

DUIDELIJKHEID OVER VOORSCHRIJFBELEID NIVOLUMAB EN PEMBROLIZUMAB

# NVALT-advies voor immunotherapie bij NSCLC

**Sinds de goedkeuring door de EMA van nivolumab voor de indicatie van tweedelijns behandeling van het niet-kleincellig longcarcinoom is het behandelalgoritme van deze ziekte vrijwel continu aan verandering onderhevig. Recentelijk is ook pembrolizumab door de EMA goedgekeurd. De NVALT beschrijft in deze publicatie de plaats van beide middelen in het huidige behandelarsenaal.**

De NVMO-commissie BOM oordeelde eind 2015 dat nivolumab een plaats heeft in de Nederlandse behandelsetting bij de tweedelijns behandeling van gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long (CheckMate 017-studie) en oordeelde een jaar later dat nivolumab tevens een plaats heeft in de tweedelijns behandeling van het niet-plaveiselcelcarcinoom van de long (CheckMate 057-studie).<sup>1,2</sup> In dit nummer van *Medische Oncologie* publiceert de commissie BOM twee adviezen over pembrolizumab bij niet-kleincellig longcarcinoom (zie adviezen op pagina's 51 en 57).

## Eerste en tweede lijn

Pembrolizumab is, net als nivolumab, een PD-1-remmer. In de tweedelijns setting is pembrolizumab getest bij patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom met PD-L1-expressie (*tumor proportion score* [TPS]  $\geq 1$  procent) (KEYNOTE 010), waarbij echter alleen de resultaten voor de door de EMA geregistreerde dosering van 2 mg/kg bij patiënten met TPS  $\geq 50$  procent voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. In de eerstelijns setting is pembrolizumab alleen getest in een groep patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom met hoge PD-L1-expressie (TPS  $\geq 50$  procent) (KEYNOTE 024) en voldoen de resultaten van deze studie aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Het is overigens opvallend dat in deze studie een nog niet eerder onderzochte (absolute) dosis van 200 mg werd gebruikt. Op basis van de resultaten van de KEYNOTE 024-studie heeft de EMA pembrolizumab ook voor deze eerstelijns indicatie geregistreerd bij patiënten met TPS  $\geq 50$  procent. Wanneer al deze gegevens worden beoordeeld, betekent dit dat er enerzijds een positief advies is voor behandeling met nivolumab van patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom in de tweede lijn in een voor PD-L1-expressie ongeselecteerde populatie, en dat er anderzijds een positief advies is voor behandeling met pembrolizumab in de eerste lijn of tweede lijn in een geselecteerde populatie van patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom met hoge PD-L1-expressie (TPS  $\geq 50$  procent), hetgeen ongeveer 30 procent van de totale populatie is.

## Behoeft selectie patiënten

Gezien het feit dat in de voor PD-L1 ongeselecteerde populatie van patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom slechts 20 tot

30 procent van de patiënten langdurig voordeel heeft van behandeling met immunotherapie, is er behoefte aan selectie van patiënten. Er werpen zich nu diverse vragen op:

1. Is PD-L1-expressie, gezien de wisselende predictieve waarde, wel een goede biomarker voor selectie van patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom voor behandeling met nivolumab?
2. Welke afkapwaarde moet dan worden gekozen?
3. Met welk antilichaam of welke test kan de PD-L1-expressie het best worden bepaald?

Deze laatste vraag is waarschijnlijk het makkelijkst te beantwoorden omdat de pathologen in Nederland bezig zijn de immunohistochemische bepaling van PD-L1 te implementeren. Het lijkt dat de antilichamen 28-8 en 22C3 dezelfde resultaten geven, maar het is niet bekend of de predictieve waarde van beide antilichamen vergelijkbaar is voor pembrolizumab en nivolumab. Belangrijk blijft echter de vraag of er wel moet gaan worden getest, omdat er tenslotte reeds een positief advies is voor de ongeselecteerde groep patiënten.

## Advies beroepsgroep

Het advies van de NVALT is:

1. om patiënten met een gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom zonder activerende EGFR-mutatie of ALK-translocatie en een hoge PD-L1-expressie (TPS  $\geq 50$  procent) gemeten met 22C3 IHC (Dako) in de eerste lijn te behandelen met pembrolizumab 200 mg per 3 weken;
2. om patiënten met een gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom zonder activerende EGFR-mutatie of ALK-translocatie en progressie van ziekte na eerdere platinumbevattende chemotherapie in de tweede lijn te behandelen met nivolumab 3 mg/kg iedere 2 weken; bij patiënten met een hoge PD-L1-expressie (TPS  $\geq 50$  procent) wordt dan gekozen voor pembrolizumab 2 mg/kg per 3 weken. Dit geldt voor zowel het adenocarcinoom als het plaveiselcelcarcinoom. Data voor patiënten die in de eerste lijn zijn behandeld met immunotherapie ontbreken;
3. in overweging nemende dat in de CheckMate 057-studie PD-L1-expressie predictieve waarde heeft en dat er behoefte is aan een methode om patiënten met een niet-plaveiselcelcarcinoom van de long te selecteren die geen voordeel lijken te hebben van behandeling, om terughoudend te zijn met nivolumab voor patiënten zonder PD-L1-expressie ( $< 1$  procent). ←

## Referenties

- 1 Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Nivolumab bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long. *Med Oncol* 2015;18(6):37-40.
- 2 Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-commissie BOM. Nivolumab bij gevorderd niet-plaveiselcelcarcinoom van de long. *Med Oncol* 2016;19(6):35-8.