

Ervaring van de expertisecentra met het ‘compassionate use’-programma van nivolumab voor het niet-kleincellig longcarcinoom

Experience of the expertise centers with the compassionate use program of nivolumab for non-small cell lung cancer

dr. L. Hendriks¹, prof. dr. J. Aerts², dr. M. van den Heuvel³ en prof. dr. A-M. Dingemans¹

SAMENVATTING

Nivolumab, een PD-1 remmer (‘immunotherapie’), is door de European Medicines Agency toegelaten tot de markt als tweedelijnsbehandeling voor gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met progressie na eerstelijnsbehandeling. Tegenover de goede klinische resultaten staat als nadeel de hoge prijs, waardoor nivolumab door minister Schippers in de ‘sluis’ is geplaatst. Gedurende deze onderhandelingen stelde Bristol-Myers Squibb (BMS) het middel beschikbaar in een ‘compassionate use’ (CU)-programma. De behandeling met nivolumab is een hype en is veelvuldig in de media geweest. Hierbij is steeds onvoldoende belicht dat de effecten slechts werden onderzocht in een geselecteerde patiëntengroep. Tevens zijn de bijwerkingen, hoewel er weinig ernstige

bijwerkingen zijn, anders dan van de conventionele chemotherapie. De NVALT heeft 12 expertisecentra aangewezen om deze behandeling zorgvuldig te laten verlopen. Om inzicht te krijgen in de patiëntselectie worden nu de ervaringen met het CU-programma beschreven. Vanaf juli 2015 tot 1 februari 2016 zijn er meer dan 500 longkankerpatiënten behandeld met nivolumab in dit programma. De gegevens laten zien dat deze selectie zorgvuldig verloopt met nauwkeurig in acht nemen van de in- en exclusiecriteria. Verder is belangrijk dat een deel van de patiënten een andere mogelijk meer gepaste behandeling krijgt aangeboden, bijvoorbeeld wanneer er een activerende mutatie aanwezig is of wanneer er mogelijkheden zijn tot deelname aan een klinische studie.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2017;14:24-8)

SUMMARY

Nivolumab, a PD-1 inhibitor (‘immunotherapy’), has been granted market access by the European Medicines Agency for second line treatment of metastasized non-small cell lung cancer (NSCLC) progressive after first line treatment. Clinical results are promising, however the drawback is the high price. This is why minister Schippers has placed nivolumab in the ‘sluis’.

During these negotiations Bristol-Myers Squibb (BMS) has provided the drug within a compassionate use (CU) program. Nivolumab treatment is a hype and has been in the media frequently. It has been stressed insufficiently that the effects were evaluated only in a selected patient population. Moreover, the adverse events differ significantly from conventional chemotherapy, although the percentage of serious

¹longarts, afdeling Longziekten, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, ²longarts, afdeling Longziekten, Erasmus Medisch Centrum en Amphia Ziekenhuis, ³longarts, afdeling Longziekten, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek. Correspondentie graag richten aan mw. dr. L. Hendriks, longarts, afdeling Longziekten, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht, tel: 043 387 13 18, e-mailadres: lizza.hendriks@mumc.nl

Belangenconflicten: alle auteurs hebben deelgenomen aan de adviesraad van BMS. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: ‘compassionate use’-programma, immunotherapie, niet-kleincellig longkanker, nivolumab

Keywords: compassionate use program, immunotherapy, nivolumab, non-small cell lung cancer

adverse events is low. The NVALT has appointed 12 expertise centres to ensure that nivolumab treatment is administered carefully. To prove insights into patient selection for nivolumab treatment, the experiences of the centres with the CU program are described below. From July 2015 till February 1st 2016 more than 500 NSCLC patients have been treated with ni-

volumab. Our data show that patient selection is careful with strict adherence to the in- and exclusion criteria. Furthermore, it is important that a part of the patients has been offered a probable more appropriate treatment, for example when an activating mutation is present or when there is a possibility for participation in a clinical trial.

INLEIDING

In juni 2015 was er een doorbraak in de behandeling van longkanker: ten opzichte van docetaxel werd met nivolumab, een PD-1-remmer ('immuuntherapie'), een significante verlenging gevonden van de overleving van patiënten met gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) met progressie na eerstelijnsbehandeling. Mediane overleving was 2,8 en 3,2 maanden langer bij respectievelijk patiënten met een niet-plaveiselcelcarcinoom en een plaveiselcelcarcinoom. Het responspercentage was 19-20% vergeleken met 9-12% voor docetaxel.^{1,2} Bemoedigend is dat bij ongeveer 20-30% van de patiënten een langdurige overleving werd bereikt.^{1,2} Nivolumab is door de European Medicines Agency toegelaten tot de markt voor het plaveiselcelcarcinoom en inmiddels is deze indicatie uitgebreid naar het niet-plaveiselcelcarcinoom. Tegenover klinische resultaten staat als nadeel de hoge prijs: geschatte kosten voor NSCLC-behandeling in Nederland zijn 200 miljoen euro per jaar. Hierdoor is nivolumab als eerste dure medicijn in juli 2015 door minister Schippers in de 'sluis' geplaatst. Gedurende deze onderhandelingen stelde Bristol-Myers Squibb (BMS) het middel beschikbaar in een 'compassionate use' (CU)-programma.

Hoewel het percentage ernstige bijwerkingen vergeleken met standaard tweedelijnschemotherapie significant lager is, hebben we te maken met een compleet nieuw bijwerkingenprofiel met voornamelijk immuungerelateerde bijwerkingen.^{1,2} Graad 3-4 immuungerelateerde bijwerkingen treden op bij minder dan 10% van de patiënten en bestaan uit bijvoorbeeld colitis, hepatitis, nefritis, pneumonitis en endocrinologische afwijkingen. Indien vroegtijdig herkend en behandeld met corticosteroiden zijn deze bijwerkingen goed te controleren.^{1,2} Derhalve is ervaring in het herkennen en behandelen hiervan noodzakelijk. De Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) heeft, om te zorgen voor gepast nivolumabgebruik, bij de start van het CU-programma 12 expertisecentra aangewezen (5 academische centra plus 7 satellietziekenhuizen) op basis

van kwaliteitscriteria die overeenkomen met die voor de melanoomexpertisecentra die ook immuuntherapie voorschrijven. Deze criteria zijn: meer dan 20 longkankerpatiënten per jaar behandelen, regelmatig multidisciplinair overleg waarin specialisten zitting nemen met kennis van aan immuuntherapie gerelateerde bijwerkingen (zoals immunoloog, MDL-arts, endocrinoloog), patiëntenregistratieverplichting, ervaring hebben met immuuntherapie door deelname aan studies.³ Door registratie kan worden beoordeeld of er bepaalde subgroepen van patiënten juist wel of niet profiteren van deze dure maar innovatieve en waardevolle behandeling, zodat de zorg verder kan worden geoptimaliseerd.

De 12 expertisecentra hebben nu ongeveer een halfjaar ervaring met nivolumab in het CU-programma. Binnen de 12 centra zijn gezamenlijke en identieke afspraken over de in- en exclusiecriteria. Deze zijn gebaseerd op de in- en exclusiecriteria van de studies en zijn onder andere een goede klinische conditie, progressie na minimaal eerstelijnschemotherapie en geen voorgeschiedenis van een auto-immuunaandoening (met uitzondering van diabetes mellitus type 1, huidziekten en hypothyreoïdie, waarvoor alleen hormonale suppletie). Daarnaast behandelen de centra de patiënten volgens hetzelfde zorgpad. De behandeling vindt plaats binnen een cluster van centrum- en satellietziekenhuizen.

De behandeling met nivolumab is een hype en veelvuldig in de media geweest. Hierbij is steeds onvoldoende belicht dat de effecten slechts werden onderzocht in een geselecteerde patiëntengroep. Mede daardoor willen patiënten graag in aanmerking komen voor deze behandeling. Door de snelheid van de introductie was het ook binnen de beroepsgroep onvoldoende duidelijk wie in aanmerking komt voor de behandeling. Dit heeft geleid tot veel verwijzingen van patiënten naar de expertisecentra. Om zicht te krijgen in hoeveel van de verwezen patiënten daadwerkelijk zijn gestart met nivolumab, hebben we de centra gevraagd naar hun ervaringen. Deze zijn hieronder weergegeven; er worden nog geen resultaten van de behandeling zelf beschreven.

TABEL 1. Antwoorden enquête.

Enquêtevraag (aantal centra waarop gegevens zijn gebaseerd)	Aantal (%)
Aanvragen bij BMS voor CU-programma (11)	580
Aanvraag niet goedgekeurd (11) <i>Reden aanvraag niet goedgekeurd</i>	13 (100,0)
- Auto-immuunaandoening in voorgeschiedenis	4 (30,8)
- Maligniteit in voorgeschiedenis	2 (15,5)
- Hiv in voorgeschiedenis	1 (7,7)
- Ernstige nierfunctiestoornis	1 (7,7)
- Onbekend	5 (38,5)
Aanvraag wel goedgekeurd, maar patiënt niet gestart (10) <i>Reden niet gestart</i>	38 (100,0)
- Achteruitgang conditie	31 (81,6)
- Symptomatische hersenmetastasen	4 (10,5)
- Alsnog andere systemische behandeling	3 (7,9)
Daadwerkelijk behandelde patiënten	529
Verwezen patiënten, maar geen nivolumabaanvraag verricht (7)	122 (100,0)
- Andere behandeling in studieverband aangeboden	51 (45,7)
- Exclusie criterium voor nivolumabbehandeling	71 (54,3)
<i>Omschrijving indien exclusie criterium nivolumabbehandeling</i>	71 (100,0)
- Eerste generatie EGFR-TKI-behandeling	1 (1,4)
- Te slechte klinische conditie	19 (26,8)
- Interstitiële longaandoening	2 (2,8)
- Ernstige nierfunctiestoornis	2 (2,8)
- Geen progressieve ziekte	3 (4,2)
- Nog geen behandeling met chemotherapie gehad	3 (4,2)
- Wens patiënt	3 (4,2)
- Auto-immuunaandoening	4 (5,7)
- CU-programma nog niet open voor niet-plaveiselcelcarcinoom	1 (1,4)
- Onbekend	33 (46,5)

METHODEN

Door middel van een korte vragenlijst werden de 12 expertisecentra in februari 2016 benaderd om antwoord te geven op de volgende vragen: Wanneer is er gestart met het CU-programma en voor hoeveel patiënten is er aanvraag gedaan? Bij hoeveel patiënten is nivolumab wel aangevraagd, maar is de aanvraag niet goedgekeurd en met welke redenen? Bij hoeveel patiënten is de aanvraag wel goedgekeurd, maar is de patiënt niet gestart en met welke redenen? Hoeveel patiënten zijn er daadwerkelijk tot 1 februari 2016 behandeld? Hoeveel patiënten zijn er verwezen voor nivolumabbehandeling waarbij nivolumab niet is aangevraagd en wat was de reden om dit niet aan te vragen? Belangrijk om te vermelden dat in de verplichte NVALT-registratie enkel de patiënten die daadwerkelijk zijn gestart met nivolumab worden geregistreerd en dus geen zicht geeft op de selectie van patiënten.

RESULTATEN

RESPONS

Alle 12 centra hebben gereageerd op de enquête, waarbij één centrum heeft aangegeven de items die buiten de landelijke registratie vielen niet te hebben bijgehouden. Dit centrum is verder buiten beschouwing gelaten. Niet ieder centrum heeft alle optionele gegevens bijgehouden; derhalve worden de resultaten weergegeven voor de centra waar gegevens beschikbaar waren. Een overzicht van de antwoorden wordt ook weergegeven in *Tabel 1*.

STARTDATUM PROGRAMMA EN AANTAL AANVRAGEN VOOR HET CU-PROGRAMMA

De startdatum van het CU-programma lag tussen 9 juli 2015 en 20 september 2015. In totaal zijn er vanaf deze periode tot 1 februari 2016 580 aanvragen in 11 centra geweest.

NIET-GOEDGEKEURDE AANVRAAG

Dit was het geval bij 13 patiënten (gegevens van 11 centra beschikbaar). Bij vier van hen was dit wegens een voorgeschiedenis van een auto-immuunaandoening. Hierbij was één patiënt met een Morbus Graves die al jarenlang stabiel was zonder medicatie, één met de ziekte van Crohn, één met reumatoïde artritis waarbij de aanvraag op dringend verzoek van de patiënt zelf is gedaan en één met narcolepsie (wordt gezien als auto-immuunaandoening). Twee patiënten werden afgekeurd wegens een andere maligniteit in de voorgeschiedenis, één wegens slechte nierfunctie en één werd afgekeurd wegens hiv. Van de overige patiënten is de oorzaak van afwijzing onbekend.

AANVRAAG WEL GOEDGEKEURD, MAAR PATIËNT IS NIET GESTART

Tien van de 12 centra hebben hierop antwoord gegeven. In deze 10 centra zijn in totaal 423 aanvragen voor patiënten goedgekeurd. Achtendertig van hen (9,0%) zijn uiteindelijk niet gestart met nivolumab, van wie 31 (81,6%) wegens een snelle achteruitgang van lichamelijke conditie of overlijden, vier (10,5%) wegens symptomatische hersenmetastasen en drie (7,9%) bij wie uiteindelijk na overleg met de patiënt toch een andere behandeling is gegeven.

AANTAL DAADWERKELIJK BEHANDELDE PATIËNTEN TOT 1 FEBRUARI 2016

In ongeveer een halfjaar zijn 529 NSCLC-patiënten behandeld (juli 2015 tot 1 februari 2016). Dit bij een schatting van 3.000 tot 4.000 gemetastaseerde NSCLC-patiënten per jaar die progressief zijn na eerste lijnschemotherapie. Van deze patiëntengroep is echter niet bekend hoeveel procent in aanmerking zou komen voor tweedelijnsimmunotherapie.

VERWEZEN PATIËNTEN, MAAR NIVOLUMAB NIET AANGEVRAAGD

Zeven van de 12 centra hebben dit bijgehouden voor patiënten die specifiek waren verwezen voor nivolumab. Een achtste centrum heeft alleen bijgehouden hoeveel patiënten er in studieverband zijn behandeld in plaats van met nivolumab. Alle centra geven aan dat er ook patiënten zijn die op basis van telefonisch of multidisciplinair overleg worden afgewezen, maar exacte aantallen zijn niet bijgehouden. Van de 554 patiënten die in deze acht centra zijn gezien, is er bij 122 (22,0%) geen nivolumabaanvraag verricht. Eenenvijftig (45,7%) van hen kregen een behandeling in studieverband aangebo-

den. Hierbij hadden twee patiënten een ‘driver’-mutatie waarvoor gerichte therapie in studieverband (*epidermal growth factor receptor (EGFR)*-mutatie waarvoor *EGFR*-gerichte studiebehandeling, *HER2*-amplificatie waarvoor studiebehandeling). Van de 71 overige patiënten was de reden dat de patiënt niet in aanmerking kwam: diagnose *EGFR*-mutatie waarvoor eerstegeneratie-*EGFR*-remmer (n=1; 1,4%), te slechte klinische conditie (n=19; 26,8%), voorafgaande interstitiële longaandoening (n=2; 2,8%), ernstige nierfunctiestoornis (n=2; 2,8%), geen progressieve ziekte (n=3; 4,2%), geen behandeling met chemotherapie gehad (n=3; 4,2%), wens patiënt om geen nivolumab te krijgen na uitleg over behandeling (n=3; 4,2%), auto-immuunaandoening (n=4; 5,6%), verwijzing naar ander centrum omdat niet-plaveiselcelcarcinoomprogramma nog niet open was (n=1; 1,4%), deze patiënt is elders wel behandeld). Bij 33 (46,5%) patiënten is het specifieke exclusiecriteria onbekend.

CONCLUSIE

Vanaf juli 2015 tot 1 februari 2016 zijn er reeds meer dan 500 longkankerpatiënten behandeld met nivolumab in het CU-programma. De NVALT heeft initieel 12 expertisecentra aangewezen om deze behandeling zorgvuldig te laten verlopen om zo de juiste patiënten voor deze behandeling te selecteren en door middel van registratie deze selectie te verfijnen om zo ook de verantwoordelijkheid op zich te nemen om zo veilig en kosteneffectief mogelijk te werken. Bovenstaande gegevens laten zien dat deze selectie zorgvuldig verloopt met nauwkeurig in acht nemen van de in- en exclusiecriteria. Beperkingen van de enquête zijn het vooralsnog ontbreken van responsgegevens en het ontbreken van gegevens met betrekking tot het specifieke exclusiecriteria bij 33 patiënten (niet verplicht om bij te houden voor de NVALT-database).

Verder is het belangrijk dat een deel van de patiënten een andere mogelijk meer gepaste behandeling krijgt aangeboden, bijvoorbeeld wanneer er een activerende mutatie aanwezig is. Helaas blijft NSCLC een agressieve ziekte waarbij patiënten snel in conditie achteruit kunnen gaan, wat ook het geval was bij een deel van de patiënten die waren goedgekeurd voor het CU-programma. Het blijft verder belangrijk om het responspercentage op nivolumabbehandeling te verhogen. Volgens de conventionele responscriteria ligt dit voor deze vorm van immunotherapie rond 20%; de gegevens van de NVALT-centra volgen nog.^{1,2}

In de 12 centra werd een groot deel van de verwezen

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Nivolumab geeft ten opzichte van docetaxel een significante verlenging van de overleving bij gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC).
- 2** Voor zorgvuldige patiëntselectie heeft de NVALT initieel 12 expertisecentra aangewezen. Deze gecentraliseerde behandeling heeft geleid tot een zorgvuldige introductie van een nieuw medicament.
- 3** Het hoge percentage afgewezen patiënten op basis van de inclusiecriteria en het hogere percentage patiënten behandeld in studieverband leiden hopelijk tot een nog verdere optimalisatie van de behandeling en tot een snelle verbetering van de behandelresultaten.

patiënten geïncludeerd in studies die juist als doel hebben om verdere optimalisatie van immuuntherapie te bereiken. Dit hoge percentage patiënten in studies onderschrijft weer het belang van de keuze van expertisecentra en zal leiden tot een snelle verbetering van de behandelresultaten en tot een directe kostenbesparing. Behandeling van studiepatiënten wordt namelijk betaald door de sponsor van het onderzoek. Door de longartsen binnen de centra is gestart met translationeel onderzoek om de behandelresultaten verder te optimaliseren. Inmiddels is nivolumab uit de sluis; nieuwe patiënten worden door de 12 expertisecentra nog steeds zorgvuldig geëvalueerd voor start van nivolumab. Het aantal centra is inmiddels uitgebreid naar 30.

Concluderend denken wij dat de gekozen strategie van een gecentraliseerde behandeling heeft geleid tot een zorgvuldige introductie van een nieuw medicament.

Het hoge percentage afgewezen patiënten op basis van de inclusiecriteria en het hogere percentage patiënten behandeld in studieverband leiden hopelijk tot een nog verdere optimalisatie van de behandeling en tot een snelle verbetering van de behandelresultaten.

REFERENTIES

1. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39.
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35.
3. NVALT SO. Centra voor immuunmodulerende behandelingen voor Longkanker. 2016. Te raadplegen via www.nvalt.nl/uploads/PX/Ym/PXYm7Ho4Eyq56b-ML8Em_Ww/Centra-voor-immuun-modulerende-behandelingen-voor-Longkanker.pdf.

ONTVANGEN 26 MEI 2016, GEACCEPTEERD 3 SEPTEMBER 2016.

NAMENS DE 12 EXPERTISECENTRA ONDERSTAAND DE VERTEGENWOORDIGERS PER CENTRUM

Dhr. prof. dr. J. Aerts, longarts, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Dhr. prof. dr. J. Aerts, dr. dhr. C. van der Leest, longartsen, Amphia Ziekenhuis, Breda

Dhr. dr. B. Biesma, longarts, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch

Dhr. dr. B. van den Borne, longarts, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Dhr. dr. G. Bootsma, longarts, Zuyderland ziekenhuis, locatie Heerlen

Mw. prof. dr. A-M. Dingemans, mw. drs. L Hendriks, longartsen, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht

Dhr. prof. dr. H. Groen, longarts, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Mw. dr. J. Herder, longarts, St Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Dhr. dr. M. van den Heuvel, longarts, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam

Dhr. dr. J. de Langen, longarts, VU medisch centrum, Amsterdam

Dhr. dr. H. Smit, longarts, Rijnstate, Arnhem

Dhr. dr. J. Stigt, longarts, Isala, Zwolle