

PLAATS VAN AVELUMAB-AXITINIB EN PEMBROLIZUMAB-AXITINIB IN BEHANDELARSENAAL

Opties voor eerstelijnsbehandeling bij gemetastaseerd RCC

In deze uitgave van *Medische Oncologie* publiceert de NVMO-commissie BOM twee adviezen die betrekking hebben op de eerstelijnsbehandeling van patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom (RCC): combinatiebehandeling met avelumab-axitinib¹ en combinatiebehandeling met pembrolizumab-axitinib². De scope van de commissie BOM reikt niet zo ver dat zij behandeladviezen geeft indien er positieve adviezen zijn voor diverse (combinaties van) middelen. Daarom plaatst de richtlijncommissie Niercelcarcinoom beide adviezen in perspectief.

Dat het arsenaal van behandel mogelijkheden groter wordt, is nuttig en kan de individuele patiënt ten goede komen. Het maken van weloverwogen keuzes binnen de beschikbare mogelijkheden is evenwel cruciaal. Deze publicatie focust op drie combinaties van geneesmiddelen voor de eerstelijnsbehandeling van RCC die positieve adviezen van commissie BOM hebben gekregen: ipilimumab-nivolumab³, avelumab-axitinib¹ en pembrolizumab-axitinib².

Twee belangrijke aandachtspunten

Alvorens op de combinaties zelf in te gaan, is het goed om te realiseren dat alle studies sunitinib als controlegroep hadden.

Oftewel: er was reden genoeg om een patiënt te gaan behandelen met sunitinib. Dat is een relevante observatie, want sinds de introductie van ipilimumab-nivolumab lijkt er geregeld een omgekeerde redenering te worden toegepast: er is sprake van een gemetastaseerd heldercellig RCC met een intermediaire prognose volgens de IMDC-risicoscore, dus er moet gestart worden met ipilimumab-nivolumab. Die aanpak heeft de CheckMate 214-studie echter niet bestudeerd.

Het gaat immers om de vraag: als er een behandelindicatie is voor systemische therapie, wát is dan de beste behandeling? Een tweede punt dat ondergesneeuwd lijkt te raken, is dat het bij de IMDC-risicoscore niet gaat om de tijd tussen primaire diagnose en het vaststellen van een metastase, maar om de tijd tussen de primaire diagnose en de indicatie voor start van systemische therapie. Dit IMDC-criterium dient dus pas te worden meegeteld zodra de noodzaak tot therapie helder is en dient niet op voorhand doorslaggevend te zijn om therapie te gaan starten.

Beide relevante aspecten benadrukken dat bij een belangrijk deel van de patiënten systemische antitumortherapie kan worden uitgesteld. Het introduceren van een periode van waakzaam wachten kan ook bij patiënten met een gemetastaseerd RCC met een intermediaire prognose volgens de IMDC-risicoscore soms leiden

tot een betekenisvolle periode zonder systemische therapie (soms oplopend tot meer dan 1 jaar).

Als de indicatie tot het starten van systemische antitumortherapie is gesteld, dan zijn er nu grofweg vier rationele opties voorzien van een positief advies van commissie BOM: TKI-monotherapie (alle IMDC-risicoscores), ipilimumab-nivolumab (intermediaire en slechte prognose volgens IMDC-risicoscore), pembrolizumab-axitinib (alle IMDC-risicoscores) en avelumab-axitinib (alle IMDC-risicoscores), waarbij laatstgenoemde behandeloptie een voorlopig positief advies van de commissie BOM heeft gekregen.

Exit voor TKI-monotherapie bij een goede prognose?

Het positieve advies voor de combinatie pembrolizumab-axitinib (KEYNOTE-426-studie) en het (voorlopig) positieve advies voor de combinatie avelumab-axitinib (JAVELIN Renal 101-studie) behelzen ook de groep met een goede prognose volgens de IMDC-risicoscore, die op basis van analyses in alle subgroepen gelijke voordelen laten zien. Dit zou als exit voor TKI-monotherapie kunnen worden geïnterpreteerd, maar we hechten er nadrukkelijk aan om aandacht te vragen voor de opmerkingen van de commissie BOM aangaande het lage aantal events in beide studies juist in de groep met een goede prognose. Daardoor is het maar zeer de vraag of er al definitieve conclusies voor deze groep kunnen worden getrokken. Verder geven beide studies geen antwoord op vragen over combinatie-therapie versus sequentherapie met TKI en immuuntherapie. Uiteraard geldt dat dit niet is bestudeerd voor alle IMDC-risicogroepen, maar men zou kunnen

postuleren dat juist voor de groep met een goede prognose de sequentie wel eens te prefereren zou kunnen zijn boven initiële combinatietherapie. Daarnaast is er een kleine subpopulatie met een contra-indicatie voor immuuntherapie waarbij de behandeloptie met TKI-monotherapie dan valide en rationeel is.

Intermediaire en slechte prognose: keuzestress?

In de groep met een intermediaire en slechte prognose lijkt combinatietherapie het meest voor de hand te liggen. Op basis van de huidige data is er geen uniforme uitspraak te doen over de meest optimale combinatie, waarbij opgemerkt dient te worden dat de combinatie avelumab-axitinib de enige is die (vooralsnog) geen overlevingsvoordeel heeft aangetoond voor de gehele groep patiënten met een intermediaire en slechte prognose volgens de IMDC-risicoscore.

‘It is in the eye of the beholder’, waarbij dit opgaat voor zowel de producenten van de betreffende middelen, de onderzoekers, maar ook voor de Nederlandse artsen die op een bepaalde manier bij patiënten met gemetastaseerd RCC betrokken zijn. Zij die vanwege hun ervaring met de combinatie ipilimumab-nivolumab bij patiënten met een andere aandoening (melanoom) extra patiënten verwezen hebben gekregen, zullen mogelijk frequenter pleiten voor deze behandeling. Voor hen die mogelijkheden zien om combinatietherapie in de eerste lijn bij patiënten met gemetastaseerd RCC toe te gaan passen, zal moge-

lijk eerder neiging bestaan naar behandeling met de combinatie van axitinib met immuuntherapie.

Van de drie combinaties heeft momenteel de combinatie avelumab-axitinib de minst krachtige data uit de registratiestudies zoals gepresenteerd in de initiële publicatie en dat verklaart ook het voorlopige karakter van het advies van de commissie BOM. Er zijn nog te weinig events in de JAVELIN Renal 101-studie om de algehele overleving te kunnen beoordelen, maar op dit moment is er geen overlevingswinst ten opzichte van sunitinib.

Bij het ontbreken van directe vergelijkingen zullen er verschillende argumenten zijn, waaronder het meest relevante behandel-doel (progressievrije overleving, totale overleving, *hazard ratio*, kans op complete respons), impact van toxiciteit en relevantie van primair twee versus één type medicament. Zorgvuldige voorlichting aan de patiënt nadat deze besproken is in een MDO van de netwerk-tumorgroep niercelcarcinoom, waarbij ten minste twee niercentra betrokken zijn (conform het eind vorig jaar vastgestelde NVMO-kwaliteitsdocument⁴), zal uiteindelijk moeten leiden tot een keuze die het best bij die individuele patiënt past. Naast de potentiële fysieke toxiciteit van de combinaties is een ander belangrijk punt de aanzienlijke financiële toxiciteit

die de uiteindelijk gekozen combinatie-behandeling de Nederlandse gezondheidszorg toebrengt. De prijsstelling van de drie combinatietherapieën is nauwelijks meer te verantwoorden in de hedendaagse gezondheidszorg. Alle stakeholders hebben er een rol in om ook deze schade, met behoud van kwalitatief optimale zorg, verder in te perken. De relatief korte follow-up en de hoge kosten zijn voor NICE reden geweest om de combinatie pembrolizumab-axitinib niet goed te keuren voor gebruik in het Verenigd Koninkrijk.

Overige overwegingen

Met betrekking tot de financiële last van systemische behandeling van RCC is het relevant om op te merken dat het patent van sunitinib, de eerste TKI die beschikbaar kwam voor de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd RCC, in het derde kwartaal van 2021 zal verlopen. Als het kostenaspect wordt meegewogen bij de interpretatie van de relatief beperkte studieresultaten met betrekking tot de groep met een goede prognose volgens de IMDC-risicoscore in de KEYNOTE-426-studie en JAVELIN Renal 101-studie, dan zijn wij van mening dat TKI-monotherapie als eerstelijnsbehandeling voor deze groep zeer goed verdedigbaar blijft, hangende verdere rijping van de data van de studies. ←

NAMENS RICHTLIJNCOMMISSIE NIERCELCARCINOOM (2020)

- Dr. A. Bex, uroloog, Antoni van Leeuwenhoek (voorzitter richtlijncommissie Niercelcarcinoom)
- Dr. A.P. Hamberg, internist-oncoloog, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam (afgevaardigde namens NVMO)
- Dr. J.V. van Thienen, internist-oncoloog, Antoni van Leeuwenhoek (afgevaardigde namens NVMO)

Referenties

- ¹ NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Eerstelijns combinatie-behandeling met avelumab en axitinib bij het gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. Med Oncol maart 2019 (e-publicatie).
- ² NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Eerstelijns combinatie-behandeling met pembrolizumab en axitinib bij het gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. Med Oncol maart 2019 (e-publicatie).
- ³ NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Eerstelijns combinatie-behandeling met nivolumab en ipilimumab bij gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. Med Oncol 2019;21(1):33-6.
- ⁴ Kwaliteitsnormering (gemetastaseerd) niercelcarcinoom (versie 2.2). NVMO, 15 november 2019.