

Atezolizumab en bevacizumab als eerstelijns-behandeling bij gevorderd of gemetastaseerd hepatocellulair carcinoom

Inleiding

Patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd hepatocellulair carcinoom (HCC) hebben een slechte prognose, die de laatste jaren beperkt is verbeterd. De 5-jaarsoverleving van alle HCC-patiënten (inclusief overige leverkanker) in Nederland is tussen 2005 en 2015 gestegen van 10 naar 19 procent.¹ Tussen 2005 en 2015 is de incidentie meer dan verdubbeld: van ruim 250 naar 600 nieuwe patiënten per jaar.¹ Met de toenemende incidentie van obesitas is te verwachten dat de incidentie van HCC verder zal toenemen.² De huidige standaardbehandeling van patiënten met gevorderd of gemetastaseerd HCC is sorafenib. Behandeling met sorafenib liet in een internationale placebogecontroleerde studie in 2008 een overlevingswinst van 2,8 maanden zien (OS: 10,7 versus 7,9 maanden; HR: 0,69 [95%-BI: 0,55-0,87]; $P < 0,001$).³ De landelijke richtlijn (2013) stelt dat sorafenib kan worden overwogen als systemische behandeling indien er sprake is van levercirrose in stadium A volgens de child-pughscore en stadium B volgens de BCLC-classificatie (Barcelona Clinic Liver Cancer), en locoregionale therapie niet (meer) mogelijk is.⁴ In 2018 bleek eerstelijnsbehandeling met lenvatinib niet inferieur ten opzichte van eerstelijnsbehandeling met sorafenib. Beide behandelingen hebben een verschillend bijwerkingenprofiel en vergelijkbare belasting voor de patiënt, waarbij behandeling met lenvatinib veel duurder is.⁵ Atezolizumab, een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen de ligand van *programmed cell death protein-1* (PD-1), heeft beperkt activiteit als monotherapie bij HCC. Bevacizumab is een VEGF-remmer, die eveneens beperkte activiteit heeft als monotherapie bij HCC. In een fase Ib-studie liet de combinatie van atezolizumab en bevacizumab bij HCC belovende resultaten zien als eerstelijnsbehandeling (responskans: 36 procent; mediane progressievrije overleving [PFS]: 7 maanden).⁶

In de hier te bespreken IMbrave150-studie wordt eerstelijns-behandeling met atezolizumab en bevacizumab vergeleken met sorafenib bij patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd HCC.⁷ De EMA heeft de combinatie atezolizumab-bevacizumab recentelijk geregistreerd als eerstelijnsbehandeling voor het HCC.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

In de IMbrave150-studie wordt eerstelijns palliatieve behandeling met de combinatie atezolizumab-bevacizumab vergeleken met de behandeling met sorafenib bij patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd HCC.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd HCC is de huidige standaard eerstelijnsbehandeling sorafenib. Een alternatief is behandeling met lenvatinib. Bij irresectabele ziekte worden ook wel lokale behandelingen gegeven, zoals transarteriële chemo-embolisatie (TACE), radiofrequente ablatie (RFA) of radio-embolisatie met yttrium-90.

3. Methode en kwaliteit van de studie

IMbrave150 is een gerandomiseerde fase III-multicenterstudie voor patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd HCC. De diagnose was gesteld met histologisch of cytologisch bewijs of bij patiënten met levercirrose op grond van klinische criteria volgens de American Association for the Study of Liver Diseases. Om voor inclusie in aanmerking te komen, dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn alsmede een ECOG-performancestatus van 0 of 1 te hebben, een child-pughscore stadium A en meetbare ziekte volgens RECIST 1.1. Ze mochten geen eerdere systemische therapie hebben ondergaan. Eerdere lokale therapie was wel →

toegestaan, mits de targetlaesies niet behandeld waren of deze duidelijk progressie vertoonden na lokale behandeling. De belangrijkste exclusiecriteria waren aanwezigheid van auto-immuunziekten, co-infecties met hepatitis B of hepatitis C en onvoldoende behandelde varices in slokdarm of maag. Een gastroscopie was vereist in de 6 maanden voor inclusie. Aanwezigheid van ascites, eerdere encefalopathie, significant hartlijden en een bloeddruk van 150-100 mmHg of hoger en gebruik van antistolling in therapeutische doseringen waren ook exclusiecriteria.

Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen behandeling met atezolizumab en bevacizumab (atezolizumab 1.200 mg i.v. en bevacizumab 15 mg/kg i.v., beide iedere 3 weken) en behandeling met sorafenib (2 d.d. 400 mg p.o.). De randomisatie werd gestratificeerd naar geografische regio (Azië zonder Japan versus rest van de wereld), macrovasculaire invasie of extrahepatische ziekte (aanwezig versus afwezig), alfafoetoproteïne-gehalte (AFP-gehalte) (< 400 versus ≥ 400 ng/ml) en ECOG-PS (0 versus 1).

Dosisaanpassing was niet toegestaan voor atezolizumab en bevacizumab, maar wel voor sorafenib. Dosisonderbreking was ook toegestaan; voor atezolizumab was dit maximaal 105 dagen en voor bevacizumab maximaal 42 dagen. In geval van staken van atezolizumab of bevacizumab mocht het andere medicament gecontinueerd worden. De dosering van sorafenib mocht gereduceerd worden naar 1 d.d. 400 mg en naar 400 mg om de dag. De behandeling werd gecontinueerd tot het ontstaan van onacceptabele bijwerkingen, verzoek hiertoe van de patiënt of ontbreken van klinisch voordeel. Continueren na bewezen ziekteprogressie was toegestaan zolang er klinisch voordeel was.

De coprimeaire eindpunten van de studie waren overleving (OS) en onafhankelijk beoordeelde PFS. Secundaire eindpunten waren responskans, responsduur en de tijd tot verslechtering van kwaliteit van leven.

Een CT-scan of MRI-scan voor evaluatie werd verricht voor start en daarna elke 6 weken tot 54 weken en daarna iedere 9 weken. Er werd responsevaluatie verricht volgens *RECIST 1.1* en volgens *mRECIST*. Tijdens de behandeling werd op dag 1 van iedere cyclus kwaliteit van leven gemeten met de *EORTC QLQ-C30*-vragenlijst. Na staken van de behandeling werd dit iedere 3 maanden gemeten. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *CTCAE v 4.0*. Retrospectief werd PD-L1-expressie bepaald met de immunohistochemische *VENTANA PD-L1 (SP263) Assay* (Ventana Medical Systems). PD-L1-expressie werd bepaald op tumorcellen en tumorinfiltrerende immuuncellen. Data over vervolghandelingen zijn verzameld in deze studie.

Volgens het ontwerp van de studie waren er 480 patiënten

en 312 overlijdens nodig om met 80 procent power en een tweezijdige alfa van 0,048 een *hazard ratio* (HR) van 0,71 voor overlijden te kunnen vaststellen. Dit komt overeen met een mediane verlenging van de OS van 4,9 maanden bij de behandeling met atezolizumab-bevacizumab ten opzichte van behandeling met sorafenib. Voor de definitieve PFS-analyse waren 308 PFS-events nodig om met 97 procent power en een tweezijdige alfa van 0,002 een HR van 0,55 voor PFS vast te stellen. Dit komt overeen met een mediane verlenging van PFS van 3,3 maanden met de behandeling van atezolizumab-bevacizumab vergeleken met de behandeling met sorafenib. Er werden één analyse voor PFS, één of twee interim-analyses en één eindanalyse voor OS gepland.

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

Tussen maart 2018 en januari 2019 werden 501 patiënten geïncludeerd door 111 centra in 17 landen: 336 patiënten in de atezolizumab-bevacizumab-groep en 165 patiënten in de sorafenib-groep. Bij de eerste analyse bedroeg de mediane follow-up 8,6 maanden en waren 161 patiënten overleden. De uitgangskarakteristieken in beide behandelarmen waren vergelijkbaar. De mediane leeftijd was 65 jaar, ruim 80 procent was man, 40 procent kwam uit Azië (exclusief Japan), 62 procent had een ECOG-PS 0 en 38 procent had een AFP-gehalte van 400 ng/ml of hoger. Bij ongeveer driekwart van de patiënten was er macrovasculaire invasie en/of extrahepatische ziekte. Bijna de helft onderging voor studieparticipatie ten minste één vorm van lokale therapie, zoals TACE of RFA.

Bij deze interim-analyse op basis van de *intention to treat*-populatie van het coprimeaire eindpunt OS bleek de atezolizumab-bevacizumab-groep het statistisch significant beter te doen dan de sorafenib-groep (HR: 0,58 [95%-BI: 0,42-0,79]; $P < 0,001$). De mediane OS was in de atezolizumab-bevacizumab groep nog niet bereikt en bedroeg 13,2 maanden (95%-BI:10,4-niet bereikt) in de sorafenib-groep. De geschatte 1-jaarsoverleving was 67 procent in de atezolizumab-bevacizumab-groep en 55 procent in de sorafenib-groep. Het coprimeaire eindpunt PFS in de *intention to treat*-populatie was statistisch significant langer in de atezolizumab-bevacizumab-groep dan in de sorafenib-groep (HR: 0,59 [95%-BI: 0,47-0,76]; $P < 0,001$). De mediane PFS was in de atezolizumab-bevacizumab-groep 6,8 maanden (95%-BI: 5,7-8,3) en bedroeg 4,3 maanden (95%-BI: 4,0-5,6) in de sorafenib-groep.

Het OS- en PFS-voordeel van de behandeling met atezolizumab-bevacizumab trad op in alle relevante subgroepen. Opvallend is dat er geen resultaten van subgroepenanalyses

Palliatief, effectiviteit • coprimaire eindpunten • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	totale overleving en progressievrije overleving mediane OS niet bereikt versus 13,2 maanden HR: 0,58 (95%-BI: 0,42-0,79); P < 0,001 mediane PFS: 6,8 versus 4,3 maanden HR: 0,59 (95%-BI: 0,47-0,76); P < 0,001		+ + - +
ESMO-MCBS-gradering	onbekend		?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie of interruptie • staken van de behandeling	<i>Atezolizumab-bevacizumab</i> 4,6% 56,5% 49,5% 15,5%	<i>Sorafenib</i> 5,8% 55,1% 60,9% 10%	
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	langere tijd tot verslechtering in combinatiearm		+
Impact van behandeling • acceptabele behandelingslast	?		
Level of evidence	1 fase III-studie		+
Medicijnkosten • kosten per cyclus (21 dagen) • totale behandelkosten	<i>Atezolizumab-bevacizumab</i> € 8.160 € 86.117	<i>Sorafenib</i> € 2.699 € 10.940	

Resultaten IMbrave150-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

ten aanzien van PD-L1-expressie gegeven worden.

De onafhankelijk beoordeelde responskans volgens *RECIST 1.1* bedroeg 27 procent in de atezolizumab-bevacizumab-groep en 12 procent in de sorafenib-groep. Bij gebruik van de *mRECIST*-criteria was dit respectievelijk 33 en 13 procent. De geschatte responsduur van langer dan 6 maanden was 88 procent in de atezolizumab-bevacizumab-groep en 59 procent in de sorafenib-groep. Verslechtering in kwaliteit van leven trad later op tijdens behandeling met atezolizumab-bevacizumab (mediaan 11,2 maanden) dan tijdens behandeling met sorafenib (mediaan 3,6 maanden; HR: 0,63 [95%-BI: 0,46-0,85]).

Van de 336 patiënten in de atezolizumab-bevacizumab-groep ontvingen 329 patiënten ten minste één cyclus en van de 165 patiënten in de sorafenib-groep kregen 156 studiemedicatie. Er was sprake van dosisaanpassing of dosisuitstel bij 49,5 procent van de patiënten in de atezolizumab-bevacizumab-

groep en bij 60,9 procent van de patiënten in de sorafenib-groep. Staken van atezolizumab vanwege bijwerkingen trad op bij 8,5 procent van de patiënten, staken van bevacizumab bij 14,6 procent van de patiënten, staken van een van beide middelen bij 15,5 procent en staken van sorafenib bij 10 procent van de patiënten. De mediane behandelduur was 7,4 maanden met atezolizumab, 6,9 maanden met bevacizumab en 2,8 maanden met sorafenib.

Bijwerkingen van graad 3 of hoger kwamen voor bij 57 procent in de atezolizumab-bevacizumab-groep en bij 55 procent in de sorafenib-groep. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of hoger waren hypertensie (15 versus 12 procent), stijging van het ASAT-gehalte (7 versus 5 procent), diarree (2 versus 5 procent) en hand-voetsyndroom (0 versus 8 procent). Bloedingen (alle graderingen) traden op bij 25 procent van de patiënten in de atezolizumab-bevacizumab-groep en bij 17 procent van de patiënten in de sorafenib-groep. →

Bloedingen van graad 3 of hoger kwamen voor bij respectievelijk 6,4 en 5,8 procent van de behandelde patiënten.

Bloedingen in de hoge tractus digestivus kwamen voor bij respectievelijk 7 en 4,5 procent van de behandelde patiënten. Hepatitis, gedefinieerd als laboratoriumafwijking of klinische diagnose, kwam in beide groepen veel voor: bij respectievelijk 43 en 40 procent van de patiënten. Deze was graad 3 of hoger bij 21 en 17 procent. Bijwerkingen van graad 5 (overlijden) traden op bij respectievelijk 5 en 6 procent van de behandelde patiënten. In de atezolizumab-bevacizumab-groep betrof dit 15 overlijdens bij 329 behandelde patiënten (5 procent); de oorzaken van overlijden waren gastro-intestinale bloeding, pneumonie, empyeem, maagperforatie, leverproblemen, sepsis, hartfalen, respiratoir falen en subarachnoïdale bloeding. In de sorafenib-groep betrof dit 9 overlijdens bij 156 behandelde patiënten (6 procent); de oorzaken van overlijden waren levercirrose, hartfalen, algehele achteruitgang, hepatitis E en peritoneale bloeding.

Discussie

In deze interim-analyse van de IMbrave150-studie wordt een statistisch significant voordeel aangetoond voor het coprimaire eindpunt OS van palliatieve eerstelijnsbehandeling met de combinatie van atezolizumab en bevacizumab ten opzichte van behandeling met sorafenib bij patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd HCC (HR: 0,58 [95%-BI: 0,42-0,79]; $P < 0,001$). Het coprimaire eindpunt PFS is ook langer in de atezolizumab-bevacizumab-groep dan in de sorafenib-groep (HR: 0,59 [95%-BI: 0,47-0,76]; $P < 0,001$).

De resultaten van deze primaire eindpunten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Opgemerkt moet worden dat in deze studie de patiënten streng geselecteerd werden. Zij mochten bijvoorbeeld geen anti-stolling in therapeutische doseringen gebruiken, geen hypertensie hebben en varices moesten van tevoren behandeld zijn. Desalniettemin kwamen (gastro-intestinale) bloedingen, soms met fatale afloop, frequent voor.

De kosten van de behandeling zijn hoog. Een QALY kan nog niet berekend worden omdat de mediane overlevingswinst nog niet exact bekend is.

5. Kosten

De behandeling met atezolizumab kost per gift van 1.200 mg 4.518,05 euro. Bij een mediane behandelduur van 7,4 maanden zijn de totale medicatiekosten van atezolizumab daarmee 49.699 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 18 oktober 2020).

De behandeling met bevacizumab kost bij een gewicht van 80 kg 3.641,76 euro per gift. Bij een mediane behandelduur

van 6,9 maanden zijn de medicatiekosten van bevacizumab daarmee 36.418 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 18 oktober 2020). De totale behandelkosten met de combinatiebehandeling atezolizumab-bevacizumab bedragen 86.117 euro.

De behandeling met sorafenib kost 3.599 euro per 28 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 18 oktober 2020). Bij een mediane behandelduur van 2,8 maanden zijn de behandelkosten daarmee 10.939,62 euro.

Conclusie

In de hier besproken interim-analyse van de IMbrave150-studie wordt bij hoog geselecteerde patiënten (zonder anti-stolling in therapeutische doseringen, zonder hypertensie en met vooraf behandelde varices) met een lokaal gevorderd of gemetastaseerd HCC na een follow-up van mediaan 8,6 maanden een statistisch significant langere OS gezien na palliatieve behandeling met atezolizumab en bevacizumab dan na behandeling met sorafenib (HR: 0,58 [95%-BI: 0,42-0,79]; $P < 0,001$). Ook de PFS is met de combinatiebehandeling significant langer. Deze resultaten voldoen aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. Het betreft een dure behandeling. ←

Referenties

- 1 Nederlandse Kankerregistratie (www.cijfersoverkanker.nl). Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL).
- 2 Volksgezondheidszorg.info. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).
- 3 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-90.
- 4 Landelijke richtlijn Hepatocellulair carcinoom (versie: 1.0). Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren, 10 april 2013 (www.oncoline.nl/hepatocellulair-carcinoom).
- 5 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Eerstelijns behandeling van gevorderd of gemetastaseerd hepatocellulair carcinoom met lenvatinib. *Med Oncol* 2019;22(4):61-5.
- 6 Lee M, Ryoo B, Hsu C, et al. Randomised efficacy and safety results for atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) in patients (pts) with previously untreated, unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 2019;30(suppl 5):v851-v934.
- 7 Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382(20):1894-905.