

RESULTATEN CHECKMATE 648-STUDIE BEOORDEELD

# Nivolumab combinatietherapie als eerstelijns-behandeling bij het plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus

## Inleiding

De incidentie van het oesofaguscarcinoom is in Nederland de laatste jaren fors toegenomen: van 1.100 diagnoses in 2000 naar ruim 2.600 in 2021.<sup>1</sup> Deze stijging betreft vooral adenocarcinomen van de oesofagus. Het aantal plaveiselcelcarcinomen bleef stabiel en betreft thans minder dan 30 procent van het totaal aantal oesofaguscarcinomen. Wereldwijd is ongeveer 90 procent van het totaal aantal oesofaguscarcinomen een plaveiselcelcarcinoom.

Bijna de helft van de patiënten met een oesofaguscarcinoom heeft reeds metastasen op afstand bij het stellen van de diagnose. In de Nederlandse praktijk is de overleving van patiënten die eerstelijns palliatieve behandeling ondergaan mediaan ongeveer 7,5 maanden.<sup>2</sup> Vaak wordt in Nederland een doublet fluoropyrimide bevattend regime in de eerste lijn gegeven. Gerandomiseerde studies die een effect van chemotherapie bij het gemetastaseerd oesofaguscarcinoom zouden moeten aantonen ontbreken echter. Ook zijn er geen eenduidige gegevens over verschillen in effectiviteit tussen de diverse chemotherapieregimes en verschillen in chemotherapiegevoeligheid tussen adeno- en plaveiselcelcarcinomen.

Nivolumab, een volledig humaan immunoglobuline G4 (IgG4) monokonaal antilichaam gericht tegen de *T-cellsuppression immune-checkpoint programmed death-1-receptor* (PD-1-receptor), is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van diverse tumortypen. Nivolumab is geregistreerd voor de adjuvante behandeling van het oesofaguscarcinoom bij niet-complete respons na chemoradiatie en resectie en werd voor deze indicatie voorlopig positief beoordeeld door cieBOM.<sup>3</sup> Bij het gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus

voldeed nivolumab monotherapie in tweede lijn niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.<sup>4</sup> In de eerste lijn heeft nivolumab in combinatie met chemotherapie bij het adenocarcinoom van de oesofagus of maag bij wie de tumor PD-L1-expressie vertoont met een *combined positive score* (CPS) van 5 of hoger een positief advies van cieBOM gekregen.<sup>5</sup> Recent heeft cieBOM ook een positief advies gegeven voor eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab en chemotherapie van het lokaal irresectabel of gemetastaseerd oesofaguscarcinoom met een PD-L1 CPS van 10 of hoger, waaronder plaveiselcelcarcinoom.<sup>6</sup>

Onlangs werden de resultaten gepubliceerd van de CheckMate 648-studie, een driearmige fase III-studie waarbij patiënten met een irresectabel, gerecidiveerd of onbehandeld gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus werden gerandomiseerd tussen behandeling met nivolumab en chemotherapie, nivolumab en ipilimumab of chemotherapie.<sup>7</sup>

De EMA heeft nivolumab goedgekeurd in combinatie met ipilimumab of in combinatie met fluoropyrimide en platinumbevattende chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van patiënten met een irresectabel, recidief of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de oesophagus en een tumor PD-L1-expressie  $\geq 1$  procent.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

Eerstelijnsbehandeling met nivolumab en chemotherapie (5-fluorouracil en cisplatine) of nivolumab en ipilimumab of chemotherapie werd onderzocht bij patiënten met een irresectabel, gerecidiveerd of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus. →

<b>Palliatief, effectiviteit</b> • primair eindpunt	overleving en progressievrije overleving bij patiënten met een tumor PD-L1-expressie $\geq$ 1%		
<b>Nivolumab en chemotherapie</b> • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	15,4 versus 9,1 maanden HR: 0,54 (99,5% BI 0,37-0,80, P < 0,001) 6,9 versus 4,4 maanden HR: 0,65 (98,5 % BI: 0,46-0,92, P = 0,002)		+ + - +
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>			4
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken van de behandeling	<i>nivolumab en chemotherapie</i> 2% 47% ? ? 11%	<i>chemotherapie</i> 2% 36% ? ? 13%	+ +
<b>Kwaliteit van leven</b> • QoL-analyse	geen verschil		
<b>Medicijnkosten</b> • totale behandelkosten	€ 34.435		
<b>Nivolumab en ipilimumab</b> • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	13,7 versus 9,1 maanden HR: 0,64 (98,6% BI: 0,46-0,90, P = 0,001) 4,0 versus 4,4 maanden HR: 1,02 (98,5 % BI: 0,73-1,43, P = 0,90)		+ + - -
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>			4
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken van de behandeling	<i>nivolumab en ipilimumab</i> 2% 32% ? ? 18%	<i>chemotherapie</i> 2% 36% ? ? 13%	+ +
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast			
<b>Kwaliteit van leven</b> QoL-analyse	geen verschil		
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie		
<b>Medicijnkosten</b> • totale behandelkosten	€ 39.918		

Resultaten van de CheckMate 648-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland wordt aan patiënten met een niet-curatief te behandelen plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus chemotherapie gegeven, meestal een combinatiebehandeling bestaande uit een fluoropyrimidine (5-fluorouracil met leucovorin of capecitabine) en oxaliplatine. Hoewel een 5-daags schema van fluorouracil zonder leucovorin in Nederland weinig meer wordt toegepast en in Nederland oxaliplatine in plaats van cisplatine wordt gegeven, is de referentiebehandeling in deze studie gelijkwaardig aan de Nederlandse praktijk.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

De CheckMate 648-studie is een driearmige, open label, gerandomiseerde, fase III-multicenterstudie voor patiënten met een irresectabel, gerediveerd of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn, een histologisch bewezen irresectabel, gerediveerd of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus en een ECOG-performancestatus van 0 of 1 te hebben.

Patiënten die een eerdere behandeling voor gemetastaseerd oesofaguscarcinoom hadden gehad, die eerder behandeld waren met immuuntherapie of die corticosteroiden met een equivalente dosis van minimaal 10 mg prednison per dag gebruikten werden geëxcludeerd.

Patiënten werden 1:1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met nivolumab 240 mg intraveneus elke twee weken en chemotherapie, of nivolumab 3mg/kg intraveneus elke twee weken en ipilimumab 1 mg/kg intraveneus elke zes weken, of chemotherapie. Het chemotherapieregime bestond uit 5-fluorouracil (5-FU) 800 mg/m<sup>2</sup> intraveneus op dag 1 tot en met 5 en cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> intraveneus op dag 1 met een cyclusduur van 4 weken. Alle middelen werden gecontinueerd tot aan progressie of onacceptabele toxiciteit.

Dosisreductie van chemotherapie was mogelijk. Er was geen maximum aantal cycli vastgesteld voor de chemotherapie. Als cisplatine werd gestaakt kon 5-FU worden gecontinueerd in een geëscaleerde dosis. Dosisreductie van nivolumab en ipilimumab vond niet plaats in het geval van bijwerkingen. De criteria voor het tijdelijk onderbreken, hervatten en definitief staken van deze middelen zijn in het studieprotocol vastgelegd per immuungemedieerde bijwerking. Nivolumab en ipilimumab konden gedurende maximaal twee jaar worden gegeven. Als nivolumab gestopt werd, moest ook ipilimumab worden gediscontinueerd. Andersom was dit niet het geval. De behandeling werd gestopt bij progressie, bij onacceptabele bijwerkingen, op verzoek van de patiënt of vanwege het einde van de studie.

De randomisatie werd gestratificeerd naar geografische regio (Oost-Azië versus de rest van Azië versus de rest van de wereld), tumor PD-L1-expressie ( $\geq 1$  procent versus  $< 1$  procent versus niet te bepalen) en aantal organen met metastasen ( $\leq 1$  versus  $\geq 2$ ). Tumor-PD-L1-expressie werd gedefinieerd als het percentage tumorcellen met gedeeltelijke of volledige membraanaankleuring per ten minste honderd getelde cellen.

De primaire eindpunten van de studie waren progressievrije overleving (PFS), geblindeerd en centraal vastgesteld, en totale overleving (OS). Secundair eindpunt was de objectieve responskans (ORR). De eindpunten werden hiërarchisch getest, waarbij eerst getest werd in de groep patiënten met een tumor met een PD-L1-expressie  $\geq 1$  procent, en daarna in de gehele populatie. Daarnaast was er nog een aantal exploratieve eindpunten, zoals de duur van de respons, veiligheid, *patient reported outcomes* en overleving in verschillende subgroepen op basis van de PD-L1-expressie.

Een CT- of MRI-scan voor responsevaluatie werd gedurende de eerste 48 weken elke 6 weken gemaakt en daarna elke 12 weken tot aan progressie. Respons werd beoordeeld volgens RECIST versie 1.1. In het eerste jaar werd bij start

van de eerste cyclus en daarna ten minste nog eenmaal de kwaliteit van leven gemeten met de *Functional Assessment of Cancer Therapy-Esophageal* (FACT-E) vragenlijst. Deze vragenlijst bestaat uit 27 algemene vragen voor patiënten met kanker aangevuld met 17 vragen specifiek gericht op patiënten met een oesofaguscarcinoom. De afkappwaarde van een relevante verandering in de FACT-E-score was 9,5 punten. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *CTC-AE v 4.0*. Data over vervolgbehandelingen zijn verzameld in deze studie.

De prevalentie van een tumor met een PD-L1-expressie  $\geq 1$  procent werd geschat op 50 procent. Zowel de nivolumabgroep (behandeld met nivolumab en chemotherapie) als de ipilimumabgroep (behandeld met nivolumab en ipilimumab) werden vergeleken met de controlegroep (behandeld met chemotherapie). De beide experimentele groepen werden niet met elkaar vergeleken. Volgens het ontwerp van de studie waren 250 OS events nodig in 313 patiënten met een tumor met een PD-L1-expressie  $\geq 1$  procent om met 90 procent power en een tweezijdige alfa van 1 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,60 voor overlijden aan te tonen. Hiermee kon ook met 90 procent power en een tweezijdige alfa van 1,5 procent een HR van 0,62 voor PFS worden gedetecteerd. Als deze eindpunten werden behaald werd de *intention to treat*-populatie getest voor OS en PFS. Hiervoor waren 626 patiënten en 514 events nodig om met 94 procent power en een tweezijdige alfa van 1 procent een HR van 0,68 voor overlijden vast te stellen. Deze 626 patiënten waren met 512 events voldoende om met 90 procent power en een tweezijdige alfa van 1,5 procent een HR van 0,72 voor PFS vast te stellen. Omdat er drie behandelgroepen waren in de studie en ongeveer de helft van de patiënten geen tumor met een PD-L1-expressie  $\geq 1$  procent heeft, was een totale studiepopulatie van ongeveer 939 patiënten nodig.

De finale analyse voor PFS werd gepland na 136 events in de groep patiënten met een PD-L1-expressie  $\geq 1$  procent die

met chemotherapie alleen behandeld werden (de controlegroep) of na een follow-upduur van ten minste 12 maanden. Op hetzelfde moment werd ook een interim-analyse van OS gepland.

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

Tussen juni 2017 en november 2019 werden 1358 patiënten gescreend en 970 patiënten gerandomiseerd vanuit 182 centra in 26 landen: 321 in de nivolumabgroep, 325 in de ipilimumabgroep en 325 in de controlegroep. Op het moment van analyse bedroeg de mediane follow-up in de nivolumabgroep en in de ipilimumabgroep 12,1 maanden en in de controlegroep 9,5 maanden. Er waren 193 patiënten in de controlegroep met progressieve ziekte. De uitgangskarakteristieken in de drie behandelgroepen waren vergelijkbaar: de mediane leeftijd was 64 jaar; ongeveer 70 procent van de patiënten was van Aziatische afkomst; 47 procent had een ECOG-performance-status van 0; 49 procent van de patiënten had een tumor-PD-L1-expressie  $\geq 1$  procent; 57 procent had gemetastaseerde ziekte en ongeveer 14 procent had irresectabele ziekte.

#### Analyse nivolumab en chemotherapie versus chemotherapie

Het primaire eindpunt OS in patiënten met een tumor met een PD-L1-expressie  $\geq 1$  procent was statistisch significant beter in de nivolumabgroep dan in de controlegroep (HR: 0,54 [95%-BI 0,37-0,80];  $P < 0,001$ ). De mediane OS bedroeg 15,4 maanden (95%-BI: 11,9-19,5) in de nivolumabgroep en 9,1 maanden (95%-BI: 7,7-10,0) in de controlegroep. Het overlevingsvoordeel was consistent in alle vooraf gedefinieerde subgroepen, zoals leeftijd, geslacht en etniciteit. De 1-jaars overleving bedroeg 58 procent in de nivolumabgroep en 37 procent in de controlegroep. Het primaire eindpunt PFS in patiënten met een tumor met een PD-L1-expressie  $\geq 1$  procent was ook statistisch →

significant beter in de nivolumabgroep dan in de controlegroep (HR: 0,65 [98,5%-BI 0,46-0,92];  $P = 0,002$ ).

De mediane PFS bedroeg 6,9 maanden (95%-BI: 5,7-8,3) in de nivolumabgroep en 4,4 maanden (95%-BI: 2,9-5,8) in de controlegroep. De ORR was hoger in de nivolumabgroep, namelijk 53 procent versus 20 procent in de controlegroep (respectievelijk 16 procent versus 5 procent bereikte een complete respons). Ook de mediane responsduur was langer in de nivolumabgroep, namelijk 8,4 versus 5,7 maanden in de controlegroep.

De OS was ook in de *intention to treat*-populatie statistisch significant beter in de nivolumabgroep dan in de controlegroep (HR 0,74 [99,1%-BI 0,58-0,96];  $P = 0,002$ ), met een mediane OS van 13,2 maanden (95%-BI: 11,1-15,7) in de nivolumabgroep en 10,7 maanden (95%-BI: 9,4-11,9) in de controlegroep. De PFS in de *intention to treat*-populatie was niet statistisch significant verschillend in de nivolumabgroep vergeleken met de controlegroep, namelijk mediaan 5,8 maanden (95%-BI 5,6-7,0) versus 5,6 maanden (95%-BI 4,3-5,9) met een HR van 0,81 (98,5%-BI 0,64-1,04;  $P = 0,04$ ).

### Analyse nivolumab en ipilimumab versus chemotherapie

Het primaire eindpunt OS in patiënten met een tumor met een PD-L1-expressie  $\geq 1$  procent was statistisch significant beter in de ipilimumabgroep dan in de controlegroep (HR: 0,64 [98,6%-BI: 0,46-0,90];  $P = 0,001$ ). De mediane OS bedroeg 13,7 maanden (95%-BI: 11,2-17,0) in de ipilimumabgroep en 9,1 maanden (95%-BI: 7,7-10,0) in de controlegroep. De betere OS was consistent in de meeste subgroepen. De 1-jaars overleving bedroeg 57 procent in de ipilimumabgroep en 37 procent in de controlegroep. Het primaire eindpunt PFS in patiënten met een tumor met een PD-L1-expressie  $\geq 1$  procent was niet beter in de ipilimumabgroep dan in de controlegroep (HR: 1,02 [98,5%-BI: 0,73-1,43];  $P = 0,90$ ). De mediane PFS bedroeg 4,0 maanden (95%-BI: 2,4-4,9) in de ipilimumab-

groep en 4,4 maanden (95%-BI: 2,9-5,8) in de controlegroep.

De ORR was 35 procent en 20 procent, met een complete respons in 18 procent en 5 procent, respectievelijk in de ipilimumabgroep en de controlegroep. De mediane responsduur bedroeg respectievelijk 11,8 en 5,7 maanden.

Omdat de PFS niet significant verschillend was, werd alleen het eindpunt OS getest in de *intention to treat*-populatie.

De OS was ook in deze populatie statistisch significant beter in de ipilimumabgroep dan in de controlegroep (HR: 0,78 [98,2%-BI: 0,62-0,98];  $P = 0,01$ ), met een mediane OS van 12,7 maanden (95%-BI: 11,3-15,5) in de ipilimumabgroep en 10,7 maanden (95%-BI: 9,4-11,9) in de controlegroep.

Van de 321 patiënten in de nivolumabgroep ontvingen 310 patiënten ten minste één cyclus. In totaal kregen 147 patiënten (47 procent) een bijwerking van graad 3 of 4. Ernstige bijwerkingen die gerelateerd waren aan de behandeling kwamen voor bij 74 patiënten (24 procent). Bij 106 patiënten (34 procent) werd er met 1 van de middelen gestopt vanwege bijwerkingen. In de nivolumabgroep werd de behandeling gestopt vanwege bijwerkingen bij 33 patiënten (11 procent), verzochten 19 patiënten zelf tot staken van de behandeling en overleden 5 patiënten ten gevolge van de behandeling (2 procent).

Van de 324 patiënten in de controlegroep kregen 304 patiënten tenminste één cyclus. In deze groep kregen 108 patiënten een bijwerking van graad 3 of 4 (36 procent), en 49 patiënten (16 procent) kregen een ernstige bijwerking die gerelateerd was aan de behandeling. Bij 59 patiënten (19 procent) werd 1 van de middelen gestopt vanwege bijwerkingen, 40 patiënten staakten de behandeling vanwege bijwerkingen (13 procent), 32 patiënten trokken hun toestemming in en 6 patiënten (2 procent) overleden ten gevolge van de behandeling.

Van de 325 patiënten in de ipilimumabgroep kregen 322 patiënten ten minste één cyclus. In deze groep kregen 102 patiënten (32 procent) een bijwerking van graad 3 of 4 en 103 patiënten (32 procent) een ernstige behandelingsgerelateerde bijwerking. Eén van de middelen werd gestaakt

vanwege bijwerkingen bij 57 patiënten (18 procent). Bij 59 patiënten (18 procent) waren bijwerkingen de reden voor staken van behandeling, 16 patiënten trokken hun toestemming voor studiedeelname in en 8 patiënten (2 procent) overleden ten gevolge van de behandeling.

In de nivolumabgroep kwam bij 30 patiënten (10 procent) graad 3 of 4 anemie voor. In de ipilimumabgroep kwam bij 19 patiënten (6 procent) graad 3 of 4 endocrinopathie voor. Ook andere graad 3 of 4 immunologische bijwerkingen werden, hoewel nog steeds met lage incidentie, vaker gerapporteerd in de ipilimumabgroep, waaronder bij 4 patiënten graad 3 of 4 pancreatitis en bij 3 patiënten graad 3 of 4 encefalitis. Voor de analyse van de kwaliteit van leven werd in een longitudinaal *mixed-model* analyse van de FACT-E score tot week 49 een verandering ten opzichte van baseline gezien die in alle drie de behandelgroepen niet voldeed aan de criteria voor relevante verbetering, namelijk een stijging van 4,98 punten bij de patiënten in de nivolumabgroep, 3,45 punten in de ipilimumabgroep en 1,54 punten in de controlegroep. Dit betekent dat de kwaliteit van leven gedurende de studie in de drie behandelgroepen werd gehandhaafd en vergelijkbaar was.

## Discussie

In de CheckMate 648-studie wordt een statistisch significant voordeel aangetoond voor zowel OS als PFS van behandeling met nivolumab en chemotherapie versus chemotherapie alleen bij patiënten met een irresectabel, gerecidiveerd of onbehandeld gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus en een tumor met een PD-L1-expressie  $\geq 1$  procent. Bij deze patiëntengroep werd ook een statistisch significante verbetering van de OS, maar niet van de PFS, gezien bij behandeling met nivolumab en ipilimumab versus chemotherapie. Beide behandelingen voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies bij patiënten met een tumor met een PD-L1-expressie  $\geq 1$  procent. De EMA heeft beide behande-

lingen ook voor deze groep patiënten geregistreerd.

De *intention to treat*-populatie, onafhankelijk van de PD-L1-expressie van de tumor, voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Dit betekent dat patiënten met een PD-L1-negatieve tumor, de helft van de studiepopulatie, geen baat hebben bij toevoeging van nivolumab aan chemotherapie of de combinatie van nivolumab en ipilimumab in plaats van de standaardbehandeling met chemotherapie. Recent zijn meerdere studies gepubliceerd waarbij de winst van immuuntherapie in de eerste lijn werd onderzocht bij patiënten met een gemetastaseerd oesofaguscarcinoom. In de KEYNOTE-590-studie werden patiënten met een adenoflageiselcelcarcinoom (70 procent had een plaveiselcelcarcinoom) gerandomiseerd tussen fluorouracil en cisplatine met placebo of pembrolizumab.<sup>6</sup> Bij de patiënten met een PD-L1 CPS van 10 of hoger werd een mediane overleving van 13,9 versus 8,8 maanden gevonden (HR: 0,57) in het voordeel van het toevoegen van pembrolizumab. De CheckMate 649 onderzocht de rol van nivolumab in de eerste lijn bij het gemetastaseerd adenocarcinoom van de oesofagus.<sup>5</sup> In deze studie werd bij 957 patiënten met een PD-L1 CPS van 5 of hoger een langere overleving gevonden van 14,4 maanden versus 11,1 maanden (HR: 0,71) in het voordeel van behandeling met nivolumab.

Deze twee studies en de alhier besproken CheckMate 648-studie laten alle voordeel zien van de toevoeging van immuuntherapie in de eerste lijn bij een groep geselecteerd op basis van PD-L1-expressie. Patiënten in deze studies met een tumor zonder PD-L1-expressie hebben onvoldoende baat bij de toevoeging van immuuntherapie. PD-L1-expressie lijkt een positieve voorspeller te zijn voor respons op de behandeling, maar de verschillende studies gebruiken verschillende methoden, namelijk de CPS (met verschillende afkappunten) of alleen de tumor PD-L1-expressie. Een biologische rationale voor de verschillende afkappunten in de verschillende eerstelijns studies met een PD-L1 antilichaam bij →

gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom is er niet. De EMA baseert zich bij beoordeling op de data uit de individuele studies. Dit resulteert in registratieteksten die net van elkaar verschillen in bijna overlappende tumortypen en behandelingen met verschillend gebruik (tumor versus CPS en verschillende afkapwaarden) van ongeveer dezelfde biomarker. Om gebruik in de klinische praktijk te bevorderen zou het wenselijk zijn dat er bij voorkeur op biologische rationale gebaseerde consensus komt voor een uniforme toepassing van immuuntherapie in de eerste lijn bij het gemetastaseerd oesofaguscarcinoom.

De positieve beoordeling volgens de PASKWIL-criteria voor twee behandelregimes voor dezelfde indicatie, namelijk nivolumab en chemotherapie en nivolumab en ipilimumab leidt tot een praktische uitdaging in de toepassing. Beide behandelingen zijn niet direct met elkaar vergeleken, dus er kan geen uitspraak worden gedaan over eventuele superioriteit van één beider regimes. In de dagelijkse praktijk zullen andere overwegingen, zoals het bijwerkingenprofiel, de noodzaak tot het induceren van een respons, de beschikbaarheid en de kosten van beide behandelingen een rol spelen bij de uiteindelijke keuze.

## 5. Kosten

De groep patiënten met chemotherapie en nivolumab ontvangt, bij een mediane behandelduur van 5,7 maanden, 13 giften nivolumab à 2648,86 euro per gift. Dit komt op een totaal van 34.435 euro en de beperkte kosten van fluorouracil en cisplatine. De patiënten die zowel nivolumab als ipilimumab krijgen, hebben een mediane behandelduur van 2,8 maanden. De kosten voor deze behandeling bedragen, uitgaande van een gewicht van 80 kg, 3 giften à 7125 euro ipilimumab per gift en 7 giften à 2648,68 euro nivolumab per gift. De totale medicatiekosten van nivolumab en ipilimumab komen hiermee op 39.918 euro (bron: medicijnkosten.nl, geraadpleegd 2-11-2022).

## Conclusie

In de hier besproken CheckMate 648-studie wordt bij patiënten met een irresectabel, gerecidiveerd of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus en een tumor-PD-L1-expressie van ten minste 1 procent een statistisch significant betere overleving gezien bij behandeling met nivolumab en chemotherapie vergeleken met chemotherapie (HR: 0,54 [99,5% BI: 0,37-0,80,  $P < 0,001$ ]) en bij behandeling met nivolumab en ipilimumab vergeleken met chemotherapie (HR: 0,64 [98,6% BI: 0,46-0,90,  $P = 0,001$ ]). Beide resultaten voldoen aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. ←

## Referenties

- 1 Nederlandse Kankerregistratie (cijfersoverkanker.nl).
- 2 Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Slingerland M, et al. Heterogeneity of first-line palliative systemic treatment in synchronous metastatic esophagogastric cancer patients: A real-world evidence study. *Int J Cancer* 2020; 146(7):1889-901.
- 3 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Adjuvant nivolumab bij het oesofaguscarcinoom of carcinoom van de gastro-oesofageale overgang na neoadjuvante chemoradiatie en resectie. *Med Oncol* 2021; 24(9):33-7.
- 4 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Nivolumab als tweedelijnsbehandeling bij het plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus. *Med Oncol* 2021;24(1):41-4.
- 5 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Nivolumab en chemotherapie als eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd HER2-negatief adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus. *Med Oncol* 2022;25(4):29-34.
- 6 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Pembrolizumab en chemotherapie als eerstelijnsbehandeling van het lokaal irresectabel of gemetastaseerd oesofaguscarcinoom. *Med Oncol* 2022;25(4):37-42.
- 7 Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2022; 386:449-62.