idoctor

Nr 15 - 2022

Nascholingsmagazine Longziekten

Onder redactie van:

Dr. Lizza Hendriks

In dit nummer:

Liquid biopsies | Antibody-drug conjugates | K-Ras-gerichte therapie
Doelmatige immunotherapie | Oligometastasen bij NSCLC

mediamed.nl

TRIXEO AEROSPHERE®
(formoterol, glycopyrronium en budesonide) Dosis-aërosol

KRACHTIG TEGEN LONGAANVALLEN[1,2]

VERMINDERING AANTAL MATIGE/ERNSTIGE LONGAANVALLEN

Primair eindpunt ETHOS studie*

24% vs LABA/LAMA (1,08 vs. 1,42, p<0,0001) [1,2]
13% vs LABA/ICS (1,08 vs. 1,24, p=0,0027) [1,2]

VERMINDERING AANTAL LONGAANVALLEN MET ZIEKENHUISOPNAME

Secundair eindpunt ETHOS studie*

20% vs LABA/ICS (0,13 vs. 0,16, p=0,0221) [1,2]
16% vs LABA/LAMA niet significant (0,13 vs. 0,15, p=0,0944) [1,2]

VERLAGING RISICO OP STERFTE (ALLE OORZAKEN)

Secundair eindpunt ETHOS studie*

49% vs LABA/LAMA (37 vs. 64 doden, unadjusted p=0,0035)[3]
28% vs LABA/ICS niet significant (37 vs. 46 doden, p=0,1721)[3]

VOOR MEER INFORMATIE EN MATERIALEN **SCAN DE QR-CODE**

trixeo.nl

LABA/LAMA: FOR/GLY MDI[a]
LABA/ICS: FOR/BUD MDI[b]

TRIXEO AEROSPHERE IS GEÏNDICEERD ALS ONDERHOUDSBEHANDELING VOOR VOLWASSEN PATIËNTEN MET MATIGE TOT ERNSTIGE CHRONISCHE OBSTRUCTIEVE LONGZIEKTE (COPD) DIE NIET ADEQUAAT BEHANDELD WORDEN MET EEN COMBINATIE VAN EEN INHALATIECORTICOSTEROÏD EN EEN LANGWERKENDE β2-AGONIST OF EEN COMBINATIE VAN EEN LANGWERKENDE β2-AGONIST EN EEN LANGWERKENDE MUSCARINEANTAGONIST.[1]

* ETHOS studie: RCT 52 wk, symptomatische COPD patiënten; post-bronchodilatatoire FEV1 ≥25% tot <65% van voorspeld, CAT-score ≥10 bij gebruik van ≥2 dagelijkse onderhoudsbehandelingen ≥6 wkn voorafgaand aan screening, ≥1 matig/ernstige longaanval[c] voorafgaande jaar (N=8.588). Primaire eindpunt: aantal matige/ernstige COPD longaanvallen met FOR/GLY/BUD (Trixeo Aerosphere) vs FOR/GLY[a] en FOR/BUD[b]. Secundaire eindpunten: tijd tot eerste matige/ernstige longaanval, aantal ernstige longaanvallen, mortaliteit (alle oorzaken), gebruik rescue medicatie, SGRQ, EXACT, TDI.

[a] FOR/GLY MDI (LABA/LAMA) bevat 5 mcg formoterolfumaraatdihydraat en 7,2 mcg glycopyrronium (tweemaal daags 2 inhalaties) en is beschikbaar als Bevespi Aerosphere.
[b] FOR/BUD MDI (LABA/ICS) bevat 5 mcg formoterolfumaraatdihydraat en 160 mcg budesonide (tweemaal daags 2 inhalaties) toegediend via Aerosphere en is niet beschikbaar in Nederland.
[c] Matig ernstige longaanvallen werden gedefinieerd als episodes die werden behandeld met systemische corticosteroïden en/of antibiotica voor minimaal 3 dagen. Ernstige longaanvallen, of longaanvallen met ziekenhuisopname, werden gedefinieerd als episodes die resulteerden in SEH bezoek, ziekenhuisopname of COPD-gerelateerd overlijden.

Het veiligheidsprofiel van Trixeo Aerosphere wordt gekenmerkt door corticosteroïde, anticholinerge en β2-adrenerge effecten gerelateerd aan de individuele componenten van de combinatie.

REFERENTIES 1. SmPC Trixeo Aerosphere 2. Rabe et al. NEJM 2020;383:35-48 3. Martinez et al. AJRCCM 2021 Mar 1;203(5):553-564

NL-9205 Prod. 05.2022

AstraZeneca

4
Nieuwe ontwikkelingen voor behandeling stadium IV NSCLC
Interview met:
Dr. Lizza Hendriks

8
Liquid biopsies bij NSCLC
Met medewerking van:
Dr. Antonie van der Wekken
Dr. Jeroen Hiltermann
Prof. dr. Ed Schuuring

12
Antibody-drug conjugates als nieuwe therapie bij NSCLC
Met medewerking van:
Dr. Gerrina Ruiter

16
K-Ras-gerichte therapie bij NSCLC
Met medewerking van:
Prof. dr. Anne-Marie Dingemans
Sophie Ernst MSc.

22
Doelmatige immuno-therapie bij NSCLC
Met medewerking van:
Prof. dr. Michel van den Heuvel
Dr. Rob ter Heine

27
Oligometastasen bij NSCLC
Met medewerking van:
Dr. Lizza Hendriks
Prof. dr. Dirk de Ruysscher

Hoofdredactioneel

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC) is een ziekte waarbij nog veel winst te behalen valt. Artsen en onderzoekers werken dan ook hard aan nieuwe behandelmethoden, nieuwe onderzoeksmethoden en aan de verbetering van bestaande therapieën. Dat is een proces van vallen en opstaan, waarbij er soms een stap teruggedaan moet worden voordat er weer twee stappen naar voren worden gezet. De uitdagingen zijn groot, het perspectief van betere zorg maakt het harde werk echter meer dan de moeite waard.

Zou het bijvoorbeeld niet mooi zijn als de techniek van de liquid biopsies nog verder wordt verfijnd en de klinische toepasbaarheid fors wordt uitgebreid? Of denk eens aan de mogelijkheden als gerandomiseerde fase 3-studies naar antibody-drug conjugates positieve resultaten geven. Onderzoek naar de behandeling van patiënten met een *KRAS*-mutatie leverde recent nog een early-acces middel op. Ook rond de behandeling van oligometastasen zijn er intrigerende ontwikkelingen, hoewel er ook nog grotere trials nodig zijn om stevigere resultaten te boeken. Bij al deze inhoudelijke innovatie is het ook belangrijk om de efficiëntie goed in het oog te houden. Immunotherapie kan bijvoorbeeld doelmatiger ingezet worden, nieuwe biomarkers kunnen hier in de toekomst mogelijk een belangrijke rol bij spelen.

Al deze zaken komen in dit magazine aan bod. De rode draad die door de artikelen heen loopt, is dat gedegen onderzoek essentieel blijft om onze patiënten op de lange termijn beter te kunnen helpen. Ik hoop dan ook dat dit magazine u onder meer inspireert om waar mogelijk patiënten door te verwijzen voor inclusie in lopende studies.

Lizza Hendriks
Gasthoofdredacteur

Colofon

Jaargang 5, nummer 15.
Het Nascholingsmagazine Longziekten is een onafhankelijke uitgave van iDoctor B.V. en wordt in Nederland verspreid onder longartsen (i.o) en verpleegkundig specialisten met BIG-registratie.
Oplage 1000 exemplaren.

Contact
iDoctor B.V.
Mercatorlaan 1200,
3528 BL Utrecht
+31 (0)30 7603620
staff@idoctornet.com

Uitgever
Carlo Nieuwlands

Coördinatie en eindredactie
Michiel Hordijk,
Jacqueline Reit

Ontwerp
IJzersterk, Rotterdam

DTP
Michèle Duquesnoy

Drukwerk en verspreiding
Drukkerij Badoux

Adressen
IQVIA

Beeld
iStock

© 2022
Het is niet toegestaan zonder voorafgaande toestemming van iDoctor B.V. artikelen of delen daarvan over te nemen en publiceren of verspreiden in de meest brede zin van het woord. De Algemene Voorwaarden van iDoctor B.V., gedeponeerd bij de KvK te Utrecht, zijn van toepassing. iDoctor heeft waar nodig, aan de auteursrechtelijke verplichtingen voldaan. Eenieder die meent aanspraken te moeten ontlenen aan in deze uitgave opgenomen teksten en afbeeldingen, dient zich in verbinding te stellen met de uitgever.

INTERVIEW

Dr. Lizza Hendriks
longarts Maastricht UMC+

Dr. Els van den Brink

Nieuwe ontwikkelingen voor behandeling stadium IV niet-kleincellige longkanker

Lizza Hendriks is longarts in het Maastricht UMC+ en gasthoofdredacteur van deze editie. "Ik denk dat het voor longartsen goed is om zich bewust te zijn van het feit dat er veel nieuwe ontwikkelingen zijn in de behandeling van stadium IV niet-kleincellige longkanker", aldus Hendriks. "Er gebeurt echt ontzettend veel op dit gebied."

Lizza Hendriks heeft als aandachtsgebied de thoracale oncologie. Ze behandelt in haar praktijk voornamelijk patiënten met longkanker, waarbij het meestal gaat om stadium IV niet-kleincellige longkanker (NSCLC). "De helft van de patiënten heeft al uitzaaiingen op het moment van de diagnose, terwijl een deel van de patiënten die eerder in opzet curatief behandeld zijn, ook uitzaaiingen ontwikkelt", vertelt Hendriks. Ze heeft er bewust voor gekozen om zich in haar werk op deze patiëntengroep te richten. "Ik vind de biologie heel interessant. Longkanker is bij uitstek de kanker waar doelgerichte therapieën en immunotherapieën een vlucht maken. Daarnaast vind ik ook de aspecten er omheen heel mooi, zoals de patiëntenselectie en het communiceren met patiënten, het zo goed mogelijk dingen uitleggen en samen beslissen waar je naartoe gaat."

Klinisch onderzoek

Sinds 2019 coördineert Hendriks het klinische longkankeronderzoek in het Maastricht UMC+. "We doen mee aan farmaceutische onderzoeken en onderzoeken van nationale en internationale collega's, waarbij we voor elke ziektegroep wel een (grote) studie proberen aan te bieden voor patiënten. Daarnaast ben ik zelf bezig met onderzoek naar de behandeling van hersenmetastasen. Daarbij kijken we bijvoorbeeld naar de toxiciteit van doelgerichte therapie samen met bestraling van de hersenmetastasen. Ook kijken we naar nieuwe combinatiebehandelingen en het voorspellen van de vorming van hersenmetastasen. De vraag daarbij is of je kunt voorspellen wie hersenmetastasen krijgen, zodat je die profylactisch zou kunnen behandelen, bijvoorbeeld door middel van schedelbestraling. Idealiter bied je dat met name aan bij mensen met een hoog risico."

Nieuwe ontwikkelingen

Het is duidelijk dat er voor deze patiëntengroep nog veel winst te behalen valt. "Voor heel veel patiënten met stadium IV NSCLC is er behandeling mogelijk, maar bij lang niet iedereen werkt die behandeling goed", zegt Hendriks. "Als er doelgerichte therapie mogelijk is, dan zie je dat een heel groot deel van de mensen goed reageert op de behandeling, vaak ook langdurig. Maar uiteindelijk ontwikkelen ze resistentie tegen alle doelgerichte therapie en eventuele chemotherapie en komen ze toch te overlijden. De rest van de patiënten krijgt meestal immunotherapie, vaak gecombineerd met chemotherapie. Daarbij zie je in de praktijk dat veel minder mensen reageren. Een relatief kleine groep patiënten reageert wèl goed op immunotherapie, en een deel daarvan zelfs heel langdurig."
Diverse onderzoekers zijn op dit moment bezig om nieuwe medicijnen en behandelmethodes te ontwikkelen voor patiënten met uitgezaaide longkanker. Voor veel van deze nieuwe ontwikkelingen zijn al klinische trials gaande. Met dit nascholingsmagazine wil Hendriks graag laten zien wat de belangrijkste ontwikkelingen zijn. "Op dit moment gebeurt er heel veel op dit gebied", vertelt ze enthousiast.

Liquid biopsies

Voor het eerste artikel van dit nascholingsmagazine heeft Hendriks gekozen voor de ontwikkeling van liquid biopsies. "Het is vaak moeilijk om weefsel te krijgen bij mensen met uitgezaaide longkanker", legt Hendriks uit. "Bij diagnose gaat het vaak nog wel, en als de kanker volledig gaat groeien, lukt het vaak ook nog wel. Maar bij tussentijdse monitoring is het meestal heel moeilijk. Bovendien is zo'n weefselbiopt heel belastend voor een patiënt. Een liquid biopsy is voor een patiënt gemakkelijker en geeft bovendien de mogelijkheid om het serieel in de tijd te volgen."

Een liquid biopsy kan in plaats van een weefselbiopt gedaan worden of als aanvulling, zoals ook in het artikel wordt uitgelegd. "Daarbij is het wel van groot belang om je bewust te zijn van de beperkingen", benadrukt Hendriks. Bijvoorbeeld het feit dat een negatieve uitkomst niet per se betekent dat er geen mutatie aanwezig is, omdat niet bij elke tumor ook circulerend tumor DNA in het bloed aanwezig is. Hendriks geeft aan: "Ik denk dat liquid biopsies in de toekomst de mogelijkheid bieden om patiënten beter te volgen en responsen en resistentie-

mechanismen te voorspellen, terwijl het voor patiënten minder belastend is. Op dit moment doen we dat soms ook al, bijvoorbeeld voor resistentiemonitoring bij doelgerichte therapie. Ik verwacht dat we dat in de toekomst nog meer gaan inzetten, maar voor sommige toepassingen moet de technologie nog verder ontwikkeld worden. Bijvoorbeeld voor onderzoek naar minimale restziekte na in opzet curatieve behandeling."

Antibody-drug conjugates

In het tweede artikel wordt ingegaan op een heel nieuwe manier van behandeling, namelijk met behulp van antibody-drug conjugates (ADC's). Hierbij is een chemotherapeuticum gekoppeld aan een antilichaam dat ervoor zorgt dat het medicijn op de juiste plek terecht komt en pas daar in actie komt, wanneer de koppeling tussen het antilichaam en de chemotherapie in de tumorcel verbroken wordt. "Dit is een nieuwe behandeling die heel anders werkt dan andere behandelmethodes, en waarbij de vroege studies veelbelovend zijn", zegt Hendriks enthousiast. Ze wil dan ook iedereen aanraden om patiënten die hiervoor in aanmerking komen, door te verwijzen om deel te nemen aan een van de lopende studies. Er lopen op dit moment verschillende studies waarbij antilichamen worden gebruikt tegen verschillende targets, zoals HER2, c-Met, TROP2 en CEACAM5. "Juist door verschillende opties te hebben, dek je uiteindelijk een grote patiëntengroep. Als het bijvoorbeeld gaat om mensen met een *HER2*-mutatie, dan is dat maar een kleine patiëntengroep, maar er zijn ook targets die wel bij 20 of 25% van de patiënten voorkomen. Als je dat allemaal bij elkaar optelt, kom je wel op grote patiëntenaantallen. Bovendien lijkt een deel te werken ongeacht wat je meet op de tumorcel, maar daar moet nog verder onderzoek naar gedaan worden", verklaart Hendriks.

KRAS-mutaties

In het derde artikel ligt de focus op de behandeling van patiënten met een *KRAS*-mutatie. "Ik wil de lezers vooral meegeven dat het belangrijk is om te kijken of er bij een patiënt een *KRAS* G12C- mutatie aanwezig is. Tot voor kort hadden we daar niks voor buiten studieverband, maar sinds kort kunnen we daar het early-access middel sotorasib voor aanvragen", zegt Hendriks. "Als je dus een potentieel geschikte patiënt hebt, verwijs die dan hiervoor door", benadrukt ze. "De responskans is immers wel 40%." Ook is het van belang om te melden dat er in Nederland verschillende studies lopen met nieuwere KRAS G12C-remmers of combinatiebehandelingen.

Kosten besparen bij immunotherapie

Voor de patiënten die niet in aanmerking komen voor doelgerichte therapie, wordt meestal ingezet op een behandeling met immunotherapie. Helaas is er maar een selecte groep die daarmee een langdurige overleving bereikt, terwijl deze therapie heel duur is. Vandaar dat Hendriks ervoor gekozen heeft om in het vierde artikel in te gaan op de vraag in hoeverre het mogelijk is om deze immunotherapie doelmatiger in te zetten om daarmee kosten te besparen, maar ook om patiënten zo goed mogelijk te selecteren en daardoor voor minder toxiciteit te zorgen. "Ik denk dat er gemiddeld genomen overgedoseerd wordt. Bij immunotherapie lijkt er niet een heel duidelijke dosis-respons-toxiciteitscurve te zijn en is er uiteindelijk een dosis gekozen die waarschijnlijk te hoog is, terwijl je, denk ik, met een veel lagere dosis toe kunt", zegt Hendriks. Het liefst zou ze met behulp van biomarkers willen identificeren welke patiënten nu echt baat hebben bij immunotherapie en welke patiënten ook toekunnen met een lagere dosis of kortere behandelduur. Helaas blijkt het heel lastig om goede biomarkers te vinden, zowel voor deze als voor andere toepassingen.

Oligometastasen

In het laatste artikel van dit nascholingsmagazine komt een onderwerp aan bod dat Hendriks heel na aan het hart ligt en waar ze zelf ook onderzoek naar heeft gedaan, namelijk de behandeling van oligometastasen. Daarbij gaat het (volgens de EORTC-definitie) om patiënten die maximaal vijf metastasen hebben in maximaal drie organen, waarbij zowel de primaire tumor als de metastasen radicaal behandeld kunnen worden. Hierbij kan het zijn dat de metastasen al direct aanwezig zijn op het moment van de diagnose (synchrone metastasen), of pas veel later ontdekt worden (metachrone metastasen). Volgens Hendriks is het van groot belang om vast te stellen of er sprake is van oligometastasen. "Het idee is dat ze biologisch echt anders zijn, waardoor er maar op een beperkt aantal plekken metastasen worden aangemaakt en niet overal. Als je deze metastasen dan op tijd uitschakelt, samen met de primaire tumor, kunnen deze mensen veel langer leven of kunnen ze zelfs genezen", legt Hendriks uit. Hoewel er ondertussen wel een behandelstrategie is ontwikkeld voor deze patiëntengroep, is dit nog maar gebaseerd op relatief kleine studies. "Eigenlijk zijn er grotere studies nodig om dit betrouwbaar te kunnen vaststellen, en om patiënten beter te selecteren, omdat uiteindelijk maar een deel van de patiënten een langdurige overleving zal hebben", aldus Hendriks.

Oproep

Hendriks hoopt dat longartsen zich door dit magazine meer bewust worden van de nieuwe ontwikkelingen die gaande zijn. Bovendien wil ze graag de hoop meegeven dat er voor een aantal patiënten toch betere behandelingen mogelijk zijn of beschikbaar gaan worden, hoewel het ook goed is om daarbij bewust te blijven van de nadelen van sommige nieuwe behandelingen en de beperkingen van de studies die tot nu toe zijn gedaan. Tot slot hoopt ze iedereen te motiveren om patiënten waar mogelijk door te verwijzen voor inclusie in de lopende studies. "Ik denk dat je dat verplicht bent aan de patiënten, zowel om hen zelf de best mogelijke zorg te bieden als om hiermee zo veel mogelijk kennis te vergaren om de behandelmethoden verder te verbeteren."

NASCHOLING

Liquid biopsies bij NSCLC: huidige rol en mogelijke toekomst

Met medewerking van:

Dr. Jeroen Hiltermann, longarts UMC Groningen

Prof. dr. Ed Schuuring, klinisch moleculair bioloog in de pathologie, UMC Groningen

Dr. Antonie van der Wekken, longarts UMC Groningen

Dr. Marten Dooper

Samenvatting

Het aantal genmutaties en -fusies dat een aangrijpingspunt vormt voor doelgerichte behandeling bij niet-kleincellige longkanker (NSCLC) is de afgelopen jaren flink toegenomen. Dit maakt dat predictieve (moleculaire) diagnostiek onmisbaar is om een patiënt met NSCLC optimaal te kunnen behandelen. Behalve tumorweefsel is ook circulerend tumor DNA (ctDNA) geschikt om moleculaire diagnostiek op uit te voeren. Het verkrijgen van ctDNA is weinig invasief waardoor het repeterend kan worden ingezet om het verloop van de ziekte (en het effect van de behandeling) te volgen. Moleculaire diagnostiek op basis van ctDNA vereist expertise over het inzetten van de juiste analysetechniek en de interpretatie van de uitkomsten. Momenteel is het gebruik van moleculaire analyse op basis van ctDNA in de reguliere zorg voor patiënten met NSCLC nog zeer beperkt. Belangrijke stappen die nog genomen dienen te worden zijn onder andere het valideren van de diagnostische testen (de klinische validiteit), het bepalen bij welke patiëntenpopulatie toepassing van een bepaalde test daadwerkelijk leidt tot een betere klinische uitkomst (het klinische nut), het implementeren van de test in de ziekenhuisroutine (logistiek) en de vergoeding van de ctDNA-testen.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Wat een liquid biopsie en ctDNA zijn;
- Met welke technieken ctDNA geanalyseerd kan worden;
- Waardoor moleculaire analyse van DNA uit tumorweefsel niet precies overeenkomt met de analyse op basis van ctDNA;
- In welke stadia van NSCLC moleculaire analyse op basis van ctDNA (in principe) ingezet kan worden;
- Wat er nog moet gebeuren voordat ctDNA bij NSCLC in de dagelijkse praktijk kan worden ingezet.

De meest voor de hand liggende plaats om te kijken naar genetische afwijkingen in biomarkers van een tumor is de tumor zelf. Dat is echter niet altijd mogelijk en/of patiënt-vriendelijk. Sinds enige tijd is er een alternatief in opkomst: liquid biopsies. Dit artikel maakt duidelijk wat deze techniek inhoudt, wat de (potentiële) toepassingen ervan zijn binnen de longoncologie en welke hobbels genomen moeten worden bij een brede implementatie ervan.

Het aantal genmutaties en -fusies dat een aangrijpingspunt vormt voor doelgerichte behandeling bij niet-kleincellige longkanker (NSCLC) is de afgelopen jaren flink toegenomen. Naast de al langer bekende *EGFR*-mutaties en *ALK*-fusies zijn inmiddels ook mutaties in *KRAS, BRAF, PIK3CA, HER2*, alsmede fusies in *ROS1, RET, NTRK1/2/3 en NRG1*, en *MET* exon 14 skipping bekend als targets in gemetastaseerd NSCLC.[1] Tegen een groeiend aantal van deze targets is inmiddels ook een doelgerichte therapie ontwikkeld. Om na te gaan of een patiënt in aanmerking komt voor een behandeling met een doelgericht medicijn – en zo ja, voor welk doelgericht medicijn – is moleculaire diagnostiek nodig. En om na te gaan of een patiënt zonder een mutatie of fusie in deze predictieve markers in aanmerking komt voor sommige vormen van immunotherapie is histologisch onderzoek naar de mate van expressie van PD-L1 op de tumor nodig. Anders gezegd, om tegenwoordig een patiënt met NSCLC optimaal te kunnen behandelen is predictieve (moleculaire) diagnostiek onmisbaar.

Tumorweefsel

Het meest voor de hand liggend is de (moleculaire) diagnostiek uit te voeren op het tumorweefsel, hetzij de primaire tumor, hetzij een metastase. In de praktijk is dat ook nog steeds bij de overgrote meerderheid van de patiënten de standaardpraktijk. Al is het maar doordat het tumorweefsel geschikt is om zowel moleculaire als histologische diagnostiek op uit te voeren. Anderzijds kleven er nadelen aan het tumorweefsel als bron voor de diagnostiek. Zo vergt het verkrijgen van het weefsel een invasieve handeling (resectie of biopt), is het via een biopt verkregen weefsel niet per se representatief voor de hele tumor, bevat het biopt in ca. 15% van de gevallen te weinig neoplastische cellen voor de gewenste moleculaire analyses en is het bij een deel van de patiënten (20%) niet mogelijk tumorweefsel te verkrijgen via een resectie of biopt (bijvoorbeeld vanwege de locatie van de tumor of de conditie van de patiënt).[2]

Liquid biopsie

De combinatie van de groeiende behoefte aan moleculaire en histologische diagnostiek bij NSCLC en de bovengenoemde nadelen van tumorweefsel als materiaal hierbij heeft geleid tot de opkomst van de zogeheten liquid biopsie techniek. Deze techniek berust op de ontdekking (in 1948) dat er in de bloedbaan celvrij DNA voorkomt, cfDNA genoemd.[3] Dit DNA is onder andere afkomstig van witte bloedcellen en stromacellen. Bij mensen met kanker bevat het bloed daarnaast ook vaak DNA afkomstig van tumorcellen, circulerend tumor DNA, kortweg ctDNA genoemd.[4] Dit cfDNA en de detectie van mutaties in predictieve markers in het ctDNA vormen een alternatief voor het tumorweefsel als bron voor moleculaire tumoranalyse.[5] Het ctDNA representeert waarschijnlijk ook het biologisch meest relevante deel van de tumor. Bovendien is het vanwege de weinig invasieve methode mogelijk op achtereenvolgende tijdpunten bloed af te nemen en het cfDNA te analyseren, bijvoorbeeld om de respons op een ingezette therapie te volgen. Een nadeel van de analyse van cfDNA uit bloedplasma is dat deze zich niet leent voor histologisch onderzoek, bijvoorbeeld naar de expressie van PD-L1 of de typering van de tumor.

> Een combinatie van moleculaire diagnostiek op basis van tumorweefsel en ctDNA heeft de voorkeur.

Technieken

Er zijn diverse technieken ontwikkeld om kwantitatieve en kwalitatieve moleculaire analyses uit te voeren om ctDNA te detecteren.[6,7] De 'oudste' daarvan zijn op PCR-gebaseerde sequence technieken als droplet digital PCR en BEAMing. Het voordeel van de PCR-gebaseerde technieken is dat zij snel en relatief eenvoudig zijn uit te voeren en bovendien goedkoop zijn. Het nadeel van deze technieken is dat zij slechts de aanwezigheid van één of enkele vooraf gespecificeerde mutaties in het ctDNA kunnen aantonen. Bijvoorbeeld een mutatie in *EGFR*, zoals T790M. Met next generation sequencing (NGS) is het mogelijk de aanwezigheid van een veel groter aantal verschillende mutaties in het DNA in één test tegelijk te bepalen. NGS onderzoekt in het ctDNA de aanwezigheid van mutaties in alle in het NGS-panel vertegenwoordigde genen (variërend van enkele tientallen tot honderden). NGS kan bovendien inzicht leveren in de tumor mutational burden (TMB), de totale hoeveelheid mutaties per Mb van het tumor DNA. Whole exome sequencing (WES) en whole genome sequencing (WGS) hebben een nog bredere reikwijdte, maar dat gaat ten koste van de gevoeligheid van de meting waardoor deze technieken vooralsnog niet geschikt zijn voor ctDNA-analyse. Een recent ontwikkelde, zeer gevoelige methode voor moleculaire diagnostiek op basis van ctDNA is Phased variant Enrichment and Detection Sequencing (PhasED-Seq) die een aantal patiënt-specifieke mutaties uit de tumor monitort.[8] Een andere manier om de gevoeligheid te verhogen is door verschillende ctDNA testen met elkaar te combineren zoals NGS mutatieanalyse, fragmentomics and methylomics.

Verschillen tumorDNA en ctDNA

Een eerste vereiste om op basis van moleculaire diagnostiek van ctDNA klinische beslissingen te kunnen nemen, is dat het moleculaire profiel zoals gevonden in het ctDNA overeenkomt met dat van de solide tumor (of metastase daarvan). In de praktijk is dat soms niet het geval. Zo wordt bij 20% tot 30% van de patiënten met een solide tumor geen ctDNA aangetoond.[9] Momenteel is niet bekend waardoor de ene tumor meer DNA dan de andere in de circulatie uitscheidt. Wel wordt vaker bij patiënten met laag stadium kanker geen ctDNA aangetoond met de testen. Anderzijds zijn er soms mutaties aanwezig in het ctDNA die niet in het DNA van het mee geteste tumorweefsel worden aangetroffen. Dit verschil kan diverse oorzaken hebben. Zo is de tumor doorgaans heterogeen van samenstelling wat betekent dat het biopt waarop de moleculaire diagnostiek is uitgevoerd niet per se representatief is voor de gehele solide tumor. Daarnaast hebben metastasen meestal een deels ander genetisch profiel dan de primaire tumor, zeker als het gaat om resistentiebepalingen bij doelgerichte therapie. Voor baseline *EGFR*-mutaties geldt dit bijvoorbeeld echter vaak niet. Het is met name bij resistentiebepalingen of uitgebreidere next generation sequencing (NGS) dat er naast driver-mutaties nog andere mutaties gevonden worden.

Vanwege de mogelijke discrepantie tussen de uitkomst van de moleculaire diagnostiek op basis van het tumorweefsel (primaire tumor of metastase) en dat op basis van ctDNA heeft – indien mogelijk – daarom een combinatie van beide opties de voorkeur.[10] Tenslotte zijn er nog de clonale hematopoiese gerelateerde mutaties die 'biologische ruis' in de uitkomst van de ctDNA-analyse kunnen veroorzaken. Dit betreft het proces dat 'gezonde' leukocyten ook (tijdens het leven spontaan verworven) mutaties bevatten die de moleculaire analyse van het ctDNA oppikt. Deze mutaties zijn echter niet tumorgerelateerd en daardoor niet van belang voor de klinische besluitvorming. Door ook een moleculaire analyse uit te voeren op het DNA van perifere bloedcellen van de patiënt (dus niet van de tumor afkomstig), kan voor deze clonale hematopoiese gerelateerde mutaties gecorrigeerd worden.[11]

Diverse ziektestadia

Moleculaire diagnostiek aan de hand van ctDNA kan - in theorie - op diverse momenten in de ziektegeschiedenis van NSCLC klinisch zinvolle informatie opleveren. Het vroegste moment kan (in de toekomst) zijn bij een bevolkingsonderzoek naar longkanker. Moleculaire diagnostiek op basis van ctDNA - eventueel gecombineerd met andere niet invasieve parameters als proteomics in plasma en analyse van uitgeademde lucht – levert mogelijk een gevoelig instrument op om kosteneffectief longkanker in een vroeg stadium in de bevolking op te sporen. Bij mensen bij wie longkanker is vastgesteld kan de moleculaire diagnostiek op basis van mutaties in predictieve biomarkers in het ctDNA helpen bij de beslissing de patiënt na een primaire resectie van de tumor wel of niet een systemische adjuvante behandeling te geven. Aan de hand van ctDNA is – bijvoorbeeld met de zeer gevoelige PhasED-Seq techniek - na te gaan of er sprake is van minimale restziekte (MRD).[8] Patiënten met restziekte zouden dan in aanmerking kunnen komen voor een (dure) adjuvante behandeling, terwijl patiënten zonder restziekte deze (potentieel overbodige) behandeling bespaard kan worden. Zover zijn we echter nog niet, er moeten nog veel validatiestudies plaatsvinden voordat een bepaling van MRD aan de hand van ctDNA dit soort beslissingen kan onderbouwen.

In stadia van NSCLC waarbij systemische behandeling noodzakelijk is, kan moleculaire diagnostiek op basis van mutaties in predictieve biomarkers in het ctDNA inzicht geven in de gevoeligheid van de tumor voor doelgerichte therapie, bijvoorbeeld een EGFR-TKI, een ALK-TKI of een NTRK-remmer. Hierdoor krijgt de patiënt meteen de juiste therapie, bijvoorbeeld doelgerichte therapie in plaats van immunotherapie, en raakt er geen kostbare tijd verloren. Na de start van de therapie is aan de hand van (kwantitatieve en kwalitatieve) diagnostiek op basis van ctDNA bovendien het effect van de behandeling te volgen. Dat geldt ook voor de responsmeting bij immunotherapie.[7,11,12] Hierdoor kan, bij uitblijven van een respons of het ontstaan van resistentie, snel worden overgestapt op een andere vorm van therapie. Ook dit scheelt tijd, belasting voor de patiënt en onnodige kosten.

Conclusie

In de voorgaande alinea stond niet voor niets 'in theorie'. Immers, vandaag de dag zal een patiënt met NSCLC in de praktijk nog weinig merken van alle hierboven beschreven ontwikkelingen. Een van de weinige toepassingen van moleculaire diagnostiek op basis van ctDNA bij de reguliere zorg rond NSCLC is tot nu toe het opsporen van TKI-resistente *EGFR*-mutanten met een van de weinige CE-IVD/FDA-goedgekeurde ctDNA-detectie methoden (de ctDNA COBAS EGFR mutation V2 assay). Alle overige toepassingen bevinden zich nog ergens in het lange traject tussen laboratorium en kliniek. Belangrijke stappen die daarbij genomen dienen te worden zijn onder andere het valideren van de diagnostische testen (de klinische validiteit), het bepalen bij welke patiëntenpopulatie toepassen van een bepaalde test daadwerkelijk leidt tot een betere klinische uitkomst (het klinische nut), het implementeren van de test in de ziekenhuisroutine (logistiek) en de vergoeding van de ctDNA-testen. Met name het implementeren van de grote NGS-panels die nodig zijn bij de huidige moleculaire diagnostiek is – mede vanwege de hoge kosten en specifieke expertise die hierbij nodig is – een uitdaging. Het lijkt daarbij logisch de ctDNA-diagnostiek te beperken tot een klein aantal centra in Nederland met een goede regionale afstemming om elke patiënt deze zorg te kunnen bieden. Naast het vele onderzoek dat er momenteel (wereldwijd) al gedaan is, zijn nu ook prospectieve studies nodig naar de implementatie van moleculaire diagnostiek bij NSCLC op basis van liquid biopsies met de tot nu toe ontwikkelde applicaties en testen.[10]

Referenties

1. Hendriks LEL, Dingemans AC, De Ruysscher DKM,et al. Lung Cancer in the Netherlands. J Thor Oncol. 2021; 16: 355-365.
2. Liam CK, Mallawathantri S, Fong KM. Is tissue still the issue in detecting molecular alterations in lung cancer? Respirology. 2020; 25: 933-943.
3. Mandel, P, et Métais, P. Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'Homme. Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie et de ses Filiales 1948; 142: 241-243.
4. Leon S, Shapiro B, Sklaroff D, et al. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. Med. Cancer Res. 1977; 37: 646–650.
5. Thierry AR, El Messaoudi S, Gahan PB, et al. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology. Cancer Metastasis Rev. 2016; 35: 347–376.
6. Bonanno L, Dal Maso A, Pavan, et al. Liquid biopsy and non-small cell lung cancer: are we looking at the tip of the iceberg? Br J Cancer 2022; online first 9 March.
7. Boonstra PA, Wind TT, Van Kruchten M, et al. Clinical utility of circulating tumor DNA as a response and follow-up marker in cancer therapy. Cancer and Metastasis Reviews. 2020; 39: 999–1013.
8. Kurtz DM, Soo J, Ting Keh LC, et al. Enhanced detection of minimal residual disease by targeted sequencing of phased variants in circulating tumor DNA. Nat Biotechnol. 2021; 39: 1537–1547.
9. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, et al. Circulating tumor DNA analysis in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. J Clin Oncol. 2018; 36: 1631-1641.
10. Heitzer E, Van den Broek D, Denis MG, et al. Recommendations for a practical implementation of circulating tumor DNA mutation testing in metastatic non-small-cell lung cancer. ESMO Open. 2022; 7(2): 100399.
11. Weber S, Van der Leest, P, Donker HC, et al. Dynamic changes of circulating tumor DNA predict clinical outcome in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. JCO Precis Oncol. 2021; 5: 1540-1553.
12. Van der Leest P, Hiddinga B, Miedema A, et al. Circulating tumor DNA as a biomarker for monitoring early treatment responses of patients with advanced lung adenocarcinoma receiving immune checkpoint inhibitors. Molecular Oncology 2021; 15: 2910–2922.

NASCHOLING

Antibody-drug conjugates als nieuwe therapie bij NSCLC

Patrick Marx

Met medewerking van:

Dr. Gerrina Ruiter,
longarts in het Antoni van Leeuwenhoek/
NKI in Amsterdam.

Samenvatting

Chemotherapie gekoppeld aan een antilichaam vormt de nieuwste loot aan de stam van kankertherapieën. Bij deze therapie bezorgt het antilichaam een lading chemotherapie zeer specifiek in de kankercellen. De antibody-drug conjugates beginnen hun opmars bij solide tumoren zoals niet-kleincellige longkanker. De meeste onderzoeksresultaten zijn beschikbaar van trastuzumab-deruxtecan. Onderzoekers in het Antoni van Leeuwenhoek voerden er al meerdere fase 1- en 2-studies mee uit, ook zijn er trials die op dit moment lopen. Ondanks de relatief vaak voorkomende bijwerking pneumonitis, lijkt het middel veelbelovend. Vele andere antibody-drug conjugates zitten inmiddels in de pijplijn.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Hoe antibody-drug conjugates zeer specifiek binden aan kankercellen en daar chemotherapie afleveren;
- Dat het onderzoek naar trastuzumab-deruxtecan het verst gevorderd is en vruchten afwerpt;
- Dat pneumonitis een veelvoorkomende bijwerking van de behandeling met trastuzumab-deruxtecan is;
- Dat antibody-drug conjugates mogelijk hun intrede doen als onderdeel van combinatietherapie met chemotherapie en/of immunotherapie.

De innovatieve wereld van onderzoek naar oncotherapie brengt een nieuwe klasse middelen voort: de antibody-drug conjugates (ADC's). Na successen bij voornamelijk hematologische tumoren, krijgen deze middelen een kans bij niet-kleincellige longkanker (NSCLC). De eerste resultaten stemmen tot optimisme.

Antilichamen binden zeer specifiek aan hun doel, bijvoorbeeld een kankercel. Antilichamen met een gebonden payload van chemotherapie vormen daarom een potentieel effectieve behandeling tegen kanker. Dergelijke ADC's bewezen inmiddels hun nut in de hematologie bij de behandeling van leukemie en B-cellymfomen. Momenteel testen onderzoekers wereldwijd ADC's bij solide tumoren. Het gaat daarbij om vroege fase klinische studies. Het verst gevorderd zijn studies met het ADC trastuzumab-deruxtecan (T-Dxd) dat aan HER2-positieve cellen in tumoren bindt en er vervolgens een topoisomerase 1 inhibitor aflevert. Europese en Amerikaanse autoriteiten keurden het middel al goed voor de behandeling van gemetastaseerd HER2-positieve borstkanker.

Werking

Inmiddels zijn er meerdere ADC's gericht op markers op longkankercellen (zie tabel 1).[1] Hoe werken deze nieuwe middelen nu in detail? Ze bestaan uit een antilichaam waaraan via een linkermolecuul chemotherapie gekoppeld zit. Zodra het antilichaam aan de doelcel bindt, neemt de cel het hele ADC op via endocytose waarbij uiteindelijk een lysosoom in het

Target	Antibody-drug conjugate	Fase onderzoek
HER2	Ado-trastuzumab-emtansine	fase 1 en 2
HER2	Trastuzumab-deruxtecan	fase 1 en 2
HER3	Patritumab-deruxtecan	fase 1
TROP2	Datopotamab-deruxtecan	fase 1
TROP2	Sacituzumab-govitecan	fase 1
CEACAM5	Tusamitamab-ravtansine	fase 1
C-MET	Telisotuzumab-vedotin	fase 2
CD267 (B7H3)	Mirzotamab-clezutoclax	fase 1

Tabel 1: Antibody-drug conjugates in klinische studies bij niet-kleincellige longkanker, waarvan de data reeds gerapporteerd is. [1]

binnenste van de cel ontstaat. Onder invloed van de lage pH in het lysosoom laat de linker tussen antilichaam en chemotherapie los. De chemotherapie komt vrij in het cytoplasma en doodt de kankercel. Als de kankercel in apoptose gaat, komt de chemotherapie weer vrij en kan op deze manier ook de naastgelegen kankercellen doden. Dit zogenaamde bystander effect vergroot de werking van de therapie doordat het ook tumorcellen treft waaraan geen antilichamen binden.

(Non)-driver

Moleculaire markers (en targets van de ADC's) op de membraan van tumorcellen spelen twee mogelijke rollen in de tumor. Enerzijds kunnen ze tot overexpressie komen (non-driver) en anderzijds kunnen mutaties ze veranderen in een drijvende kracht achter de tumorgroei (drivers). Bij *HER2*-mutaties (drivers) blijkt de respons op behandeling met ADC's hoog, tot meer dan de helft van de patiënten. Dit bleek uit de data van de DESTINY—Lung01-studie.[2] Bij de verschillende soorten ADC's die binden aan eiwitten die tot overexpressie komen, worden lagere responspercentages gezien, namelijk rond de 30%. Waarom ADC's effectiever zijn bij patiënten met een *HER2*-mutatie dan bij mensen met HER2-overexpressie is nog niet exact bekend. In preklinisch onderzoek is wel aangetoond dat een activerende *HER2*-mutatie leidt tot een sterkere binding en intracellulaire opname van het ADC. Dit zorgt mogelijk voor een hogere kans op werking bij deze patiënten. Het Nederlands Kanker Instituut (NKI) deed vanaf het begin van het klinische onderzoek ervaring op met ADC's bij NSCLC, waarbij bijna alle ADC's uit tabel 1 aan bod kwamen.

DESTINY-Lung

Recent verschenen de resultaten van de fase 2 DESTINY-Lung01-studie bij mensen met stadium IV NSCLC met een *HER2*-mutatie of HER2-overexpressie. Patiënten met gemetastaseerde en behandelresistente NSCLC en een *HER2*-mutatie kregen iedere drie weken intraveneus T-Dxd, wat bindt aan HER2 op de kankercel (met of zonder *HER2*-mutaties)[2]. Na mediaan 13,1 maanden follow-up bedraagt het objectieve responspercentage 55%. De mediane duur van respons was 9,3 maanden, waarbij de mediane progressievrije overleving 8,2 maanden en de algehele overleving 17,8 maanden bedraagt. Deze gunstige resultaten van T-Dxd bij voorbehandelde patiënten met *HER2*-mutatie-positieve NSCLC waren voor de European Medicines Agency aanleiding het middel een fast track richting vervroegde goedkeuring te geven.

Dezelfde trial behandelde ook een cohort patiënten met HER2-overexpressie.[3] Uit een interim-analyse volgt na mediaan 18 weken behandeling een objectief responspercentage van 24.5%. De mediane duur van de respons bedroeg 6,0 maanden en de mediane progressievrije overleving 5,4 maanden. De onderzoekers concluderen dat het ADC, ondanks intensieve voorbehandeling van de patiënten, leidt tot anti-tumoractiviteit. Opvallend is het lagere responspercentage ten opzichte van het *HER2*-mutatiecohort.

Pneumonitis

De bijwerkingen van T-Dxd bestaan voornamelijk uit misselijkheid, alopecia, neutropenie en anemie. Graad 3-bijwerkingen traden bij bovenstaande onderzoeken op bij 46% van de patiënten in het *HER2*-mutatiecohort en 73% van de patiënten met overexpressie. Zo'n 20% van de patiënten kreeg een neutropenie.

Er komt opvallend vaker een pneumonitis voor bij T-Dxd in vergelijking met andere middelen zoals chemotherapie of immunotherapie: 26% in het mutatiecohort en 16% in het overexpressiecohort. Over de oorzaken is nog weinig bekend. Nieuwe trials met T-Dxd testen lagere doseringen om te onderzoeken of het middel even effectief blijft, maar met een

lagere kans op een pneumonitis. Daarnaast is er nog onduidelijkheid over de uiteindelijke ernst van de pneumonitis. Omdat de behandeling alleen nog maar in studieverband wordt gegeven, waarbij ook bij een zeer milde pneumonitis de T-Dxd gestaakt moest worden, is vooralsnog onduidelijk wat het effect is van bijvoorbeeld re-introductie na behandeling met steroïden.

Een veelvoorkomend probleem bij oncologische therapieën is het optreden van therapieresistentie van de tumor. Er zijn vermoedens dat dit ook bij ADC's kan gebeuren. Verschillende mechanismen kunnen hierbij optreden, zoals bijvoorbeeld downregulatie van het targeteiwit op de celmembraan, zodat het ADC niet meer bindt, of verstoring van de werking van lysosomen waardoor het chemotherapeuticum niet meer loskomt van het antilichaam.

Meer trials

In de DESTINY-Lung02-studie werden voorbehandelde patiënten met *HER2*-gemuteerd NSCLC gerandomiseerd naar hoge of lage dosis T-Dxd. Deze studie is inmiddels alweer gesloten voor inclusie. Wel loopt op dit moment in het Antoni van Leeuwenhoek de DESTINY-Lung03. Deze fase 1b/2-studie onderzoekt het effect van de combinatie T-Dxd met een platinumhoudende chemotherapie en immunotherapie bij voorbehandelde patiënten met HER2-overexpressie. Mochten de resultaten goed zijn en de toxiciteit beperkt, dan opent ook het tweede deel van de studie waarin deze behandeling in de eerste lijn wordt aangeboden. Of het ADC een plek krijgt in de eerste lijn, zal in de toekomst moeten blijken.

Naast de DESTINY-Lung studies, lopen meer klinische onderzoeken met ADC's in het Antoni van Leeuwenhoek, bijvoorbeeld met een MET-gericht ADC (Telisotuzumab-Vedotin, ABBV-399) en een fase 1-studie met een combinatie van docetaxel met een B7H3-ADC voor patiënten met voorbehandeld NSCLC. Hoewel de resultaten van deze ADC's nog zullen volgen, zijn er van andere ADC's, zoals de TROP2-ADC Datopotamab-Deruxtecan, al bemoedigende resultaten aangetoond in het fase 1-deel van de studie. Op ASCO 2021 presenteerden Amerikaanse en Japanse onderzoekers de eerste resultaten hiervan.[4] Het overall responspercentage ligt tussen 21-25% en de toxiciteit blijkt acceptabel. Met de aanbevolen dosering van 6mg/kg zal een fase 3-trial van start gaan.

Al vaker lieten fase 1- en 2-studies bij kanker zeer bemoedigende resultaten zien waarna ze in fase 3 faalden. Het is nog de vraag of de ADC's ook tijdens fase 3-trials standhouden. Voor T-Dxd blijken de resultaten in fase 1- en 2-studies in ieder geval goed. Bij borstkanker, waar al veel langer onderzoek met T-Dxd bij HER2-positieve tumoren plaatsvindt, houdt het middel vooralsnog stand en is het onder voorwaarde zelfs al geregistreerd. Waar in de behandeling het ADC een plaats zal krijgen in de toekomst zal nog moeten blijken.

> De onderzoekers concluderen dat T-Dxd, ondanks intensieve voorbehandeling van de patiënten, leidt tot anti-tumoractiviteit.

Conclusie

Trastuzumab-deruxtecan lijkt het eerste ADC te zijn dat in aanmerking komt voor de behandeling van NSCLC met *HER2*-mutaties of HER2-overexpressie. De eerste resultaten uit fase 1- en 2-trials zijn veelbelovend, zeker bij de groep patiënten met een *HER2*-mutatie. Combinatie van deze therapie met chemo- en immunotherapie zal mogelijk de resultaten bij mensen met alleen overexpressie verbeteren. Meer onderzoek naar de optimale dosering zal uitwijzen of de meest ernstige bijwerking, pneumonitis, te voorkomen is. Inmiddels lopen klinische trials met andere ADC's die meerdere targets op tumorcellen aangrijpen en meerdere soorten chemotherapie in de cel afleveren.

Referenties

1. Desai A, Abdayem P, Adjei AA, Planchard D. Antibody-drug conjugates: A promising novel therapeutic approach in lung cancer. Lung Cancer. 2022;163:96-106.
2. Li BT, Smit EF, Goto Y et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2022;386(3):241-251.
3. Nakagawa K, Nagasaka M, Felip E, et al. OA04.05 Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Overexpressing Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Interim Results of DESTINY-Lung01. J Thor Onc. 2021; 16(3):S109-S110
4. Meric-Bernstam F, Spira AI, Lisberg AE et al. TROPION-PanTumor01: Dose analysis of the TROP2-directed antibody-drug conjugate datopotamab deruxtecan (Dato-Dxd, DS-1062) for the treatment of advanced or metastatic non-small cell lung cancer. J Clin Onc. 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 9058-9058.

NASCHOLING

K-Ras-gerichte therapie

nieuwe optie bij aanzienlijk deel patiënten met gevorderde NSCLC

Carmen Paus MSc.
&
Dr. Robbert van der Voort

Met medewerking van:

Prof. dr. Anne-Marie Dingemans,
longarts Erasmus MC

Sophie Ernst MSc.,
arts-onderzoeker longoncologie Erasmus MC

Samenvatting

De afgelopen jaren hebben doelgerichte therapieën de prognose en kwaliteit van leven aanzienlijk verbeterd bij ongeveer een derde van de patiënten met gevorderd niet-kleincellige longkanker (NSCLC). Waar patiënten met genetische afwijkingen in onder andere EGFR, ALK *en* ROS1 *in de eerste en latere lijn effectief en veilig behandeld kunnen worden met een of meerdere tyrosinekinaseremmers, bleek het lange tijd lastig om een potente gerichte therapie te ontwikkelen bij de relatief grote groep patiënten met NSCLC-mutaties in* KRAS. *Met de EMA-registratie van sotorasib en veelbelovende resultaten van onderzoek met andere K-Ras-remmers begint daar nu verandering in te komen. En waar de huidige therapieën gericht zijn op de behandeling van tumoren met een* KRAS *G12C-mutatie wordt verwacht dat preklinisch en klinisch onderzoek naar de behandeling bij patiënten met andere mutaties in* KRAS *snel zal vorderen. Daarnaast wordt in studieverband al onderzocht welke uitkomst geassocieerd is met combinaties van een K-Ras-remmer en een tweede therapie.*

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Weet u welke mutaties in *KRAS* voorkomen bij patiënten met NSCLC;
- Weet u welke impact deze mutaties hebben op de functie van K-Ras;
- Kent u de kenmerken en prognose bij patiënten met *KRAS*-gemuteerde NSCLC;
- Bent u bekend met de verschillende remmers van gemuteerd K-Ras;
- Weet u welke nieuwe ontwikkelingen er worden verwacht met remmers van K-Ras.

Het *KRAS*-gecodeerde eiwit K-Ras is een guanosinetrifosfaat (GTP)-ase aan het celmembraan die een cruciale rol speelt bij de proliferatie, overleving en differentiatie van cellen.[1] In de inactieve vorm is K-Ras gebonden aan guanosinedifosfaat (GDP) dat bij activatie van het eiwit wordt vervangen door GTP. In diverse maligniteiten, waaronder niet-kleincellig long-, pancreas- en coloncarcinoom, leiden mutaties in *KRAS* echter tot constitutieve binding van GTP aan K-Ras, met ongecontroleerde celdeling tot gevolg.[1]

Bij longadenocarcinoom zijn *KRAS*-mutaties de meest voorkomende drivermutaties. In de westerse landen heeft ongeveer een derde van de patiënten met longadenocarcinoom een mutatie in *KRAS*. In Aziatische landen zijn er relatief minder patiënten met *KRAS*-gemuteerd longcarcinoom en is er juist vaker sprake van *EGFR*-mutaties. Bij 98% van de genetische afwijkingen in *KRAS* gaat het om mutaties in codon 12, 13 of 61. De G12C-mutatie is de meest voorkomende *KRAS*-mutatie en komt voor bij ongeveer 40% van de patiënten met *KRAS*-gemuteerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC).[1] Verder komen ook G12D- en G12V-mutaties frequent voor bij NSCLC. Bij andere vormen van longcarcinoom, zoals plaveiselcel-carcinoom en kleincellig longcarcinoom zijn er aanzienlijk minder patiënten met *KRAS*-mutaties en is het aandeel van *KRAS*-gemuteerde tumoren veel lager.

Kenmerken

Terwijl het merendeel van de patiënten met *EGFR*-gemuteerd longcarcinoom nooit heeft gerookt, komen *KRAS*-mutaties juist vaker voor bij patiënten die roken of hebben gerookt.[2] Met name de G12C-mutatie is geassocieerd met roken. Daarnaast is de incidentie van de G12C-mutatie hoger bij vrouwen dan bij mannen.[2] Verder blijkt uit onderzoek dat de incidentie van *KRAS*-mutaties ongeveer gelijk verdeeld is over de verschillende stadia van longcarcinoom. Hoewel *KRAS*-mutaties in verband zijn gebracht met een slechtere prognose en verminderde respons op chemotherapie, zijn de resultaten niet eenduidig. Recent onderzoek toont aan dat de prognose van patiënten met *KRAS*-gemuteerd longcarcinoom vergelijkbaar is met die van patiënten zonder *KRAS*-mutaties die niet in aanmerking komen voor doelgerichte therapie.[3,4] Het type *KRAS*-mutatie lijkt daarbij geen invloed te hebben op de prognose. Wel zijn er aanwijzingen dat co-mutaties invloed hebben op de overleving en behandelrespons bij patiënten met *KRAS*-gemuteerd longcarcinoom. Meer dan de helft van de patiënten met *KRAS*-gemuteerd longcarcinoom hebben co-mutaties in andere genen, waaronder *TP53, STK11* en *KEAP1*.[5] Uit onderzoek blijkt dat mutaties in *TP53* geassocieerd zijn met een langdurige respons op eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab monotherapie bij patiënten met *KRAS*-G12C-gemuteerd longcarcinoom en een hoge PD-L1 expressie.[6] *STK11*- en *KEAP1*-mutaties zijn in de aanwezigheid van *KRAS*-mutaties juist geassocieerd met slechtere responsen bij immunotherapie.[7]

Behandeling

Tot voor kort was er geen doelgerichte therapie voor *KRAS*-gemuteerd NSCLC. De eerstelijnsbehandeling bij patiënten met een PD-L1-tumorexpressie van minder dan 50% bestond uit chemotherapie gecombineerd met immunotherapie. Patiënten met een hogere PD-L1-tumorexpressie kwamen in aanmerking voor immunotherapie, en bij progressie gevolgd door chemotherapie. De resultaten van een retrospectieve studie bij patiënten met *KRAS*-gemuteerd NSCLC lieten zien dat platinumhoudende chemotherapie in combinatie met taxanen geassocieerd was met betere uitkomsten dan de combinatie met pemetrexed of gemcitabine.[8] Het objectieve responspercentage (ORR) was 50% bij patiënten die een behandelregime met taxanen kregen, 21% bij pemetrexed en 25% bij gemcitabine. Het hoogste ORR werd gezien bij patiënten die naast taxanen ook bevacizumab kregen (62%). Hier is een preklinische rationale voor, aangezien *KRAS*-mutaties bij

NSCLC geassocieerd zijn met een verhoogde expressie van VEGF. Ook de progressievrije overleving (PFS) was significant beter bij een behandeling met taxanen dan bij pemetrexed. De hypothese was dan ook dat de combinatie van een taxaan met een angiogeneseremmer, zoals bevacizumab, tot betere resultaten zou leiden dan een behandelregime zonder taxaan en bevacizumab. Deze bevindingen werden verder onderzocht in de fase 3 NVALT 22-studie, waarin patiënten met *KRAS*-gemuteerd, gevorderd NSCLC werden gerandomiseerd naar behandeling met cisplatine en pemetrexed, dan wel carboplatine, paclitaxel en bevacizumab. De resultaten van de NVALT 22-studie toonden echter geen significant verschil in werkzaamheid tussen beide behandelingen.[9]

K-Ras-remmers

De EMA registreerde onlangs de selectieve K-Ras-G12C-remmer sotorasib voor patiënten met *KRAS*-gemuteerd NSCLC die progressie vertonen op minimaal één eerdere systemische therapie. Vanwege de conformatie van K-Ras en de hoge affiniteit van het eiwit voor GTP heeft het lang geduurd om een specifieke K-Ras-remmer te maken. In het verleden is er vaak geprobeerd om middelen te ontwikkelen die de incorporatie van K-Ras in het celmembraan tegengaan of aangrijpen op moleculen in de signaleringsroutes van K-Ras. Hoewel deze laatste middelen vaak leiden tot initiële responsen, is er een snelle inductie van andere signaleringsroutes die de route van K-Ras omzeilen. Sotorasib bindt specifiek aan G12C-gemuteerd K-Ras en voorkomt dat het gemuteerde K-Ras actief wordt zonder het wild-type eiwit te remmen.

De eerste resultaten van fase 1- en 2-studies naar sotorasib zijn veelbelovend. De fase 2-CodeBreaK100-studie bij 124 patiënten met *KRAS* G12C-gemuteerd, gevorderd NSCLC met progressie op minimaal één lijn van therapie toonde een ORR van 37,1% bij behandeling met sotorasib.[10] De mediane duur van respons (DoR) was 11,1 maanden en de mate van ziektecontrole was 80,6%. De mediane PFS was 6,8 maanden en de mediane algehele overleving (OS) was 12,5 maanden. Behandelings-gerelateerde bijwerkingen traden op bij 69,8% van de patiënten, waar het bij 19,8% en 0,8% van de patiënten ging om bijwerkingen van respectievelijk graad 3 of 4. Recentelijk bleek uit geüpdatete resultaten dat na een follow-up van twee jaar sotorasib geassocieerd was met een ORR en mediane DoR van respectievelijk 40,7% en 12,3 maanden.[11] De mediane PFS en OS waren respectievelijk 6,3 en 12,5 maanden. Verder werden er geen nieuwe veiligheidssignalen geconstateerd. Ondanks dat de responspercentages met sotorasib niet zo hoog zijn als bij doelgerichte therapie voor *EGFR*-gemuteerd NSCLC, is er sprake van langdurige overleving bij een deel van de patiënten en worden de resultaten als veelbelovend gezien. Binnenkort worden de resultaten verwacht van een fase 3-studie naar de werkzaamheid en veiligheid van sotorasib versus docetaxel. Hierbij is ook de kwaliteit van leven een belangrijke uitkomst-maat. De algemene verwachting is dat sotorasib ten opzichte van docetaxel geassocieerd zal zijn met een positieve uitkomst.

> “Sotorasib bindt specifiek aan G12C-gemuteerd K-Ras en voorkomt dat het gemuteerde K-Ras actief wordt.

Een andere K-Ras-remmer die momenteel in klinisch onder-zoek wordt geëvalueerd is adagrasib. Net als sotorasib is dit middel gericht tegen de *KRAS* G12C-mutatie en geassocieerd met een veelbelovende werkzaamheid in fase 1- en 2-studies. Hoewel de farmacokinetiek van beide middelen verschillend is, is de toxiciteit vergelijkbaar. Zo zijn beide K-Ras-remmers geassocieerd met leverenzymstoornissen en gastro-intestinale bijwerkingen van met name graad 1 en 2. De meest voorkomende bijwerkingen zijn gastro-intestinale klachten die vooralsnog vaak niet ernstig lijken te zijn, hoewel ze wel beperkend kunnen zijn voor patiënten.

Toekomst

De verwachting is dat ook in de toekomst chemotherapie en immunotherapie een belangrijke plek zullen innemen in de eerstelijnsbehandeling bij *KRAS*-gemuteerd NSCLC. Zo denkt men dat de responspercentages van K-Ras-remmers waarschijnlijk niet hoog genoeg zullen zijn om deze remmers in de eerste lijn als monotherapie te geven. Momenteel zijn er dan ook veel studies gaande naar verschillende combinaties van middelen bij patiënten met *KRAS*-gemuteerde longkanker. Bij de combinatie van K-Ras-remmers en immunotherapie zijn er echter wel enige zorgen over de toxiciteit. Zowel K-Ras-remmers als immunotherapie zijn namelijk geassocieerd met gastro-intestinale bijwerkingen en verhoogde transaminasen. Veel patiënten die sotorasib krijgen, zullen een eerdere behandeling met immunotherapie hebben gehad. Behandelaren moeten bij therapieën met een K-Ras-remmer beducht zijn op mogelijke verlate toxiciteit van immunotherapie. Deze toxiciteit kan vergelijkbaar zijn met bijwerkingen van K-Ras-remmers. Wanneer transaminasen stijgen tijdens behandeling met sotorasib, kan dit ook gerelateerd zijn aan een eerdere behandeling met immunotherapie. Corticosteroïden moeten dan ook laagdrempelig gegeven worden.

> Behandelaren moeten bij behandeling met een K-Ras-remmer beducht zijn op mogelijke verlate toxiciteit van immunotherapie.

Naast de studies naar behandelcombinaties met K-Ras-remmers, heeft ook het preklinisch onderzoek naar de behandeling van *KRAS*-gemuteerd NSCLC een vlucht genomen. Zo is er volop aandacht voor de ontwikkeling van andere K-Ras-remmers, waaronder een middel gericht tegen de G12D-mutatie, die met name bij pancreas- en coloncarcinoom relatief vaak voorkomt. Verder is er ook al onderzoek gaande naar resistentiemechanismen bij K-Ras-remmers en de invloed van co-mutaties op de behandelrespons. Een beter inzicht in de heterogeniteit bij *KRAS*-gemuteerd NSCLC, maakt het potentieel mogelijk om subgroepen nauwkeuriger te definiëren en bijvoorbeeld patiëntgroepen te identificeren die meer baat hebben bij sotorasib dan bij immunotherapie. De verwachting is dan ook dat onderzoek naar de invloed van co-mutaties veel gaat opleveren om uiteindelijk steeds meer richting een meer gepersonaliseerde behandeling te gaan.

Conclusie

KRAS-mutaties komen vaak voor bij diverse maligniteiten, waaronder NSCLC. Met de recente EMA-registratie van sotorasib hebben voorbehandelde patiënten met *KRAS*-gemuteerd NSCLC toegang tot een doelgerichte therapie. In de toekomst zullen klinische studies uitwijzen welke behandelcombinaties het meest effectief zijn. Ook de potentiële toxiciteit van de behandelcombinaties met K-Ras-remmers zal een belangrijke rol spelen bij toekomstige ontwikkelingen binnen het behandellandschap. Daarnaast is er volop aandacht voor de identificatie van biomarkers om de individuele respons op behandelingen te voorspellen en subgroepen te identificeren binnen de heterogene groep van patiënten met *KRAS*-gemuteerd NSCLC.

Referenties

1. Huang L, Guo Z, Wang F, Fu L. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):386.
2. Dogan S, Shen R, Ang DC, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. Clin Cancer Res. 2012;18(22):6169-6177.
3. Arbour KC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Treatment outcomes and clinical characteristics of patients with KRAS-G12C-mutant non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2021;27(8):2209-2215.
4. Mellema WW, Dingemans AM, Thunnissen E, et al. KRAS mutations in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy have no predictive value. J Thorac Oncol. 2013;8(9):1190-1195.
5. Bontoux C, Hofman V, Brest P, Ilié M, Mograbi B, Hofman P. Daily practice assessment of KRAS status in NSCLC patients: a new challenge for the thoracic pathologist is right around the corner. Cancers (Basel). 2022;14(7):1628.
6. Frost N, Kollmeier J, Vollbrecht C, et al. KRASG12C/TP53 co-mutations identify long-term responders to first line palliative treatment with pembrolizumab monotherapy in PD-L1 high (≥50%) lung adenocarcinoma. Transl Lung Cancer Res. 2021;10(2):737-752.
7. Ricciuti B, Arbour KC, Lin JJ, et al. Diminished efficacy of programmed death-(ligand)1 inhibition in STK11- and KEAP1-mutant lung adenocarcinoma is affected by KRAS mutation status. J Thorac Oncol. 2022;17(3):399-410.
8. Mellema WW, Masen-Poos L, Smit EF, et al. Comparison of clinical outcome after first-line platinum-based chemotherapy in different types of KRAS mutated advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2015;90(2):249-254.
9. Dingemans AC, Ernst S, Mellema W, et al. A randomized phase III study comparing cisplatin-pemetrexed (cis-pem) with carboplatin (C)-paclitaxel (P)-bevacizumab (B) in chemotherapy naïve patients (pts) with advanced KRAS mutated non-small cell lung cancer (NSCLC): NVALT22. ESMO 2021: abstract LBA50.
10. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. N Engl J Med. 2021;384(25):2371-2381.
11. Dy GK, Govindan R, Velcheti V, et al. Long-term outcomes with sotorasib in pretreated KRASp.G12C-mutated NSCLC: 2-year analysis of CodeBreaK100. AACR 2022: abstract CT008.

mediamed

Het netwerk voor longartsen:

onafhankelijke content in co-creatie met vooraanstaande collega's

Mediamed is hét informatieplatform voor medisch specialisten. Op Mediamed vindt u een groot aanbod van nieuws, artikelen, geaccrediteerde e-learnings, congresnieuws, video's waarin collega's u bijpraten over congressen, bijeenkomsten, nascholingsartikelen en nascholingsmagazines over uw vakgebied. Op Mediamed bieden wij u naast door iDoctor ontwikkelde e-learnings, ook geaccrediteerde nascholingen van verschillende andere aanbieders. Dit verkleint uw zoektocht; u klikt eenvoudig naar de gewenste inhoud.

www.mediamed.nl

Mediamed is een initiatief van

idoctor

Verkorte productinformatie Trixeo Aerosphere® (oktober 2021)
Farmaceutische vorm en samenstelling: Aerosol, suspensie. Elke geïnhaleerde dosis bevat 5 mcg formoterolfumaraatdihydraat, 9 mcg glycopyrroniumbromide gelijk aan 7,2 mcg glycopyrronium, en 160 mcg budesonide. Dit komt overeen met een afgemeten dosis van 5,3 mcg formoterolfumaraatdihydraat, 9,6 mcg glycopyrroniumbromide gelijk aan 7,7 mcg glycopyrronium, en 170 mcg budesonide. **Farmacotherapeutische groep:** Geneesmiddelen voor obstructieve luchtwegziekten: adrenergica i.c.m. anticholinergica incl. drievoudige combinaties met corticosteroïden. **ATC-code:** R03AL11 **Indicatie:** Onderhoudsbehandeling voor volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet adequaat behandeld worden met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïd en een langwerkende β_2-agonist of een combinatie van een langwerkende β_2-agonist en een langwerkende muscarineantagonist. **Dosering:** De aanbevolen en maximale dosis is tweemaal daags 2 inhalaties (2 's ochtends en 2 's avonds). De zorgprofessional dient het correcte inhalatorgebruik te tonen en de juiste inhalatietechniek regelmatig te controleren. Patiënten die het tegelijk indrukken en inademen moeilijk vinden, kunnen Trixeo Aerosphere gebruiken met voorzetkamer (Aerochamber Plus Flow-Vu). **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor (een van) de werkzame stoffen en/of de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Dit geneesmiddel is niet geïndiceerd voor behandeling van acute episoden van bronchospasmen, d.w.z. als noodbehandeling. Als paradoxaal bronchospasme optreedt, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestopt en, indien nodig, alternatieve behandeling te worden ingesteld. Het wordt afgeraden plots te stoppen met dit geneesmiddel bij verslechtering van ziekte want dit kan wijzen op een onderliggende aandoening die herbeoordeling vereist. Voorzichtigheid is geboden bij klinisch significante ongecontroleerde en ernstige cardiovasculaire ziekte, bij bekende/vermoede verlenging van het QTc-interval en bij thyrotoxicose, symptomatische prostaathyperplasie, urineretentie en nauwe-kamerhoekglaucoom. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over acute nauwe-kamerhoekglaucoom, te stoppen met dit geneesmiddel en onmiddellijk hun arts te contacteren als zij dit ontwikkelen. Als een patiënt visusstoornissen ontwikkelt, dient doorverwijzing naar een oogarts overwogen te worden. Mogelijke systemische corticosteroïde effecten op botdichtheid dienen overwogen te worden, vooral bij langdurig gebruik van hoge doses i.c.m. risicofactoren voor osteoporose. Patiënten die overstappen van orale steroïden, behandeld werden met hoge doses corticosteroïden of langdurig de hoogst aanbevolen dosis inhalatiecorticosteroïden ontvingen, kunnen bijnierinsufficiëntie vertonen bij ernstige stress waarbij, en bij electieve operaties, aanvullende systemische corticosteroïdsuppletie overwogen dient te worden. Alertheid op mogelijke ontwikkeling van pneumonie is geboden omdat de klinische kenmerken kunnen overlappen met die van COPD-exacerbaties. β_2-agonisten kunnen potentieel ernstige hypokaliëmie veroorzaken wat versterkt kan worden door hypoxie, daarom is extra alertheid geboden bij ernstige COPD. Plasmaglucose dient tijdens de behandeling gemonitord te worden. Bij ernstige nierinsufficiëntie en ernstige leverinsufficiëntie mag dit middel alleen worden gebruikt als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's. Trixeo Aerosphere heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is echter een soms voorkomende bijwerking waar rekening mee gehouden moet worden tijdens het besturen van voertuigen of gebruik van machines. **Interacties:** Gelijktijdig gebruik van 1) sterke CYP3A-remmers (bijv. itraconazol, ketoconazol, HIV-proteaseremmers en cobicistathoudende producten) voor langdurige behandeling (≥ 2 weken) verhoogt naar verwachting het risico op systemische bijwerkingen en dient vermeden te worden tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico van systemische corticosteroïde bijwerkingen, waarop patiënten gemonitord dienen te worden; 2) ß-adrenerge blokkers kan potentieel versterkende effecten hebben en dient te worden vermeden tenzij het verwachte voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico, waarbij cardioselectieve ß-adrenerge blokkers de voorkeur hebben; 3) geneesmiddelen die andere anticholinerge en/of langwerkende β_2-adrenerge agonisten bevatten, wordt niet aanbevolen en gelijktijdig gebruik van andere ß-adrenerge geneesmiddelen maakt voorzichtigheid noodzakelijk; 4) o.a. xanthinederivaten, steroïden en niet-kaliumsparende diuretica kan mogelijke initiële hypokaliëmie versterken, wat de kans op aritmieën vergroot bij digitalisglycosidengebruik; 5) anesthesie met gehalogeneerde hydrocarbonaten verhoogt het risico op aritmieën; 6) quinidine, disopyramide, procaïnamide, antihistaminica, monoamineoxidase(MAO)-remmers, tricyclische antidepressiva en fenothiazines kan het QT-interval verlengen en het risico op ventriculaire aritmieën verhogen. 7) L-dopa, L-thyroxine, oxytocine en alcohol kan de cardiale tolerantie t.o.v. β_2-sympathomimetica verhinderen. 8) MAO-remmers, o.a. die met vergelijkbare eigenschappen als furazolidone en procarbazine, kan hypertensieve reacties uitlokken. **Bijwerkingen:** Vaak (≥ 1/100, < 1/10): orale candidiasis, pneumonie, hyperglykemie, angst, insomnia, hoofdpijn, hartkloppingen, dysfonie, hoesten, nausea, spierspasmen en urineweginfectie. Soms (≥1/1000, <1/100): overgevoeligheid, depressie, agitatie, rusteloosheid, nervositeit, duizeligheid, tremor, angina pectoris, tachycardie, cardiale aritmieën, keelirritatie, bronchospasme, droge mond, blauwe plekken, urineretentie en pijn op de borst. Zeer zelden (<1/10.000): tekenen of symptomen van systemische glucocorticosteroïde effecten en abnormaal gedrag. Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): angio-oedeem, gezichtsvermogen wazig, cataract en glaucoom. **Afleverstatus:** U.R., volledig vergoed. **Uitgebreide productinformatie:** Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de QRD-tekst op www.astrazeneca.nl. Voor overige informatie: AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. 079 363 2222.

NL-8159/exp.10.2023

FASENRA productinformatie

Verkorte productinformatie: Fasenra® (22JUL2019)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Farmaceutische vorm en samenstelling: Oplossing voor injectie. Elke voorgevulde spuit of voorgevulde pen bevat 30 mg benralizumab in 1 ml. **Farmacotherapeutische categorie:** Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen: andere systemische geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen. **ATC-code:** R03DX10. **Indicatie:** Aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β-agonisten. **Dosering en wijze van toediening:** De behandeling met Fasenra moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van ernstig astma. Na de juiste training in de subcutane injectietechniek en een voorlichting over tekenen en symptomen van overgevoeligheidsreacties, kunnen patiënten zonder bekende voorgeschiedenis van anafylaxie of zorgverleners Fasenra toedienen, als hun arts bepaalt dat dit passend is, met waar nodig medische follow-up. Het zelf toedienen kan alleen worden overwogen bij patiënten die al ervaring hebben met de behandeling met Fasenra. De aanbevolen dosering van benralizumab is 30 mg via subcutane injectie elke 4 weken voor de eerste 3 doses en daarna elke 8 weken. Als een injectie op de geplande datum wordt gemist, moet de dosis zo snel mogelijk worden hervat op het aangegeven regime. Er mag geen dubbele dosis worden toegediend. Fasenra is bestemd voor langdurige behandeling. Er dient minstens jaarlijks beslist te worden of de therapie dient te worden voortgezet op basis van de ernst van de ziekte, de mate waarin exacerbaties onder controle zijn en het aantal eosinofielen in het bloed. Dit middel moet worden geïnjecteerd in de dij of buik. Als een zorgverlener of verzorger de injectie toedient, kan de bovenarm ook worden gebruikt. Het mag niet worden geïnjecteerd in gebieden waar de huid gevoelig is, blauwe plekken heeft, erythemateus of verhard is. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Fasenra mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astma-exacerbaties. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om medisch advies in te winnen als hun astma niet onder controle blijft of erger wordt na het begin van de behandeling. Abrupte beëindiging van corticosteroïden na de start van de Fasenra-behandeling wordt niet aanbevolen. Indien nodig dient een verlaging van de corticosteroïddosering geleidelijk en onder het toezicht van een arts uitgevoerd te worden. Acute systemische reacties, waaronder anafylactische reacties en overgevoeligheidsreacties (bijv. urticaria, papuleuze urticaria, huiduitslag) zijn opgetreden na toediening van benralizumab. Deze reacties kunnen binnen enkele uren na de toediening optreden, maar in sommige gevallen kunnen ze met vertraging optreden (d.w.z. dagen). Een voorgeschiedenis van anafylaxie niet gerelateerd aan benralizumab kan een risicofactor zijn voor anafylaxie na toediening van Fasenra. In overeenstemming met de klinische praktijk dienen patiënten na toediening van Fasenra gecontroleerd te worden gedurende een gepaste periode. In het geval van een overgevoeligheidsreactie moet Fasenra permanent worden stopgezet en een passende behandeling worden geïnitieerd. Eosinofielen kunnen een rol spelen bij de immunologische respons op sommige worminfecties. Patiënten met een reeds bestaande worminfectie moeten worden behandeld vóór het begin van de behandeling met Fasenra. Als patiënten geïnfecteerd raken tijdens de behandeling met Fasenra en niet reageren op de anti-wormbehandeling, moet de behandeling met Fasenra worden gestopt tot de infectie verdwenen is. Het heeft de voorkeur het gebruik van Fasenra te vermijden tijdens de zwangerschap. Risico bij het geven van borstvoeding voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. **Interacties:** De humorale antilichaamrespons geïnduceerd door seizoensgebonden influenzavirusvaccinatie lijkt niet beïnvloed te worden door behandeling met benralizumab. Een effect van benralizumab op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen wordt niet verwacht. Cytochroom P450-enzymen, effluxpompen en eiwitbindende mechanismen zijn niet betrokken bij de klaring van benralizumab. Er is geen bewijs van IL-5Rα-expressie op de hepatocyten. Depletie van de eosinofielen leidt niet tot chronische systemische veranderingen in pro-inflammatoire cytokinen. **Bijwerkingen:** Vaak (≥ 1/100, < 1/10): faryngitis, overgevoeligheidsreacties, hoofdpijn, pyrexie, reactie op de injectieplaats. *Niet bekend:* Anafylactische reactie. **Afleverstatus:** UR. **Uitgebreide productinformatie:** Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de SPC-tekst op **www.astrazeneca.nl. Voor overige informatie en literatuurservice:** AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. (079) 363 22 22.

AstraZeneca

Fasenra® (benralizumab) Subcutaneous Injection 30 mg

NL-8596/Prod. 02.2022

Verkorte productinformatie OPDIVO 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.
Samenstelling: Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 10 mg nivolumab. Eén injectieflacon van 4 ml bevat 40 mg nivolumab. Eén injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg nivolumab. Eén injectieflacon van 12 ml bevat 120 mg nivolumab. Eén injectieflacon van 24 ml bevat 240 mg nivolumab. **Farmacotherapeutische categorie:** antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen. ATC-code: L01XC17. **Indicaties:** Melanoom: als monotherapie of in combinatie met ipilimumab voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen. In vergelijking met nivolumab monotherapie is een toename in progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) voor de combinatie van nivolumab met ipilimumab alleen aangetoond bij patiënten met lage tumor-PD-L1-expressie (zie volledige SmPC voor meer informatie). Adjuvante behandeling van melanoom: als monotherapie voor de adjuvante behandeling van melanoom bij volwassenen waarbij de lymfeklieren betrokken zijn of in geval van gemetastaseerde ziekte waarbij volledige resectie is uitgevoerd. Niet-kleincellige longkanker (NSCLC): in combinatie met ipilimumab en 2 cycli van platina-bevattende chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker bij volwassenen met tumoren zonder sensibiliserende EGFRmutatie of ALKtranslocatie. Als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen. Maligne pleuraal mesothelioom (MPM): in combinatie met ipilimumab voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel maligne pleuraal mesothelioom. Niercelcarcinoom (RCC): als monotherapie voor de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom na eerdere behandeling bij volwassenen. In combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen. In combinatie met cabozantinib voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom bij volwassenen. Klassiek Hodgkin-lymfoom (cHL): als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair cHL na autologe stamceltransplantatie (ASCT) en behandeling met brentuximab vedotin. Plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (SCCHN): als monotherapie voor de behandeling van terugkerend of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied bij volwassenen die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platina-bevattende therapie. Urotheelcarcinoom (UC): als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij volwassenen na falen van eerdere platina-bevattende therapie. Als monotherapie voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met spierinvasief urotheelcarcinoom (MIUC) met een tumorcel-PD-L1-expressie ≥ 1% en een hoog risico op terugkeer van de ziekte na radicale resectie van MIUC.. Mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaalcarcinoom (CRC): in combinatie met ipilimumab voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd mismatch-repair-deficiënt of microsatellietinstabiliteit-hoog colorectaalcarcinoom na eerdere behandeling met fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie. Oesofageaal plaveiselcelcarcinoom (OSCC): in combinatie met ipilimumab voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom met een tumorcel-PD-L1-expressie **≥ 1%**. In combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom met een tumorcel-PD-L1-expressie **≥ 1%**. Als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom na eerdere behandeling met fluoropyrimidine- en platina-bevattende chemotherapie. Adjuvante behandeling van carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang (OC of GEJC): als monotherapie voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met carcinoom van de oesofagus of gastro-oesophageale overgang die na eerdere neoadjuvante behandeling met chemoradiotherapie nog pathologische restziekte hebben. Adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang (GEJ) of oesofagus: in combinatie met fluoropyrimidine- en platinabevattende chemotherapie geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met HER2negatief gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus en bij wie de tumoren PDL1expressie vertonen met een CPS (combined positive score) ≥ 5.
Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen:** Zie ook SmPC van de andere combinatiemiddelen indien nivolumab in combinatie wordt gebruikt. Bij het beoordelen van de PD-L1-status van de tumor, is het belangrijk dat dat gebeurt op basis van een gevalideerde en robuuste methodologie. Immuungerelateerde bijwerkingen traden frequenter op wanneer nivolumab werd toegediend i.c.m. ipilimumab vergeleken met nivolumab als monotherapie. Immuungerelateerde bijwerkingen traden op met vergelijkbare frequenties wanneer OPDIVO werd toegediend in combinatie met cabozantinib, als bij nivolumab als monotherapie. De meeste immuungerelateerde bijwerkingen verbeterden of verdwenen bij de juiste behandeling of aanpassingen in de behandeling. Immuungerelateerde bijwerkingen die optreden in meer dan één lichaamsdeel kunnen gelijktijdig ontstaan. Cardiale en pulmonale bijwerkingen, waaronder longembolie zijn ook gemeld bij combinatiebehandeling. Patiënten moeten vooraf en tijdens de behandeling voortdurend worden gemonitord op cardiale en pulmonale bijwerkingen, alsook op klinische tekenen, symptomen en laboratoriumafwijkingen die kunnen duiden op verstoringen in de elektrolytenbalans en uitdroging. Nivolumab en ipilimumab moeten worden gestaakt in geval van levensbedreigende of opnieuw optredende ernstige cardiale en pulmonale bijwerkingen. Patiënten moeten voortdurende worden gemonitord (tot minstens 5 maanden na de laatste dosis) omdat een bijwerking met nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab op ieder moment tijdens of na onderbreken van de behandeling kan optreden. In geval van verdenking van immuungerelateerde bijwerkingen, dient een adequate evaluatie te worden uitgevoerd om etiologie te bevestigen of andere oorzaken uit te sluiten. Op basis van de ernst van de bijwerking, moet nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab worden gestaakt en corticosteroïden worden toegediend. Nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab dient niet te worden hervat zolang de patiënt immunosuppressieve doses corticosteroïden of een andere immunosuppressieve behandeling ontvangt. Om opportunistische infecties te voorkomen bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen, moeten profylactische antibiotica worden gebruikt. Nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab moet definitief worden gestaakt in geval van iedere immuungerelateerde bijwerking die opnieuw optreedt en voor iedere levensbedreigende immuungerelateerde bijwerking. (Gedetailleerde richtlijnen voor het behandelen van immuungerelateerde bijwerkingen staan beschreven in de volledige SmPC.) Artsen dienen bij melanoompatiënten met snel progressieve ziekte, bij niet-plaveiselcel NSCLC-patiënten en SCCHN-patiënten met slechtere prognostische kenmerken en/of aggressieve ziekte en bij OSCC-patiënten rekening te houden met het vertraagde effect van nivolumab voordat behandeling wordt gestart. Bij NSCLC, subtype niet-plaveiselcelcarcinoom, en bij SCCHN werd er binnen 3 maanden een hoger aantal overlijdens waargenomen bij nivolumab vs. docetaxel. Factoren die geassocieerd worden met vroege overlijdens bij NSCLC waren slechtere prognostische factoren en/of aggressievere ziekte, gecombineerd met lage of geen PD-L1-expressie van de tumor. Factoren die geassocieerd worden met vroege overlijdens bij SCCHN waren ECOG performance status, snel progressieve ziekte na eerdere platina-bevattende behandeling en hoge tumorlast. Bij OSCC na eerdere eerstelijnsbehandeling met chemotherapie werd een hoger aantal overlijdens waargenomen binnen 2,5 maand vs. chemotherapie. Bij eerstelijnsbehandeling van OSCC werd binnen 4 maanden een hoger aantal overlijdens waargenomen bij nivolumab in combinatie met ipilimumab vergeleken met chemotherapie. In vergelijking met nivolumab monotherapie is er alleen een toename in PFS voor nivolumab i.c.m. ipilimumab aangetoond bij patiënten met lage tumor-PD-L1-expressie. De verbetering in OS was gelijk voor nivolumab in combinatie met ipilimumab en nivolumab als monotherapie bij patiënten met een hoge tumor-PD-L1-expressie (PD- L1 ≥ 1%). Voor aanvang van de behandeling met de combinatie, worden artsen geadviseerd om de individuele patiënt- en tumorkarakteristieken nauwkeurig te beoordelen, waarbij de waargenomen voordelen en toxiciteit van de combinatie in vergelijking met nivolumab monotherapie in overweging moet worden genomen Wanneer nivolumab in combinatie met cabozantinib werd gegeven, werden hogere aantallen graad 3 en 4 ALAT- en ASAT-verhogingen gemeld in vergelijking met nivolumab monotherapie. Leverenzymen moeten vóór aanvang en periodiek gedurende de behandeling worden gecontroleerd. *Complicaties van allogene HSCT bij cHL:* Er zijn gevallen van acute "graft-versus-host-disease" (GVHD) en aan de transplantatie gerelateerde mortaliteit (TRM) waargenomen tijdens de follow-up van patiënten met cHL die een allogene HCTS hebben ondergaan na eerdere blootstelling aan nivolumab. Bij patiënten die behandeld waren met nivolumab na allogene HSCT, werd snel optredende en ernstige GVHD in post-marketing setting gemeld, waarvan in sommige gevallen met fatale afloop. De behandeling met nivolumab kan het risico op ernstige GVHD en overlijden verhogen bij patiënten die eerdere allogene HSCT hebben ondergaan, voornamelijk bij een medische voorgeschiedenis van GVHD.
Bijwerkingen: De meeste bijwerkingen zoals in deze rubriek omschreven waren mild tot matig in ernst (graad 1 of 2). Nivolumab monotherapie: de meest gemelde bijwerkingen zijn (≥ 10%) vermoeidheid (45%), pijn aan het skeletspierstelsel (31%), diarree (26%), hoesten (24%), rash (24%), misselijkheid (23%), , pruritus (19%), verminderde eetlust (18%), constipatie (17%), dyspneu (17%), buikpijn (16%), bovensteluchtweginfectie (16%), artralgie (14%), pyrexie (14%), braken (14%), hoofdpijn (13%) en oedeem (10%). Nivolumab in combinatie met ipilimumab: Bij nivolumab 1 mg/kg i.c.m. ipilimumab 3 mg/kg bij melanoom waren de meest gemelde bijwerkingen (≥ 10%): rash (52%), vermoeidheid (46%), diarree (43%), pruritus (36%), misselijkheid (26%), pyrexie (19%), verminderde eetlust (16%), hypothyroïdie (16%), colitis (15%), braken (14%), artralgie (13%), buikpijn (13%), hoofdpijn (11%), en dyspneu (10%). In de dataset van nivolumab 3 mg/kg in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg bij RCC en dMMR of MSI-H CRC waren de meest gemelde bijwerkingen (≥ 10%): vermoeidheid (58%), diarree (41%), pijn aan het skeletspierstelsel (39%), rash (38%), pruritus (35%), misselijkheid (30%), hoesten (29%), pyrexie (29%), buikpijn (22%), artralgie (22%), verminderde eetlust (22%), bovensteluchtweginfectie (21%), braken (21%), hoofdpijn (19%), dyspneu (19%), hypothyreoïdie (18%), constipatie (18%), oedeem (waaronder perifeer oedeem) (16%), duizeligheid (14%), hyperthyreoïdie (12%), droge huid (11%), hypertensie (10%). In de gepoolde dataset van nivolumab 3 mg/kg in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg bij OSCC en MPM (n = 622) waren de meest gemelde bijwerkingen (≥ 10%) vermoeidheid (32%), rash (31%), diarree (27%), misselijkheid (23%), pyrexie (21%), verminderde eetlust (20%), constipatie (20%), skeletspierstelselpijn (19%), pruritus (19%), hypothyreoïdie (14%) en pneumonie (11%). Nivolumab in combinatie met andere therapeutische middelen: Bij nivolumab i.c.m. chemotherapie bij de verschillende tumortypes, waren de meest gemelde bijwerkingen (≥ 10%) misselijkheid (53%), perifere neuropathie (43%), vermoeidheid (41%), diarree (37%), verminderde eetlust (35%), constipatie (30%), braken (29%), stomatitis (25%), buikpijn (23%), pyrexie (19%), rash (17%), skeletspierstelselpijn (17%), hoesten (14%), oedeem (waaronder perifeer oedeem) (14%), hypoalbuminemie (13%), hoofdpijn (10%). Bij nivolumab i.c.m. ipilimumab en chemotherapie bij NSCLC waren de vaakst gemelde bijwerkingen vermoeidheid (36%), misselijkheid (26%), rash (25%), diarree (20%), pruritus (18%), verminderde eetlust (16%), hypothyreoïdie (15%) en braken (13%). Nivolumab in combinatie met cabozantinib. De meest voorkomende bijwerkingen zijn (≥ 10%): diarree (64,7%), vermoeidheid (51,3%), palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (40,0%), stomatitis (38,8%), pijn in het skeletspierstelsel (37,5%), hypertensie (37,2%), rash (36,3%), hypothyreoïdie (35,6%), verminderde eetlust (30,3%), misselijkheid (28,8%), buikpijn (25,0%), dysgeusie (23,8%), bovensteluchtweginfectie (20,6%), hoesten (20,6%), pruritus (20,6%), arthralgie (19,4%), braken (18,4%), dysfonie (17,8%), hoofdpijn (16,3%), dyspepsie (15,9%), duizeligheid (14,1%), constipatie (14,1%), pyrexie (14,1%), oedeem (13,4%), spierspasmen (12,2%), dyspneu (11,6%), proteïnurie (10,9%) en hyperthyreoïdie (10,0%). **Afleverstatus:** U.R. **Vergoeding en prijzen**: zie de G-standaard. **Voor volledige productinformatie, zie Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) op https://www.bms.com/nl. Bristol-Myers Squibb B.V.,** Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, **versie 25 april 2022 (SmPC 25 april 2022).**

Bristol Myers Squibb®

OPDIVO® (nivolumab)

NASCHOLING

Doelmatig inzetten van immunotherapie bij stadium IV NSCLC: waar staan we?

Drs. Bianca Hagenaars

Met medewerking van:

Prof. dr. Michel van den Heuvel, longarts, Radboudumc, Nijmegen

Dr. Rob ter Heine, ziekenhuisapotheker, Radboudumc, Nijmegen

Samenvatting

Immunotherapie met checkpointremmers behoort tot de standaard behandelopties van de longarts bij niet-kleincellige longkanker (NSCLC). Het betreft echter dure geneesmiddelen en in het huidige klimaat van de stijgende zorgkosten ligt het voor de hand te kijken hoe immunotherapie doelmatiger ingezet kan worden. Het verminderen van de dosering en verkorten van de behandelduur spelen hierbij een rol. Ook is er een rol voor de ontwikkeling van biomarkers waarmee bepaald kan worden welke patiënten wel en welke patiënten niet in aanmerking komen voor immunotherapie. De ontwikkeling van een bestendige, landelijke infrastructuur is noodzakelijk om de zorg standaard kostenefficiënt te krijgen en de exponentiële stijging van de zorgkosten bij NSCLC af te vlakken.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Waarom het doelmatig inzetten van immunotherapie van belang is;
- Hoe immunotherapie doelmatig ingezet kan worden bij stadium IV NSCLC;
- Welke rol biomarkers spelen bij het doelmatig inzetten van immunotherapie bij stadium IV NSCLC;
- Waarom infrastructuur van belang is voor de optimalisatie van immunotherapie bij NSCLC.

Voor stadium IV niet-kleincellige longkanker (NSCLC) is immunotherapie met checkpointremmers inmiddels onderdeel van de eerstelijns- en tweedelijnsbehandeling voor patiënten die geen mutatie hebben waar een doelgerichte therapie voor beschikbaar is.[1] Dit betekent dat ongeveer 70% van de patiënten met een goede conditie en stadium IV NSCLC voor immunotherapie in aanmerking komt.[2] Ook in vroegere stadia krijgt immunotherapie een steeds grotere rol. Zo komen patiënten met stadium III NSCLC in aanmerking voor immunotherapie in de adjuvante setting, na afronding van chemoradiatie (concurrent of sequentieel) en wordt in studieverband uitgezocht of er plaats is voor immunotherapie als neoadjuvante behandeling.[1] Tegelijkertijd ontkomt ook deze inzet van immunotherapie niet aan de algemene discussie rond de alsmaar stijgende zorgkosten. Waar staan we nu wat betreft de doelmatige inzet van immunotherapie bij stadium IV NSCLC?

Vóór de introductie van immunotherapie was het overlevingspercentage van patiënten met gemetastaseerd NSCLC na vijf jaar ongeveer 5%. Deze overleving is aanzienlijk toegenomen met de komst van immunotherapie. Het percentage patiënten dat na vijf jaar nog in leven is, bedraagt nu 20 tot 30%.[3,4] Hoewel uit klinische studies blijkt dat checkpointremmers een duidelijk voordeel geven ten opzichte van chemotherapie, is immunotherapie matig effectief. De responspercentages met immunotherapie bij stadium IV NSCLC zijn ongeveer 20 tot 40%.[5–8] Een groot deel van de patiënten heeft dus geen langdurige ziektecontrole met een behandeling met checkpointremmers. Dit leidt tot onnodige bijwerkingen bij deze patiënten, maar ook tot hoge kosten. Een belangrijke vraag is dan ook: hoe kan immunotherapie doelmatiger ingezet worden? Hierbij kijkt men nu naar twee strategieën:

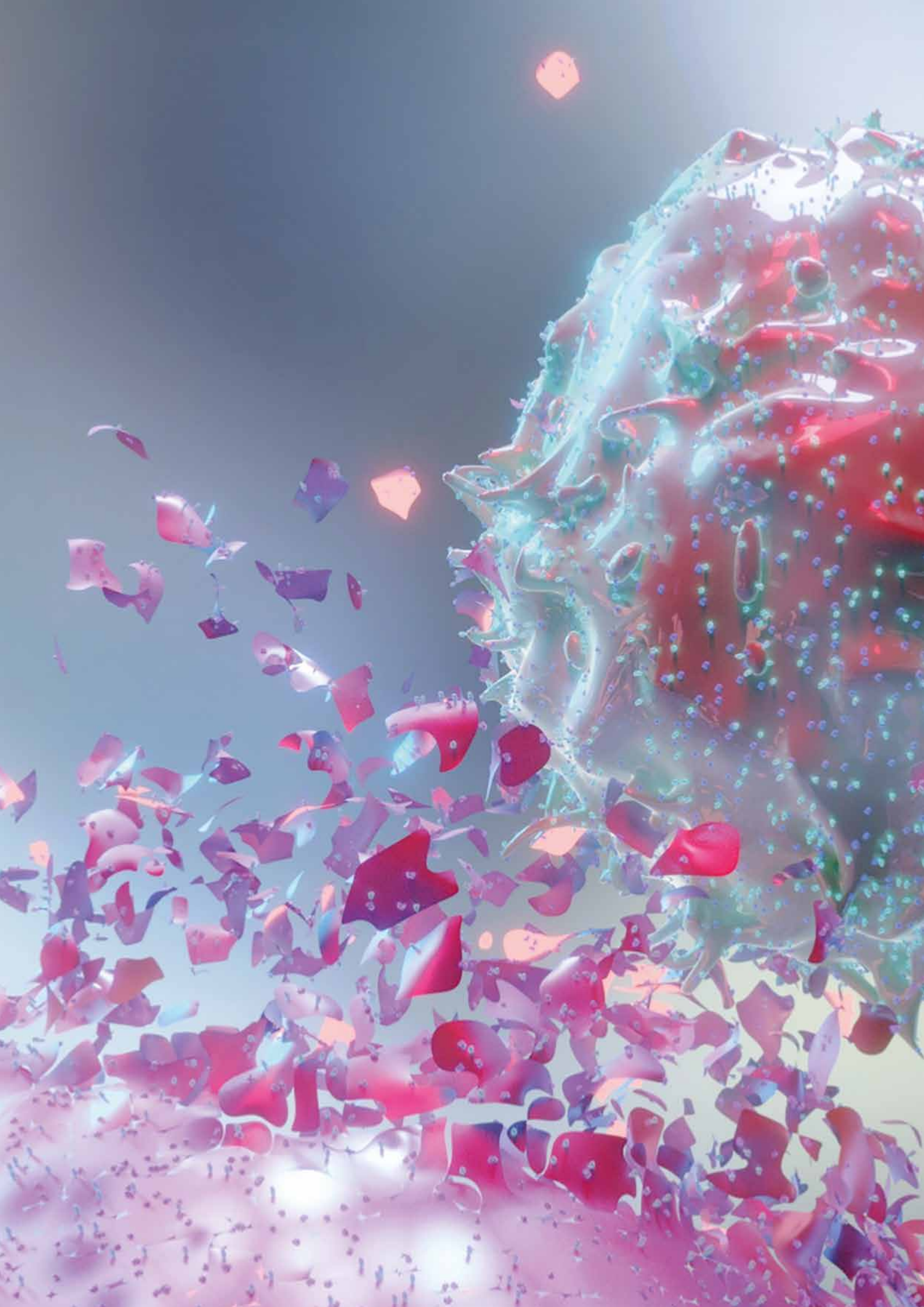
1. Het verlagen van de dosering van immunotherapie of verkorten van de behandelduur.
2. Het inzetten van immunotherapie bij alleen die patiënten die baat hebben bij de behandeling, met behulp van biomarkers.

Verlagen dosering

Immunotherapie bij NSCLC werd in eerste instantie gedoseerd op basis van lichaamsgewicht. Dit doseeradvies is inmiddels gewijzigd naar een vaste dosering. In de praktijk blijkt dit echter te leiden tot een hogere dosering bij patiënten.[9] Voor het huidige bekostigingssysteem van immunotherapie geldt ook dat hoe meer van het geneesmiddel een arts geeft, hoe duurder dit is. Het verlagen van de dosering van immunotherapie, leidt dan ook direct tot een verlaging van de kosten. De besparing op deze kosten kan theoretisch gebruikt worden om te investeren in zorgvernieuwing. Er loopt nu een studie waarin de dosis van de immunotherapie wordt onderzocht, de NVALT-30/Dedication1-studie, die gebruik maakt van dit principe.

Het toepassen van een lagere dosis is, vanwege de directe besparing, een belangrijk punt bij het doelmatig inzetten van immunotherapie. Een lagere dosis mag echter niet ten koste gaan van de werkzaamheid. Uit verschillende studies blijkt dat de hogere dosering die momenteel gegeven wordt, geen statistisch significant effect heeft op de respons in vergelijking met de lagere initiële dosering.[10] Of de dosering nog verder verlaagd kan worden dan de dosering van de initiële registratie is nog onduidelijk. In de Dedication-1-studie probeert men hier

> Het toepassen van een lagere dosis is een belangrijk punt bij het doelmatig inzetten van immunotherapie.



een antwoord op te krijgen. In deze non-inferioriteitsstudie wordt gekeken of een lagere dosering van pembrolizumab (300 mg elke zes weken) een vergelijkbare effectiviteit heeft als de standaarddosering van 200 mg elke drie weken.

Aanpassen behandelduur

In studies naar de onderhoudsbehandeling met checkpoint-remmers bij stadium IV NSCLC is gekozen voor een behandelduur van twee jaar of te behandelen tot ziekteprogressie of niet-acceptabele toxiciteit.[11–13] Bij stadium III NSCLC wordt één jaar adjuvante immunotherapie gegeven, maar ook daar is geen duidelijke biologische rationale voor. De optimale behandelduur van immunotherapie bij NSCLC is dan ook niet bekend.

Wel is duidelijk dat bij gemetastaseerde ziekte de meeste responsen op immunotherapie optreden na drie tot zes maanden behandelen. De vraag is dus of een behandeling met checkpointremmers wel een of twee jaar moet duren. Wellicht dat een kortere behandelduur een vergelijkbare werkzaamheid laat zien. En aangezien bepaalde bijwerkingen van immuno-therapie pas na langere tijd optreden, is het ook interessant om na te gaan of een kortere behandeling ook leidt tot minder toxiciteit. Voor het verkorten van de behandelduur bij stadium IV NSCLC of in de adjuvante setting, zijn echter nog geen studieresultaten bekend.

Personaliseren behandeling

De hamvraag is uiteindelijk of het mogelijk is om immunotherapie gepersonaliseerd in te zetten. Kan er voorafgaand aan de behandeling al bepaald worden wie baat gaat hebben van immunotherapie? Of kan vroeg in de behandeling geanalyseerd worden of de behandeling wel of niet werkt? Biomarkers spelen een belangrijke rol bij deze vragen. De enige biomarkertest die op dit moment voor immunotherapie bij NSCLC in de praktijk beschikbaar is, is de PD-L1-kleuring. Hoewel de PD-L1-expressie op dit moment de meest robuuste klinische biomarker is, blijkt deze niet perfect te zijn, omdat bij stadium IV NSCLC zelfs bij een hoge PD-L1 expressie (≥50%) maar ongeveer de helft van de mensen reageert op behandeling. Er zijn betere biomarkers nodig, zowel om te bepalen of patiënten responderen op de behandeling (predictieve biomarkers), als om te bepalen of de ingezette immunotherapie nog zinvol is (early-response biomarkers).

Predictieve biomarkers

Wat betreft predictieve biomarkers kan bij immunotherapie gedacht worden aan tumor-DNA. De hoeveelheid van dit DNA, alsook de aanwezigheid van bepaalde mutaties, kan namelijk van invloed zijn op de gevoeligheid van patiënten voor immuno-therapie. Ook de hoeveelheid mutaties speelt hier een belangrijke rol bij. Tot op heden heeft het onderzoek rond biomarkers gebaseerd op het tumor-DNA echter nog niet geleid tot de ontwikkeling van een prospectief gevalideerde test

> “Biomarkers spelen een belangrijke rol bij het personaliseren van de behandeling.

waarmee met een hoge mate van zekerheid bepaald kan worden of immunotherapie wel of niet werkzaam is.

Early-response biomarkers

De andere vorm van biomarkerontwikkeling richt zich op het in een vroege fase van de behandeling kunnen bepalen of patiënten wel of geen respons hebben op therapie. Hierbij richt het onderzoek zich onder andere op combinaties van reeds bekende tumormarkers voor residuale ziekte – surrogaten voor tumormassa in het bloed. De basistumormarkers hierbij zijn het carcino-embryonaal antigeen (CEA), cytokeratin 19 fragment antigen (CYFRA 21-1), carbohydrate antigen (CA)125 en squamous cell carcinoma–associated antigen (SCC). De modellen die hiervoor bij stadium IV NSCLC zijn ontwikkeld, moeten echter nog prospectief gevalideerd worden. Dit wordt onder andere gedaan in de Dedication-1-studie (zie hiervoor ook bovenstaand artikel over liquid biopsies).

Biomarkers in ontwikkeling

Naast bovengenoemde biomarkers wordt er ook volop gezocht naar nieuwe biomarkers voor stadium IV NSCLC, ook in de Dedication-1-studie. Een voorbeeld hiervan is het microbioom. Het microbioom van patiënten lijkt voorspellend te zijn voor de gevoeligheid voor immunotherapie.[14] Tests voor het micro-bioom als biomarker zijn in ontwikkeling. Ook wordt er gekeken in uitgeademde lucht van NSCLC-patiënten voor patronen van non-respons en naar tyrosinekinaseactiviteit van mononucleaire cellen in perifeer bloed als mogelijke voorspellers voor respons op immunotherapie.[15,16] Daarnaast zijn er op het gebied van de radiologie en pathologie ontwikkelingen gaande waarbij artificial intelligence ingezet wordt om een inschatting te maken van de immuunstatus van de tumor.

Patiëntkenmerken

Bij het wel of niet reageren op immunotherapie spelen ook patiëntkenmerken een belangrijke rol. De studies naar immunotherapie bij NSCLC hebben hier veel data over gegene-reerd. Zo is bekend dat patiënten die veel gerookt hebben meer kans hebben te reageren op immunotherapie. Patiënten ouder dan 75 blijken daarentegen geen baat te hebben bij duale immunotherapie. Deze patiënten hebben wel baat bij mono

immunotherapie, terwijl data m.b.t. chemo-immunotherapie bij patiënten ouder dan 75 niet doorslaggevend is. Ook is het wel of niet hebben van levermetastasen van invloed op de prognose. Waarom dit is, is nog onduidelijk. Maar deze kennis kan uiteindelijk wel nuttig zijn bij de ontwikkeling van een algoritme waarmee ingeschat kan worden of patiënten baat zullen hebben van een behandeling met checkpointremmers.

Infrastructuur

Naast de medisch-inhoudelijke discussie over het doelmatig inzetten van immunotherapie, is het ook belangrijk na te denken over de organisatorische manier waarop immunotherapie doelmatig ingezet kan worden. Het onderzoek naar het doelmatig inzetten van immunotherapie, waarbij off-label gekeken wordt naar de dosering en behandelduur van immunotherapie, gaat namelijk gepaard met veel regelgeving en vergt expertise. Deze expertise is niet in ieder ziekenhuis aanwezig. Een belangrijke stap is dan ook het ontwikkelen van een landelijke infrastructuur om alle immunotherapeutica – in studieverband – doelmatig in te kunnen zetten en nieuwe biomarkers te ontwikkelen. Concreet wordt er op dit moment gekeken naar het oprichten van een platform voor doelmatig gebruik van immunotherapie bij NSCLC. Het operationeel houden van een dergelijke infrastructuur (met onder meer het inzetten van datamanagers, scholing, training en ondersteuning bij het uitvoeren van de studies) vergt een continue investering. Daarentegen levert het de maatschappij ook veel op: nieuwe inzichten en besparingen van kosten.

Conclusie

Het verlagen van de dosering en verkorten van de behandelduur spelen een rol bij het doelmatiger inzetten van immunotherapie. Ook de verdere ontwikkeling van biomarkers kan hieraan bijdragen. Daarnaast moet er geïnvesteerd worden in een landelijke infrastructuur. Hoewel dit laatste een traag proces is, zal met een blijvende structuur, waarmee de zorg standaard kostenefficiënt gemaakt kan worden, de exponentiële stijging van de zorgkosten bij NSCLC zeker afgebogen kunnen worden. In de slipstream van de besparingen, zou het mogelijk gemaakt moeten worden een klein gedeelte van de besparingen te herinvesteren in innovatie van de zorg, zodat er dubbele winst wordt geboekt voor de maatschappij: minder kosten en betere zorg.

Referenties

1. Richtlijn Niet-kleincellig longcarcinoom; https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/startpagina_-_niet-kleincelling_longcarcinoom.html. Geraadpleegd april 2022.
2. König D, Savic Prince S, Rothschild SI. Targeted therapy in advanced and metastatic non-small cell lung cancer. An update on treatment of the most important actionable oncogenic driver alterations. Cancers (Basel). 2021;13(4):804.
3. Chen R, Manochakian R, James L,et al. Emerging therapeutic agents for advanced non-small cell lung cancer. J Hematol Oncol. 2020;13(1):58.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50. J Clin Oncol. 2021;39(21):2339–49.
5. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627–39.
6. 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.
7. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10027):1540–50.
8. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823–33.
9. Delsing M, Dennesen L, Storre GJ. Monitor sluisgeneesmiddelen in de praktijk 2021. Zorginstituut Nederland; 2021.
10. Renner A, Burotto M, Rojas C. Immune checkpoint inhibitor dosing: can we go lower without compromising clinical efficacy? J Glob Oncol. 2019;5:JGO.19.00142.
11. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(22):2078–92.
12. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;379(21):2040–51.
13. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018;378(24):2288–301.
14. Derosa L, Routy B, Thomas AM, et al. Intestinal Akkermansia muciniphila predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Nat Med. 2022;28(2):315–24.
15. de Vries R, Muller M, van der Noort V, et al. Prediction of response to anti-PD-1 therapy in patients with non-small-cell lung cancer by electronic nose analysis of exhaled breath. Ann Oncol. 2019;30(10):1660–6.
16. Ma W, Zeng J, Chen S, et al. Small molecule tyrosine kinase inhibitors modulated blood immune cell counts in patients with oncogene-driven NSCLC. Biomark Res. 2021;9(1):69.

NASCHOLING

Behandeling van oligometastasen

bij niet-kleincellige longkanker: meer vragen dan antwoorden

Drs. Michiel Tent

Met medewerking van:

Dr. Lizza Hendriks, longarts aan het Maastricht UMC+

Prof. dr. Dirk de Ruysscher, radiotherapeut-oncoloog aan het Maastricht UMC+ / MAASTRO

Samenvatting

Onder (synchroon) oligometastatisch niet-kleincellige longkanker (NSCLC) wordt vaak verstaan dat er maximaal vijf metastasen in maximaal drie organen zijn, waarbij zowel de primaire tumor als metastasen radicaal behandeld kunnen worden. Metachrone metastasen impliceren een volstrekt ander biologisch gedrag van de tumor dan synchrone metastasen, en daarmee een andere behandelstrategie en prognose. Patiënten met oligometastatisch NSCLC worden gestadieerd zoals andere patiënten. De behandeling begint meestal met systeemtherapie, waarna degenen die een goede respons hebben en voldoende fit zijn, een radicale therapie kunnen krijgen. De prognose hangt nauw samen met de respons op systeemtherapie; daarom moet upfront de best mogelijke systeemtherapie worden gekozen. Welke therapie dat is, wordt in sterke mate bepaald door individuele kenmerken van de ziekte en de patiënt. Radicale therapie kan bestaan uit radiotherapie of chirurgie. Bij de keuze is de belangrijkste afweging per patiënt welke radicale behandeling de minste toxiciteit heeft. Er is een gebrek aan goede biomarkers om te voorspellen welke patiënten baat hebben bij radicale behandeling.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Kent u de definitie van oligometastasen bij NSCLC;
- Kent u de voorwaarden voor radicale behandeling van oligometastasen bij NSCLC;
- Kent u het belang van het onderscheid tussen synchrone en metachrone metastasen voor de behandelstrategie;
- Kent u de belangrijkste afwegingen bij het beslissen over de systeemtherapie en het (eventueel) geven van radicale therapie;
- Kent u de toenemende rol die biomarkers zouden kunnen spelen bij beslissingen over de behandeling.

Het concept van oligometastasen bij niet-kleincellige longkanker (NSCLC) in stadium IV is in 1995 gepostuleerd en betreft een stadium tussen een gelokaliseerde tumor en een tumor met wijdverbreide metastasen.[1] Als systemische therapie bij deze patiënten aanslaat, kan daarna radicale therapie worden overwogen. Er is nog veel onduidelijkheid over de vraag welke systemische en eventueel radicale therapie bij welk type patiënt het meest effectief is, met zo min mogelijk toxiciteit.

Over de definitie van oligometastasen bij NSCLC bestaat geen algehele consensus. Het is tegenwoordig gebruikelijk in navolging van de definitie van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) onder synchroon oligometastatisch NSCLC te verstaan: maximaal vijf metastasen in maximaal drie organen, waarbij zowel de primaire tumor als metastasen radicaal behandeld kunnen worden.[2] Dit staat ook zo in de Nederlandse richtlijn niet-kleincellig longcarcinoom.[3] Deze definitie is relevant wanneer toevoeging van een radicale lokale behandeling haalbaar is met het doel de overleving langdurig te verbeteren. Oligometastasen zijn per definitie orgaanmetastasen. Pleurale metastasen vallen bijvoorbeeld buiten deze definitie, aangezien deze niet radicaal behandelbaar zijn.
Verder betreft de bovenstaande definitie synchrone metastasen, die dus min of meer gelijktijdig (binnen vier tot zes weken) met de primaire tumor zijn vastgesteld. Synchrone metastasen worden onderscheiden van metachrone metastasen, die in een later stadium ontstaan en later worden ontdekt (soms pas jaren later). Dit onderscheid is van belang omdat metachrone metastasen een volstrekt ander biologisch gedrag van de tumor impliceren, en daarmee een andere behandelstrategie en prognose.

Patiënten met oligometastatisch NSCLC worden gestadieerd zoals andere patiënten. Indien radicale behandeling wordt overwogen, moeten minimaal een whole-body FDG-PET/CT-scan en een MRI van de hersenen gedaan worden. In sommige gevallen kan aanvullend onderzoek worden gedaan. Zo is pathologische bevestiging van mediastinale klieren wenselijk als dit therapeutische consequenties heeft.

Systeemtherapie

Het lijkt het beste te starten met een systeemtherapie en degenen die een goede respons vertonen (na drie maanden) en die voldoende fit zijn, daarnaast een radicale therapie voor te stellen. Deze handelswijze is gebaseerd op (en bevestigd door) twee kleinschalige, gerandomiseerde fase 2-studies die een verlenging van de progressievrije, en tevens van de totale, overleving lieten zien door toevoeging van radiotherapie of chirurgie.[4-6] Een kanttekening hierbij is dat ten tijde van beide studies immunotherapie nog geen optie was; deelnemers kregen chemotherapie of tyrosine-kinaseremmers (TKI's).
NB: in geval van symptomatische hersenmetastasen dienen deze eerst behandeld te worden, gevolgd door systeemtherapie en eventuele radicale therapie.

De prognose van oligometastatisch NSCLC hangt nauw samen met de respons op systeemtherapie. Het streven moet daarom zijn upfront de best mogelijke systeemtherapie te kiezen. Hierover bestaat brede consensus, die ook tot uitdrukking zal komen in de binnenkort te verschijnen gezamenlijke richtlijn van de European/American Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO/ASTRO). Bij optimale systemische therapie speelt onder meer de afweging of de patiënt een oncogene driver heeft (bijvoorbeeld *EGFR, ALK, BRAF, ROS1*) en doelgerichte

therapie kan krijgen, en of immunotherapie gecombineerd moet worden met chemotherapie (voornamelijk afhankelijk van de PD-L1-status).

Radicale therapie

Bij radicale therapie bestaat de keuze tussen radiotherapie en chirurgie. De kans op langdurige overleving is bij beide opties ongeveer gelijk. De belangrijkste vraag per individuele patiënt is daarom, welke radicale behandeling de minste toxiciteit heeft. Het antwoord hangt af van de typen metastasen en hun locatie, aanwezigheid van mediastinale klieren, comorbiditeiten, en de voorkeuren van de patiënt. Radiotherapie en chirurgie kunnen ook worden gecombineerd, bijvoorbeeld bij een patiënt wiens primaire longtumor en klieren bestraald worden en een bijniermetastase laparoscopisch wordt verwijderd. De patiënt moet daarom bij de eerste diagnose worden besproken in een multidisciplinair overleg met voldoende expertise. Zeker na immunotherapie zijn er (theoretische) argumenten om radiotherapie te verkiezen boven chirurgie. Hard bewijs hiervoor ontbreekt evenwel.

Het belangrijkste behandeldoel is de kans op langdurige overleving te vergroten met behoud van kwaliteit van leven. Bij het starten van de behandeling is het van evident belang alle voor- en nadelen en onzekere factoren met een patiënt te bespreken. Data over resultaten zijn gebaseerd op kleinschalige studies; ook dat dient benoemd te worden. Het is belangrijk om niet te pessimistisch te zijn, maar evenmin valse hoop te geven. Voor de relatief korte termijn, bijvoorbeeld in de eerste twee jaar, heeft de lokale behandeling waarschijnlijk geen directe toegevoegde waarde, maar wel mogelijke bijwerkingen. De eigenlijke doelstelling is langdurig overleven en gezien de uitkomst van de behandeling hoogst onzeker is, dient de kans op bijwerkingen te worden geminimaliseerd. Deze kans kan bijvoorbeeld worden beperkt door zeer hoge doses radiotherapie te vermijden.

Het biologische gedrag en daarmee ook de overwegingen bij de therapie zijn bij metachrone metastasen van geheel andere aard dan bij synchrone metastasen. Bij metachrone metastasen wordt vaak wel laagdrempelig een lokale radicale behandeling gegeven omdat de patiënt daarvoor vaak meerdere maanden of zelfs jaren ziektevrij was. Lokale behandeling wordt bij metachrone metastasen juist ingezet om de systemische therapie zo lang mogelijk uit te stellen.

Biomarkers

Tot op heden ontbreken betrouwbare biomarkers die kunnen voorspellen welke NSCLC-patiënten met oligometastasen baat zullen hebben bij radicale behandeling. Deze afweging is nog complexer geworden door de komst van effectieve orale doelgerichte therapie die voor langdurige progressievrije overleving zorgt, en van immunotherapie die bij een klein deel van de patiënten voor langdurige overleving zorgt. Biomarkers zouden kunnen helpen voorspellen of je bij deze patiënten radicale therapie achterwege moet laten, bijvoorbeeld omdat de respons op de immunotherapie op zich al zeer goed is.

Een ander voorbeeld: een patiënt met een ALK-positief oligometastatisch NSCLC met uitgebreide mediastinale kliermetastasen reageert vrijwel altijd goed op een next-generation TKI; terwijl bij radicale behandeling van oligometastasen hoge toxiciteit wordt geïnduceerd door het grote bestralingsveld waarbij de oesofagus in het veld ligt. Het is dan beter om een TKI te geven.

> De kans op bijwerkingen dient te worden geminimaliseerd.

Er kan verder sprake zijn van oligoprogressie bij immunotherapie en zeker ook bij doelgerichte therapie. De patiënt reageert dan goed, de metastasen slinken of zijn op CT zelfs niet meer detecteerbaar. Het kan dan gebeuren dat jaren later één of hooguit enkele afwijkingen weer groeien. Dan kunnen die resistente klonen gericht bestraald worden en kan de verder nog steeds effectieve systemische therapie gecontinueerd worden.

Biomarkers zouden ook, samen met behandelrespons en locatie (hersenmetastasen hebben bijvoorbeeld een gunstiger prognose dan levermetastasen), leidend kunnen worden bij de beslissing radicale therapie in te zetten. Van een afkapwaarde voor het aantal metastasen wordt dan misschien wel afgestapt. Een voorbeeld: iemand die zich presenteert met 20 metastasen bij de stadiëring, kan bijzonder goed reageren op drie maanden systeemtherapie, waarna bijvoorbeeld maar een of enkele metastasen overblijven. Die enkele metastase radicaal lokaal behandelen zou een veel gunstiger uitkomst kunnen hebben dan helemaal niet lokaal behandelen.
Overigens wordt de vigerende afkapwaarde in de dagelijkse praktijk ook al niet altijd gebruikt. Een of twee metastasen worden zeker radicaal behandeld, maar vijf doorgaans niet[7], terwijl dat aantal dus toch binnen de afkapwaarde valt.
Bij dit alles lijkt voor de analyse van circulerend tumor-DNA (ctDNA) een (toenemend) belangrijke rol weggelegd. Voor vrijwel ieder ziektestadium bij NSCLC geldt, dat als de ctDNA-positieve patiënt na systeemtherapie ctDNA-negatief wordt, de uitkomsten gunstiger zullen zijn.

Conclusie
Al met al zijn er meer vragen dan antwoorden over de behandeling van de oligometastatische NSCLC-patiënt. Daarom tot slot een dringende oproep aan elke behandelaar: als het kan, includeer deze patiënt dan in een studie. Alleen op deze manier kunnen we gezamenlijk wezenlijke nieuwe inzichten verwerven over de best mogelijke behandeling met zo min mogelijk toxiciteit voor elke afzonderlijke patiënt.

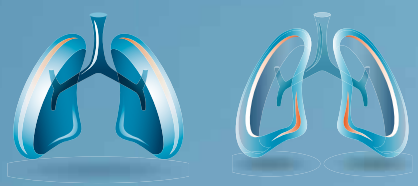
Referenties

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol. 1995;13:8-10.
2. Dingemans A-MC, Hendriks LEL, Berghmans T, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer-A Consensus Report. J Thorac Oncol. 2019;14(12):2109-19.
3. Richtlijn Niet kleincellig longcarcinoom. www.richtlijnendatabase.nl.
4. Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016;17(12):1672-82.
5. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018 Jan 11;4(1):e173501.
6. Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. J Clin Oncol. 2019;37(18):1558-65.
7. Giaj-Levra N, Levra MG, Berghmans T, et al. Oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Does number of metastasis matter? Lung Cancer. 2020;139:216-8.

Bristol Myers Squibb®

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

Nu vergoed voor 1L NSCLC[1] en 1L MPM[2]



SAMEN STERK

OM PATIËNTEN DE KANS TE GEVEN OP EEN LANGER LEVEN[#]

Bekijk de animatie met de uitleg van de CheckMate 9LA-studie.

[#]Voordeel in OS aangetoond bij 1L gemetastaseerd NSCLC in combinatie met 2 cycli platina-bevattende chemotherapie vs platina-bevattende chemotherapie en bij 1L inoperabel maligne pleuraal mesothelioom vs chemotherapie.

OPDIVO is in combinatie met YERVOY en 2 cycli platina-bevattende chemotherapie geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker bij volwassenen met tumoren zonder sensibiliserende EGFR mutatie of ALK translocatie en OPDIVO is in combinatie met YERVOY geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel maligne pleuraal mesothelioom.

Referenties: 1. Staatscourant 2022, 7094; publicatiedatum 10-03-2022 2. Staatscourant 2020, 66967; publicatiedatum 22-12-2020, SmPC OPDIVO, SmPC YERVOY.
Productinformatie en volledige indicaties elders in deze uitgave. 7356-NL-2200036

NIEUW
nu met 5 jaars data

Aanhoudende exacerbatie reductie gedurende 5 jaar en geen nieuwe veiligheidsbevindingen[1,2]

59% van de patiënten had geen enkele exacerbatie gedurende alle studiejaren[2,a]

Per studiejaar had minstens **75%** van de patiënten geen enkele exacerbatie[2,a]

http://goto.az/meltemi6

Fasenra®
(benralizumab) Subcutaneous Injection 30 mg

FASENRA is geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β-agonisten[1]

a. Fasenra® Q8W/Q8W

MELTEMI studie: parallel-group, open-label veiligheid extensie studie; ernstig astma pat. (18-75 jaar) uit voorgaande studies (SIROCCO, CALIMA, ZONDA en BORA) (n= 446). Primaire eindpunten: safety outcomes (AEs en SAEs). Secondaire eindpunten: annualized asthma exacerbation rate, bEOS, immunogeniciteit (ADAs en nAbs).

REFERENTIES 1. Fasenra SmPC, www.cbg-meb.nl 2. Korn et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9(12):4381-4392.e4

Voor verkorte productinformatie zie elders in dit blad.

NL-8596/Prod. 02.2022.

AstraZeneca