

Nivolumab bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long

Introductie

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 12.000 patiënten longcarcinoom vastgesteld, waarvan 2.500 patiënten een plaveiselcelcarcinoom hebben. Bij diagnose komt meer dan 50 procent van de patiënten niet meer in aanmerking voor een in opzet curatieve behandeling. Daarnaast ontwikkelt 40 tot 50 procent van de patiënten die eerder in opzet curatief waren behandeld in de loop van de tijd metastasen op afstand. Voor deze patiënten (WHO-performancestatus 0-2) bestaat de standaard eerstelijns palliatieve behandeling uit platinumbevattende chemotherapie. Bij progressie is er bij patiënten in voldoende klinische conditie een indicatie voor tweedelijns behandeling. Doel van beide behandelingen is verlenging van overleving (OS) met behoud van kwaliteit van leven.

De hier te bespreken gerandomiseerde fase III-studie betreft de vergelijking van het effect van nivolumab ten opzichte van standaard tweedelijns docetaxel bij patiënten met stadium IIIb/IV (incurabel) plaveiselcelcarcinoom van de long met ziekteprogressie na eerstelijns platinumbevattende chemotherapie.¹

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken internationale, gerandomiseerde fase III-studie (open-label en multicenter) betreft de tweedelijns behandeling van patiënten met gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de long waarbij de effectiviteit van nivolumab wordt vergeleken met die van docetaxel bij progressieve ziekte na eerstelijns platinumbevattende chemotherapie.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De Nederlandse richtlijn *Niet-kleincellig longcarcinoom*² stelt dat patiënten met WHO-performancestatus 0-2 die progressief zijn na een eerstelijns behandeling een tweedelijns behandeling met mono-chemotherapie aangeboden

dienen te krijgen. Het is aangetoond dat hiermee de OS wordt verlengd (*level of evidence I*). De richtlijn doet geen aanbeveling ten aanzien van de chemotherapie en geeft aan dat deze effecten zijn aangetoond voor zowel docetaxel, topotecan, pemetrexed als erlotinib. Sinds het verschijnen van de richtlijn is echter aangetoond dat pemetrexed niet effectief is bij plaveiselcelcarcinoom. Daarnaast zijn resultaten gepubliceerd van een studie waarin is aangetoond dat bij patiënten met *wildtype*-EGFR docetaxel effectiever is dan erlotinib in de tweede lijn.³ Derhalve is de meest gebruikte tweedelijns behandeling bij plaveiselcelcarcinoom docetaxel. In Nederland is het gebruikelijk om 4 kuren te geven.

3. Methode en kwaliteit van de studie

CheckMate 017 is een internationale, gerandomiseerde fase III-studie (open-label en multicenter), waarin tussen oktober 2012 en december 2013 352 werden patiënten geïncludeerd, waarvan 272 patiënten 1:1 werden gerandomiseerd tussen nivolumab (n = 135), 3 mg/kg elke 2 weken, en docetaxel (n = 137), 75 mg/m² elke 3 weken. Patiënten (leeftijd ≥ 18 jaar, ECOG-performancestatus 0-1) met stadium IIIb/IV plaveiselcelcarcinoom met progressie na eerstelijns platinumbevattende chemotherapie kwamen in aanmerking voor de studie. Tumorweefsel moest worden ingestuurd voor biomarkeranalyse. Patiënten met behandelde en stabiele hersenmetastasen konden worden geïncludeerd. Belangrijkste exclusiecriteria waren aanwezigheid van een auto-immuunziekte, symptomatische interstitiële longziekte, gebruik van systemische immuunsuppressie, eerdere behandeling met T-celcostimulatie of checkpointremmers en eerdere behandeling met docetaxel. Patiënten die meer dan één lijn systemische behandeling voor gemetastaseerde ziekte hadden gehad werden geëxcludeerd. Onderhoudsbehandeling, waaronder EGFR-TKI, was toegestaan.

De behandeling werd gecontinueerd tot aan ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit, of werd gestopt op verzoek van de patiënt. Cross-over naar nivolumab was niet toege- →

staan. De randomisatie was gestratificeerd voor eerdere paclitaxel-behandeling en geografische regio (Verenigde Staten/Canada versus Europa versus rest van de wereld). Voor patiënten die werden behandeld met nivolumab was het toegestaan om door te gaan met behandeling na progressie als de onderzoeker dacht dat er sprake was van klinisch voordeel.

Het primaire eindpunt van de studie was OS. Secundaire eindpunten waren objectieve respons, progressievrije overleving (PFS), kwaliteit van leven (nog niet gerapporteerd), effect gerelateerd aan PD-L1-expressie en veiligheid. Tumorrespons werd bepaald volgens RECIST 1.1, initieel na 9 weken en nadien elke 6 weken. Bijwerkingen werden geclassificeerd volgens CTCAE 4.0 en geselecteerde bijwerkingen die mogelijk een immunologische oorzaak hadden werden gegroepeerd weergegeven.

PD-L1-expressie werd retrospectief bepaald op gearriveerd of vers tumormateriaal (DAKO, clone 28-8). De tumor werd als positief beschouwd als er membraneuze tumoraankleuring was in 1 procent, 5 procent of 10 procent van de tumorcellen.

Op het moment van *database lock* voor de interimanalyse waren 199 van 272 gerandomiseerde patiënten overleden (86 procent van het benodigde aantal voor de uiteindelijke analyse). De grens om het overlevingsvoordeel superieur te verklaren bij de interimanalyse was gezet op $P < 0,03$. Als overleving volgens deze criteria beter was, werden de secundaire eindpunten – respons en progressievrije overleving – hiërarchisch getest op alfa 5 procent.

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

Van de 352 geïncludeerde patiënten in deze studie werden er 272 gerandomiseerd. De reden voor uitval van 80 patiënten was optreden van een *adverse event* ($n = 6$), intrekken *informed consent* ($n = 3$), overlijden ($n = 3$), niet voldoen aan inclusiecriteria ($n = 67$) of overig ($n = 1$). De klinische patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen beide studiegroepen, met geringe disbalans voor vrouwen (18 procent nivolumab, 29 procent docetaxel), leeftijd hoger dan 75 jaar (8 procent nivolumab, 13 procent docetaxel) en performancestatus 1 (79 procent nivolumab, 73 procent docetaxel). De minimale follow-up was 11 maanden. Het mediaan

aantal kuren nivolumab bedroeg 8 (1-48) en voor docetaxel was dit 3 (1-29).

Na beëindiging van de behandeling in studieverband werd 36 procent van de patiënten in de nivolumab-arm en 30 procent van de patiënten in de docetaxel-arm verder behandeld met systemische kankertherapie. In de nivolumab-arm kreeg 24 procent docetaxel en in de docetaxel-arm kreeg 2 procent immunotherapie.

Na geplande interimanalyse door de onafhankelijke *data and safety monitoring board* werd in januari 2015 besloten de studie voortijdig te stoppen, omdat een overlevingsvoordeel werd gezien voor de patiënten behandeld met nivolumab. Op dat moment was het geplande aantal inclusies al bereikt. De data van de interimanalyse worden hier besproken.

De mediane OS in de nivolumab-arm bedroeg 9,2 maanden (95% BI: 7,3-13,3). In de docetaxel-arm bedroeg deze 6,0 maanden (95% BI: 5,1-7,3) (HR: 0,59; 95% BI: 0,44-0,79; $P < 0,001$). De 1-jaarsoverleving was 42 procent (95% BI: 34-50) in de nivolumab-arm en 24 procent (95% BI: 17-31) in de docetaxel-arm. De objectieve respons was hoger in de nivolumab-arm dan in de docetaxel-arm: 20 procent (95% BI: 14-28) versus 9 procent (95% BI: 5-15) ($P < 0,0008$). De mediane tijd tot respons was vergelijkbaar (2,2 versus 2,1 maanden). De mediane duur van respons was niet bereikt voor nivolumab (range: 2,9 tot 20,5+ maanden) en 8,4 maanden voor docetaxel (range: 1,4+ tot 15,2+ maanden). De mediane PFS bedroeg 3,5 maanden (95% BI: 2,1-4,9) in de nivolumab-arm en 2,8 maanden (95% BI: 2,1-3,5) in de docetaxel-arm (HR: 0,62; 95% BI: 0,47-0,81; $P < 0,001$). PD-L1-expressie was niet prognostisch of predictief voor de eindpunten.

Nivolumab bij gevorderd plaveiselcelcarcinoom van de long	
Zorginstituut Nederland	nog geen beoordeling
Add-on	nog niet beschikbaar
Totale behandelkosten	onbekend

Palliatief, effectiviteit		
• winst totale overleving primaire eindpunt	9,2 vs 6,0 maanden HR: 0,59; 95% BI: 0,44-0,79; P < 0,001	+ +
• winst progressievrije overleving secundaire eindpunt	3,5 vs 2,8 maanden HR: 0,62; 95% BI: 0,47-0,81; P < 0,001	- +
Bijwerkingen		
• lethaal < 5%		+
• acuut, ernstig < 25%		+
• chronisch beperkend		+
Kwaliteit van leven		
• QoL-analyse	volgt (PROM)	?
Impact van behandeling		
• acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Kosten	nog niet bekend	

Tabel 1. Resultaten van CheckMate 017-studie¹ afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

Behandelingsgerelateerde bijwerkingen kwamen minder voor in de nivolumab-arm (58 procent alle graden, 7 procent graad 3-4) dan in de docetaxel-arm (86 procent alle graden, 55 procent graad 3-4). De meest voorkomende bijwerkingen van nivolumab waren moeheid (16 procent), verminderde eetlust (11 procent) en asthenie (10 procent) en voor docetaxel neutropenie (33 procent), moeheid (33 procent), alopecia (22 procent) en misselijkheid (23 procent). Behandlingsgerelateerde *serious adverse events* kwamen minder vaak voor in de nivolumab-arm (7 procent) dan in de docetaxel-arm (24 procent). Dit betrof bij docetaxel met name hematologische toxiciteit. Mogelijke immuungerelateerde bijwerkingen werden bij minder dan 10 procent van de patiënten in de nivolumab-arm gezien. Dit betrof graad 3-4 pneumonitis (1 procent), colitis (1 procent) en nefritis (1 procent).

Discussie

De interimanalyse van CheckMate 017 bij patiënten met stadium IIIb/IV plaveiselcelcarcinoom van de long en goede WHO-performancestatus (0-1) laat zien dat behandeling in de tweede lijn met nivolumab een significant langere OS geeft dan behandeling met docetaxel (mediaan 9,2 versus 6,0 maanden; HR: 0,59; 95% BI: 0,44-0,79; P < 0,001). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Daarnaast laat deze studie zien dat nivolumab leidt tot een betere respons en een toename van de PFS. Nivolumab geeft minder graad 3-4 toxiciteit dan docetaxel. De analyse van kwaliteit van leven is nog niet gerapporteerd, maar het lijkt erop dat de behandeling goed wordt verdragen. Opmerkelijk is dat 80 van de 352 patiënten niet konden worden gerandomiseerd, met name omdat patiënten niet voldeden aan de inclusiecriteria. Dit geeft aan dat de →

resultaten van deze studie niet toepasbaar zijn op alle patiënten met plaveiselcelcarcinoom en dat er waarschijnlijk een selectie is opgetreden van patiënten met prognostisch gunstige kenmerken. Reden waarom patiënten niet voldeden aan de inclusiecriteria wordt in het manuscript niet verder toegelicht.

5. Kosten

Nivolumab wordt elke 2 weken intraveneus gegeven in de dosering 3 mg/kg tot progressie. De mediane behandelduur in deze studie was 8 toedieningen. De prijs van nivolumab in Nederland is nog niet bekend.

Conclusie

Bij patiënten met een stadium IIIb/IV plaveiselcelcarcinoom van de long en een goede WHO- performancestatus (0-1) geeft tweedelijns behandeling met nivolumab een significante verlenging van het primaire eindpunt OS van ruim 3 maanden (9,2 versus 6,0 maanden; HR: 0,59; 95% BI: 0,44-0,79; $P < 0,001$). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Behandeling met nivolumab geeft minder bijwerkingen en met name minder graad 3-4 bijwerkingen dan docetaxel. Ernstige immuungerelateerde bijwerkingen komen weinig voor. ←

Referenties

- ¹ Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35.
- ² Landelijke richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom (2.2). Landelijke Werkgroep Longtumoren, 22 mei 2011.
- ³ Garassino MC, Martelli O, Brogгинi M, et al; TAILOR trialists. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(10):981-8.