

Nivolumab als monotherapie bij niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom

Introductie

Tot 5 jaar geleden waren er nauwelijks systemische behandelopties voor gevorderd (niet-resectabel of gemetastaseerd) melanoom. Behandeling met hoge dosis interleukine (bij geselecteerde patiënten) of dacarbazine gaven responspercentages van 10 tot 15 procent, met in zeldzame gevallen een langdurige remissie.

In 2011 werd ipilimumab positief beoordeeld door de commissie BOM. Tweedelijns behandeling met ipilimumab-monotherapie geeft ten opzichte van vaccinatie een mediane overlevingswinst van 3,6 maanden en een langetermijnoverleving van ongeveer 20 procent. In 2014 werd ipilimumab voor de eerste lijn geregistreerd en hebben de 14 melanoomcentra gezamenlijk een richtlijn geformuleerd. Vemurafenib (beoordeeld in 2012) en dabrafenib (beoordeeld in 2014) geven bij patiënten met gevorderd melanoom met een aangetoonde BRAF V600-mutatie in vergelijking met dacarbazine een significante verbetering van totale overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS).

Nivolumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam dat bindt aan de PD-1-receptor (*programmed death 1*). Nivolumab blokkeert de binding van de PD-1-receptor met PD-L1 en PD-L2 (*programmed death ligand 1 en 2*) en onderbreekt hiermee een negatief regulerend signaal voor T-celactivatie en -proliferatie. Een fase I-studie met nivolumab toonde een acceptabele toxiciteit en voor patiënten met melanoom een responskans van 31 procent, met een mediane responsduur van 2 jaar.¹

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Nivolumab is in Europa geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van gevorderd melanoom.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Medicamenteuze behandelopties van gevorderd melanoom zijn ipilimumab, dacarbazine en – indien er sprake is van een BRAF V600-mutatie – vemurafenib of dabrafenib.

3. Methode en kwaliteit van de studie en effectiviteit van de behandeling

In drie gepubliceerde fase III-studies is gekeken naar de waarde van nivolumab bij de behandeling van gevorderd

melanoom. In de CheckMate 037-studie is nivolumab vergeleken met chemotherapie bij patiënten met progressie van ziekte na behandeling met ipilimumab.² In de CheckMate 066-studie is nivolumab vergeleken met dacarbazine in de eerstelijns behandeling van patiënten met een gevorderd melanoom zonder BRAF-mutatie.³ In de CheckMate 067-studie is nivolumab vergeleken met ipilimumab en combinatiebehandeling met nivolumab en ipilimumab in de eerstelijns behandeling van gevorderd melanoom.⁴ Nivolumab werd in deze studies gegeven in een dosis van 3 mg/kg elke 2 weken. Vereiste voor deelname aan de studies was een goede performance (ECOG 0-1). Patiënten met actieve hersenmetastasen, een primair uveamelanoom of een actieve auto-immuunziekte werden geëxcludeerd. De behandeling werd in de drie studies gecontinueerd tot aan het optreden van ziekteprogressie volgens RECIST (versie 1.1) of onacceptabele toxiciteit. Het was toegestaan om patiënten met klinisch voordeel en acceptabele bijwerkingen na vastgestelde progressie door te behandelen met nivolumab. Responsevaluatie werd gepland na 9 weken (12 weken in de CheckMate 067-studie), vervolgens elke 6 weken in het eerste jaar en daarna elke 12 weken tot aan ziekteprogressie, overlijden of terugtrekken uit de studie.

Nivolumab versus chemotherapie na ipilimumab

CheckMate 037 is een fase III-studie (open-label en multicenter) waarin werd gerandomiseerd (2:1) tussen nivolumab en chemotherapie elke 3 weken (dacarbazine 1.000 mg/m² of carboplatine AUC6 plus paclitaxel 175 mg/m² naar keus van de lokale onderzoeker). Randomisatie werd gestratificeerd naar PD-L1-status, BRAF-mutatiestatus en klinisch effect van de eerdere behandeling met ipilimumab. Geïnccludeerd werden patiënten met progressie na eerdere behandeling met ipilimumab en (indien geïndiceerd) een BRAF-remmer.

Het in de publicatie gepresenteerde – ongebruikelijke – (co)primaire eindpunt van de studie was het aandeel patiënten met een objectieve respons (in de nivolumab-arm en in de chemotherapie-arm). Het tweede primaire eindpunt van de studie, OS, zal in een later stadium (na een langere follow-up) worden geëvalueerd. Secundaire eindpunten waren PFS en kwaliteit van leven en de predictieve waarde van PD-L1 voor respons en overleving. De analyse werd volgens protocol →

verricht nadat er van 120 patiënten in de nivolumab-arm een follow-up was van ten minste 24 weken.

Tussen december 2012 en januari 2014 werden 405 patiënten geïncludeerd. In totaal 31 van de 133 geïncludeerde en voor chemotherapie gerandomiseerde patiënten hebben geen studiemedicatie ontvangen. Bij 22 patiënten was dit omdat zij hun toestemming introkken. In totaal 4 van de 272 geïncludeerde en voor nivolumab gerandomiseerde patiënten hebben geen studiemedicatie ontvangen. De in de publicatie beschreven analyse omvatte 120 patiënten behandeld met nivolumab en 47 patiënten behandeld met chemotherapie. De uitgangskarakteristieken van de behandelgroepen waren grotendeels vergelijkbaar. Patiënten in de nivolumab-arm hadden vaker een verhoogd LDH (51 versus 35 procent) en vaker hersenmetastasen in de voorgeschiedenis (19 versus 14 procent). Patiënten in de chemotherapie-arm waren vaker ook voorbehandeld met immunotherapie anders dan ipilimumab (26 versus 14 procent).

Op moment van analyse bedroeg de mediane follow-up 8,4 maanden. Een objectieve respons werd vastgesteld bij 38 van de 120 patiënten (31,7 procent; 95% BI: 23,5-40,8) in de nivolumab-arm en bij 5 van de 47 patiënten (10,6 procent; 95% BI: 3,5-23,1) in de chemotherapie-arm. De mediane PFS was 4,7 maanden (95% BI: 2,3-6,5) in de nivolumab-arm en 4,2 maanden (95% BI: 2,1-6,3) in de chemotherapie-arm. De 6-maands PFS was respectievelijk 48 procent (95% BI: 38-56) en 34 procent (95% BI: 18-51).

Nivolumab versus dacarbazine in de eerste lijn

CheckMate 066 is een dubbelblinde fase III-studie (multi-center) waarin werd gerandomiseerd (1:1) tussen nivolumab (plus placebo elke 3 weken) en dacarbazine 1.000 mg/m² elke 3 weken (plus placebo elke 2 weken). Randomisatie werd gestratificeerd naar PD-L1-status en TNM-M-stadium. Geïncludeerd werden patiënten met een niet eerder palliatief systemisch behandeld gevorderd melanoom zonder BRAF-mutatie. Het primaire eindpunt van de studie was OS. Secundaire eindpunten waren PFS, objectieve responskans en de predictieve waarde van PD-L1 voor OS.

In juni 2014 werd de studie op last van de *data monitoring committee* voortijdig gedeblind. Patiënten in de dacarbazine-arm mochten worden overgezet op nivolumab. De studieresultaten van voor de deblindering zullen worden gerapporteerd. Omdat het een voorziene, maar niet-geplande interimanalyse betreft, wordt de grens voor statistische significantie vastgesteld met de *Lan-DeMets Alpha-Spending Function* met de *O'Brien-Fleming Approach*. Als gevolg moeten *log-rank* P-waarden voor het primaire eindpunt kleiner zijn dan 0,0021, wat correspondeert met een 99,79 procent betrouwbaarheidsinterval.⁵ Tussen januari 2013 en februari 2014 werden 418 patiënten

gerandomiseerd: 210 patiënten in de nivolumab-arm en 208 patiënten in de dacarbazine-arm. Op moment van analyse was er een follow-up van minimaal 5,2 maanden en maximaal 16,7 maanden. De OS was significant langer in de nivolumab-arm dan in de dacarbazine-arm (HR: 0,42; 99,79% BI: 0,25-0,73; P < 0,001). De mediane OS werd niet bereikt in de nivolumab-arm en was 10,8 maanden (95% BI: 9,3-12,1) in de dacarbazine-arm. De 1-jaarsoverleving was respectievelijk 72,9 procent (95% BI: 65,5-78,9) en 42,1 procent (95% BI: 33,0-50,9). Ook de PFS was significant langer in de nivolumab-arm dan in de dacarbazine-arm (HR: 0,43; 95% BI: 0,34-0,56; P < 0,001). De mediane PFS was 5,1 maanden (95% BI: 3,5-10,8) in de nivolumab-arm en 2,2 maanden (95% BI: 2,1-2,4) in de dacarbazine-arm. De objectieve responskans was 40,0 procent (95% BI: 33,3-47,0) in de nivolumab-arm tegen 13,9 procent (95% BI: 9,5-19,4) in de dacarbazine-arm (OR: 4,06; P < 0,001). De kans op respons in de nivolumab-arm was 52,7 procent (95% BI: 40,8-64,3) bij een positieve PD-L1-status en 33,1 procent (95% BI: 25,2-41,7) bij een negatieve of onbepaalde PD-L1-status.

Nivolumab versus ipilimumab in de eerste lijn

CheckMate 067 is een dubbelblinde fase III-studie (multi-center) waarin werd gerandomiseerd (1:1:1) tussen nivolumab (met placebo voor ipilimumab), 4 doses ipilimumab 3 mg/kg elke 3 weken (met placebo voor nivolumab) of de combinatie van beide middelen. De combinatie-arm zal hier niet worden besproken aangezien nivolumab (nog) niet is geregistreerd voor combinatiebehandeling. Randomisatie werd gestratificeerd naar PD-L1-status, BRAF-mutatiestatus en TNM-M-stadium. Geïncludeerd werden patiënten met een niet eerder palliatief systemisch behandeld gevorderd melanoom. De coprimaire eindpunten waren OS en PFS. Data met betrekking tot PFS zijn recentelijk gepubliceerd. Secundaire eindpunten waren objectieve responskans, veiligheid en de predictieve waarde van PD-L1 voor de uitkomstparameters.

Bij het ontwerp van de studie werd een inclusie van ongeveer 915 patiënten gepland. De verwachting was dat hiermee het aantal events na een follow-up van ten minste 9 maanden voldoende zou zijn om met 83 procent power en een twee-

Nivolumab bij niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom	
Zorginstituut Nederland	nog geen beoordeling
Add-on	beschikbaar
Totale behandelkosten	niet bekend

Palliatief, effectiviteit <i>vs chemotherapie, na ipilimumab</i> • winst progressievrije overleving (> 2 maanden; HR < 0,7)	geen gegevens	?
<i>vs dacarbazine, eerste lijn</i> • winst totale overleving (> 2 maanden; HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 2 maanden; HR < 0,7)	niet bereikt vs 10,8 maanden HR: 0,42; 99,79% BI: 0,25-0,73; P < 0,001 5,1 vs 2,2 maanden HR: 0,43; 95% BI: 0,34-0,56; P < 0,001	+ + +
<i>vs ipilimumab, eerste lijn</i> • winst progressievrije overleving (> 2 maanden; HR < 0,7)	6,9 vs 2,9 maanden HR: 0,57; 99,5% BI: 0,43-0,76; P < 0,001	+ +
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch < 10%	1 patiënt overleden in 3 studies 9% - 16,3%	+ + ?
Kwaliteit van leven • geen ernstige deterioratie	geen formele analyse verricht	?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast	+	+
Level of evidence	2 fase III-studies	+
Kosten	€ 7.534,18 per 4 weken	

Tabel 1. Resultaten CheckMate 037, CheckMate 066 en CheckMate 067 afgezet tegen PASKWIL-criteria

zijde alfa van 0,005 een *hazard ratio* van 0,71 voor afname van recidiefziekte of overlijden te kunnen vaststellen.

Tussen juli 2013 en maart 2014 werden 945 patiënten gerandomiseerd, waarvan 316 patiënten in de nivolumab-arm en 315 patiënten in de ipilimumab-arm. De uitgangskarakteristieken van de behandelgroepen waren vergelijkbaar. Van de geïncludeerde patiënten had 58,0 procent stadium M1c, 36,1 procent een verhoogd LDH, 31,5 procent een BRAF-mutatie en 23,6 procent een positieve PD-L1-status. Op moment van analyse varieerde de mediane follow-up in de drie onderzoeksgroepen van 12,2 tot 12,5 maanden.

De gegevens over de OS zijn momenteel nog niet bekend.

De PFS was significant langer in de nivolumab-arm dan in de ipilimumab-arm (HR: 0,57; 99,5% BI: 0,43-0,76; P < 0,001). De mediane PFS was 6,9 maanden (95% BI: 4,3-9,5) in de nivolumab-arm en 2,9 maanden (95% BI: 2,8-3,4)

in de ipilimumab-arm. De objectieve responskans was 43,7 procent (95% BI: 38,1-49,3) in de nivolumab-arm en 19,0 procent (95% BI: 14,9-23,8) in de ipilimumab-arm (OR: 3,40; P < 0,001). Een langere PFS met nivolumab in vergelijking met ipilimumab werd gezien in alle vooraf gedefinieerde subgroepen. In de nivolumab-arm was de mediane PFS 14,0 maanden (95% BI: 9,1-niet bereikt) en de responskans 57,5 procent (95% BI: 45,9-68,5) bij een positieve PD-L1-status. Bij een negatieve PD-L1-status was dit respectievelijk 5,3 maanden (95% BI: 2,8-7,1) en 41,3 procent (95% BI: 34,6-48,8).

4. Bijwerkingen en impact van de behandeling

In de drie beschreven studies werden bijwerkingen gescoord volgens de NCI-CTC-criteria (versie 4.0). Gegevens met betrekking tot kwaliteit van leven zijn niet beschikbaar. →

In alle drie de studies is het totaal aantal gerapporteerde bijwerkingen in de nivolumab-arm vergelijkbaar met dat van de controlegroepen. De incidentie van graad 3-4 bijwerkingen is steeds lager in de nivolumab-arm (9-16,3 procent) dan in de controlegroepen. De meest voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan nivolumab zijn vermoeidheid (19,9-34,2 procent), jeuk (17,0-18,8 procent), diarree (16,0-19,2 procent), huiduitslag (15,0-25,9 procent) en misselijkheid (13,1-16,5 procent). Het percentage patiënten dat de behandeling met nivolumab staakte vanwege bijwerkingen was 3 tot 7,7 procent. De incidentie van graad 3-4 immuunsysteemactiveringsgerelateerde bijwerkingen was laag en deze bijwerkingen konden in de meeste gevallen snel worden verholpen door uitstel van behandeling met nivolumab en/of de toediening van glucocorticoïden. In de beschreven studies is 1 patiënt overleden aan de gevolgen van een nivolumab-gerelateerde bijwerking (neutropenie).

Discussie

Bij patiënten met een niet eerder palliatief systemisch behandeld gevorderd melanoom geeft nivolumab in vergelijking met dacarbazine een langere mediane OS (niet bereikt versus 10,8 maanden; HR: 0,42; 99,79% BI: 0,25-0,73; $P < 0,001$), hogere responskans (40,0 versus 13,9 procent; OR: 4,06; $P < 0,001$) en langere mediane PFS (5,1 versus 2,2 maanden; HR: 0,43; 95% BI: 0,34-0,56; $P < 0,001$). In vergelijking met ipilimumab geeft nivolumab een langere mediane PFS (6,9 versus 2,9 maanden; HR: 0,57; 99,5% BI: 0,43-0,76; $P < 0,001$) en hogere responskans (43,7 versus 19,0 procent; OR: 3,40; $P < 0,001$). De gegevens over het coprimaire eindpunt OS van deze studie zijn momenteel nog niet bekend. Nivolumab geeft minder (ernstige) toxiciteit dan dacarbazine of ipilimumab. Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Bij patiënten met een reeds met ipilimumab behandeld gevorderd melanoom geeft nivolumab een kans op respons van 31,7 procent (95% BI: 23,5-40,8) en een mediane PFS van 4,7 maanden (95% BI: 2,3-6,5). Chemotherapie geeft een kans op respons van 10,6 procent (95% BI: 3,5-23,1) en een mediane progressievrije overleving van 4,2 maanden (95% BI: 2,1-6,3). De beide studie-armen van deze specifieke studie worden descriptief en niet statistisch met elkaar vergeleken. De thans beschikbare resultaten van de CheckMate 037-studie kunnen daarom niet worden beoordeeld volgens de PASKWIL-criteria.

Subgroepanalyses tonen geen predictieve waarde aan voor de effectiviteit van nivolumab voor BRAF-mutatiestatus, LDH-waarde of TNM-M-stadium. PD-L1-positieve tumoren

behandeld met nivolumab hebben in alle drie de studies een hogere kans op respons en een langere PFS dan PD-L1-negatieve tumoren. Voor de klinische praktijk heeft dit voortsnog geen consequenties.

De (optimale) duur van behandeling met nivolumab is onduidelijk. In de drie studies werd nivolumab gecontinueerd tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. De follow-upduur in de gepubliceerde analyses is kort. Ten tijde van analyses werd een aanzienlijk deel van de patiënten (37-47 procent) nog behandeld met nivolumab.

De eventuele meerwaarde van combinatiebehandeling met nivolumab en ipilimumab is hier niet besproken. Nivolumab is niet geregistreerd voor combinatiebehandeling.

5. Kosten

De kosten van nivolumab bedragen bij het in deze studies gebruikte toedieningsschema voor een patiënt van 80 kg 7.534,18 euro per 4 weken (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 14 september 2015). De gemiddelde of mediane behandelduur is niet duidelijk.

Conclusie

Nivolumab als monotherapie bij niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom resulteert in de eerste lijn in vergelijking met dacarbazine in een toegenomen PFS (HR: 0,42; 99,79% BI: 0,25-0,73) en OS (mediaan 2,9 maanden; HR: 0,43; 95% BI: 0,34-0,56), en in vergelijking met ipilimumab in een toegenomen PFS (mediaan 4,0 maanden; HR: 0,57; 99,5% BI: 0,43-0,76). Van de vergelijkende studie tussen nivolumab en ipilimumab zijn de gegevens van de OS nog niet beschikbaar. Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. ←

Referenties

- 1 Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014;32(10):1020-30.
- 2 Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):375-84.
- 3 Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30.
- 4 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34.
- 5 Van der Tweel I, Roes KCB. Wanneer is er genoeg bewijs? Tussentijdse analyse van klinisch onderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A5660.