

RESULTATEN TOPAZ-1-STUDIE BEOORDEELD

# Durvalumab toegevoegd aan gemcitabine en cisplatine als eerstelijnsbehandeling van het gevorderd galwegcarcinoom

## Inleiding

Galwegcarcinomen zijn een relatief zeldzame maligniteit met een incidentie van 920 patiënten in Nederland in 2020.<sup>1</sup> Galwegcarcinomen worden onderverdeeld in galblaas-, galweg- en periampullaire carcinomen. De behandelmogelijkheden zijn de afgelopen jaren niet wezenlijk veranderd; chirurgische resectie is de enige behandeling die een kans op curatie geeft. De 5-jaars-overleving na in opzet curatieve resectie varieert tussen de 25 en 50 procent. Galwegcarcinomen presenteren zich vaak met een obstructie icterus en bevinden zich dan meestal in een lokaal irresectabel of gemetastaseerd stadium. Eerstelijns palliatieve behandeling met gemcitabine en cisplatine wordt geadviseerd indien de conditie van de patiënt dit toelaat.<sup>2</sup> Durvalumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen PD-L1. De EMA heeft durvalumab, gecombineerd met gemcitabine en cisplatine, geregistreerd als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd galwegcarcinoom.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

In de TOPAZ-1-studie<sup>3</sup> wordt de meerwaarde van durvalumab toegevoegd aan eerstelijnsbehandeling met gemcitabine en cisplatine bij patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd galwegcarcinoom onderzocht.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland bestaat de eerstelijnsbehandeling van het lokaal irresectabel of gemetastaseerd galwegcarcinoom uit gemcitabine met cisplatine. Daarmee is de placebogroep van de TOPAZ-1-studie vergelijkbaar met de Nederlandse praktijk.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

De TOPAZ-1-studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase III-studie. Inclusiecriteria waren een leeftijd van 18 jaar of ouder, histologisch bewezen irresectabel, lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de galwegen (intra- of extrahepatisch cholangiocarcinoom of galblaascarcinoom) en een ECOG-performancestatus 0 of 1. Patiënten met recidief ziekte mochten geïncludeerd worden indien zij minimaal 6 maanden geleden een in opzet curatieve behandeling hadden ondergaan (chirurgisch met eventueel adjuvante chemotherapie). Exclusiecriteria waren onder meer een carcinoom van de ampul van Vater, eerdere radiotherapie of radio-embolisatie, eerdere behandeling met een antiPD(L)-1- of CTLA-4-remmer en het hebben van een auto-immuunziekte.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met gemcitabine en cisplatine met durvalumab of placebo waarbij gestratificeerd werd voor ziektestatus (primaire diagnose versus recidief ziekte) en tumorlokalisatie (intrahepatisch cholangiocarcinoom versus extrahepatisch cholangiocarcinoom versus galblaascarcinoom).

Behandeling bestond uit 8 3-wekelijkse cycli met durvalumab 1500 mg of placebo op dag 1, gecombineerd met gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> en cisplatine 25 mg/m<sup>2</sup> op dag 1 en dag 8. Alle middelen werden intraveneus toegediend. Na 8 cycli werd durvalumab (1500 mg) of placebo monotherapie elke 4 weken gecontinueerd tot aan ziekteprogressie, onacceptabele bijwerkingen of op verzoek van patiënt. Radiologische beeldvorming voor responsevaluatie werd elke 6 weken verricht gedurende de eerste 24 weken en elke 8 weken daarna. Indien progressieve ziekte werd vastgesteld, moest een 2<sup>e</sup> scan 4-8 weken na deze progressie gemaakt worden ter bevestiging. Na het bereiken van ziekteprogressie werden patiënten elke 2 maanden benaderd voor het verzamelen van gegevens omtrent overleving. De PD-L1-expressie werd bepaald met de VENTANA PD-L1 (SP263)-assay door middel van de TAP-score (*tumor area positivity*). De TAP-score is gedefinieerd als het percentage van het tumorgebied met kankercellen en tumorgeassocieerde immuuncellen met PD-L1-membraanaankleuring, waarbij een percentage van 1 en hoger als hoge PD-L1-expressie werd gedefinieerd. Het primaire eindpunt van de studie was overleving (OS, gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en overlijden). Secundaire eindpunten waren progressievrije overleving (PFS, gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en progressie van ziekte vastgesteld volgens *RECIST 1.1* of overlijden), het percentage objectieve respons (ORR), duur van de respons, het percentage ziektecontrole, effectiviteit op basis van PD-L1-expressie en veiligheid. Volgens het ontwerp van de studie waren 672 patiënten en 496 events nodig om met 90 procent power en een tweezijdige alfa van 0,042 een *hazard ratio* (HR) van 0,745 voor het primaire eindpunt OS vast te kunnen stellen middels een gestratificeerde logranktest. Bij een eerste interim-analyse werd alleen naar ORR gekeken. Als criterium werd gehanteerd dat de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval voor ORR van de durvalumab-groep hoger moest zijn dan de ORR-puntschatting van de placebogroep en hoger dan een historische puntschatting van 26 procent. De tweede interim-analyse was gepland bij 397 van de verwachte 496 events (80 procent van de benodigde informatie) om met 75 procent power een verschil in OS vast te stellen met een tweezijdige alfa van 0,0238. Omdat het werkelijk aantal events ten

<b>Palliatief (overleving controlegroep ≤ 12 maanden), effectiviteit</b> • primair eindpunt • mediane follow-upduur • winst OS (> 12 weken en HR < 0,7)	overall survival 16 maanden 12,8 vs 11,5 maanden (HR:0,80 [95%-BI: 0,66-0,97])		-
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>			4
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>durvalumabgroep</i> 0,6% 62,7% 8,9%	<i>placebogroep</i> 0,3% 64,9% 11,4%	+ +
<b>Kwaliteit van leven</b> • kwaliteit-van-levenanalyse	data nog niet beschikbaar		?
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast			+/-
<b>Bewijskracht</b>	1 fase III-studie		
<b>Medicijnkosten</b> • kosten per cyclus • totale behandelkosten	€ 7612,50 (durvalumab) € 76.125,-		

Resultaten van de TOPAZ-1-studie afgezet tegen de PASKWIL2023 criteria voor palliatieve behandeling bij mediane overleving in de controlegroep ≤ 12 maanden.

tijde van deze interim-analyse 424 bedroeg, is de benodigde alfa 0,03. Bij een statistisch significant resultaat van OS zou ook het verschil in PFS als secundair eindpunt formeel worden getoetst. Alle andere eindpunten zijn niet gecorrigeerd voor meervoudig testen en kunnen daardoor niet getoetst worden. Nadat de studie bij de interim-analyse statistisch significant bleek te zijn werd de sponsor gedeblindeerd en de in het artikel gepresenteerde gegevens betreffende OS kunnen als finaal resultaat worden beschouwd.

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

Tussen april 2019 en december 2020 werden 685 patiënten geïncludeerd door 105 centra in 17 landen; 341 patiënten in de durvalumabgroep en 344 patiënten in de placebogroep. De uitgangskarakteristieken in beide behandelgroepen waren vergelijkbaar: de mediane leeftijd was 64 jaar, 55 procent was van Aziatische afkomst, 55 procent had een intrahepatisch cholangiocarcinoom, 80 procent had initieel irresectabele ziekte, 86 procent had gemetastaseerde ziekte, 59 procent had een PD-L1-TAP-score van 1 procent of hoger.

De mediane follow-upduur bedroeg 16,8 maanden in de durvalu-

mabgroep en 15,9 maanden in de placebogroep. Behandeling werd gestart bij 338 patiënten in de durvalumabgroep en bij 342 patiënten in de placebogroep. In de durvalumabgroep kregen 145 patiënten (42,5 procent) 1 of meer vervolgbehandelingen; in de placebogroep waren dit 170 patiënten (49,4 procent), waarvan 16 patiënten (9 procent) niet nader gespecificeerde immunotherapie kregen.

OS was statistisch significant langer in de durvalumabgroep dan in de placebogroep (HR: 0,80 [95%-BI: 0,66-0,97];  $p = 0,021$ ). De mediane OS was 12,8 maanden (95%-BI: 11,1-14,0) in de durvalumabgroep en 11,5 maanden (95%-BI: 10,1-12,5) in de placebogroep. De geschatte OS in de durvalumabgroep en in de placebogroep waren respectievelijk 54,1 procent (95%-BI: 48,4-59,4) en 48 procent (95%-BI: 42,4-53,4) na 1 jaar, en 24,9 procent (95%-BI: 17,9-32,5) en 10,4 procent (95%-BI: 4,7-18,8) na 2 jaar. De Kaplan-Meier-curve voor OS kruiste op 6 maanden, waarna de curves verder uiteenliepen. De HR voor OS was 0,91 (95%-BI: 0,66-1,26) tot aan 6 maanden, en 0,74 (95%-BI: 0,58-0,94) na 6 maanden. Een aanvullende *kernel smoothed*-analyse bevestigde dat de hazard ratio's in de OS-curve niet proportioneel waren. OS was niet verschillend in de groepen patiënten →

met een PD-L1-score van 1 procent of hoger versus lager dan 1 procent. De mediane PFS was 7,2 maanden (95%-BI: 6,7-7,4) in de durvalumagroep en 5,7 maanden (95%-BI: 5,6-6,7) in de placebogroep (HR: 0,75 [95%-BI: 0,63-0,97],  $p = 0,001$ ).

De mediane behandelduur was 7,3 maanden (range 0,1-24,5) in de durvalumagroep en 5,8 maanden (range 0,2-21,5) in de placebogroep, met een mediaan aantal cycli van respectievelijk 10 en 8. Het mediaan aantal cycli gemcitabine en cisplatine was in beide groepen 8 (range 0-8). In de durvalumagroep stopten 30 patiënten (8,9 procent) met de behandeling ten gevolge van behandelingsgerelateerde bijwerkingen, in de placebogroep stopten 39 patiënten (11,4 procent).

Graad 3 en hoger behandelingsgerelateerde bijwerkingen werden gerapporteerd bij 212 patiënten (62,7 procent) in de durvalumagroep en bij 222 patiënten (64,9 procent) in de placebogroep. Het staken van therapie vanwege behandelingsgerelateerde bijwerkingen gebeurde bij 30 patiënten (8,9 procent) in de durvalumagroep en bij 39 patiënten (11,4 procent) in de placebogroep. Twee patiënten (0,6 procent) in de durvalumagroep (iCVA en leverfalen) en 1 patiënt (0,3 procent) in de placebogroep (polymyositis) overleden ten gevolge van bijwerkingen. Meest voorkomende behandelingsgerelateerde bijwerkingen van graad 3 of hoger waren anemie (18,9 versus 18,7 procent) en neutropenie (19,2 versus 20,2 procent). Immuungemedieerde bijwerkingen traden op bij 12,7 procent van de patiënten in de durvalumagroep, waarbij er sprake was van een graad 3 of 4 bij 2,4 procent van de patiënten, in vergelijking tot respectievelijk 4,7 procent en 1,5 procent van de patiënten in de placebogroep. In de TOPAZ-1-studie werd een kwaliteit-van-levenanalyse verricht, maar die is nog niet gerapporteerd.

Op het ESMO-congres in 2022 werd een update van de OS-data gepresenteerd.<sup>4</sup> Na een mediane follow-upduur van 23,4 maanden in de durvalumagroep en 22,4 maanden in de placebogroep was de mediane OS 12,9 (95%-BI: 11,6-14,1) respectievelijk 11,3 (95%-BI: 10,1-12,5) maanden (HR: 0,76, 95%-BI: 0,64-0,91).

## Discussie

De TOPAZ-1-studie toont een langere OS in de durvalumagroep vergeleken met de placebogroep (HR: 0,80 [95%-BI: 0,66-0,97];  $p = 0,021$ ) bij patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd galwegcarcinoom. De mediane OS was 12,8 maanden (95%-BI: 11,1-14,0) in de durvalumagroep en 11,5 maanden (95%-BI: 10,1-12,5) in de placebogroep. De op ESMO 2022 gepresenteerde data zijn vergelijkbaar. De resultaten van dit eindpunt voldoen niet aan de PASKWIL2023-criteria voor een positief advies voor palliatieve behandeling bij studies waar de mediane overleving in de placebogroep 12 maanden of korter is.

De behandeling met gemcitabine en cisplatine in de TOPAZ-1-studie komt overeen met de huidige richtlijn en praktijk in Nederland. In de studie werd een relatief hoog aantal patiënten van Aziatische afkomst geïnccludeerd (54,6 procent), wat niet overeenkomt met de samenstelling van de Nederlandse populatie. De effectiviteit van durvalumab was vrij consistent over de vooraf gedefinieerde subgroepen. Bijwerkingen in de durvalumagroep waren niet duidelijk verschillend van de placebogroep, behoudens immuungerelateerde bijwerkingen waarvan 12,7 procent een graad 3 of hoger betrof.

## Kosten

De behandeling met durvalumab per cyclus kost 7.612,53 euro. De kosten van de behandeling met cisplatine en gemcitabine zijn verwaarloosbaar (circa 45,- euro en 165,- euro, respectievelijk) (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 31 augustus 2023). Bij mediaan 10 cycli behandeling in de durvalumagroep komt de prijs per behandeling uit op 76.125,30 euro. Hierbij komen de kosten van cisplatine en gemcitabine 8 cycli (circa 360,- euro en 1320,- euro respectievelijk).

## Conclusie

Bij patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd galwegcarcinoom leidt toevoeging van durvalumab aan gemcitabine en cisplatine tot een verbetering van de OS van 11,5 naar 12,8 maanden (HR:0,80, 95%-BI: 0,66-0,97;  $p = 0,021$ ). Dit resultaat voldoet niet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij studies waar de mediane overleving in de placebogroep korter van 12 maanden is. ←

## Referenties

- 1 Nederlandse Kankerregistratie ([www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)).
- 2 Cisplatin en gemcitabine bij het irresectabel of gemetastaseerd galwegcarcinoom. NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Cisplatin en gemcitabine bij het irresectabel of gemetastaseerd galwegcarcinoom. *Med Oncol* 2010;13(5):33-5.
- 3 Do-Youn Oh, Aiwu Ruth He, Shukui Qin, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid* 2022;1(8):1-11.
- 4 D. Oh, A.R. He, S. Qin, et al. 56P - Updated overall survival (OS) from the phase III TOPAZ-1 study of durvalumab (D) or placebo (PBO) plus gemcitabine and cisplatin (+ GC) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC). *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl\_7): S19-S26. 10.1016/annonc/annonc1036.