

Nivolumab als tweedelijnsbehandeling bij het plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus

Inleiding

De incidentie van het oesofaguscarcinoom is in Nederland de laatste jaren fors toegenomen: van 684 diagnoses in 1989 naar ruim 2.500 in 2019. Deze stijging betreft vooral adenocarcinomen van de oesofagus. Het aantal plaveiselcelcarcinomen bleef stabiel en betreft thans minder dan 30 procent van het totaal aantal oesofaguscarcinomen. Wereldwijd is ongeveer 90 procent van het totaal aantal oesofaguscarcinomen een plaveiselcelcarcinoom.

Bijna de helft van de patiënten met een oesofaguscarcinoom heeft reeds metastasen op afstand bij het stellen van de diagnose. De Nederlandse richtlijn *Oesofaguscarcinoom* (www.richtlijndatabase.nl) stelt dat chemotherapie kan worden overwogen bij patiënten met een goede performance-status en beperkte metastasering. Combinatiebehandeling met een fluoropyrimidine en een platinumderivaat wordt gezien als een acceptabele eerstelijns behandeloptie. In Nederland wordt meestal een combinatiebehandeling met oxaliplatine en capecitabine of 5-FU gegeven. Goede gerandomiseerde studies die een effect van chemotherapie bij het gemetastaseerd oesofaguscarcinoom zouden moeten aantonen ontbreken echter. Ook zijn er geen gegevens over verschillen in effectiviteit tussen de diverse chemotherapieregimes en chemotherapiegevoeligheid tussen adeno- en plaveiselcelcarcinomen. Volgens de ESMO-richtlijn zijn de resultaten van palliatieve systeemtherapie bij plaveiselcelcarcinoom inferieur aan die bij adenocarcinoom.¹

Nivolumab, een volledig humaan immunoglobuline G4 (IgG4) monokonaal antilichaam gericht tegen de *T-cell suppression immune-checkpoint programmed death-1*-receptor (PD-1-receptor), heeft aangetoond antitumoreffect in diverse tumortypes. Het medicament is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van melanoom, klassiek Hodgkin-lymfoom, longcarcinoom, niercelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied.

Recent werden de resultaten gepubliceerd van de ATTRACTION-3-studie waarin bij patiënten met een gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus, progressief of refractair op combinatiebehandeling met een fluoropyrimidine en een platinumderivaat, behandeling met nivolumab werd vergeleken met paclitaxel of docetaxel naar keuze van de onderzoeker.² De EMA heeft nivolumab geregistreerd voor deze indicatie.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Nivolumab werd in deze studie onderzocht bij patiënten met een niet-resectabel lokaal uitgebreid, gerecidiveerd of gemetastaseerd plaveiselcel- of adenosquameus carcinoom van de oesofagus na eerdere combinatie behandeling met een fluoropyrimidine- en een platinumderivaat.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Er zijn geen gerandomiseerde fase III-studies die de effectiviteit van palliatieve chemotherapie specifiek bij het gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus hebben onderzocht. Een combinatiebehandeling met een fluoropyrimidine- en een platinumderivaat wordt gezien als een acceptabele eerstelijns behandeloptie; meestal wordt gekozen voor de combinatie capecitabine (of 5-FU bij passageklachten) en oxaliplatine. Bij ziekteprogressie of intolerantie voor de behandeling wordt overgegaan op palliatief ondersteunend beleid of behandeling in studieverband.

3. Methode en kwaliteit van de studie

ATTRACTION-3 is een gerandomiseerde fase III-studie (open label) voor volwassen patiënten (20 jaar of ouder) met een niet-resectabel of gemetastaseerd plaveiselcel- of adenosquameus carcinoom van de oesofagus en refractair of intolerant voor op fluoropyrimidine- en platinumgebaseerde chemotherapie. Refractair werd gedefinieerd als ziekteprogressie of recidief ziekte tijdens de voorgaande chemo- (radio)therapie, binnen 8 weken na de laatste dosis chemotherapie, binnen 24 weken na de laatste dosis chemotherapie, óf binnen 24 weken na de laatste dosis chemotherapie in geval van (neo)adjuvante behandeling gecombineerd met een radicale resectie.

Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten een geschatte levensverwachting te hebben van ten minste 3 maanden, een ECOG-performancestatus van 0 of 1, en meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1*. Van elke te includeren patiënt moest tumormateriaal beschikbaar zijn voor *programmed death ligand 1*-bepaling (PD-L1-bepaling). Patiënten met substantiële ondervoeding, een T4-tumor, interstitiële longziekte, longfibrose, een auto-immuunziekte, symptomatische hersen- of meningeale metastasen of →

met perifere neuropathie van graad 2 konden niet aan de studie deelnemen. Ook patiënten refractair voor behandeling met een taxaan, behandeld met corticosteroiden of immunosuppressiva, of eerder behandeld met nivolumab, een ander therapeutisch antilichaam of met een behandeling gericht op T-celregulatie werden geëxcludeerd. Patiënten mochten in de 28 dagen voor randomisatie niet zijn behandeld met systeemtherapie of met radiotherapie.

Geïnccludeerde patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen nivolumab (240 mg i.v. elke 2 weken) en chemotherapie naar keus van de onderzoeker (paclitaxel 100 mg/m² i.v. elke week gedurende 6 weken in een cyclus van 7 weken of docetaxel 75 mg/m² i.v. elke 3 weken). De randomisatie werd gestratificeerd naar geografische regio (Japan versus de rest van de wereld), aantal organen met metastasen (≤ 1 versus ≥ 2) en PD-L1-expressie (< 1 versus ≥ 1 procent). De behandeling werd gegeven tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Bij beide behandelgroepen was het toegestaan deze bij ziekteprogressie te continueren.

Het primaire eindpunt van de studie was overleving (OS). Secundaire eindpunten waren responskans, beste respons, kans op ziektecontrole (complete respons, partiële respons of stabiele ziekte), responsduur en progressievrije overleving (PFS). Kwaliteit van leven was een vooraf gedefinieerd exploratief eindpunt.

Responsevaluatie vond plaats middels CT of MRI volgens *RECIST 1.1*, voor start van de behandeling, elke 6 weken in het eerste jaar, en elke 12 weken daarna, tot aan progressieve ziekte, recidief ziekte tijdens de follow-up of de start van een volgende lijn systeemtherapie.

Een partiële of complete respons werd bevestigd met 2 of meer scans na een interval van ten minste 4 weken. Follow-up voor overleving werd gecontinueerd met een interval van 12 weken. PD-L1-expressie van de tumor werd centraal beoordeeld, op ten minste 100 tumorcellen, met de assay *IHC28-8 pharmDx* (Dako, Agilent Technologies). Bijwerkingen werden geëvalueerd volgens *CTC-AE 4.0*, tijdens de behandeling en tot 100 dagen na staken van de behandeling. Kwaliteit van leven werd gemeten met de *EuroQol 5D-vragenlijst (EQ-5D-3L)*, met een visueel-analoge schaal (VAS) en een vragenlijst waaruit een gewogen gezondheidsindex (UI) kan worden afgeleid.

Er werd verwacht 390 patiënten te moeten randomiseren om

na 331 overlijdens (na een inclusieperiode van 16 maanden en een minimale follow-up van 18 maanden) met 90 procent power een risicoreductie van 30 procent voor overlijden in de nivolumab-groep ten opzichte van de chemotherapie-groep met een tweezijdige alfa van 0,05 aan te tonen.

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

Tussen januari 2016 en mei 2017 werden 419 patiënten geïnccludeerd vanuit 90 centra in 8 landen: 210 patiënten in de nivolumab-groep en 209 patiënten in de chemotherapie-groep. Alle patiënten werden geïnccludeerd in de *intention to treat*-analyse (ITT-analyse). In totaal 417 patiënten ontvingen ten minste één dosis van de toegewezen behandeling. De uitgangskarakteristieken van de behandelgroepen waren vergelijkbaar. De gemiddelde leeftijd was 65 jaar, ruim 85 procent was man, 96 procent van de geïnccludeerde patiënten kwam uit Azië en bijna de helft van de patiënten had een PD-L1-positieve tumor (> 1 procent).

De mediane follow-up (tijd van randomisatie tot laatste follow-up datum of overlijden) voor OS ten tijde van de *data-cutoff* (12 november 2018) was 10,5 maanden in de nivolumab-groep en 8,0 maanden in de chemotherapie-groep. De minimale follow-up ten tijde van de *data-cutoff* (tijd van randomisatie van de laatste patiënt in de studie tot *data-cutoff*) was 17,6 maanden. De mediane behandelduur was 2,6 maanden in de nivolumab-groep en 2,6 maanden in de chemotherapie-groep.

Het primaire eindpunt OS was significant beter in de nivolumab-groep dan in de chemotherapie-groep (HR: 0,77 [95%-BI: 0,62-0,96]; $P = 0,019$). De mediane OS bedroeg 10,9 maanden (95%-BI: 9,2-13,3) in de nivolumab-groep en 8,4 maanden (95%-BI: 7,2-9,9) in de chemotherapie-groep. De 1-jaarsoverleving bedroeg 47 procent in de nivolumab-groep en 34 procent in de chemotherapie-groep. Het verschil in OS tussen nivolumab en chemotherapie was in grote lijnen gelijk in alle vooraf gespecificeerde subgroepen. Een interactie tussen PD-L1-expressie en therapie-effect werd niet aangetoond.

De objectieve responskans (ORR) was 19 procent (95%-BI: 14-26) in de nivolumab-groep en 22 procent (95%-BI: 15-29) in de chemotherapie-groep. De mediane responsduur was 6,9 maanden (95%-BI: 5,4-11,1) in de nivolumab-groep en 3,9 maanden (95%-BI: 2,8-4,2) in de chemotherapie-groep.

Palliatief, effectiviteit • primair eindpunt • winst overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	overleving (OS) mediaan 10,9 versus 8,4 maanden HR: 0,77 (95%-BI: 0,62-0,96); P = 0,019 mediaan 1,7 versus 3,4 maanden HR: 1,08 (95%-BI: 0,87-1,34)		- - - -
ESMO-MCBS-gradering			4
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>Nivolumab</i> 2 (1%) 18,2% 9%	<i>Chemotherapie</i> 3 (1%) 63,9% 9%	+ - ? +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	betere kwaliteit van leven en langere tijd tot verslechtering met nivolumab		+
Impact van behandeling • behandellast			
Level of evidence	1 fase III-studie		
Medicijnkosten • totale behandelkosten (mediane behandelduur 2,6 maanden in beide groepen)	€ 15.894	€ 2.499 - € 4.106	

Resultaten ATTRACTION-3-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

Ten tijde van de *data-cutoff* hadden 7 patiënten in de nivolumab-groep en 2 patiënten in de chemotherapie-groep een nog aanhoudende respons.

De mediane PFS bedroeg 1,7 maanden (95%-BI: 1,5-2,7) in de nivolumab-groep en 3,4 maanden (95%-BI: 3,0-4,2) in de chemotherapie-groep. De 1-jaars ziektevrije overleving bedroeg 12 procent in de nivolumab-groep en 7 procent in de chemotherapie-groep. De lijnen in de Kaplan-Meier-curve voor PFS kruisen elkaar (HR: 1,08 [95%-BI: 0,87-1,34]). Behandelgerelateerde bijwerkingen traden op bij 65,5 procent (18 procent graad 3 of hoger) van de patiënten in de

nivolumab-groep en 94,0 procent (64 procent graad 3 of hoger) van de patiënten in de chemotherapie-groep. Vanwege bijwerkingen zijn 18 patiënten (9 procent) in de nivolumab-groep en 19 patiënten (9 procent) in de chemotherapie-groep voortijdig met de behandeling gestopt. Er zijn 2 patiënten in de nivolumab-groep en 3 patiënten in de chemotherapie-groep overleden ten gevolge van de behandeling. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen (graad 3-5) in de nivolumab-groep waren anemie (2 procent), verminderde eetlust (1 procent) en diarree (1 procent). Patiënten in de nivolumab-groep hadden in vergelijking →

met patiënten in de chemotherapie-groep een significante verbetering van kwaliteit van leven tijdens de behandeling ($P = 0,00069$ voor VAS / $P = 0,023$ voor UI) en een significant later optreden van achteruitgang van kwaliteit van leven ($P = 0,0030$; 4,3 versus 2,7 maanden voor VAS / $P = 0,032$; 4,2 versus 2,9 maanden voor UI).

Discussie

Van geen van de huidige behandelingen – eerstelijns noch laterelijns – bij patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd plaveiselcel- of adenosquameus carcinoom van de oesofagus is de effectiviteit onderzocht in een fase III-studie. De hier besproken ATTRACTION-3-studie is een fase III-studie naar de effectiviteit van nivolumab in vergelijking met paclitaxel of docetaxel bij patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd plaveiselcel- of adenosquameus carcinoom van de oesofagus, refractair op of intolerant voor op fluoropyrimidine- en platinumgebaseerde chemotherapie. Nivolumab geeft in vergelijking met paclitaxel of docetaxel een significant betere OS (mediaan 10,9 versus 8,4 maanden; HR: 0,77 [95%-BI: 0,62-0,96]; $P = 0,019$). Dit resultaat (een verschil van 2,5 maanden) voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Hierbij moet opgemerkt worden dat 96 procent van de patiënten vanuit Azië werd geïncludeerd.

De ORR is vergelijkbaar in beide behandelgroepen (19 versus 22 procent), met wel een duidelijk langere responsduur in de nivolumab-groep dan in de chemotherapie-groep (mediaan 6,9 versus 3,9 maanden). De mediane PFS is kort in beide behandelgroepen, maar is korter in de nivolumab-groep dan in de chemotherapie-groep (1,7 versus 3,4 maanden). Na 1 jaar is de kans op een PFS juist hoger in de nivolumab-groep dan in de chemotherapie-groep (12 versus 7 procent). In de eerste maanden is de nivolumab-groep als geheel dus slechter af dan de chemotherapie-groep, maar patiënten die responderen op nivolumab kunnen hier langere tijd profijt van hebben. Er is behoefte aan een predictieve biomarker voor de respons op nivolumab. In de ATTRACTION-3-studie was PD-L1-expressie niet voorspellend voor respons op nivolumab.

Behandeling met nivolumab geeft minder ernstige toxiciteit (graad 3 of hoger) dan behandeling met chemotherapie (18,2 versus 63,9 procent) en leidde tot een hogere kwaliteit van leven.

5. Kosten

Behandeling met 240 mg nivolumab kost 2.649 euro per cyclus van 2 weken (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 8 november 2020). De mediane behandelduur in deze studie was 2,6 maanden. De totale kosten bij deze mediane behandelduur (6 toedieningen) bedragen daarmee 15.894 euro.

De prijs van nivolumab in Nederland is niet openbaar omdat er tussen het ministerie van VWS en de fabrikant een overeenkomst is over een vertrouwelijke kostenreductie.

Behandeling met paclitaxel 100 mg/m² elke week gedurende 6 weken in een cyclus van 7 weken kost (bij een oppervlak van 2,0 m²) 2.874 euro per cyclus. De mediane behandelduur in deze studie was 2,6 maanden. De totale kosten bij deze mediane behandelduur (10 toedieningen) bedragen daarmee 4.106 euro.

Behandeling met docetaxel 75 mg/m² elke 3 weken kost (bij een oppervlak van 2,0 m²) 833 euro per cyclus.

De mediane behandelduur in deze studie was 2,6 maanden. De totale kosten bij deze mediane behandelduur (3 toedieningen) bedragen daarmee 2.499 euro.

Conclusie

In de hier besproken ATTRACTION-3-studie wordt bij patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd plaveiselcel-carcinoom van de oesofagus, progressief of refractair op combinatiebehandeling met een fluoropyrimidine- en een platinumderivaat, een statistisch significant betere OS gezien na behandeling met nivolumab dan na docetaxel of paclitaxel (mediaan OS: 10,9 versus 8,4 maanden; HR 0,77 [95%-BI: 0,62-0,96]; $P = 0,019$). Dit verschil voldoet niet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. Nivolumab geeft minder toxiciteit en een hogere kwaliteit van leven. ←

Referenties

- 1 Lordick F, Mariette C, Haustermans K, et al; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v50-v57.
- 2 Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1506-17.