

Nivolumab en ipilimumab als eerstelijnsbehandeling voor het irresectabel maligne pleuraal mesothelioom

Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 500 mensen een maligne pleuraal mesothelioom gediagnosticeerd. Deze agressieve vorm van kanker is in de meeste gevallen bij diagnose irresectabel. De 5-jaarsoverleving is minder dan 10 procent. Twee belangrijke subtypen worden onderscheiden: het niet-epitheloïde en epitheloïde subtype, waarbij het niet-epitheloïde subtype een slechtere prognose heeft dan het epitheloïde subtype. De standaardbehandeling voor irresectabel mesothelioom bestaat al sinds jaren uit 4 à 6 kuren platinum-pemetrexed, met een mediane overleving van 12 maanden.¹

De hier te bespreken gerandomiseerde fase III-studie CheckMate 743 (open label) betreft de vergelijking van nivolumab-ipilimumab ten opzichte van platinum-pemetrexed bij patiënten met een irresectabel maligne pleuraal mesothelioom.² Nivolumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen PD-1 en ipilimumab een monoklonaal antilichaam gericht tegen CTLA-4. Recent heeft de EMA de combinatie nivolumab-ipilimumab geregistreerd voor eerstelijnsbehandeling van patiënten met een irresectabel maligne pleuraal mesothelioom.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Eerstelijnsbehandeling met nivolumab-ipilimumab werd onderzocht bij onbehandelde patiënten met een irresectabel maligne pleuraal mesothelioom.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de CheckMate 743-studie wordt palliatieve behandeling met nivolumab-ipilimumab vergeleken met behandeling met platinum-pemetrexed. Deze combinatiechemotherapie is de standaard eerstelijnsbehandeling in Nederland.

3. Methode en kwaliteit van de studie

CheckMate 743 is een gerandomiseerde multicentrische fase III-studie (open label) voor patiënten met histologisch bewezen irresectabel maligne pleuraal mesothelioom. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten ten minste 18 jaar te zijn, een ECOG-performancescore van 0 of 1 te hebben en een adequate orgaan- en beenmergfunctie. Daarnaast moest er meetbare ziekte zijn volgens *modified RECIST (mRECIST)* voor mesothelioom. De belangrijkste exclusiecriteria waren hersenmetastasen (tenzij geresecteerd of behandeld met stereotactische radiotherapie, asymptomatisch en geen groei gedurende 3 maanden voor inclusie), een contra-indicatie voor immuuntherapie (zoals een interstitiële longziekte of een actieve auto-immuunziekte), gebruik van systemische steroïden (> 10 mg prednison of equivalent per dag) of gebruik van immunosuppressiva gedurende 14 dagen voor inclusie. Patiënten met een primair peritoneaal-, pericardiaal- of testiculair mesothelioom of mesothelioom van de tunica vaginalis waren uitgesloten van deelname. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met nivolumab-ipilimumab of platinum-pemetrexed. Alle patiënten werden voorbehandeld met foliumzuur en vitamine B12 vanaf 1 week voor start van de behandeling. De chemotherapie bestond uit maximaal 6 cycli platinum (cisplatine 75 mg/m² of carboplatine AUC5) en pemetrexed 500 mg/m² op dag 1 van elke 3 weken. De patiënten in de immuuntherapie-groep kregen nivolumab (3 mg/kg elke 2 weken) en ipilimumab (1 mg/kg elke 6 weken). Behandeling werd gegeven tot aan progressie, onacceptabele toxiciteit of gedurende maximaal 2 jaar voor de immuuntherapie-groep. Voor de patiënten in de controlegroep was cross-over naar immuuntherapie bij progressie niet voorzien in het studieprotocol, maar was wel toegestaan. Patiënten in de →

immuuntherapie-groep mochten na progressie doorbehandeld worden als ze er volgens de behandelend arts klinisch voordeel bij hadden. Daarnaast konden patiënten die moesten stoppen met ipilimumab vanwege toxiciteit doorgaan met nivolumab-monotherapie. De randomisatie werd gestratificeerd voor sekse en histologie (epitheloïde versus niet-epitheloïde).

Het primaire eindpunt van de studie was totale overleving (OS); dit na een amendement op 25 april 2019 na inclusie van alle patiënten. Deze verandering werd ingevoerd op advies van de FDA en ingegeven door het feit dat tumormetingen in mesothelioom onbetrouwbaar zijn. De PFS werd veranderd van een coprimair eindpunt naar een secundair eindpunt. Secundaire eindpunten waren naast PFS onder meer responskans, tijd tot respons, responsduur en ziektecontrolekans. Daarnaast werd er gekeken naar OS, PFS en responskans gebaseerd op PD-L1-expressie (centraal vastgesteld met de 28-8 *pharmaDx assay*). Exploratieve eindpunten waren onder meer veiligheid en kwaliteit van leven.

Een CT-scan voor responsevaluatie werd gemaakt voor start, elke 6 weken gedurende de eerste 12 maanden en daarna elke 12 weken. Progressie werd definitief vastgesteld door een onafhankelijke beoordeling. Kwaliteit van leven werd geëvalueerd middels de *EQ-5D* en de *LCSS-Meso*. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *CTC-AE v 4.0*. Histologietype werd bepaald door de lokale onderzoekers. Tumormateriaal werd verzameld voor randomisatie en voor randomisatie werd PD-L1-expressie bepaald (< 1 versus ≥ 1 procent). Voor de analyse van het primaire eindpunt OS waren er 600 patiënten en 473 OS-events nodig om een power van 90 procent te hebben om een HR van 0,72 te detecteren met tweezijdige alfa van 0,05. Er was een interim-analyse gepland voor superioriteit voor OS na ongeveer 403 events (85 procent maturiteit) met als grens voor superioriteit een P-waarde lager dan 0,0345. Geen van de secundaire eindpunten was geïncludeerd in testprocedure. Er werd dus niet voorzien in formeel statistische testen van PFS en responskans. De EMA-toelating van nivolumab-ipilimumab is gebaseerd op de resultaten van de geplande interim-analyse (*database lock* op 3 april 2020).

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

Tussen november 2016 en april 2018 werden 713 patiënten gescreend en 605 patiënten geïncludeerd door 103 centra in 21 landen: 303 patiënten werden gerandomiseerd in de immuuntherapie-groep en 302 patiënten in de controlegroep. Van de 108 patiënten die uiteindelijk niet gerandomiseerd

werden, voldeden er 84 niet meer aan de inclusiecriteria, trokken 11 patiënten het informed consent in en waren er 6 overleden. In de immuuntherapie-groep kregen 300 patiënten minimaal 1 dosis van de studiemedicatie versus 284 patiënten in de chemotherapie-groep. In de immuuntherapie-groep kregen 3 patiënten niet de studiebehandeling (1 intrekken consent, 2 niet langer voldaan aan inclusiecriteria) ten opzichte van 18 patiënten in de controlegroep (3 wens van patiënt, 11 intrekken informed consent, 3 niet langer voldaan aan inclusiecriteria, 1 niet gerapporteerd). Deze 21 patiënten kregen uiteindelijk geen enkele behandeling, maar zijn wel meegenomen in de effectiviteitsanalyses, volgens de vooraf afgesproken *intention to treat*-analyse. De mediane follow-up voor OS was 29,7 maanden.

De uitgangskarakteristieken in de beide behandelgroepen waren vergelijkbaar: de mediane leeftijd was 69 jaar, 77 procent was man en 75 procent van de patiënten had een epitheloïde mesothelioom. De PD-L1-expressie was minder dan 1 procent bij 20 procent van de patiënten in de immuuntherapie-groep en bij 26 procent van de patiënten in de controlegroep. De meerderheid van de patiënten kreeg carboplatine (60 procent). Van de patiënten die behandeld werden met cisplatine werd 28 procent na kuur 1 verder behandeld met carboplatine.

De belangrijkste redenen om te stoppen met nivolumab-ipilimumab waren ziekteprogressie (61 procent) en toxiciteit (20 procent). Slechts 8 procent van de patiënten werd de volledige 2 jaar behandeld. Van de patiënten in de controlegroep kreeg 62 procent 6 cycli chemotherapie; reden voor vervroegd stoppen was ziekteprogressie (16 procent) en toxiciteit (8 procent). De mediane duur van behandeling was 5,6 maanden in de immuuntherapie-groep en 3,5 maanden in de controlegroep. Het mediane aantal doses nivolumab was 12 en 4 voor ipilimumab. Na progressie kreeg 44 procent van de patiënten in de immuuntherapie-groep een volgende lijn systemische behandeling, met name chemotherapie (43 procent). Dit was het geval bij 41 procent van de patiënten in de controlegroep, waarvan er 20 procent immuuntherapie kreeg.

Bij de eerste interim-analyse werd de vooraf gespecificeerde drempel voor statistische superioriteit van behandeling met nivolumab-ipilimumab ten opzichte van behandeling met chemotherapie behaald. Deze analyse kan dan ook beschouwd worden als de definitieve analyse. De mediane OS was 18,1 maanden (95%-BI: 16,8-21,4) in de immuuntherapie-groep en 14,1 maanden (95%-BI: 12,4-16,2) in de controlegroep (HR: 0,74 [96,6%-BI: 0,60-0,91]; $P = 0,0020$). De 1-jaars-overleving was 68 procent in de immuuntherapie-groep en

Palliatief, effectiviteit • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	totale overleving 18,1 versus 14,1 maanden HR: 0,74 (96,6%-BI: 0,60-0,91); P = 0,0020		+ - - -
ESMO-MCBS-gradering			3
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken van de behandeling	<i>Nivolumab-ipilimumab</i> 1% 30% ? 23%	<i>Platinum-pemetrexed</i> < 1% 32% ? 16%	+ + ? +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse			+
Impact van behandeling • acceptabele behandellast			?
Level of evidence	1 fase III-studie		+
Medicijnkosten • kosten per cyclus van 21 dagen (ipilimumab wordt eens per 6 weken gegeven) • totale behandelkosten	nivolumab: € 3.973,23 ipilimumab: € 7.125,30 nivolumab-ipilimumab: € 76.180		

Resultaten CheckMate 743-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

58 procent in de controlegroep. De 2-jaarsoverleving was 41 versus 27 procent. Het OS-voordeel was aanwezig in de meeste vooraf gedefinieerde subgroepen. Alleen voor de patiënten van 75 jaar en ouder was er geen verschil in overleving. Daarnaast was het overlevingsvoordeel groter in de groep patiënten met een niet-epitheloïde mesothelioom, hetgeen met name werd verklaard door de kortere mediane OS op chemotherapie in die groep. Het OS-voordeel is minder duidelijk in de PD-L1-negatieve groep.

De mediane follow-up voor PFS was 19,8 maanden. De mediane PFS was vergelijkbaar voor beide groepen: 6,8 maanden (95%-BI: 5,6-7,4) voor de immuuntherapie-groep en 7,2 maanden (95%-BI: 6,9-8,0) voor de controlegroep (HR: 1,00 [95%-BI: 0,82-1,21]). De 2-jaars-PFS was 16 versus 7 procent. De responskans bedroeg 40 procent in de immuuntherapie-

groep en 43 procent in de controlegroep met 2 procent complete responsen in de immuuntherapie-groep.

Bijwerkingen werden in beide groepen even vaak gezien. Bijwerkingen van graad 3 of 4 traden op bij 30 procent van de patiënten in de immuuntherapie-groep en bij 32 procent van de patiënten in de controlegroep. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 en hoger waren diarree (3 versus 1 procent), gestegen lipase (4 versus < 1 procent), anemie (< 1 versus 11 procent), neutropenie (< 1 versus 11 procent) en trombopenie (< 1 versus 3 procent). Bijwerkingen die bij meer dan 10 procent van de patiënten voorkwamen (alle graden) zijn diarree (20 versus 8 procent), jeuk (16 versus < 1 procent), huiduitslag (14 versus 5 procent), moeheid (14 versus 20 procent), hypothyreoïdie (11 versus 0 procent), nausea (10 versus 36 procent), verminderde eetlust (10 →

versus 18 procent), obstipatie (4 versus 14 procent), braken (3 versus 14 procent), asthenie (8 versus 15 procent) en neutropenie (1 versus 25 procent). De hele behandeling werd gestaakt ten gevolge van bijwerkingen bij 23 procent van de patiënten in de immuuntherapie-groep en bij 16 procent van de patiënten in de controlegroep. In de immuuntherapie-groep staakte 9 procent de ipilimumab voortijdig en continueerde de nivolumab. Er overleden 3 patiënten in de immuuntherapie-groep aan bijwerkingen (pneumonitis, encefalitis, hartfalen) en 1 patiënt in de controlegroep (myelosuppressie).

Kwaliteit van leven-data toonden aan dat er in de immuuntherapie-groep een verbetering werd gezien van klachtenlast gemeten met de *LCSS-Meso*. Ook de algehele gezondheidsstatus, gemeten met de *EQ-5D*, verbeterde in de immuuntherapie-groep.³ Dit was zowel van toepassing op de gehele studiepopulatie als voor de beide histologie-subgroepen. Daarnaast was de tijd tot achteruitgang van symptomen langer in de immuuntherapie-groep dan in de controlegroep.

Discussie

In de CheckMate 743-studie wordt een statistisch significant voordeel aangetoond voor het primaire eindpunt OS van eerstelijns palliatieve behandeling met nivolumab-ipilimumab ten opzichte van behandeling met platinum-pemetrexed bij patiënten met een irresectabel maligne pleuraal mesothelioom met een goede ECOG-performancestatus van 0 of 1 (HR: 0,74 [96,6%-BI: 0,60-0,91]; P = 0,0020). De mediane overleving werd verlengd met 4 maanden. Deze resultaten zijn gebaseerd op de eerste interim-analyse die ook beschouwd kan worden als de definitieve analyse. De OS-verlenging van nivolumab-ipilimumab ten opzichte van platinum-pemetrexed voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positieve beoordeling. Na inclusie van alle patiënten is op advies van de FDA het primaire eindpunt aangepast naar OS alleen in plaats van OS met als coprimair eindpunt PFS. De reden hiervoor was dat tumormetingen bij mesothelioom onbetrouwbaar zijn. Het OS-voordeel is aanwezig voor nagenoeg alle subgroepen. Bij patiënten van 75 jaar en ouder lijkt er geen overlevingsverschil te zijn ten opzichte van chemotherapie en zijn er aanwijzingen dat deze patiënten meer toxiciteit hebben, zoals vermeld in de SMPC.

Hoewel de mediane overleving voor patiënten met epitheloïde en niet-epitheloïde mesothelioom in de immuuntherapie-groep gelijk is, is het overlevingsvoordeel groter in de niet-epitheloïde groep. Dit komt met name omdat de niet-epitheloïde groep een bekend kortere overleving heeft met chemotherapie. Histologie was een stratificatiefactor. Verder is van belang dat 18 patiënten die gerandomiseerd

werden in de controlegroep afzagen van behandeling. Deze zijn wel meegenomen in de OS-analyse. Het bijwerkingenprofiel van nivolumab-ipilimumab is verschillend ten opzichte van chemotherapie, met in de immuuntherapie-groep meer immuuntherapie-gerelateerde toxiciteit en in de controlegroep meer hematologische toxiciteit.

De EMA heeft de combinatie nivolumab-ipilimumab toegelaten in een ander dosisschema nivolumab: een vaste dosis van 360 mg elke 3 weken in plaats van 3 mg/kg elke 2 weken. Het is in Nederland ook gebruikelijk om nivolumab in een vaste dosis te geven. Voor de patiënt betekent het minder bezoeken aan het ziekenhuis.

5. Kosten

De kosten van behandeling met nivolumab 360 mg i.v. en ipilimumab 1 mg/kg bij een gewicht van 80 kg bedragen per toediening respectievelijk 3.973,23 euro en 7.125,30 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 29 juni 2021). De totale medicatiekosten bij een mediane behandelduur van 12 toedieningen nivolumab en 4 toedieningen ipilimumab komen daarmee op 76.180 euro.

Conclusie

In de hier besproken CheckMate 743-studie wordt bij patiënten met irresectabel maligne pleuraal mesothelioom na een follow-up van mediaan 29,7 maanden een statistisch significant langere OS gezien voor nivolumab-ipilimumab ten opzichte van standaardchemotherapie (HR: 0,74 [96,6%-BI: 0,60-0,91]; P = 0,0020) met een verlenging van de mediane overleving van 4 maanden (18,1 versus 14,1 maanden). Deze resultaten voldoen aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. ←

Referenties

- ¹ Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2636-44.
- ² Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397(10272):375-86.
- ³ Popat S, Scherpereel A, Antonia S, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma in CheckMate 743 (abstract MS02.08). *iMig* 2021 Virtual.