

Adjuvant nivolumab bij stadium IIIb, IIIc of IV melanoom na volledige chirurgische resectie

Inleiding

Immuuntherapie met checkpointremmers heeft in het afgelopen decennium een vaste plaats gekregen in de behandeling van het gemetastaseerd melanoom.¹ Anti-PD-1-behandeling met nivolumab of pembrolizumab is superieur aan behandeling met ipilimumab en in veel gevallen de behandeling van voorkeur.

Adjuvante behandeling met ipilimumab toonde in vergelijking met placebo bij patiënten met een geresceerd stadium III melanoom een significant betere 5-jaars ziektevrije overleving (RFS) (40,8 versus 30,3 procent; HR: 0,76 [95%-BI: 0,64-0,89]; $P < 0,001$) en totale overleving (OS) (65,4 versus 54,4 procent; HR: 0,72 [95%-BI: 0,58-0,88]; $P = 0,001$). De behandeling met ipilimumab ging gepaard met significante toxiciteit. Bij 98,7 procent van de patiënten werd enige toxiciteit geregistreerd, bij 54,1 procent van de patiënten was er sprake van graad 3 of 4 toxiciteit, en 52 procent van de patiënten stopte vroegtijdig met de behandeling.² Ipilimumab werd wel door de FDA, maar niet door EMA geregistreerd voor de adjuvante behandeling van het in opzet curatief geresceerd melanoom.

In de hier te bespreken CheckMate 238-studie wordt adjuvante behandeling met nivolumab vergeleken met ipilimumab bij patiënten met een geresceerd stadium III of IV melanoom.³

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Adjuvant nivolumab werd onderzocht bij patiënten met een stadium IIIb, IIIc of IV melanoom na volledige chirurgische resectie.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de huidige Nederlandse richtlijn wordt geadviseerd om patiënten met een geresceerd melanoom buiten onderzoeksverband geen systemische adjuvante behandeling te geven. In de CheckMate 238-studie wordt adjuvant nivolumab vergeleken met ipilimumab. Ipilimumab is in de adjuvante setting effectiever dan placebo (de Nederlandse standaard).

3. Methode en kwaliteit van de studie

CheckMate 238 is een dubbelblind gerandomiseerde fase III-studie voor patiënten met een stadium IIIb, IIIc of IV melanoom volgens de zevende editie van de *AJCC Cancer Staging Manual*. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten, 15 jaar of ouder, een ECOG-performance score van 0 of 1 hebben. Randomisatie moest plaatsvinden binnen 12 weken na complete regionale lymfeklierdissectie en chirurgische resectie van eventuele metastasen. Patiënten met geresceerde hersenmetastasen mochten deelnemen aan de studie. Patiënten met een uveamelanoom, een →

auto-immuunziekte, systemisch gebruik van corticosteroïden of eerdere systemische behandeling van een melanoom werden geëxcludeerd.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen nivolumab 3 mg/kg elke 2 weken of 4 doses ipilimumab 10 mg/kg elke 3 weken en daarna elke 12 weken vanaf week 24.

Beide behandelingen werden toegediend in combinatie met passende placebotoedieningen, gedurende maximaal 1 jaar of tot recidiefziekte, onacceptabele bijwerkingen of intrekken van toestemming. De randomisatie werd gestratificeerd naar ziektestadium (stadium III versus stadium IV M1a of M1b versus stadium IV M1c) en PD-L1-status (negatief of intermediair versus positief; *cut-off* op 5 procent).

Het primaire eindpunt van de studie was RFS in de *intention-to-treat*-populatie, gedefinieerd als tijd tussen randomisatie en terugkeer van ziekte of overlijden ongeacht de oorzaak. Secundaire eindpunten waren OS, veiligheid en bijwerkingenprofiel, RFS op basis van PD-L1-status en kwaliteit van leven. Afstandsmetastasevrije overleving was een exploratief eindpunt.

Evaluatie voor recidiefziekte werd in de eerste 2 jaar na randomisatie elke 12 weken en daarna elke 6 maanden tot 5 jaar na randomisatie verricht met behulp van lichamelijk onderzoek, een CT van thorax, abdomen en bekken en een CT of MRI van het brein. Andere beeldvorming werd verricht op indicatie. Recidiefziekte werd, indien mogelijk, histologisch bevestigd. Bijwerkingen werden geëvalueerd volgens *CTCAE v4.0*. Kwaliteit van leven werd gemeten bij start van de behandeling, in week 5, 7, 11, 17, 25, 37 en 49 en vervolgens bij twee follow-upvisites – 30 dagen na de laatste medicatietoediening en 84 dagen daar weer na – met behulp van de *EORTC QLQ-C30* en de *EQ-5D*.

Een steekproefomvang van 800 patiënten werd nodig geacht voor een finale analyse van RFS na een minimale follow-up van alle patiënten van 36 maanden. Als gevolg van de snelle inclusie werden ruim 900 patiënten geïncludeerd. Er waren voor de finale analyse 450 events nodig om met een tweezijdige alfa van 5 procent met 85 procent power een *hazard ratio* (HR) van 0,75 voor overlijden of recidief vast te kunnen stellen. In een protocolamendement werd besloten tot het

verrichten van een interim-analyse na 18 maanden follow-up. Bij deze, hier gepresenteerde, interim-analyse hadden zich 360 van de 450 events (80 procent) voorgedaan en was de kritische HR 0,78 met een aangepaste tweezijdige alfa van 2,44 procent.

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

Tussen 30 maart en 30 november 2015 werden 906 patiënten geïncludeerd vanuit 130 centra in 25 landen waarvan 905 patiënten zijn behandeld. De uitgangskarakteristieken van de behandelgroepen waren grotendeels vergelijkbaar.

Een kleine 20 procent van de patiënten had gemetastaseerde ziekte, meestal M1a (ongeveer 60 procent). Minder dan 40 procent van de melanomen was PD-L1-positief. Ten tijde van de *data-cutoff* was de mediane follow-up 19,5 maanden (minimale follow-up: 18 maanden). Geen van de patiënten werd nog behandeld met studiemedicatie. Het mediane aantal toegediende doses nivolumab was 24 (range: 1-26). Het mediane aantal toegediende doses ipilimumab was 4 (range: 1-7). In totaal 275 van de 452 patiënten (60,8 procent) in de nivolumab-arm en 122 van de 453 patiënten (26,9 procent) in de ipilimumab-arm hadden de volledige adjuvante behandeling toegediend gekregen.

Het primaire eindpunt RFS was significant langer in de nivolumab-arm dan in de ipilimumab-arm (HR: 0,65 [97,56%-BI: 0,51-0,83]; $P < 0,001$). De mediane RFS was in

Adjuvant nivolumab bij stadium IIIb, IIIc of IV melanoom na volledige chirurgische resectie	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	€ 61.824 voor 1 jaar behandeling

Adjuvant, effectiviteit • winst totale overleving (> 5% of > 3% én HR < 0,7) • winst ziektevrije overleving (HR < 0,7)	nog onvoldoende follow-up 18 maanden follow-up HR: 0,65 (97,56%-BI: 0,51-0,83); p < 0,001	? +
ESMO-MCBS-gradering	onbekend	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend		+ + ?
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	geen verandering ten opzichte van baseline	+
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten • kosten per cyclus • totale behandelkosten	€ 2.576 per cyclus van 14 dagen (80 kg) € 61.824 voor 1 jaar behandeling (24 cycli)	

Tabel 1. Resultaten CheckMate 238-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria 2018 voor adjuvante behandeling.

beide armen nog niet bereikt. De RFS na 12 maanden bedroeg 70,5 procent (95%-BI: 66,1-74,5) in de nivolumab-arm en 60,8 procent (95%-BI: 56,0-65,2) in de ipilimumab-arm; na 18 maanden was dit 66,4 procent (95%-BI: 61,8-70,6) en 52,7% (95%-BI: 47,8-57,4).

Een update van resultaten van de CheckMate 238-studie is gepresenteerd op de 2018 ASCO Annual Meeting. Met een follow-up van minimaal 24 maanden en 392 RFS-events is de HR 0,66 (95%-BI: 0,54-0,81; P < 0,001) en bedraagt de RFS na 24 maanden 63 procent in de nivolumab-arm en 50 procent in de ipilimumab-arm.⁴ De RFS was beter in de

nivolumab-arm dan in de ipilimumab-arm en dit was onafhankelijk van tumorstadium, BRAF-mutatiestatus of PD-L1-status. OS-data zijn nog niet bekend. Behandelgerelateerde bijwerkingen traden op bij 96,9 procent van de patiënten in de nivolumab-arm en bij 98,5 procent van de patiënten in de ipilimumab-arm. Graad 3-4 bijwerkingen gerelateerd aan de studiemedicatie kwamen voor bij respectievelijk 14,4 procent en 45,9 procent van de patiënten. Bij 7,7 procent van de patiënten in de nivolumab-arm en 41,7 procent van de patiënten in de ipilimumab-arm hebben bijwerkingen gerelateerd aan de →

studiemedicatie geleid tot het staken van de behandeling. In de ipilimumab-arm overleden 2 patiënten als gevolg van de behandeling (beenmergplasie en colitis). Scores voor kwaliteit van leven veranderden in beide groepen weinig ten opzichte van de uitgangswaarden.

Discussie

Bij patiënten met een stadium IIIb, IIIc of IV melanoom na volledige chirurgische behandeling geeft adjuvante behandeling met nivolumab een significant langere RFS dan behandeling met ipilimumab (HR: 0,65 [97,56%-BI: 0,51-0,83]; $P < 0,001$). OS-data zijn nog niet bekend. De gepresenteerde data betreffen een geplande interim-analyse na een follow-up van minimaal 18 maanden. De finale analyse van RFS zal worden verricht na een minimale follow-up van 36 maanden en is dus te verwachten na november 2018. De verwachting is dat dan ook de eerste OS-data beschikbaar zullen komen. De huidige Nederlandse standaard ten aanzien van adjuvante behandeling van stadium III melanoom is geen behandeling. In de CheckMate 238-studie is nivolumab vergeleken met ipilimumab. Formeel had nivolumab dus vergeleken moeten worden met placebo om voor de Nederlandse situatie voor beoordeling conform de PASKWIL-criteria in aanmerking te komen. In de EORTC 18071-studie is aangetoond dat adjuvante behandeling met ipilimumab effectiever is dan placebo (5-jaars-OS: 65,4 versus 54,4 procent; $P = 0,001$).² Geconcludeerd kan worden dat de CheckMate 238-studie klinische meerwaarde aantoonde voor nivolumab ten opzichte van een behandeling die effectiever is dan de huidige Nederlandse standaard. Het in deze studie beschreven bijwerkingenprofiel van nivolumab komt overeen met wat bekend is vanuit de gemetastaseerde setting. De behandeling wordt over het algemeen goed verdragen. Parameters voor kwaliteit van leven blijven stabiel ten opzichte van de uitgangsbepalingen.

5. Kosten

De behandeling met nivolumab 3 mg/kg kost bij een gewicht van 80 kg 2.576 euro per behandelcyclus van 14 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 26 november 2018).

De mediane behandelduur is 1 jaar (24 cycli). De totale medicatiekosten van 1 jaar adjuvant nivolumab komen daarmee op 61.824 euro. De werkelijk te betalen prijs van nivolumab in Nederland is niet openbaar omdat er 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 stadium IIIb, IIIc of IV melanoom na volledige chirurgische behandeling geeft adjuvante behandeling met nivolumab na een follow-up van minimaal 18 maanden een significant langere RFS dan behandeling met ipilimumab (HR: 0,65 [97,56%-BI: 0,51-0,83]; $P < 0,001$). Na een follow-up van minimaal 24 maanden blijft de HR nagenoeg ongewijzigd (HR: 0,66 [95%-BI: 0,54-0,81]; $P < 0,001$). OS-data zijn nog niet bekend. De huidige resultaten voldoen aan de criteria voor een (voorlopig) positief advies volgens de vernieuwde PASKWIL-criteria. Zodra OS-gegevens bekend worden, zullen deze door de commissie BOM worden beoordeeld. ←

Referenties

- 1 Werkgroep Melanoom van de Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (WIN-O). Behandeling van het gemetastaseerd melanoom anno 2016. *Med Oncol* 2016;19(1):32-4.
- 2 Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016;375(19):1845-55.
- 3 Weber J, Mandalà M, Del Vecchio M, et al; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1824-35.
- 4 Weber JS, Mandalà M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *J Clin Oncol* 2018;36(15 suppl):9502.