

Update: nivolumab bij gerecidiveerd plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied

Introductie

Patiënten met een gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied hebben een slechte prognose. De landelijke richtlijn stelt dat palliatieve chemotherapie dient te worden overwogen indien er sprake is van een goede WHO-performance en een meetbare tumor of evalueerbare klachten ten gevolge van tumorgroei, of als er op korte termijn dergelijke klachten zijn te verwachten. Alleen voor platinabevattende combinatie-therapie in combinatie met cetuximab is overlevingswinst aangetoond.¹

In 2017 heeft de commissie BOM de klinische meerwaarde van nivolumab bij patiënten met een gerecidiveerd of gemetastaseerd, platinaresistent, plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied beoordeeld op basis van een eerste publicatie van de resultaten van de CheckMate 141-studie.²⁻³ De conclusie van deze beoordeling luidde dat nivolumab in vergelijking met monochemotherapie (methotrexaat, docetaxel of cetuximab) een significant langere overleving (OS) gaf: mediaan 7,5 versus 5,1 maanden (HR: 0,70 [97,73%-BI: 0,51-0,96]; $P = 0,01$). Een verschil in progressievrije overleving (PFS) werd in de studie niet aangetoond (HR: 0,89 [95%-BI: 0,70-1,13]; $P = 0,32$). De resultaten voldeden niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Recentelijk is een update gepubliceerd

van de resultaten van de CheckMate 141-studie na een langere follow-up.⁴ Reden voor de commissie BOM om nivolumab voor deze indicatie opnieuw te beoordelen.

1. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de CheckMate 141-studie wordt nivolumab vergeleken met monochemotherapie naar keuze van de onderzoeker: methotrexaat, docetaxel of cetuximab. Geen van deze behandelingen in de controle-arm heeft aangetoonde klinische meerwaarde bij platinaresistent plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied. De Nederlandse referentiebehandeling zou een palliatief ondersteunend beleid zijn.

2. Methode en kwaliteit van de studie

CheckMate 141 is een gerandomiseerde fase III-studie (open label) voor patiënten met een gerecidiveerd of gemetastaseerd, platinaresistent plaveiselcarcinoom van de mondholte, de farynx of de larynx. Geïnccludeerde patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen intraveneus nivolumab elke 2 weken of wekelijks therapie naar keus van de behandelaar (methotrexaat, docetaxel of cetuximab). Het primaire eindpunt van de studie was OS. Secundaire eindpunten waren PFS en responskans (ORR). Het ontwerp van CheckMate 141 staat uitgebreid beschreven in de →

eerdere publicatie van de commissie BOM.³ De eerder besproken analyse van OS, PFS en veiligheid was gebaseerd op data verzameld tot 18 december 2015. De mediane follow-up bedroeg destijds 5,1 maanden. De nu te bespreken analyse is gebaseerd op data verzameld tot september 2017. De minimale follow-up bedraagt in deze nieuwe publicatie 24,2 maanden.

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

Tussen juni 2014 en augustus 2015 werden 361 patiënten geïncludeerd: 240 patiënten in de nivolumab-arm en 121 patiënten in de standaardtherapie-arm. De uitgangskarakteristieken van de behandelgroepen waren grotendeels vergelijkbaar en zijn niet veranderd in deze update.

In overeenstemming met de primaire analyse is de OS in deze update significant langer in de nivolumab-arm dan in de standaardtherapie-arm (HR: 0,68; 95%-BI: 0,54-0,86). De mediane OS bedroeg 7,7 maanden (95%-BI: 5,7-8,8) in de nivolumab-arm en 5,1 maanden (95%-BI: 4,0-6,2) in de standaardtherapie-arm. De geschatte 2-jaarsoverleving bedroeg 16,9 procent (95%-BI: 12,4-22,0) in de nivolumab-arm en 6,0 procent (95%-BI: 2,7-11,3) in de standaardtherapie-arm. De PFS was, ook na langere follow-up, niet significant verschillend tussen de nivolumab-arm en standaardtherapie-arm (HR: 0,87; 95%-BI: 0,68-1,11). Voordeel van nivolumab ten opzichte van chemotherapie werd gezien bij patiënten met tumoren met en zonder PD-L1-expressie en was onafhankelijk van HPV-status. In de nivolumab-arm werd minder graad 3-4 toxiciteit geregistreerd dan in de standaardtherapie-arm (15,3 versus 36,9 procent). De meest frequent gerapporteerde algemene bijwerkingen (graad 1-4) in de nivolumab-arm waren: vermoeidheid (15,7 procent), misselijkheid (9,3 procent), anemie (5,1 procent) en asthenie (4,2 procent). De meeste graad 3-4 bijwerkingen traden op in de eerste 6 maanden van de behandeling. In totaal 2 patiënten in de nivolumab-arm en 1 patiënt in de standaardbehandeling-arm zijn overleden gerelateerd aan de gevolgen van de behandeling.

Discussie

Bij patiënten met een platinarestant plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied leidt behandeling met nivolumab in vergelijking met 'standaardtherapie' bestaande uit methotrexaat, docetaxel of cetuximab na een follow-up van 24,2 maanden tot een significant langere OS (verschil in mediane OS: 2,6 maanden; HR 0,68). De thans gepresenteerde resultaten van de CheckMate 141-studie voldoen op basis van deze lagere HR aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies, daar waar de resultaten van de eerdere publicatie op basis van de destijds gepresenteerde HR van 0,70 niet daaraan voldeden.

Conclusie

Bij patiënten met een gerecidiveerd of gemetastaseerd, platinarestant plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied geeft nivolumab in vergelijking met monochemotherapie (methotrexaat, docetaxel of cetuximab) na een follow-up van minimaal 24,2 maanden een significant langere OS: mediaan 7,7 versus 5,1 maanden (HR: 0,68; 95%-BI: 0,54-0,86). OS was het primaire eindpunt van de studie. Een verschil in PFS wordt niet aangetoond. De thans gepresenteerde resultaten van CheckMate 141 voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. ←

| Nivolumab voor gerecidiveerd of gemetastaseerd, platinarestant plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied | |
|---|--------------------------|
| Zorginstituut Nederland | niet beoordeeld |
| add-on | beschikbaar |
| totale behandelkosten | formeel niet beschikbaar |

| | | |
|---|--|------------------|
| Palliatief, effectiviteit • winst totale overleving (> 12 weken of HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken of HR < 0,7) | 7,7 versus 5,1 maanden HR: 0,68 (95%-BI: 0,54-0,86) 2,0 versus 2,3 maanden HR: 0,89 (95%-BI: 0,70-1,13) | - + - - |
| ESMO-MCBS-gradering | onbekend | ? |
| Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend | minder graad 3-4 toxiciteit | + + + |
| Kwaliteit van leven • QoL-analyse | stabiele kwaliteit van leven in de nivolumab-arm; verslechtering in de controle-arm | + |
| Impact van behandeling • acceptabele behandellast | | + |
| Level of evidence | 1 fase III-studie | + |
| Medicijnkosten • kosten per cyclus • mediane behandelduur | € 2.636 1,9 maanden (4,07 cycli): € 10.727 | |

Tabel 1. Resultaten CheckMate 141-studie (na 24,2 maanden follow-up) afgezet tegen PASKWIL-criteria.

Referenties

- ¹ Tjan-Heijnen VCG, Kerst JM, Eskens FALM, et al; NVMO-commissie BOM. Cetuximab in combinatie met platinabevattende chemotherapie bij inoperabel gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied. *Med Oncol* 2009;12(5):39-41.
- ² Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856-67.
- ³ Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoot LV, et al; NVMO-Commissie BOM. Nivolumab bij gerecidiveerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied. *Med Oncol* 2017;19(5):47-50.
- ⁴ Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2 year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018;81:45-51.