

# Eerstelijns combinatiebehandeling met nivolumab en ipilimumab bij gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom

## Inleiding

De behandelmogelijkheden bij het gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom (RCC) zijn in de laatste 10 jaar fors uitgebreid. Als eerstelijns behandeling voor RCC-patiënten met een goede of intermediaire prognose volgens de risicoscore van het International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC-risicoscore) worden in Nederland meestal de tyrosinekinaseremmers (TKI's) sunitinib of pazopanib gebruikt. Daarnaast kan sorafenib of tivozanib worden overwogen. Naast deze TKI's is de mTOR-remmer temsirolimus geregistreerd voor de groep patiënten met gemetastaseerd RCC met slechte prognostische kenmerken. Al deze eerstelijns middelen zijn in het verleden door de commissie BOM beoordeeld en voorzien van positieve adviezen. Als tweedelijns behandeling wordt in Nederland meestal gekozen voor cabozantinib of nivolumab. Daarnaast is de combinatie van lenvatinib met everolimus beschikbaar. Ook deze tweedelijns middelen (of combinaties) werden eerder door commissie BOM voorzien van positieve adviezen. De 5-jaarsoverleving van alle (dus ook niet-gemetastaseerde) RCC-patiënten in Nederland is tussen 2005 en 2015 gestegen van 54 naar 66 procent.<sup>1</sup>

Sunitinib en pazopanib worden in Nederland het meest toegepast in de eerstelijns behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC. In een recente studie, CheckMate 214, werd eerstelijns behandeling met sunitinib

vergeleken met combinatiebehandeling bestaande uit nivolumab en ipilimumab.<sup>2</sup>

Nivolumab en ipilimumab zijn zogenaamde checkpointremmers. Ipilimumab grijpt aan op de *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 receptor* (CTLA-4-receptor) en nivolumab op de *programmed death 1 receptor* (PD-1-receptor). Beide receptoren zorgen voor down-regulatie van T-celactivatie. Nivolumab is in juli 2016 positief beoordeeld door de commissie BOM voor de tweedelijns of derdelijns behandeling van heldercellig RCC na eerdere behandeling met een TKI.<sup>3</sup>

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

Combinatiebehandeling met nivolumab en ipilimumab werd in deze studie onderzocht bij patiënten met een niet eerder systemisch behandeld gevorderd of gemetastaseerd heldercellig RCC.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de CheckMate 214-studie wordt combinatiebehandeling met nivolumab en ipilimumab vergeleken met sunitinib. In Nederland is de meest toegepaste eerstelijns behandeling van een gemetastaseerd heldercellig RCC een TKI (zoals sunitinib of pazopanib).

→

### 3. Methode en kwaliteit van de studie

De CheckMate 214 is een gerandomiseerde fase III-studie (open label) voor patiënten met een niet eerder systemisch behandeld gevorderd of gemetastaseerd RCC met een heldercellige component. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten een Karnofsky-score van ten minste 70 procent te hebben en meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1*. Patiënten met een metastase in het centraal zenuwstelsel of een auto-immuunziekte en patiënten onder behandeling van glucocorticoiden of immuunsuppressiva werden geëxcludeerd.

Van elke geïncludeerde patiënt werd de IMDC-risicoscore bepaald.<sup>4</sup> Deze risicoscore wordt bepaald uit 6 onafhankelijke voorspellende factoren voor een slechte overleving: Karnofsky-score lager dan 80 procent, minder dan 1 jaar tussen diagnose en start systemische behandeling, anemie (Hb < ondergrens normaalwaarde), hypercalciëmie (gecorrigeerd calcium > bovengrens normaalwaarde), neutrofilie (neutrofielen > bovengrens normaalwaarde) en trombocytose (trombocyten > bovengrens normaalwaarde). Afhankelijk van het aantal prognostisch ongunstige factoren wordt de prognose ingedeeld in gunstig (geen factoren), intermediair (1-2 factoren) en ongunstig (3-6 factoren). Geïncludeerde patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen 4 kuren nivolumab 3 mg/kg i.v. in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg i.v. elke 3 weken (inductiefase), gevolgd door nivolumab 3 mg/kg i.v. elke 2 weken (onderhoudsfase) en sunitinib 1 d.d. 50 mg p.o. gedurende 4 weken, elke 6 weken. De randomisatie werd gestratificeerd naar geografische regio (Verenigde Staten versus Canada en Europa versus de rest van de wereld) en IMDC-risicoscore (0 versus 1-2 versus 3-6).

De coprimaire eindpunten van de studie waren responskans (ORR), progressievrije overleving (PFS) en overleving (OS) voor de subgroep patiënten met een intermediaire of ongunstige prognose volgens de IMDC-risicoscore (score  $\geq$  1). Secundaire eindpunten waren ORR, PFS en OS in de *intention-to-treat*-populatie (ITT-populatie) en veiligheid. Exploratieve eindpunten waren ORR, PFS en OS voor de subgroep patiënten met een gunstige IMDC-prognose. Voor patiënten met een intermediaire of ongunstige prognose volgens de IMDC-risicoscore werd tevens exploratief gekeken naar uitkomst in relatie tot een centraal bepaalde *programmed death ligand 1*-expressie (PD-L1-expressie) ( $\geq$  1 versus <1 procent) en kwaliteit van leven op basis van FKSI-19-scores.

Responsevaluatie met CT of MRI vond plaats voor start van de behandeling, 12 weken na randomisatie, vervolgens elke 6 weken in de eerste 13 maanden en daarna elke 12 weken tot aan ziekteprogressie of stoppen van de behandeling. Na progressie of stoppen van de behandeling werden patiënten gevolgd voor veiligheid en overleving. Bijwerkingen werden

geëvalueerd volgens *CTCAE v4.0*. Het was in beide armen toegestaan om patiënten die klinisch voordeel hadden na initiële ziekteprogressie door te behandelen. De behandeling werd in dat geval gestaakt na het aantonen van verdergaande progressie (gedefinieerd als ten minste 10 procent verdere toename in tumorvolume ten opzichte van de *RECIST*-meting bij de initiële progressie).

Er werd verwacht dat er 1.070 patiënten zouden moeten worden gerandomiseerd voor inclusie van 820 patiënten met een intermediaire of ongunstige prognose volgens de IMDC-risicoscore. Op basis van dit aantal kan een verschil in OS tussen de behandelarmen in de groep patiënten met een intermediaire of ongunstige prognose conform IMDC-risicoscore worden bepaald op basis van een verwachte HR van 0,77 met een alfa van 0,04 en 90 procent power. PFS werd geëvalueerd met een alfa van 0,009 en een power van 80 procent. ORR werd geëvalueerd met een alfa van 0,001. De totale alfa voor de primaire eindpunten was daarmee 0,05.

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

Tussen oktober 2014 en februari 2016 werden 1.096 patiënten geïncludeerd vanuit 175 centra in 28 landen. In totaal 1.082 patiënten zijn daadwerkelijk gestart met behandeling (547 met nivolumab plus ipilimumab en 535 met sunitinib). In totaal 423 patiënten vielen in de groep met een intermediaire prognose conform de IMDC-risicoscore en 416 patiënten in de groep met een ongunstige prognose. De uitgangskarakteristieken van de behandelgroepen waren grotendeels vergelijkbaar. De gemiddelde leeftijd was 62 jaar, ongeveer driekwart was man en bijna 80 procent had eerder een nefrectomie ondergaan. De kenmerken van de patiënten met een intermediaire of ongunstige prognose waren vergelijkbaar met die van de ITT-populatie. De mediane follow-up was 25,2 maanden (minimale follow-up: 17,5 maanden). De mediane behandelduur was 7,9 maanden in de nivolumab-ipilimumab-arm en 7,8 maanden in de sunitinib-arm. Ten tijde van de *data cut-off* werden 128 patiënten (23 procent) in de nivolumab-ipilimumab-arm en 97 patiënten (18 procent)

| Nivolumab plus ipilimumab voor eerstelijns behandeling van gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom |                          |
|---|--------------------------|
| Zorginstituut Nederland   | niet beoordeeld          |
| add-on  | nog niet beschikbaar     |
| totale behandelkosten   | formeel niet beschikbaar |

|   |  |                  |
|---|--|------------------|
| <b>Palliatief, effectiviteit</b><br>• winst totale overleving (coprimair eindpunt)<br>• winst progressievrije overleving (coprimair eindpunt) | niet bereikt versus 26 maanden<br>HR: 0,63 (99,8%-BI: 0,44-0,89); P < 0,001<br>11,6 versus 8,4 maanden (n.s.)<br>HR: 0,82 (99,1%-BI: 0,64-1,05); P = 0,03 (n.s.) | ?<br>+<br>-<br>- |
| <b>ESMO-MCBS-gradering</b>  | onbekend   | ?                |
| <b>Bijwerkingen</b><br>• lethaal < 5%<br>• acuut, ernstig < 25%<br>• chronisch beperkend  |  | +<br>+<br>?      |
| <b>Kwaliteit van leven</b><br>• QoL-analyse   | beter bij nivolumab-ipilimumab   | +                |
| <b>Impact van behandeling</b><br>• acceptabele behandellast   |  | +                |
| <b>Level of evidence</b>  | 1 fase III-studie  | +                |
| <b>Medicijnkosten</b><br>• kosten per cyclus<br>• totale behandelkosten   | € 11.645 (inductie) en € 2.635 (onderhoud)<br>€ 75.565 (mediane behandelduur: 7,9 maanden)   |                  |

Tabel 1. Resultaten CheckMate 214-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

in de sunitinib-arm nog behandeld met studiemedicatie. Op dat moment waren in totaal 217 patiënten (39 procent) in de nivolumab-ipilimumab-arm gestart met tweede-lijns systemische behandeling (meestal sunitinib of pazopanib; samen 33 procent) en 295 patiënten (54 procent) in de sunitinib-arm (27 procent nivolumab en 19 procent axitinib).

De primaire analyses in de studie werden verricht in de groep patiënten met een intermediaire of ongunstige prognose. Het primaire eindpunt OS was significant langer in de nivolumab-ipilimumab-arm dan in de sunitinib-arm (HR: 0,63 [99,8%-BI: 0,44-0,89]; P < 0,001). De mediane OS werd niet bereikt in de nivolumab-ipilimumab-arm en bedroeg 26,0 maanden in de sunitinib-arm. De overleving na 18 maanden bedroeg 75 procent (95%-BI: 70-78) in de nivolumab-ipilimumab-arm en 60 procent (95%-BI: 55-65) in de sunitinib-arm. Het coprimaire eindpunt PFS was niet statistisch significant langer in de nivolumab-ipilimumab-arm dan in de sunitinib-arm (HR: 0,82 [99,1%-BI: 0,64-1,05]; P = 0,03; de grenswaarde voor significantie was gesteld op P = 0,009). De mediane PFS bedroeg 11,6 maanden (95%-BI: 8,7-15,5) in de nivolumab-ipilimumab-arm en 8,4 maanden (95%-BI: 7,0-10,8) in de sunitinib-arm. Het derde

coprimaire eindpunt ORR was significant hoger in de nivolumab-ipilimumab-arm (42 procent; 95%-BI: 37-47) dan in de sunitinib-arm (27 procent; 95%-BI: 22-31) (P < 0,001), met een complete respons bij respectievelijk 40 patiënten (9 procent) en 5 patiënten (1 procent) en een partiële respons bij respectievelijk 137 patiënten (32 procent) en 107 patiënten (25 procent).

In de ITT-populatie was de OS significant langer in de nivolumab-ipilimumab-arm dan in de sunitinib-arm (HR: 0,68 [95%-BI: 0,49-0,95]; P < 0,001). De twee armen toonden geen significant verschil in PFS (HR: 0,98 [95%-BI: 0,79-1,23]; P = 0,85).

Exploratieve analyses in de groep patiënten met een gunstige IMDC-risicoscore toonden geen verschil in OS tussen de behandelarmen en een significant langere PFS en hogere ORR in de sunitinib-arm dan in de nivolumab-ipilimumab-arm: respectievelijk mediaan 25,1 versus 15,3 maanden en 52 procent versus 29 procent.

Nivolumab in combinatie met ipilimumab was effectiever dan sunitinib bij zowel patiënten met een lage (< 1 procent) als een hoge (≥ 1 procent) PD-L1-expressie. Het verschil tussen de behandelarmen was wel groter bij patiënten met een PD-L1-expressie hoger dan 1 procent. →

Behandelgerelateerde bijwerkingen traden op bij 509 patiënten (93 procent) in de nivolumab-ipilimumab-arm en bij 521 patiënten (97 procent) in de sunitinib-arm. Bijwerkingen van graad 3-4 kwamen voor bij respectievelijk 250 patiënten (46 procent) en 335 patiënten (63 procent). In totaal 118 patiënten (22 procent) in de nivolumab-ipilimumab-arm en 63 patiënten (12 procent) in de sunitinib-arm zijn vanwege bijwerkingen voortijdig met hun behandeling gestopt. In totaal 8 overlijdens in de nivolumab-ipilimumab-arm en 4 overlijdens in de sunitinib-arm zijn toegeschreven aan de behandeling. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen (graad 3-4) in de nivolumab-ipilimumab-arm waren verhoogd lipase (10 procent), vermoeidheid (4 procent), diarree (4 procent), rash (1 procent), misselijkheid (1 procent), asthenie (1 procent) en verminderde eetlust (1 procent). Kwaliteit van leven bij start van behandeling was vergelijkbaar tussen de twee behandelarmen. Bij elke meting in de 6 maanden na start van de behandeling werd een statistisch significant verschil gemeten in het voordeel van combinatiebehandeling met nivolumab-ipilimumab.

## Discussie

In de hier besproken CheckMate 214-studie bij patiënten met een prognostisch intermediair of ongunstig gemetastaseerd heldercellig RCC geeft combinatiebehandeling met nivolumab en ipilimumab in vergelijking met sunitinib een significante verlenging van het coprimaire eindpunt OS (HR: 0,63 [99,8%-BI: 0,44-0,89];  $P < 0,001$ ). De gepresenteerde data zijn nog onvoldoende rijp om het verschil in mediane overleving te kunnen beoordelen. Het verschil in het tweede coprimaire eindpunt PFS was statistisch niet significant (HR: 0,82 [99,1%-BI: 0,64-1,05];  $P = 0,03$ ). Hierbij moet opgemerkt worden dat de vooraf gestelde grens voor significantie gesteld was op  $P = 0,009$ . De geschatte mediane PFS in de nivolumab-ipilimumab-arm was 3,2 maanden langer dan in de sunitinib-arm. Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. De mediane behandelduur met nivolumab-ipilimumab bedroeg 7,9 maanden en met sunitinib 7,8 maanden. In totaal 39 procent van de patiënten in de nivolumab-ipilimumab-arm en 54 procent van de patiënten in de sunitinib-arm zijn na aangetoonde progressie gestart met een tweedelijns systemische behandeling. Na 18 maanden is 75 procent van de patiënten in de nivolumab-ipilimumab-arm en 60 procent van de patiënten in de sunitinib-arm nog in leven. Vooral nog zijn er geen aanwijzingen dat tweedelijns behandeling na nivolumab-ipilimumab minder effectief is dan na sunitinib. Bij patiënten met een prognostisch gunstig gemetastaseerd heldercellig RCC (IMDC-risicoscore 0) lijkt combinatiebehandeling met nivolumab en ipilimumab minder effectief dan behandeling met sunitinib. Echter: deze bevindingen

zijn gebaseerd op een exploratieve analyse van resultaten bij een relatief klein aantal patiënten (circa 23 procent) en zijn dus niet conclusief. PD-L1-expressie lijkt in deze studie geen bruikbare predictieve biomarker.

## 5. Kosten

Behandeling met ipilimumab 1 mg/kg kost 9.010 euro per cyclus (2 flacons van 50 mg) en behandeling met nivolumab 3 mg/kg (240 mg bij 80 kg) kost 2.635 euro per cyclus (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 26 november 2018).

De mediane behandelduur is 7,9 maanden (4 inductiekuren met ipilimumab in combinatie met nivolumab en 11 onderhoudskuren met nivolumab in 34 weken). De totale kosten bij deze mediane behandelduur bedragen daarmee 75.565 euro.

Behandeling met sunitinib 50 mg per dag kost 4.892 euro per cyclus van 6 weken. De mediane behandelduur is 7,8 maanden (6 kuren in 34 weken). De totale kosten bij deze mediane behandelduur bedragen daarmee 29.352 euro. De werkelijk te betalen prijs van de combinatie van nivolumab met ipilimumab voor deze indicatie is niet bekend aangezien deze combinatie door het ministerie van VWS in de zogenaamde sluis is geplaatst, waarbij een bescheiden openbare prijsverlaging en een forse vertrouwelijke kostenreductie zal worden afgesproken, die oploopt naarmate de uitgaven toenemen.

## Conclusie

Bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig RCC met een intermediaire of ongunstige prognose conform de IMDC-risicoscore geeft combinatiebehandeling met nivolumab en ipilimumab in vergelijking met sunitinib een significante verlenging van het coprimaire eindpunt OS (HR: 0,63 [99,8%-BI: 0,44-0,89];  $P < 0,001$ ). Dit resultaat voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. De toxiciteit van nivolumab in combinatie met deze dosering ipilimumab lijkt acceptabel. ←

## Referenties

- 1 Nederlandse Kankerregistratie ([www.cijfersoverkankernl](http://www.cijfersoverkankernl)).
- 2 Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277-90.
- 3 Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al; NVM0-commissie BOM. Nivolumab als tweedelijns of derdelijns behandeling van het gevorderd of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. *Med Oncol* 2016;19(5):39-42.
- 4 Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5794-9.