

# Avelumab als onderhoudsbehandeling bij het urotheelcelcarcinoom van de urinewegen

## Inleiding

Patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom van de urinewegen (UCC) hebben een slechte prognose. De meeste patiënten hebben ziekteprogressie binnen 9 maanden. De standaard eerstelijnsbehandeling is platinumbevattende chemotherapie. Dit is bij voorkeur met cisplatine, waarbij de mediane overleving bij deze patiënten 14 tot 15 maanden is. Als patiënten geen goede kandidaat zijn voor behandeling met cisplatine en behandeld worden met carboplatine-gebaseerde chemotherapie, dan is de mediane overleving 9 tot 10 maanden. Voor patiënten met progressie tijdens of na platinumbevattende chemotherapie is pembrolizumab een behandeloptie.<sup>1</sup>

Avelumab is een checkpointremmer en grijpt aan op *programmed death-ligand-1* (PD-L1). Avelumab blokkeert hierdoor de interactie tussen PD-L1 en de *programmed death-1*-receptoren (PD-1-receptoren) en B7.1-receptoren (CD80). Dit heft de onderdrukkende effecten van PD-L1 op cytotoxische CD8<sup>+</sup>-T-cellen op, met als gevolg een herstel van de antitumor-T-celrespons. Ook induceert avelumab *natural killer*-cel-gemedieerde directe tumorcellulys via anti-lichaam-afhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit (ADCC). In de hier te bespreken JAVELIN Bladder 100-studie wordt de toevoeging van een onderhoudsbehandeling met avelumab onderzocht na eerstelijnsbehandeling met chemotherapie bij patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd UCC.<sup>2</sup> Recent heeft de EMA avelumab goedgekeurd als monotherapie voor eerstelijns onderhoudsbehandeling voor patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd UCC die progressievrij zijn na platinumbevattende chemotherapie.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

Onderhoudsbehandeling met avelumab werd onderzocht bij patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd UCC waarbij er geen progressie was tijdens eerstelijns platinumbevattende chemotherapie.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland wordt aan patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd UCC na afronding van eerstelijns platinumbevattende chemotherapie geen onderhoudsbehandeling gegeven. De controlegroep met observatie is daarmee vergelijkbaar met de referentiebehandeling in Nederland.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

JAVELIN Bladder 100 is een multicentrische, gerandomiseerde fase III-studie voor patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd UCC. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn en een ECOG-performancestatus van 0 of 1 te hebben. Patiënten moesten 4 tot 6 kuren carboplatine of cisplatine in combinatie met gemcitabine hebben gehad, waarbij er sprake moest zijn van stabiele ziekte of respons. Voor start van de chemotherapie moest er meetbare ziekte zijn volgens *RECIST 1.1*. Er moest tumorweefsel beschikbaar zijn. De creatinineklaring moest meer dan 50 ml/min zijn. In de 6 maanden voorafgaand aan inclusie mocht de patiënt geen trombose, longembolie of actieve episode van hartfalen of ritmestoornissen hebben gehad. Geëxcludeerd werden patiënten die progressie toonden tijdens deze eerstelijns- →

chemotherapie, die (neo)adjuvante therapie in de voorafgaande 12 maanden of die eerder checkpointremmers hadden gehad.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen onderhoudsbehandeling met avelumab en observatie. De dosering van avelumab was 10 mg/kg i.v. elke 2 weken. De behandeling werd gestratificeerd naar respons tijdens eerstelijnschemotherapie (complete respons en partiële respons versus stabiele ziekte) en naar de plaats van metastasen bij aanvang van de chemotherapie (viscerale ziekte versus niet-viscerale ziekte, inclusief ossale metastasen en niet-resectabele ziekte). Dosisaanpassing van avelumab was niet toegestaan, maar behandelonderbreking was wel toegestaan. De behandeling met avelumab werd gestaakt na een behandelonderbreking vanwege toxiciteit van meer dan 4 weken. De behandeling met avelumab kon ook vroegtijdig worden afgebroken op verzoek van de patiënt, bij klinische verslechtering van de conditie van de patiënt, om veiligheidsredenen of vanwege het starten van een andere oncologische behandeling. Palliatieve radiotherapie voor een enkele laesie tijdens de behandeling was toegestaan.

Het primaire eindpunt van de studie was overleving (OS) bepaald in zowel de gehele studiepopulatie als de subgroep van patiënten met een PD-L1-positieve tumor. Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS), objectieve responskans (ORR; complete respons plus partiële respons), tijd tot respons, responsduur, ziektecontrole (complete respons plus partiële respons plus stabiele ziekte langer dan 6 weken) en veiligheid.

Een CT-scan voor evaluatie werd in het eerste jaar elke 8 weken en daarna elke 12 weken gemaakt. Kwaliteit van leven werd elke 4 weken gemeten met de vragenlijsten *NCCN-FACT FBSI* en *EQ-5D*. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *CTC-AE v4.03*. Data over vervolghandelingen werden verzameld in deze studie. PD-L1-expressie werd bepaald met de *Ventana PD-L1 Assay*. PD-L1 werd als positief beschouwd bij aanwezigheid van ten minste een van de volgende criteria: minstens 25 procent van de tumorcellen toont PD-L1-aankleuring, minstens 25 procent van de immuuncellen toont PD-L1-aankleuring in het geval dat meer dan 1 procent van het tumorgebied immuuncellen bevat en 100 procent van de immuuncellen toont PD-L1-

aankleuring in het geval dat minder dan 1 procent van het tumorgebied immuuncellen bevat.

Volgens het ontwerp van de studie waren er in de gehele studie 668 patiënten en 425 overlijdens nodig om met 93 procent power en een eenzijdige alfa van 1,5 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,7 voor overlijden vast te kunnen stellen. Daarnaast waren er 334 patiënten en 219 events nodig in de subgroep met PD-L1-positieve tumoren om met 80 procent power en een eenzijdige alfa van 1,0 procent een HR van 0,65 voor overlijden vast te kunnen stellen. In een interim-analyse werd voorzien, na respectievelijk 74 procent van de overlijdens in de gehele populatie en 66,7 procent van de events in de PD-L1-positieve subgroep, waarbij significantieniveaus van  $P < 0,0053$  voor de gehele groep en  $P < 0,0014$  voor de PD-L1-positieve groep zouden worden gehanteerd. Data van deze interim-analyse werden tijdens een bijeenkomst van de *independent data monitoring committee* (IDMC) in december 2019 besproken. Daar werd besloten de studie te staken vanwege de bereikte effectiviteit, waarbij de uitkomsten van de studie al vaststonden.

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

Tussen mei 2016 en juni 2019 werden 700 patiënten geïncludeerd door 197 centra in 29 landen: 350 patiënten in de groep met avelumab-onderhoudsbehandeling (avelumab-groep) en 350 patiënten in de controlegroep. Er waren 358 patiënten (51,1 procent) met een PD-L1-positieve tumor.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de studie was net onder de 70 jaar. Iets meer dan de helft van de patiënten had viscerale ziekte. Ook had iets meer dan de helft van de patiënten chemotherapie met cisplatine en gemcitabine gehad. Het andere deel van de patiënten had carboplatine en gemcitabine gekregen in alle of een deel van de kuren. De uitgangskarakteristieken in de beide behandelarmen waren vergelijkbaar, zowel voor de totale populatie als voor de PD-L1-positieve subgroep.

De mediane follow-up bedroeg meer dan 19 maanden in beide groepen. Er waren 324 patiënten overleden. In de avelumab-groep kreeg iets minder dan de helft van de patiënten (42,3 procent) een vervolghandeling in de tweede lijn. In de controlegroep lag dit aantal hoger (61,7 procent

<b>Palliatief, effectiviteit</b> • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	totale overleving 21,4 versus 14,3 maanden HR: 0,69 (95%-BI: 0,56-0,86)		+
	3,7 versus 2,0 maanden HR: 0,62 (95%-BI: 0,52-0,75)		+
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>			4
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • staken van de behandeling	<i>Onderhoud avelumab</i> 0,6% 47,4% - 11,9%	<i>Observatie</i> - 25,2% - -	+ + ? +
<b>Kwaliteit van leven</b> • QoL-analyse	niet gerapporteerd		?
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandelingslast			+
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie		+
<b>Medicijnkosten</b> • kosten per cyclus • totale behandelkosten	€ 8.059 per 28 dagen € 52.386		

Resultaten JAVELIN Bladder 100-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

van de patiënten). De vervolgbehandeling betrof een PD-(L)1-remmer bij 22 patiënten (6,3 procent) in de avelumab-groep en bij 153 patiënten (43,7 procent) in de controlegroep.

Het primaire eindpunt OS in de *intention to treat*-populatie was statistisch significant beter in avelumab-groep dan in de controlegroep (HR: 0,69 [95%-BI: 0,56-0,86]; P = 0,001). De mediane OS bedroeg 21,4 maanden (95%-BI: 18,9-26,1) in de avelumab-groep en 14,3 maanden (95%-BI: 12,9-17,9) in de controlegroep. De 1-jaarsoverleving was 71,3 procent in de avelumab-groep en 58,4 procent in de controlegroep.

Het voordeel van avelumab-onderhoudsbehandeling op de overleving was groter in de PD-L1-positieve subgroep (HR: 0,56 [95%-BI: 0,40-0,79]) dan in de PD-L1-negatieve subgroep (HR: 0,85 [95%-BI: 0,62-1,18]). In de PD-L1-positieve subgroep was de mediane OS nog niet bereikt (95%-BI: 20,3-niet bereikt) in de avelumab-groep en 17,1 maanden (95%-BI: 13,5-23,7) in de controlegroep. In de PD-L1-negatieve subgroep was de mediane OS 18,8 maanden (95%-BI: 13,3-22,5) in de avelumab-groep en 13,7 maanden (95%-BI: 10,8-17,8) in de controlegroep. Naast de primaire analyse voor OS werd ook een analyse voor PFS verricht. →

Deze analyse toonde voor de totale populatie dat de PFS statistisch significant langer was in de avelumab-groep dan in de controlegroep (HR: 0,62 [95%-BI: 0,52-0,75]).

De mediane PFS bedroeg 3,7 maanden (95%-BI: 3,5-5,5) in de avelumab-groep en 2,0 maanden (95%-BI: 1,9-2,7) in de controlegroep.

De responskans was 9,7 procent in de avelumab-groep en 1,4 procent in de controlegroep. De kans op ziektecontrole was 41,1 procent in de avelumab-groep en 27,4 procent in de controlegroep. De mediane behandelduur was 24,9 weken in de avelumab-groep en 13,1 weken in de controlegroep.

Van de 350 patiënten in de avelumab-groep staakten 41 patiënten (11,9 procent) de behandeling voortijdig vanwege bijwerkingen (meestal immuungerelateerde bijwerkingen). Bijwerkingen van graad 3 of hoger kwamen voor bij 163 patiënten (47,4 procent) in de avelumab-groep en bij 87 patiënten (25,2 procent) in de controlegroep. In de groep met avelumab-onderhoudsbehandeling zijn 2 patiënten (0,6 procent) overleden aan bijwerkingen van de behandeling. De meest voorkomende bijwerkingen in de groep patiënten behandeld met avelumab waren immuungerelateerd (29,4 procent), waarvan bijwerkingen van de schildklier het meest voorkomend waren (12,2 procent). Immuungerelateerde bijwerkingen van graad 3 werden gezien bij 24 patiënten (7,0 procent). Het geven van een hoge dosis corticosteroiden was nodig bij 31 patiënten (9,0 procent) die avelumab kregen. Uitkomsten van de analyses van kwaliteit van leven worden niet beschreven.

## Discussie

In de JAVELIN Bladder 100-studie wordt een statistisch significant voordeel aangetoond voor het primaire eindpunt OS van onderhoudsbehandeling met avelumab ten opzichte van observatie bij patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd UCC in aansluiting op 4 tot 6 cycli eerste-lijns platinumbevattende chemotherapie (HR: 0,69 [95%-BI: 0,56-0,86];  $P = 0,001$ ). De resultaten van dit eindpunt voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. De bijwerkingen van avelumab zijn voorspelbaar en met name immuungerelateerd, wat leidde tot een acceptabele hoeveelheid patiënten waar de behandeling vanwege bijwerkingen gestopt moest worden (11 procent).

De positionering van checkpointremming in de lijnen van behandeling van het niet-resectabel of gemetastaseerd UCC zal nog moeten uitkristalliseren. Het aantal patiënten in de controlegroep van de JAVELIN Bladder 100-studie dat in een latere lijn een checkpointremmer kreeg was beperkt tot 43,7 procent. De vraag of de behandeling met een checkpointremmer in de eerste lijn een betere overleving geeft dan behandeling met een checkpointremmer in een latere lijn, is met deze studie niet beantwoord. Op dit moment lopen enkele studies die hopelijk antwoord hierop gaan geven.

## 5. Kosten

De behandeling met avelumab kost bij een gewicht van 80 kg 4.030 euro per toediening (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 7 maart 2021). De behandeling met avelumab kost per 28 dagen 8.059 euro. De mediane behandelduur is 24,9 weken (13 infusies). De totale medicatiekosten komen daarmee op 52.386 euro.

## Conclusie

In de hier besproken JAVELIN Bladder 100-studie wordt bij patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd UCC een statistisch significant langere overleving gezien na onderhoudsbehandeling met avelumab dan na observatie in aansluiting op 4 tot 6 cycli platinumbevattende eerstelijns-chemotherapie waarbij er geen sprake was van progressieve ziekte (HR: 0,69 [95%-BI: 0,56-0,86];  $P = 0,001$ ). Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling.

De positionering van checkpointremming in de lijnen van behandeling van het niet-resectabel of gemetastaseerd UCC zal nog moeten uitkristalliseren. ←

## Referenties

- <sup>1</sup> NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Pembrolizumab als tweedelijnsbehandeling bij het urotheelcelcarcinoom. Med Oncol 2017;20(8):43-6.
- <sup>2</sup> Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2020;383(13):1218-30.