

PLAATSBEPALING OP PERSOONLIJKE TITEL

Wat is de plaats van nivolumab-ipilimumab en chemotherapie in de eerstelijns-behandeling van gemetastaseerd NSCLC?

Nivolumab-ipilimumab en chemotherapie als eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) voldoet aan de PASKWIL-criteria van de NVMO-commissie BOM.¹ Wat is volgens ons de plaats van deze nieuwe behandeloptie in het behandelarsenaal?

Het aantal effectieve behandelopties bij gemetastaseerd NSCLC neemt de laatste jaren sterk toe (zie figuur 1). Voor patiënten die niet voor doelgerichte therapieën in aanmerking komen, zijn er nu diverse combinaties van immuuntherapie al dan niet gecombineerd met chemotherapie beschikbaar.²⁻⁴ Met combinatie- of duale immuuntherapie is er weer een optie bijgekomen. Bij gelijktijdige PD(L)-1- en CTLA-4-gerichte therapie is er sprake van combinatie-immuuntherapie. In de CheckMate 9LA-studie werd nivolumab en ipilimumab gecombineerd met twee cycli chemotherapie.⁵ Er is nu een positief oordeel van de commissie BOM voor deze combinatie-immuuntherapie¹, maar wat is nu de plaats van deze nieuwe optie in het steeds uitdijende behandelandschap?

Criteria NVALT-sectie Oncologie

Om combinatie-immuuntherapie te kunnen positioneren, is het belangrijk om rekening te houden met het bijwerkingenprofiel, de effectiviteit en de kosten. Er is echter geen enkele vergelijkende studie waarin combinatie-immuuntherapie is vergeleken met PD(-L)1-gerichte therapie met of zonder chemotherapie. Er kunnen dus geen harde uitspraken worden gedaan over bijwerkingen en effectiviteit. Desondanks vallen er toch een aantal zaken op. Allereerst is combinatie-immuuntherapie een pittige behandeling. Deze veroorzaakt zeker meer bijwerkingen dan PD(-L)1-gerichte monotherapie.⁶

Wanneer deze behandeling wordt vergeleken met de studies naar chemo-immuuntherapie (CIT), dan lijken er op het eerste gezicht numeriek geen grote verschillen te zijn. Het absolute percentage ernstige bijwerkingen is vergelijkbaar, maar er zijn wel verschillen in aard en ernst van immuuntherapie-gerelateerde bijwerkingen. Het percentage patiënten dat stopt ten gevolge van de bijwerkingen ligt overigens bij zowel de gecombineerde immuuntherapie als de CIT onder de 20 procent.²⁻⁵ Ook het mortaliteitspercentage is vergelijkbaar en ligt rond de 2 procent.

Het bijwerkingenprofiel vereist een waakzame introductie in de ziekenhuizen. Om deze redenen ontwikkelde de NVALT-sectie Oncologie een set criteria voor veilige introductie van deze nieuwe behandeling. Hierbij is aandacht voor een goede regionale spreiding. In Nederland starten de longartsen in de ziekenhuizen die al veel ervaring met immuuntherapie hebben opgedaan, zodat de potentieel ernstige bijwerkingen snel worden opgemerkt.

Geen duidelijk voordeel

Wat de effectiviteit betreft vallen de volgende zaken op. Ten eerste lijkt de effectiviteit bij patiënten met de combinatie-immuuntherapie onafhankelijk van de PD-L1-status te zijn, terwijl de effectiviteit van pembrolizumab-monotherapie bij PD-L1-negatieve tumoren tegenvalt. Bij patiënten met een PD-L1-positieve tumor is de effectiviteit vergelijkbaar met de huidige standaardbehandeling. Er lijkt in deze groep dus tot op heden geen duidelijk voordeel voor combinatie-immuuntherapie te zijn. Mogelijk kunnen de overlevingsdata van de CheckMate 9LA-studie over de langere termijn hier nog iets aan veranderen. Daarvoor zullen deze data echter moeten worden afgewacht.

Verder lijkt er bij post-hocanalyse geen voordeel te zijn van combinatie-immuuntherapie voor de oudere patiënt (> 75 jaar) (HR*: 1,21 [0,69-2,12]) en



Prof. dr. M.M. van den Heuvel is longarts en sinds 2017 hoogleraar Longoncologie en afdelingshoofd Longziekten van het Radboudumc in Nijmegen. Hij houdt zich bezig met de thoracale oncologie, waarbij zijn aandacht vooral uitgaat naar immuuntherapie en diagnostische innovaties.



Prof. dr. E.F. Smit is longarts en sinds 2021 werkzaam in het LUMC in Leiden als hoogleraar en afdelingshoofd. Zijn bijzondere interesse gaat uit naar translatie (long)oncologie.

BEHANDELOPTIES VOOR NSCLC

Niet-plaveiselcelcarcinoom		Plaveiselcelcarcinoom	
PD-L1 ≥ 50%	PD-L1 < 50%	PD-L1 ≥ 50%	PD-L1 < 50%
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pembrolizumab 2. Pembrolizumab, carboplatine, pemetrexed 3. Atezolizumab, carboplatine, paclitaxel, bevacizumab 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pembrolizumab, carboplatine, pemetrexed 2. Atezolizumab, carboplatine, paclitaxel, bevacizumab 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pembrolizumab 2. Pembrolizumab, carboplatine, paclitaxel 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pembrolizumab, paclitaxel
<p>NIEUW: nivolumab, ipilimumab en twee cycli chemotherapie</p>			

Figuur 1. Patiëntenselectie voor behandeling van niet-kleincellig longcarcinoom zonder doelgerichte therapieopties.

voor patiënten die nooit hebben gerookt (HR*: 1,14 [0,66-1,97]). Ook bij patiënten met levermetastasen is er geen of slechts een beperkt voordeel (HR*: 0,83 [0,57-1,20]).

Plan voor introductie

Als we naar de resultaten kijken, dan komen we tot het volgende plan voor introductie van combinatie-immunotherapie. Hierbij proberen we de juiste balans te vinden tussen voor- en nadelen van deze complexe behandeling. Let wel, er zijn nog geen vergelijkende of prospectieve studies die de beperking van het indicatiegebied onderbouwen, maar we achten dit een veilige strategie, mede gezien het huidige behandelarsenaal (zie figuur 1). Met deze beperking van de indicatie houden we rekening met het huidige behandellandschap. Op termijn zullen we meer leren van de voor- en nadelen van combinatie-immunotherapie in vergelijking met mono-immunotherapie of chemo-immunotherapie. Het is te verwachten dat we deze strategie te zijner tijd dan ook zullen gaan aanpassen. Hierbij hopen we helder te krijgen wat de rol is van nieuwe bio-

markers zoals *tumor mutational burden*, KEAP1, STK11 en TP53. We kijken met interesse uit naar de langetermijntuitkomsten, zodat de longartsen ook combinatie-immunotherapie meer gepersonaliseerd kunnen gaan voorschrijven. ←

HR* = *hazard ratio* waarbij combinatie-immunotherapie wordt vergeleken met chemotherapie in die volgorde.

Referenties

- 1 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Nivolumab en ipilimumab gecombineerd met twee cycli chemotherapie als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom. *Med Oncol* 2021;24(8):29-34.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 Almutairi AR, McBride A, Slack M, et al. Potential immune-related adverse events associated with monotherapy and combination therapy of ipilimumab, nivolumab, and pembrolizumab for advanced melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2020;10:91.

VOORSTEL PLAATSBEPALING

In eerste instantie combinatie-immunotherapie en twee kuren chemotherapie inzetten bij de wat jongere patiënt (in ieder geval jonger dan 75 jaar) met een rookvoorgeschiedenis, zonder levermetastasen en een afwezige PD-L1-expressie (PD-L1 < 1 procent).