland bij patiënten met een irresectabel stadium III NSCLC is concomitante chemoradiatie, waarbij de chemotherapie cisplatine dient te bevatten. Er is geen indicatie voor consolidatietherapie; derhalve is de placebogroep in de studie vergelijkbaar met de huidige Nederlandse referentiebehandeling.

3. Methode en kwaliteit van de studie

PACIFIC is een internationale gerandomiseerde fase III-studie waarin patiënten aanvankelijk binnen 14 dagen en na een amendement binnen 42 dagen na het afronden van concomitante chemoradiatie 2:1 gerandomiseerd werden voor behandeling met durvalumab 10 mg/kg i.v. iedere 2 weken dan wel placebo iedere 2 weken i.v. gedurende maximaal 1 jaar. Na de concomitante chemoradiotherapie mocht er geen sprake zijn geweest van aantoonbare ziekteprogressie. De chemotherapie moest bestaan uit een platinumderivaat in combinatie met een ander cytostaticum en de radiotherapiedosering moest 54-66 Gy geweest zijn (*mean lung dose* < 20 Gy en/of V20 < 35 procent). Andere inclusiecriteria waren leeftijd 18 jaar of ouder, WHO-PS 0-1, levensverwachting van meer dan 12 weken en adequate beenmerg-, nier- en leverfunctie. De belangrijkste exclusiecriteria waren eerdere behandeling gericht op PD-1 of PD-L1, eerdere immunotherapie of experimentele behandeling binnen 4 weken voor randomisatie, actieve auto-immuunziekte, aanhoudende bijwerkingen van graad 2 of hoger van de eerdere chemoradiatie en eerdere pneumonitis van graad 2 of hoger. Er werd gestratificeerd voor leeftijd (< 65 jaar versus ≥ 65 jaar), geslacht en roken (huidig roken versus eerder roken versus nooit gerookt). →

De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, start van andere antitumorbehandeling, onacceptabele bijwerkingen of werd gestopt op verzoek van de patiënt. Indien ziekteprogressie optrad tijdens follow-up, nadat er eerder 1 jaar ziektecontrole was geweest, dan mochten patiënten opnieuw behandeld worden met durvalumab. Er waren twee coprimaire eindpunten: PFS door onafhankelijke beoordeling (*RECIST 1.1*) en OS. Secundaire eindpunten waren het percentage patiënten zonder ziekteprogressie na 12 en 18 maanden, responskans, responsduur, tijd tot overlijden of ontstaan van afstandsmetastasen, 2-jaars-OS, veiligheid en bijwerkingen (*CTCAE v 4.03*), kwaliteit van leven, farmacokinetiek en immunogeniciteit. De effectiviteit van de behandeling werd iedere 8 weken gemeten met CT of MRI gedurende de eerste 12 maanden en daarna iedere 12 weken. Tumormateriaal werd centraal getest op PD-L1-expressie met de *VENTANA PD-L1 (SP263) Assay*, maar dit was niet verplicht, noch waren er grenzen voor PD-L1-expressie voor start van de behandeling en het was tevens geen stratificatiefactor. Op verzoek van de EMA werd een posthocanalyse verricht waarbij een afkappunt voor PD-L1-expressie van 1 procent werd aangehouden.

De studie werd positief beschouwd als een van beide primaire eindpunten (PFS en OS) significant langer was met behandeling met durvalumab dan met placebo. Er waren ongeveer 702 patiënten nodig bij een 2:1 randomisatie om 458 PFS-events te krijgen voor analyse van het eindpunt PFS en om 491 OS-events te krijgen voor analyse van het eindpunt OS. De studie zou daarmee meer dan 95 procent power hebben om met een HR van 0,67 ziekteprogressie of overlijden vast te stellen en meer dan 85 procent power om met een HR van 0,73 overlijden vast te stellen met een tweezijdig significantieniveau van 2,5 procent met een log-ranktest. Er was een geplande interim-analyse voor PFS na 367 events met de Kaplan-Meier-methode. Ten slotte was er een geplande analyse van PFS in 35 vooraf gespecificeerde subgroepen.

De resultaten van de interim-analyse voor PFS (gepubliceerd in 2017), de OS-resultaten (gepubliceerd in 2018) en de langere follow-upgegevens (gepresenteerd tijdens het *ESMO Virtual Congress 2020*) worden in deze publicatie besproken.

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

Tussen mei 2014 en april 2016 werden 930 patiënten geïncludeerd, waarvan 713 patiënten gerandomiseerd werden en 709 patiënten ten minste 1 behandeling kregen: 473 patiënten in de durvalumab-groep en 236 patiënten in de placebogroep. De meest voorkomende redenen voor niet-randomisatie waren het niet voldoen aan inclusiecriteria ($n = 225$) of besluit van de patiënt ($n = 35$).

De patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide groepen. De gemiddelde leeftijd was 64 jaar, 70 procent was man, minder dan 10 procent had nooit gerookt en 45 procent had een plaveiselcelcarcinoom. De chemotherapie tijdens de chemoradiatie was vergelijkbaar tussen beide groepen, ongeveer 55 procent van de patiënten kreeg cisplatine en ongeveer 45 procent van de patiënten kreeg carboplatine. In de durvalumab-groep had 26 procent van de patiënten voorafgaand aan de chemoradiatie inductiechemotherapie gekregen. In de placebogroep was dit bij 29 procent van de patiënten het geval. Het responspercentage na chemoradiotherapie was in beide groepen gelijk. Een complete respons werd gezien bij 1,9 procent van de patiënten in de durvalumab-groep en bij 3 procent van de patiënten in de placebogroep. Een partiële respons werd gezien bij 48,7 procent van de patiënten in de durvalumab-groep en bij 46,8 procent van de patiënten in de placebogroep. Er was van 451 van de 713 gerandomiseerde patiënten (63 procent) tumormateriaal beschikbaar voor centrale bepaling van de PD-L1-expressie; dit was gelijk verdeeld over de groepen. Het onderzochte tumormateriaal toonde een PD-L1-expressie van 25 procent of hoger bij 24 procent van de patiënten in de durvalumab-groep en bij 19 procent van de patiënten in de placebogroep. Een PD-L1-expressie van minder dan 25 procent werd gezien bij respectievelijk 39 en 44 procent van de patiënten. Bij 37 procent van de patiënten in beide groepen was geen PD-L1-expressie van het tumormateriaal bekend. Bij de 63 procent van de patiënten waarvan wel een PD-L1-expressie bepaald kon worden, was dit bij 42 procent een PD-L1-expressie van 1 procent of hoger en bij 21 procent een PD-L1-expressie lager dan 1 procent. Van de patiënten met een PD-L1-expressie lager dan 1 procent werd 19 procent behandeld met durvalumab en 24 procent met placebo. EGFR-mutaties waren aanwezig bij 6 procent van de patiënten in beide groepen.

Adjuvant, effectiviteit • coprimaire eindpunten • winst totale overleving; minimaal 3 jaar follow-up (> 5% of > 3% én HR < 0,7) • winst ziektevrije overleving (HR < 0,7)	totale overleving en ziektevrije overleving (beide significant verschillend) circa 4 jaar na randomisatie van de laatste patiënt 4-jaars-OS: 35,3% versus 19,5% HR: 0,71 (95%-BI: 0,57-0,88) significant verschillend (PFS geen goed eindpunt)		+ -
ESMO-MCBS-gradering			4
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend (pneumonitis) • dosisreductie • staken van de behandeling vanwege bijwerkingen	<i>Durvalumab</i> 4,4% 29,9% 6,3% 15,4%	<i>Controlegroep</i> 5,6% 26,1% 4,3% 9,8%	+ + + +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	geen verslechtering		+
Impact van behandeling • acceptabele behandellast			?
Level of evidence	1 fase III-studie		
Medicijnkosten • kosten per 28 dagen • totale behandelkosten	<i>Durvalumab</i> € 8.729 € 87.289	<i>Controlegroep</i>	

Definitieve resultaten van de PACIFIC-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling.

Ten tijde van de *data-cutoff* voor de eerste PFS-analyse hadden 214 patiënten (45 procent) in de durvalumab-groep en 157 patiënten in de placebogroep (67 procent) ziekteprogressie. De mediane follow-up bedroeg 14,5 maanden (0,2-29,9). Het mediane aantal infusies was 20 (1-27) in de durvalumab-groep versus 14 (1-26) in de placebogroep; respectievelijk 6 procent en 5 procent van de patiënten werd nog behandeld. De mediane dosisintensiteit was in beide groepen 100 procent. De mediane – onafhankelijk beoordeelde – PFS bedroeg in de durvalumab-groep 16,8 maanden (95%-BI: 13,0-18,1) en

in de placebogroep 5,6 maanden (95%-BI: 4,6-7,8) (HR: 0,52 [95%-BI: 0,42-0,65]; P < 0,001). Het percentage patiënten zonder ziekteprogressie na 12 maanden bedroeg 55,9 procent (95%-BI: 51,0-60,4) in de durvalumab-groep en 35,3 procent (95%-BI: 29,0-41,7) in de placebogroep; na 18 maanden waren deze percentages 44,2 en 27,0 procent. Het PFS-voordeel van durvalumab was aanwezig in alle vooraf gespecificeerde subgroepen. De mediane tijd tot overlijden of tot ontstaan van afstands-metastasen bedroeg in de durvalumab-groep 23,2 maanden →

den (95%-BI: 23,2-niet behaald) en in de placebogroep 14,6 maanden (95%-BI: 10,6-18,6) (HR: 0,52 [95%-BI: 0,39-0,69]; $P < 0,001$). Er ontstonden in de durvalumab-groep minder vaak hersenmetastasen (5,5 procent) dan in de placebogroep (11 procent). De onafhankelijk beoordeelde responskans was 28,4 procent in de durvalumab-groep en 16 procent in de placebogroep ($p < 0,001$).

Bijwerkingen van graad 3 of hoger traden op bij 29,9 procent van de patiënten in de durvalumab-groep en bij 26,1 procent van de patiënten in de placebogroep. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of hoger waren pneumonitis (3,4 versus 2,6 procent) en pneumonie (4,4 versus 3,8 procent). Andere bijwerkingen (alle graderingen) waren in de durvalumab-groep in vergelijking met de placebogroep moeheid (24 versus 21 procent), koorts (15 versus 9 procent), diarree (18 versus 19 procent), pneumonitis (34 versus 25 procent), pneumonie (13 versus 8 procent), rash (12 versus 7 procent), hypothyroïdie (12 versus 2 procent), misselijkheid (14 versus 13 procent) en jeuk (12 versus 5 procent).

Staken van de behandeling vanwege bijwerkingen gebeurde bij 15,4 procent van de patiënten in de durvalumab-groep en bij 9,8 procent van de patiënten in de placebogroep.

Overlijden door bijwerkingen kwam voor bij respectievelijk 4,4 en 5,6 procent. Immuungerelateerde bijwerkingen kwamen voor bij 24,2 procent van de patiënten in de durvalumab-groep en bij 8,1 procent van de patiënten in de placebogroep. In september 2018 volgden de gegevens over OS. Bij de *data-cutoff* voor deze analyse (22 maart 2018) waren 183 patiënten in de durvalumab-groep en 116 patiënten in de placebogroep overleden. De mediane follow-up was nu 25,2 maanden. De mediane duur van de behandeling was 40 weken in de durvalumab-groep en 28 weken in de placebogroep. Durvalumab gaf een significante verbetering van de overleving vergeleken met placebo. De mediane overleving was nog niet bereikt in de durvalumab-groep en was 28,7 maanden in de placebogroep (HR 0,68 [99,73%-BI: 0,47-0,997]; $P = 0,0025$).

De 1-jaarsoverleving bedroeg 83,1 procent (95%-BI: 79,4-86,2) in de durvalumab-groep en 75,3 procent (95%-BI: 69,2-80,4) in de placebogroep. De 2-jaarsoverleving bedroeg 66,3 procent (95%-BI: 61,7-70,4) in de durvalumab-groep en 55,6 procent (95%-BI: 48,9-61,8) in de placebogroep.

Bij deze analyse werden ook opnieuw data over PFS verkregen,

die vrijwel hetzelfde waren als ten tijde van de eerste analyse waarbij de mediane PFS in de durvalumab-groep nu 17,2 maanden (95%-BI: 13,1-23,9) bedroeg en in de placebogroep 5,6 maanden (95%-BI: 4,6-7,7) (HR: 0,51 [95%-BI: 0,41-0,63]). Tijdens het *ESMO Virtual Congress 2020* werd een geplande exploratieve update gepresenteerd. Dit is ongeveer 4 jaar nadat de laatste patiënt gerandomiseerd werd. De mediane OS bedroeg in de durvalumab-groep nu 47,5 maanden (95%-BI: 38,4-52,6) en in de placebogroep nu 29,1 maanden (95%-BI: 22,1-35,1) (HR: 0,71 [95%-BI: 0,57-0,88]). De mediane PFS-verlenging was conform de publicatie uit 2018.

Een door EMA gevraagde posthocanalyse met een afkappunt van PD-L1-expressie van minder dan 1 procent toonde geen PFS- noch OS-voordeel aan van durvalumab bij patiënten met een tumor met een PD-L1-expressie lager dan 1 procent. Voor de 37 procent van de patiënten met onbekende PD-L1-status bleef het voordeel behouden.

Kwaliteit van leven en *patient reported outcomes* werden in een separate publicatie beschreven. De behandeling met durvalumab gaf geen verslechtering van symptomen, functioneren, globale gezondheidstoestand en kwaliteit van leven in vergelijking met placebo.⁵

Discussie

In deze fase III-studie bij patiënten met een irresectabel stadium III NSCLC zonder progressie na concomitante chemoradiatie geeft consolidatietherapie met durvalumab in vergelijking met placebo een verlenging van het coprimaire eindpunt PFS van 11 maanden (HR: 0,52 [95%-BI: 0,42-0,65]) en een verlenging van het coprimaire eindpunt OS (HR: 0,68 [99,73%-BI: 0,47-0,997]).²⁻³ Recente gegevens van het *ESMO Virtual Congress 2020* met een lange follow-up (circa 4 jaar na randomisatie van de laatste patiënt) bevestigde de langere overleving in de durvalumab-groep. De mediane OS bedroeg 29,1 maanden in de placebogroep en 47,5 maanden in de durvalumab-groep (HR: 0,71 [95%-BI: 0,57-0,88]).

Opvallend was dat 26 procent van de patiënten voorafgaand aan de chemoradiatie inductiechemotherapie kreeg, hetgeen in Nederland niet gebruikelijk is.

Bij patiënten met een irresectabel stadium III NSCLC is concomitante chemoradiatie een behandeling met curatieve intentie, hoewel de 5-jaarsoverleving bij deze patiëntengroep

zeer beperkt is. Bij de beoordeling van deze studie gelden dan ook de PASKWIL-criteria voor adjuvante therapie. Omdat er na chemoradiatie altijd zichtbare afwijkingen blijven, waarbij het niet te bepalen is of dit tumorresidu is of radiatie-effect, is ziektevrrije overleving in deze setting geen gangbaar eindpunt.

In deze studie werd bij een deel van de patiënten het tumor-materiaal op PD-L1-expressie geanalyseerd, waarbij bij 37 procent van de patiënten de PD-L1-status niet kon worden vastgesteld. Dit laatste komt overeen met de dagelijkse praktijk; veelal wordt de diagnose stadium III-ziekte gesteld op cytologisch materiaal en is er nogal eens geen of te weinig materiaal aanwezig voor een betrouwbare bepaling van de PD-L1-expressie. In de studie werd de effectiviteit van durvalumab vastgesteld bij tumoren met een PD-L1-expressie van zowel lager als hoger dan 25 procent.

In een door EMA gevraagde posthocanalyse met een afkappunt van PD-L1-expressie van minder dan 1 procent dan wel 1 procent of hoger bleek dat er bij de patiëntengroep met een tumor met een PD-L1-expressie van minder dan 1 procent geen significante winst in PFS en OS werd gezien. Dit betreft echter een ongeplande posthocanalyse waarvan de waarde beperkt is (mede omdat dit geen stratificatiefactor was); het is niet duidelijk waarom de EMA de registratie van durvalumab heeft beperkt tot tumoren met een PD-L1-expressie van 1 procent of hoger.

5. Kosten

Bij een lichaamsgewicht van 80 kg zijn de behandelkosten van behandeling met durvalumab 8.729 euro per 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 26 november 2020).

In deze studie werden mediaan 20 infusies gegeven; daarmee zijn de totale behandelkosten 87.289 euro.

Conclusie

Bij patiënten met een irresectabel stadium III NSCLC zonder progressie en een goede klinische conditie na concomitante chemoradiotherapie met platinumbevattende chemotherapie en 54-66 Gy radiotherapie geeft consolidatietherapie met durvalumab in vergelijking met placebo een significante verlenging van het coprimaire eindpunt OS; de mediane OS neemt toe van 29,1 naar 47,5 maanden (HR: 0,71 [95%-BI: 0,57-0,88]). De PFS, ook coprimair eindpunt, is eveneens

verlengd van 5,6 maanden (95%-BI: 4,6-7,8) naar 16,8 maanden (95%-BI: 13,0-16,8) (HR: 0,52 [95%-BI: 0,42-0,65]; $P < 0,001$).

Omdat bij patiënten met een irresectabel stadium III NSCLC concomitante chemoradiatie een behandeling is met curatieve intentie, is de beoordeling van deze studie gedaan met inachtneming van de PASKWIL-criteria voor adjuvante therapie. De verlenging het coprimaire eindpunt OS voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

De commissie BOM kan alleen oordelen over door de EMA goedgekeurde registraties. Bij deze studie is er echter door een ondoorzichtige methodologie een inperking van de indicatie tot patiënten met een tumor met een PD-L1-expressie van 1 procent of hoger tot stand gekomen. Daarnaast is er het gegeven dat bij een significant deel van de patiënten cytologische diagnostiek plaatsvindt, waarbij er geen betrouwbare PD-L1-expressie kan worden vastgesteld. ←

Referenties

- 1 Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2181-90.
- 2 Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(20):1919-29.
- 3 Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al; PACIFIC Investigators. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379(24):2342-50.
- 4 Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: 4-year survival update from the phase III PACIFIC trial. *Ann Oncol* 2020;31(suppl_4):S1142-215.
- 5 Hui R, Özgüroğlu M, Villegas A, et al. Patient-reported outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-small-cell lung cancer (PACIFIC): a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1670-80.