

Nivolumab gecombineerd met ipilimumab bij niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom

Inleiding

De behandeling van niet-resectabel of gemetastaseerd (gevorderd) melanoom is in de laatste 5 jaar sterk verbeterd door het beschikbaar komen van middelen gericht op het MAPK-signalpad en immunotherapie gericht op de T-cel: de zogenaamde checkpointremmers.

Ipilimumab, nivolumab en pembrolizumab zijn checkpointremmers. Het zijn monoklonale antilichamen. Nivolumab en pembrolizumab binden aan de PD-1-receptor (*programmed death-1*) en ipilimumab aan de CTLA-4-receptor (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*). Door de binding kan de PD-1-receptor dan wel CTLA-4-receptor zijn functie niet uitvoeren en wordt de T-cel-gemedieerde immuunrespons, waaronder de antitumorrespons, niet geremd.

Ipilimumab werd in 2011 positief beoordeeld door de commissie BOM. Tweedelijns behandeling met ipilimumab-monotherapie toonde ten opzichte van placebo een mediane overlevingswinst van 3,6 maanden en een langetermijn-overleving van ongeveer 20 procent.¹

Nivolumab (als monotherapie) werd in oktober 2015 positief beoordeeld door de commissie BOM. In vergelijking met ipilimumab resulteerde nivolumab-monotherapie in een toegenomen progressievrije overleving (PFS) van mediaan 4,0 maanden.²

Combinatiebehandeling van nivolumab met ipilimumab bij gevorderd melanoom is vergeleken in een fase II-studie (Checkmate 069) met patiënten met een BRAFwt-tumor (*BRAF V600 wild-type*) waarin dubbelblind werd gerandomiseerd tussen de combinatie van nivolumab en

ipilimumab versus ipilimumab-monotherapie. De kans op respons (ORR) was significant hoger bij de combinatie-therapie (61 procent) dan bij ipilimumab alleen (11 procent) (OR: 12,96; 95%-BI: 3,91-54,49; $P < 0,001$). Ook de PFS was significant langer bij de combinatietherapie (HR: 0,40; 95%-BI: 0,23-0,68; $P < 0,001$).³

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De registratie in Europa voor nivolumab bij het gevorderd (niet-resectabel of gemetastaseerd) melanoom is recentelijk uitgebreid: nivolumab mag nu ook in combinatie met ipilimumab worden voorgeschreven. In de herziene registratietekst wordt gesteld dat een verbetering in PFS voor de combinatiebehandeling in vergelijking met nivolumab-monotherapie alleen is vastgesteld bij patiënten met een lage tumor-PD-L1-expressie (PD-1-ligand). De combinatie van nivolumab met ipilimumab bij gevorderd melanoom is onderzocht in één fase III-studie: Checkmate 067.⁴

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Ipilimumab, nivolumab en pembrolizumab zijn standaard-behandelopties bij het gevorderd melanoom. In de eerste lijn heeft behandeling met nivolumab of pembrolizumab de voorkeur. Beide middelen hebben in vergelijking met ipilimumab een hogere responskans en geven minder toxiciteit. Ten tijde van inclusie van patiënten in de hier besproken studie waren nivolumab en pembrolizumab nog geen geregistreerde handelopties, en was monotherapie met ipilimumab de standaard.

→

3. Methode en kwaliteit van de studie

Checkmate 067 is een 3-armige fase III-studie waarin dubbel-blind werd gerandomiseerd in een verhouding 1:1:1 tussen nivolumab gecombineerd met ipilimumab, ipilimumab-monotherapie en nivolumab-monotherapie. De randomisatie werd gestratificeerd naar PD-L1-status, BRAF-mutatiestatus en TNM-M-stadium.

Geïnccludeerd werden patiënten met een niet eerder systemisch behandeld, histologisch bevestigd, gevorderd melanoom met meetbare ziekte en een goede performance (ECOG 0-1). Geëxcludeerd werden patiënten met actieve hersenmetastasen, een primair uveamelanoom of een actieve auto-immuunziekte.

Combinatiebehandeling bestond uit 4 cycli nivolumab 1 mg/kg en ipilimumab 3 mg/kg elke 3 weken, gevolgd door onderhoudsbehandeling met nivolumab 3 mg/kg elke 2 weken. Ipilimumab-monotherapie werd gegeven volgens eenzelfde doseerschema, waarbij placebo in plaats van nivolumab werd toegediend. Nivolumab-monotherapie werd gegeven in een dosis van 3 mg/kg elke 2 weken, waarbij placebo in plaats van ipilimumab werd toegediend.

PD-L1-expressie op de tumorcel werd centraal bepaald met een geautomatiseerde immunohistochemische assay (DAKO). Een tumor was PD-L1-positief als ten minste 5 procent van de tumorcellen in een sectie met minimaal 100 tumorcellen PD-L1 aankleurde (elke intensiteit).

Responsevaluatie werd gepland na 12 weken, vervolgens elke 6 weken in het eerste jaar, en daarna elke 12 weken tot aan ziekteprogressie, overlijden of terugtrekken uit de studie. Toxiciteit werd gegradeerd volgens NCICTCAE versie 4.0. De geblindeerde behandeling mocht na progressie worden gecontinueerd zolang klinisch voordeel (beoordeeld door de onderzoeker) werd waargenomen of tot het optreden van onacceptabele toxiciteit.

Bij het ontwerp van Checkmate 067 werd een inclusie van ongeveer 915 patiënten gepland. Verwacht werd 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-

zijdige alfa van 0,005 een hazard ratio van 0,71 voor afname van recidief ziekte of overlijden te kunnen vaststellen tussen de ipilimumab-arm en de nivolumab-arm of de combinatie-arm. Checkmate 067 is niet ontworpen voor een formele statistische vergelijking tussen de nivolumab-arm en de combinatie-arm.

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

In Checkmate 067 werden tussen juli 2013 en maart 2014 945 patiënten gerandomiseerd, waarvan 315 in de ipilimumab-arm, 316 in de nivolumab-arm en 314 in de combinatie-arm. De uitgangskarakteristieken van de behandelgroepen waren vergelijkbaar. Van de geïnccludeerde 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 PFS in de ipilimumab-arm was significant korter dan in de nivolumab-arm (HR: 0,57; 99,5%-BI: 0,43-0,76; $P < 0,001$) en in de combinatie-arm (HR: 0,42; 99,5%-BI: 0,31-0,57; $P < 0,001$). De mediane PFS was 2,9 maanden (95%-BI: 2,8-3,4) in de ipilimumab-arm, 6,9 maanden (95%-BI: 4,3-9,5) in de nivolumab-arm en 11,5 maanden (95%-BI: 8,9-16,7) in de combinatie-arm. De objectieve responskans was 19,0 procent (95%-BI: 14,9-23,8) in de

Nivolumab in combinatie met ipilimumab bij gevorderd of gemetastaseerd melanoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar per 1 juli 2016
totale behandelkosten	formeel niet beschikbaar

Palliatief, effectiviteit • winst progressievrije overleving (> 12 weken of HR < 0,7) • winst totale overleving (> 12 weken of HR < 0,7)	11,5 vs 2,9 maanden HR: 0,42; 99,5%-BI: 0,31-0,57; P < 0,001 nog niet bekend	+ + ?
ESMO-MCBS-gradering		nog niet bekend
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend	Verskil tussen behandelarmen 55,0% vs 27,3% graad 3-4 toxiciteit grotendeels niet-reversibele endocriene toxiciteit 30,0% vs 10,9%	+ - -
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	geen gepubliceerde data	-
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		±
Medicijnkosten • kosten per cyclus • mediane behandelduur • verschil in verband met standaard-behandeling	combinatie: € 19.228 (21 dagen) ipilimumab: € 18.020 (21 dagen) 4 cycli (na mediaan 12 maanden follow-up wordt nog 30% behandeld met nivolumab) € 1.208 per 3 weken in initieel behandeltraject; tevens continueren van behandeling met nivolumab	

Tabel 1. Resultaten van de CheckMate 067-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria 2016 (combinatiebehandeling versus ipilimumab).

ipilimumab-arm, 43,7 procent (95%-BI: 38,1-49,3) in de nivolumab-arm (OR: 3,40; P < 0,001) en 57,6 procent (95%-BI: 52,0-63,2) in de combinatie-arm (OR: 6,11; P < 0,001). Een hogere ORR en langere PFS werd gezien met zowel nivolumab als nivolumab gecombineerd met ipilimumab in vergelijking met ipilimumab in alle vooraf gedefinieerde subgroepen.

Bij tumoren met een hoge PD-L1-expressie was de mediane PFS in de ipilimumab-arm 3,9 maanden (95%-BI: 2,8-4,2), in de nivolumab-arm 14,0 maanden (95%-BI: 9,1-niet bereikt) en in de combinatie-arm 14,0 maanden (95%-BI: 9,7-niet bereikt). De ORR was respectievelijk 21,3 procent (95%-BI: 12,7-32,3), 57,5 procent (95%-BI: 45,9-68,5) en 72,1 procent (95%-BI: 59,9-82,3). Bij tumoren met een →

lage PD-L1-expressie was de mediane PFS in de ipilimumab-arm 2,8 maanden (95%-BI: 2,8-3,1), in de nivolumab-arm 5,3 maanden (95%-BI: 2,8-7,1) en in de combinatie-arm 11,2 maanden (95%-BI: 8,0-niet bereikt). De ORR was respectievelijk 17,8 procent (95%-BI: 12,8-23,8), 41,3 procent (95%-BI: 34,6-48,8) en 54,8 procent (95%-BI: 47,8-61,6). OS-data van Checkmate 067 zijn nog niet gepubliceerd of gepresenteerd.

De combinatie van nivolumab met ipilimumab is toxisch. In Checkmate 067 trad graad 3-4 toxiciteit ten gevolge van de behandeling op bij 55 procent van de patiënten (versus 27,3 en 16,3 procent bij behandeling met respectievelijk ipilimumab en nivolumab). Het percentage patiënten dat de combinatiebehandeling staakte vanwege bijwerkingen was 36,4 procent (versus 14,8 en 7,7 procent bij behandeling met respectievelijk ipilimumab en nivolumab). De meest voorkomende bijwerkingen bij de combinatie van nivolumab met ipilimumab zijn diarree (44,1 procent; 9,3 procent graad 3-4), vermoeidheid (35,1 procent; 4,2 procent graad 3-4), jeuk (33,2%; 1,9 procent graad 3-4) en huiduitslag (40,3 procent; 4,8 procent graad 3-4). De meeste graad 3-4 bijwerkingen zijn reversibel, endocriene toxiciteit vaak niet (incidentie 30 procent, waarvan 4,8 procent graad 3-4; vanaf graad 2 is medicamenteuze interventie geïndiceerd). In de nivolumab-arm is 1 patiënt overleden aan bijwerkingen (neutropenie). In de ipilimumab-arm is 1 patiënt overleden aan een hartstilstand. In de combinatiearm zijn geen behandelgerelateerde overlijdens gemeld.

Discussie

Bij patiënten met een niet eerder systemisch behandeld gevorderd melanoom geeft nivolumab gecombineerd met ipilimumab in vergelijking met ipilimumab-monotherapie een hogere ORR (57,6 versus 19,0 procent) en een langere PFS (mediaan 11,5 versus 2,9 maanden; HR: 0,42). Ipilimumab was standaardbehandeling ten tijde van inclusie in de studie. Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Mede op basis van de resultaten van Checkmate 067 worden de meeste patiënten met een niet eerder systemisch behandeld, gevorderd melanoom tegenwoordig behandeld met nivolumab of pembrolizumab in plaats van ipilimumab. Voor de huidige praktijk is daarom een vergelijking tussen combinatiebehandeling en nivolumab-monotherapie meer relevant.

Checkmate 067 toont voor combinatiebehandeling in vergelijking met nivolumab een hogere ORR (57,6 versus 43,7 procent) en een langere PFS (mediaan 11,5 versus 6,9 maanden). Dit verschil is aanzienlijk, maar kan niet worden beoordeeld volgens de PASKWIL-criteria omdat Checkmate 067 niet is opgezet voor een formele statistische vergelijking tussen deze beide behandelarmen. Daarnaast moet worden opgemerkt dat combinatiebehandeling veel meer (ernstige) bijwerkingen geeft dan nivolumab-monotherapie en dat er van Checkmate 067 nog geen OS-data zijn gepubliceerd of gepresenteerd. Het is mogelijk dat sequentiële behandeling van nivolumab bij progressie gevolgd door ipilimumab een overleving geeft die vergelijkbaar is met die van combinatiebehandeling.

In een vooraf gedefinieerde subgroepanalyse van patiënten met tumoren met lage PD-L1-expressie werd een verschil gevonden in PFS (mediaan 11,2 voor de combinatiebehandeling versus 5,3 maanden voor nivolumab). Bij patiënten met tumoren met hoge PD-L1-expressie toonden combinatiebehandeling en nivolumab-monotherapie geen verschil in PFS (beide mediaan 14,0 maanden). Op grond van deze data stelt de Europese registratieautoriteit dat een verbetering in PFS voor de combinatiebehandeling in vergelijking met nivolumab-monotherapie alleen is vastgesteld bij patiënten met tumoren met een lage PD-L1-expressie. Echter: de betrouwbaarheid en reproduceerbaarheid van PD-L1-immunohistochemie als predictieve marker is nog omstrepen. De conclusie van de recentelijk verschenen *ESMO Biomarker Factsheet PD-L1 in Cancer* (update 31 mei 2016; zie oncologypro.esmo.org) is dat PD-L1-immunohistochemiepositiviteit een imperfecte

biomarker is voor respons en op dit moment niet geschikt is voor gebruik als biomarker voor therapieselectie. In de registratietekst is het bepalen van de PD-L1-expressie niet verplicht gesteld voor de combinatiebehandeling.

Op grond van de huidige literatuur is het niet mogelijk om de plaats van de combinatie van nivolumab met ipilimumab ten opzichte van nivolumab-monotherapie te bepalen bij patiënten met een gevorderd melanoom. De (toegevoegde) toxiciteit van de combinatiebehandeling in vergelijking met nivolumab-monotherapie en de (nog) niet aangetoonde winst in OS doen neigen tot enige terughoudendheid.

PD-L1-immunohistochemie als predictieve marker is nog niet voldoende gevalideerd voor gebruik in de klinische praktijk.

5. Kosten

Behandeling met ipilimumab 3 mg/kg kost bij een gewicht van 70 kg 18.020 euro per behandelcyclus van 21 dagen (200 mg) (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 15 juni 2016). De mediane behandelduur bij monotherapie is 4 cycli (range 1-4). De totale medicijnkosten voor ipilimumab-monotherapie bedragen daarmee 72.080 euro.

Behandeling met nivolumab 1 mg/kg kost bij een gewicht van 70 kg 1.208,40 euro per behandelcyclus van 21 dagen (80 mg) (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 15 juni 2016). De mediane behandelduur bij combinatietherapie is 4 cycli (range 1-39). De totale medicijnkosten van de combinatiebehandeling bedragen daarmee 76.913,60 euro.

Bij patiënten die klinisch voordeel hebben na 4 kuren combinatiebehandeling wordt de behandeling gecontinueerd met nivolumab-monotherapie. Na mediaan 12 maanden follow-up werd nog 30 procent van de patiënten in de combinatie-arm van Checkmate 067 actief behandeld; zij kregen dus aansluitend aan de combinatiebehandeling nog ten minste 9 maanden nivolumab-monotherapie.

Behandeling met nivolumab 3 mg/kg kost bij een gewicht van 70 kg 3.625,20 euro per behandelcyclus van 14 dagen

(bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 15 juni 2016). De totale medicijnkosten van nivolumab 3 mg/kg gedurende 9 maanden bedragen 65.253,60 euro.

De werkelijk te betalen prijs van nivolumab in Nederland is niet openbaar omdat per 1 maart 2016 een overeenkomst bestaat tussen het ministerie van VWS en de fabrikant, waarbij een bescheiden openbare prijsverlaging en een forse vertrouwelijke kostenreductie werd afgesproken, die oploopt naarmate de uitgaven toenemen.

Conclusie

Bij patiënten met een niet eerder systemisch behandeld, gevorderd melanoom geeft nivolumab gecombineerd met ipilimumab in vergelijking met ipilimumab-monotherapie een langere progressievrije overleving (mediaan 11,5 versus 2,9 maanden; HR: 0,42; 99,5%-BI: 0,31-0,57; $P < 0,001$). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Overlevingsdata zijn nog niet beschikbaar. Combinatiebehandeling met nivolumab en ipilimumab is één van de behandelopties bij patiënten met een niet eerder palliatief systemisch behandeld gevorderd melanoom. ←

Referenties

- 1 Kerst JM, Eskens FALM, Gelderblom AJ, et al; NVMO-commissie BOM. Ipilimumab als tweedelijns behandeling van het gemetastaseerd melanoom. *Med Oncol* 2011;14(6):31-7.
- 2 Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Nivolumab als monotherapie bij niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom. *Med Oncol* 2015;18(10):43-6.
- 3 Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(21):2006-17.
- 4 Larkin J, Chiarion-Sileni R, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34.