

Nivolumab en ipilimumab gecombineerd met 2 cycli chemotherapie als eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom

Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij bijna 10.000 patiënten de diagnose niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) gesteld. Bij diagnose komt meer dan 40 procent van de patiënten niet meer in aanmerking voor een curatieve behandeling. Daarnaast krijgt 40 tot 50 procent van de patiënten die eerder in opzet curatief zijn behandeld in de loop van de tijd afstandsmetastasen (Dutch Lung Cancer Audit 2019). De behandeling daarvan is vrijwel altijd palliatief van aard. Ongeveer 10 procent van de patiënten heeft bij diagnose een activerende mutatie of translocatie en kan met doelgerichte therapie behandeld worden. Voor de overgrote meerderheid van de patiënten is immuuntherapie, al dan niet in combinatie met chemotherapie, de eerst aangewezen behandeling. De behandeling met PD-1- of PD-L1-blokkade als monotherapie of in combinatie met chemotherapie heeft de afgelopen jaren de behandeling van gemetastaseerd NSCLC verbeterd.¹⁻⁴ Bij een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger is immuuntherapie als monotherapie geïndiceerd. Bij een PD-L1-expressie lager dan 50 procent wordt immuuntherapie in combinatie met chemotherapie gegeven, mits er geen contra-indicatie voor immuuntherapie is. Ook de combinatie van het anti-PD-1-antilichaam nivolumab met

het anti-CTLA-4-antilichaam ipilimumab heeft bij patiënten in de eerstelijnsbehandeling geresulteerd in langdurige respons en overleving.⁵ Deze respons bleek onafhankelijk van de PD-L1-expressie.

De tijd tot aan een respons op immuuntherapie kan enkele weken op zich laten wachten; tijd die patiënten met een snel voortschrijdende ziekte niet hebben. Dit zou kunnen worden ondervangen door de immuuntherapie te combineren met chemotherapie voor een snel effect, waarbij de chemotherapie en immuuntherapie mogelijk synergistisch werken.

In de hier te bespreken gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase III-studie CheckMate 9LA (open label) wordt de overleving (OS) vergeleken van patiënten met gemetastaseerd NSCLC behandeld met nivolumab en ipilimumab in combinatie met 2 cycli chemotherapie ten opzichte van alleen chemotherapie als eerstelijnsbehandeling.⁶ De recent tijdens de *2021 ASCO Annual Meeting* gepresenteerde *two-year update* van de OS wordt ook besproken.⁷

De EMA heeft op basis van de in dit rapport beschreven studie de combinatie nivolumab en ipilimumab met chemotherapie geregistreerd voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met een gemetastaseerd NSCLC. →

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken CheckMate 9LA-studie betreft eerstelijnsbehandeling van fitte patiënten (WHO-PS 0-1) met een gemetastaseerd NSCLC zonder een EGFR-mutatie of ALK-herschikking.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland bestaat sinds enkele jaren de standaard eerstelijns palliatieve therapie voor NSCLC-patiënten zonder activerende mutaties uit immunotherapie (pembrolizumab) bij patiënten met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger, en chemo-immunotherapie (pembrolizumab of atezolizumab met platinumbevattend doublet) voor patiënten met een PD-L1-expressie van minder dan 50 procent. Bij een contra-indicatie voor immunotherapie bestaat de voorkeursbehandeling uit platinumbevattende chemotherapie.

De controlegroep met alleen chemotherapie is momenteel voor de Nederlandse situatie niet een goede referentiegroep, maar was dat wel ten tijde van de studie.

3. Methode en kwaliteit van de studie

CheckMate 9LA is een internationale gerandomiseerde fase III-studie (open label) voor patiënten met een stadium IV NSCLC (7th edition AJCC), nieuw gediagnosticeerd of gemetastaseerd recidief na eerdere lokale behandeling. Zowel het plaveiselcelcarcinoom- als niet-plaveiselcelcarcinoom-subtype kon geïncludeerd worden in deze studie. Overige inclusiecriteria waren een leeftijd boven de 18 jaar, een ECOG-performancestatus van 0 of 1, meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 en beschikbaar tumormateriaal om PD-L1-expressie te beoordelen (waarvan het resultaat beschikbaar moest zijn voor studiedeelname). Eerdere systeemtherapie voor gemetastaseerde ziekte was niet toegestaan, (neo)adjuvante chemotherapie en/of radiotherapie voor behandeling van eerdere lokale ziekte was toegestaan, mits afgerond 6 maanden voor start van de studiedeelname. Hersenmetastasering was toegestaan, mits

behandeld en nadien asymptomatisch en stabiel, met een periode van ten minste 2 weken tussen behandeling van de hersenmetastasen en start van de studiebehandeling. Belangrijke exclusiecriteria waren gebruik van corticosteroiden in een dosering van meer dan 10 mg prednison per dag of een dosisequivalent gedurende 2 weken of meer voorafgaand aan de eerste behandeling, bewezen aanwezigheid van een activerende EGFR-mutatie of ALK-herschikking, aanwezigheid van auto-immuunziekten of aangetoonde meningitis carcinomatosa.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen beide groepen, waarbij gestratificeerd werd voor tumorhistologie (plaveiselcel versus niet-plaveiselcel), geslacht (man versus vrouw) en PD-L1-expressie (< 1 versus ≥ 1 procent). Patiënten waarvan de PD-L1-expressie niet bepaald kon worden, werden gestratificeerd als PD-L1 lager dan 1 procent, waarbij dit maximaal 10 procent van de gehele studiepopulatie mocht betreffen.

De studiebehandeling bestond uit nivolumab 360 mg i.v. elke 3 weken en ipilimumab 1 mg/kg i.v. elke 6 weken, met 2 cycli chemotherapie (cisplatine of carboplatine, met paclitaxel voor plaveiselcelhistologie en pemetrexed voor niet-plaveiselcelhistologie) gedurende de eerste 6 weken. De behandeling in de immunotherapiegroep werd gestaakt bij optreden van progressie, onacceptabele toxiciteit en op basis van het protocol na 2 jaar. De standaardbehandeling bestond uit 3-wekelijks platinum-doubletchemotherapie zoals hierboven beschreven. Doseringen waren carboplatine AUC 5 of 6, cisplatine 75 mg/m², paclitaxel 200 mg/m² en pemetrexed 500 mg/m², alle op dag 1. Onderhoudstherapie met pemetrexed-monotherapie was alleen toegestaan in de controlegroep, en alleen voor niet-plaveiselcelhistologie. Dosisreductie was alleen toegestaan voor de chemotherapie. Cross-over was niet toegestaan, maar patiënten uit de controlegroep konden bij progressie wel met immunotherapie behandeld worden volgens de standaardzorgrichtlijnen.

Responsmetingen met CT- of MRI-scans vonden volgens →

Palliatief, effectiviteit • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	totale overleving		
	14,1 versus 10,7 maanden HR: 0,69 (96,71%-BI: 0,55-0,87) (bij een mediane follow-up van 9,7 maanden)		+
	15,8 versus 11,0 maanden HR: 0,72 (95%-BI: 0,61-0,86) (bij een minimale follow-up van 24,4 maanden)		+
	6,8 (95%-BI: 5,6-7,7) versus 5,0 maanden (95%-BI: 4,3-5,6) HR: 0,70 (97,48%-BI: 0,57-0,86); P = 0,00012 (bij de interim-analyse met een mediane follow-up van 9,7 maanden)		-
	6,7 versus 5,3 maanden HR: 0,67 (95%-BI: 0,56-0,79) (bij een minimale follow-up van 24,4 maanden)		-
			+
ESMO-MCBS-gradering			4
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>Interventiegroep</i>	<i>Controlegroep</i>	
	2%	2%	+
	25%	15%	+
	?	?	?
	?	?	?
	19,3%	7,4%	
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	lopende		?
Impact van behandeling • acceptabele behandelingslast			+/-
Level of evidence	1 fase II- /III-studie		+
Medicijnkosten • kosten per cyclus (6 weken) • totale behandelkosten	€ 15.089,94 (nivolumab en ipilimumab zonder chemotherapie) mediaan ~€ 54.000 extra		

Resultaten CheckMate 9LA-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling.

centraal bepaalde *RECIST 1.1*-criteria plaats; in het begin elke 6 weken en na 1 jaar om de 12 weken. Voor start van de studie moest er een MRI- of CT-scan van het brein gemaakt worden, en bij patiënten met bekende hersenmetastasen werden deze ook elke responsmeting vervolgd. Tumorhistologie werd lokaal bepaald. PD-L1-expressie werd voorafgaand aan randomisatie centraal gemeten met de assay *PD-L1 IHC 28-8 pharmDx* (DAKO).

Het primaire eindpunt was OS. Indien dit statistisch significant beter was, dan werden de hiërarchische secundaire eindpunten bepaald: progressievrije overleving (PFS) en objectieve respons (ORR). Andere secundaire eindpunten waren OS, PFS en ORR op basis van PD-L1-expressie. Data over de overige secundaire eindpunten – effectiviteit op basis van *tumor mutational burden* en kwaliteit van leven – waren nog niet beschikbaar en zullen later worden gepresenteerd. Naast het primaire eindpunt en de secundaire eindpunten werden ook subgroepanalyses gedaan evenals sensitiviteitsanalyses voor OS en PFS.

Voor de geplande primaire analyse waren ongeveer 700 patiënten met 402 OS-events nodig. Hiermee was er 80 procent power om een *hazard ratio* (HR) van 0,75 te verkrijgen met een tweezijdige alfa van 0,05. Er was een interim-analyse gepland na 322 events (ongeveer 80 procent van de geplande primaire analyse); deze interim-analyse werd uitgevoerd op 3 oktober 2019 bij 351 events. Bij deze interim-analyse werd de P-waarde gezet op 0,033 om superioriteit vast te stellen, met een alfa van 0,0252 voor PFS en 0,025 voor ORR gebaseerd op een Lan-DeMets-alfaverdeelsleutel. Omdat bij deze interim-analyse de vooraf gestelde eindpunten werden behaald, wordt deze analyse beschouwd als de finale analyse van de studie.

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

Tussen augustus 2017 en januari 2019 werden 1.150 patiënten gescreend, waarvan 431 (37,5 procent) niet voldeden aan de inclusiecriteria: aangetoonde hersenmetastasen (79 patiënten),

EGFR-positiviteit of EGFR-status niet te bepalen (59 patiënten) of ECOG-performancestatus hoger dan 1 (46 patiënten) en PD-L1-status niet te bepalen (45 patiënten). Van de 719 gerandomiseerde patiënten werden 361 in de immuuntherapiegroep en 358 in de controlegroep behandeld. Hiervan ontvingen respectievelijk 358 (99 procent) en 349 (97 procent) patiënten de toegewezen behandeling. De uitgangskarakteristieken in beide groepen waren vergelijkbaar, de mediane leeftijd was 65 jaar, ongeveer 70 procent was man, een derde had een ECOG-performancestatus van 0 en 31 procent plaveiselcelhistologie. De PD-L1-status was bij 94 procent te bepalen en daarvan had 60 procent een PD-L1-expressie van 1 procent of hoger.

Bij de vooraf vastgestelde interim-analyse op 3 oktober 2019 waren in de immuuntherapiegroep 156 patiënten overleden (43 procent) en 195 (54 procent) in de controlegroep. De minimale follow-up van het primaire eindpunt was 8,1 maanden en de mediane follow-up was 9,7 maanden (interkwartielrange [IQR]: 6,4-12,8 maanden). Bij de interim-analyse was de mediane OS 14,1 maanden (95%-BI: 13,2-16,2 maanden) in de immuuntherapiegroep versus 10,7 maanden (95%-BI: 9,5-12,4) in de controlegroep (HR: 0,69 [96,71%-BI: 0,55-0,87]; $P = 0,00065$). De PFS in de immuuntherapiegroep was 6,8 maanden (95%-BI: 5,6-7,7) versus 5,0 maanden (95%-BI: 4,3-5,6) (HR: 0,70 [97,48%-BI: 0,57-0,86]; $P = 0,00012$). De ORR was 37,7 procent (95%-BI: 32,7-42,9) in de immuuntherapiegroep versus 25,1 procent (95%-BI: 20,7-30,0) in de controlegroep ($P = 0,00030$).

Bij de in juni 2021 tijdens de *2021 ASCO Annual Meeting* gepubliceerde OS-data was er een minimale follow-up van 24,4 maanden.⁷ De mediane OS in de immuuntherapiegroep was op dat moment 15,8 maanden, ten opzichte van 11,0 maanden in de controlegroep (HR: 0,72 [95%-BI: 0,61-0,86]). De PFS was 6,7 versus 5,3 maanden (HR: 0,67 [95%-BI: 0,56-0,79]).

De OS was langer in vrijwel alle subgroepen van de immuuntherapiegroep, behalve in de groep nooit-rokers en de groep

patiënten boven de 75 jaar. Dat waren echter kleine subgroepen. De OS was langer in de immuuntherapiegroep dan in de controlegroep in alle PD-L1-expressiecohorten: 16,8 maanden in het cohort met PD-L1-expressie van 1 procent of lager, 15,4 maanden in het cohort met PD-L1-expressie hoger dan 1 en lager dan 50 procent en 18,0 maanden in het cohort met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger (*database lock* in maart 2020).

De mediane duur van de behandeling was 6,1 maanden (IQR: 2,7-13,5) in de immuuntherapiegroep en 2,4 maanden (IQR: 2,0-5,3) in de controlegroep. Het mediane aantal ontvangen nivolumab-doses was 9,0 (IQR: 4,0-19,0), ipilimumab 4,0 (IQR: 2,0-10,0). In de immuuntherapiegroep ontving 93 procent van de patiënten 2 cycli chemotherapie. In de controlegroep ontving 74,5 procent van de patiënten 4 cycli chemotherapie. Meer dan 2 kuren chemotherapie werden gegeven aan 45,3 procent van alle patiënten in de controlegroep, met mediaan nog 2 cycli chemotherapie met pemetrexed. Van de patiënten in de immuuntherapiegroep ontving 31 procent een vervolghandeling, waarvan de meerderheid chemotherapie. Van de patiënten in de controlegroep werd 30 procent behandeld met tweedelijnsimmuuntherapie en 10 procent met een andere vervolghandeling.

Bijwerkingen van graad 3 en hoger kwamen voor bij 168 (47 procent) van de 358 beoordeelbare patiënten in de immuuntherapiegroep en bij 132 (38 procent) van de 349 patiënten in de controlegroep. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 en hoger waren neutropenie (7 procent immuuntherapiegroep versus 9 procent in de controlegroep), anemie (6 versus 14 procent), diarree (4 versus 1 procent), gestegen lipase (6 versus 1 procent) en asthenie (1 versus 2 procent). De totale door behandeling veroorzaakte toxiciteit van graad 3 of 4 was 25 procent in de immuuntherapiegroep en 15 procent in de controlegroep. Ten gevolge van door de behandeling veroorzaakte toxiciteit stakten 69 patiënten (19 procent) in de immuuntherapiegroep (een deel van) de behandeling. Ipilimumab werd bij

17 patiënten gestopt; zij gingen wel door met nivolumab-behandeling. In de controlegroep was toxiciteit de reden om de behandeling te staken bij 26 patiënten (7 procent).

Van de immuuntherapiegeassocieerde bijwerkingen van graad 3 of 4 kwamen in de immuuntherapiegroep voornamelijk gastro-intestinale klachten (20 patiënten, 6 procent), huidklachten (4 procent) en leverafwijkingen (4 procent) voor. In de immuuntherapiegroep kwamen 7 (2 procent) door de behandeling veroorzaakte overlijdens voor en in de controlegroep kwam dit bij 6 patiënten voor (2 procent). In beide groepen was progressieve ziekte de meest voorkomende doodsoorzaak: respectievelijk 187 patiënten (52 procent) in de immuuntherapiegroep en 237 patiënten (68 procent) in de controlegroep.

Discussie

In de CheckMate 9LA-studie was bij de interim-analyse de mediane OS 14,1 maanden (95%-BI: 13,2-16,2) in de immuuntherapiegroep versus 10,7 maanden (95%-BI: 9,5-12,4) in de controlegroep (HR: 0,69 [96,71%-BI: 0,55-0,87]; $P = 0,00065$). De PFS in de immuuntherapiegroep was 6,8 maanden (95%-BI: 5,6-7,7) versus 5,0 maanden (95%-BI: 4,3-5,6) in de controlegroep (HR: 0,70 [97,48%-BI: 0,57-0,86]; $P = 0,00012$). Na een minimale follow-up van 24 maanden werd er een significant OS-verschil van 4,8 maanden gevonden in de groep behandeld met nivolumab en ipilimumab en 2 cycli chemotherapie ten opzichte van de groep behandeld met alleen chemotherapie (15,8 versus 11,0 maanden (HR: 0,72 [95%-BI: 0,61-0,86])). Ook het secundaire eindpunt PFS was significant beter (HR: 0,67), waarbij het effect op overleving onafhankelijk was van PD-L1-expressie en histologie. De 30 procent vervolghandeling met immuuntherapie in de controlegroep kan het verschil in OS met de immuuntherapiegroep kleiner hebben gemaakt, maar heeft geen invloed op de OS van de immuuntherapiegroep. De aan de behandeling gerelateerde toxiciteit was numeriek hoger in de immuuntherapiegroep dan in de controlegroep, met ook vaker staken van de behandeling →

als gevolg, maar het aantal fatale bijwerkingen was vergelijkbaar. De kwaliteit van leven-uitkomsten en de uitkomsten wat betreft de *tumor mutational burden*-analyse zijn nog niet bekend.

Ten tijde van het ontwerp van deze studie was chemotherapie de standaard eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd NSCLC. Inmiddels is echter immuuntherapie als monotherapie of in combinatie met chemotherapie de standaard eerstelijnsbehandeling. Bij patiënten met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger geeft pembrolizumab-monotherapie een OS van ongeveer 30 maanden.¹ Bij een PD-L1-expressie lager dan 50 procent was de OS voor pembrolizumab met chemotherapie 22 maanden en 16 maanden (respectievelijk niet-plaveiselcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)²⁻³ en 19,2 maanden voor de combinatie atezolizumab, bevacizumab en chemotherapie⁴, maar wel met verschillen in studiepopulatie en opzet. Voor de gehele immuuntherapiegroep in de hier besproken studie (OS van 15,8 maanden bij de langere mediane follow-up) lijkt de combinatie van nivolumab, ipilimumab en chemotherapie niet beter dan de andere behandelopties met immuuntherapie, waarbij een mogelijke subgroep met een voordeel de groep patiënten met een PD-L1-expressie lager dan 1 procent zou kunnen zijn. De behandeling met combinatie-immuuntherapie is duurder dan mono-immuuntherapie of chemotherapie alleen.

5. Kosten

De behandeling met nivolumab en ipilimumab kost per 6 weken toediening bij een gewicht van 70 kilo respectievelijk 7.946,64 euro en 7.125,30 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 14 september 2021).

Bij een mediane behandelduur van 6,1 maanden in de immuuntherapiegroep komt de prijs per behandeling dan (inclusief 2 cycli chemotherapie met pemetrexed) uit op circa 70.000 euro. Bij een mediane behandelduur van 2,4 maanden in de controlegroep komt dat neer op circa 16.000 euro voor de gehele behandeling.

Conclusie

In de hier besproken CheckMate 9LA-studie werd een significante verlenging van het primaire eindpunt, algehele overleving, gezien voor patiënten met een gemetastaseerd NSCLC behandeld met nivolumab en ipilimumab met 2 cycli chemotherapie versus alleen chemotherapie (4,8 maanden: 15,8 versus 11,0 maanden; HR: 0,72 [95%-BI: 0,61-0,86]). De referentiebehandeling van alleen chemotherapie is echter achterhaald. Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. ←

Referenties

- 1 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33.
- 2 Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078-92.
- 3 Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(21):2040-51.
- 4 Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al; IMPower150 Study Group. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378(24):2288-301.
- 5 Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2019;381(21):2020-31.
- 6 Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(2):198-211.
- 7 Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) plus two cycles of chemotherapy (chemo) versus chemo alone (4 cycles) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): two-year update from CheckMate 9LA. *J Clin Oncol* 2021 (suppl 15; abstr 9000).