

IMMUUNTHERAPIE BIJ MESOTHELIOOM

Wat is de toegevoegde waarde van nivolumab- ipilimumab?

Bijna 20 jaar nadat het effect van pemetrexed-gebaseerde chemotherapie bij het mesothelioom werd aangetoond is er met nivolumab-ipilimumab zicht op een betere eerstelijnsbehandeling. Wat is volgens de NVALT-sectie Asbest-Gerelateerde Aandoeningen (SAGA) de toegevoegde waarde van deze nieuwe behandeloptie?

Eerstelijnsbehandeling met de combinatie nivolumab-ipilimumab verbetert de mediane overleving van de mesothelioompatiënt met 4 maanden in vergelijking met standaardchemotherapie.¹ De 2-jaarsoverleving in de immuuntherapie-groep was 41 procent (95%-BI: 35,1-46,5) en in de chemotherapie-groep 27 procent (95%-BI: 21,9-32,4). Door de beperkte follow-up van maximaal 36 maanden is het nog niet geheel duidelijk of de overlevingscurve van de patiënten in de immuuntherapie-groep een plateau vormt, zoals bij deze behandeling bij andere solide tumoren wordt gezien. De marker PD-L1, bepaald met de *28-8 pharmDx Assay*, had slechts een beperkt voorspellende waarde voor het effect van de immuuntherapie.

Beter perspectief

De EMA heeft nivolumab-ipilimumab toegelaten voor de behandeling van het mesothelioom. De behandeling voldoet aan de PASKWIL-criteria van de NVMO-commissie BOM.² Nivolumab-ipilimumab wordt, mits de aanbeveling in de commentaarrondes niet wordt veranderd, vanaf komend najaar aanbevolen in de volgende richtlijn *Diagnostiek en behandeling van het mesothelioom* als behandeling van voorkeur in de eerste lijn. →



Dr. J.A. Burgers is longarts bij het Antoni van Leeuwenhoek in Amsterdam en voorzitter van de NVALT-sectie Asbest-Gerelateerde Aandoeningen (SAGA). Deze plaatsbepaling over nivolumab-
ipilimumab bij mesothelioom schreef hij namens de NVALT-sectie SAGA.

Er is lang uitgezien naar een behandeling die het perspectief van de mesotheliompatiënt zou verbeteren. Er is zelfs getwijfeld of immuuntherapie wel effectief zou zijn bij het mesothelioom gezien de twee negatieve gerandomiseerde studies in tweede en latere lijn en de bescheiden PFS-winst die in de CONFIRM-studie met nivolumab in de tweede lijn werd behaald. Deze studies waren echter uitgevoerd met mono-immuuntherapie. De DETERMINE-studie kon geen voordeel aantonen van tremelimumab boven placebo in de tweede- en derdelijns-behandeling.³ De PROMISE-meso-studie toonde in de tweede lijn geen voordeel aan van behandeling met pembrolizumab boven chemotherapie met gemcitabine of vinorelbine.⁴ Verder toonde de CONFIRM-studie een bescheiden PFS-winst aan voor nivolumab tegenover placebo van 3,0 versus 1,8 maanden (HR: 0,61; $P < 0,001$).⁵

Overwegen behandelopties

Als nivolumab-ipilimumab zijn weg naar het mesotheliomenspreekuur heeft gevonden, dan zullen met de patiënt de behandelopties moeten worden overwogen. Naast de genoemde overlevingswinst voor de groep mesotheliompatiënten als geheel kunnen daarbij de volgende aspecten van belang zijn.

- De overlevingswinst bij de verschillende subtypes mesothelioom is niet hetzelfde. Patiënten met het prognostisch slechte niet-epitheloïde subtype hebben evident de meeste winst van behandeling met nivolumab-ipilimumab (HR: 0,46 [95%-BI: 0,31-0,68]), terwijl patiënten met een epitheloïde subtype aanzienlijk minder baat lijken te hebben van de immuuntherapie in vergelijking met chemotherapie (HR: 0,86 [95%-BI: 0,69-1,08]).
- De responskans en de progressievrije overleving met chemotherapie en immuuntherapie zijn hetzelfde.

- Patiënten bij wie de immuuntherapie aanslaat zullen vaker en langer voor behandeling naar het ziekenhuis moeten komen.
- Afhankelijk van de centralisatie van de immuuntherapeutische zorg zal de belasting van een langere reistijd voor sommige patiënten van belang zijn en mogelijk zelfs een reden om hiervan af te zien. ←

Referenties

- ¹ 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.
- ² NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen. Nivolumab en ipilimumab als eerstelijnsbehandeling voor het irresectabel maligne pleuraal mesothelioom. *Med Oncol* 2021;24(6):35-8.
- ³ Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1261-73.
- ⁴ Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, et al. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. *Ann Oncol* 2020;31(12):1734-45.
- ⁵ Fennell D, Ottensmeier C, Califano R, et al; Confirm Trial Management Group. Nivolumab versus placebo in relapsed malignant mesothelioma: the CONFIRM phase 3 trial. *J Thorac Oncol* 2021;16(3):S62 (abstract).