idoctor

Nr 20 - 2023

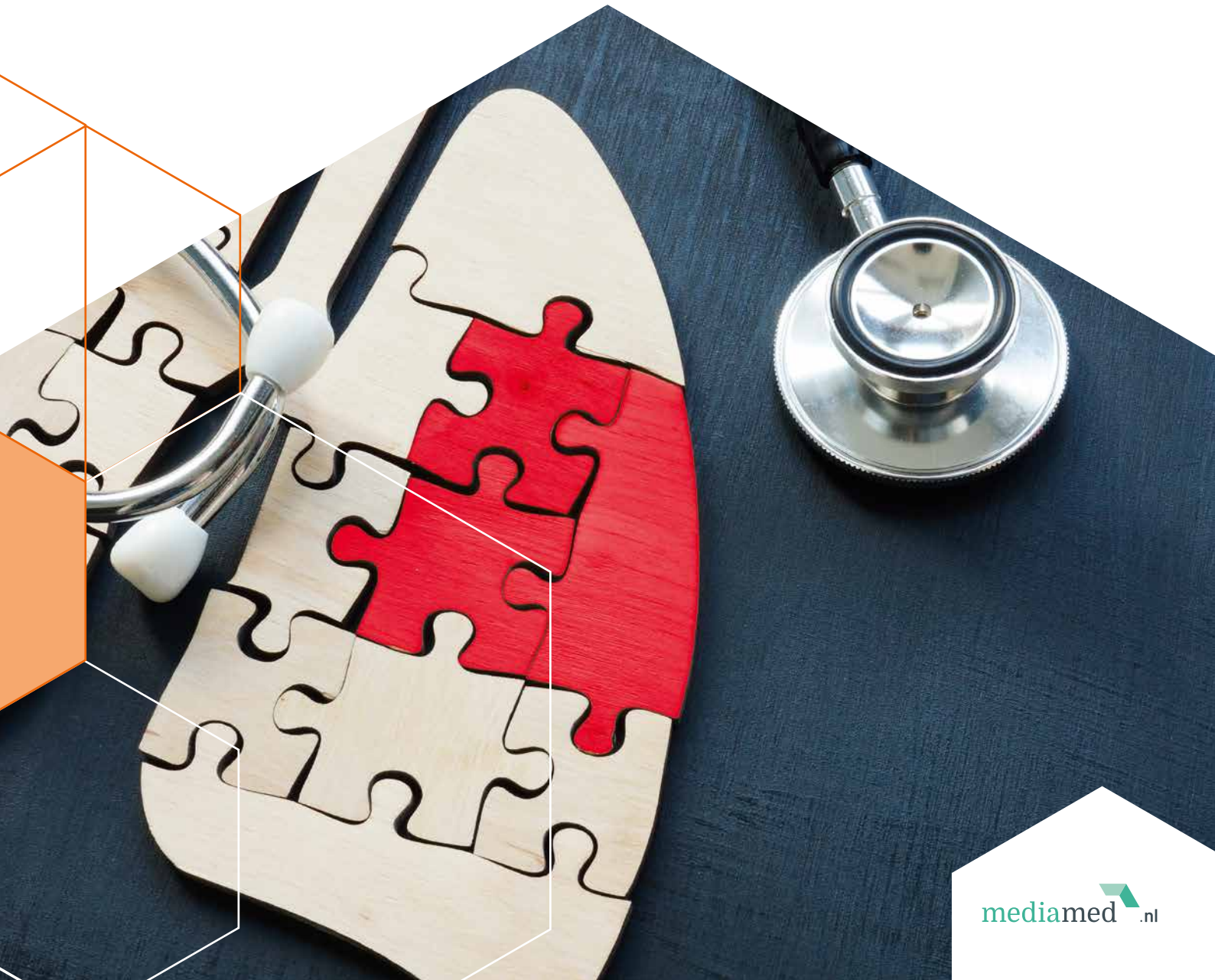
Nascholingsmagazine Longziekten

Onder redactie van:

Prof. dr. Paul Baas

In dit nummer:

Immunotherapie | Hersenmetastasen bij NSCLC
Optimale dosering voor oncolytica | De PRO-CTCAE



mediamed.nl

TRELEGY ELLIPTA

fluticasonfuroaat/umeclidinium/vilanterol

GSK

Effectieve triple-therapie voor COPD[1-2]

3 moleculen met ononderbroken 24-uurs effect in een gebruiksvriendelijke Ellipta droogpoeder-inhalator[1-5]*

Verlaagt exacerbaties en verbetert longfunctie bij uw patiënten vs ICS/LABA (BUD/FOR) Turbuhaler 2dd1[1]**

*Bevat geen milieu-belastend broeikasgas[6]

TRELEGY Ellipta is geïndiceerd als onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige COPD die niet voldoende behandeld kunnen worden met een combinatie van een ICS en een LABA of een combinatie van een LABA en een LAMA.[2]

** • Significante verbetering in longfunctie van 171 ml (na 24 weken) vs. ICS/LABA (BUD/FOR) Turbuhaler 2dd1
• Relatieve reductie van 35% (absolute reductie: 0,12 matige/ ernstige exacerbaties per jaar) in het gemiddeld aantal matige/ ernstige exacerbaties per jaar vs ICS/LABA (BUD/FOR) Turbuhaler 400/12 mcg 2dd1 (na 24 weken)

Acceptabel veiligheidsprofiel[2]
De meest gemelde bijwerkingen met Trelegy Ellipta waren naso-faryngitis (7%), hoofdpijn (5%) en bovenste luchtweginfectie (2%).[2]

Voor verkorte productinformatie en referenties zie elders in deze uitgave.

Prod. Mei 2023 PM-NL-FVU-ADVT-230001

4
Brede kijk op de behandeling van longkanker
Interview met:
Prof. dr. Paul Baas

8
De uitdagingen bij het behandelen van ouderen en kwetsbaren met immunotherapie
Met medewerking van:
Prof. dr. Johanneke Portielje
Drs. Asli Özkan

14
Hersenmetastasen bij NSCLC - de noodzaak van een gespecialiseerd MDO
Met medewerking van:
Dr. Lizza Hendriks

21
Optimale dosering voor oncolytica: is therapeutic drug monitoring dé oplossing?
Met medewerking van:
Dr. Anthonie van der Wekken

26
De PRO-CTCAE: een brug tussen patiënt en arts
Met medewerking van:
Dr. José Belderbos

Hoofdredactioneel

Bij de therapiekeuze van het niet-kleincellig longcarcinoom moet u als behandelaar rekening houden met veel aspecten. Sommige van deze blijven onderbelicht, terwijl ze voor de behandeling een wezenlijk verschil kunnen maken.

Dit nascholingsmagazine richt zich op die aspecten, die minstens zo relevant zijn. Het eerste artikel draait om oudere en kwetsbare patiënten. Vaak worden deze groepen niet meegenomen in klinische trials, wat het lastiger maakt om goede behandelafwegingen te maken. Prof. dr. Johanneke Portielje legt daarom uit waarom een korte geriatrische screeningstool waardevol kan zijn. In het tweede artikel vraagt dr. Lizza Hendriks aandacht voor de impact van hersenmetastasen bij een longcarcinoom. Deze kan soms zo groot zijn dat een behandelplan op losse schroeven komt te staan. Hendriks geeft concrete handvatten voor screening op hersenmetastasen. Het derde artikel draait om therapeutic drug monitoring, relevant bij de behandeling met TKI's. De vraag daarbij is altijd hoe klein de dosis kan zijn om een gewenst effect te sorteren. Dr. Anthonie van der Wekken legt het hoe en waarom uit van deze methode, en wat de voordelen ervan zijn. Tot slot vraagt prof. dr. José Belderbos aandacht voor het gebruik van PROMs bij longkankerpatiënten. Een van die instrumenten, de PRO-CTCAE, kan een brug slaan tussen de wereld van de arts en die van de patiënt.

Ik hoop dat u dit magazine met plezier zult lezen en dat het leidt tot meer bewustwording rond de behandeling van longcarcinoom en alle zaken die daarbij van belang zijn. Kennis over en onderzoek naar deze onderwerpen zijn belangrijk om deze patiënten veilige behandelingen te bieden die een zo groot mogelijk effect sorteren.

Prof. dr. Paul Baas
Gasthoofdredacteur

Colofon

Jaargang 6, nummer 20.
Het Nascholingsmagazine Longziekten is een onafhankelijke uitgave van iDoctor B.V. en wordt in Nederland verspreid onder longartsen (i.o.), verpleegkundig specialisten, longverpleegkundigen en PA's.
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
Koen Scheerders,
Jacqueline Reit

Ontwerp
IJzersterk, Rotterdam

DTP
Michèle Duquesnoy

Drukwerk en verspreiding
Drukkerij Badoux

Adressen
IQVIA

Beeld
iStock
VFA Solutions

© 2023
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

Prof. dr. Paul Baas,
Longarts Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek (NKI-AVL)

Els van den Brink

Brede kijk op de behandeling van longkanker

Bij de behandeling van het niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) moet een arts met veel verschillende aspecten rekening houden. Paul Baas, longarts in het NKI-AVL en hoogleraar Thoracale Oncologie in het LUMC, is nauw betrokken bij de ontwikkeling van nieuwe behandelingen, maar wil in dit nascholingsmagazine vooral aandacht vragen voor bijkomende aspecten die minstens zo relevant zijn. "Uiteindelijk kiezen we voor een behandeling die een zo groot mogelijk effect heeft, met zo min mogelijk schade voor de patiënt."

Prof. dr. Paul Baas werkt sinds 1992 als longarts bij het Nederlands Kanker Instituut/Antoni van Leeuwenhoek (NKI-AVL) in Amsterdam. Hij is daar longarts op de afdeling Thoraxoncologie. Sinds 2019 is Baas ook als bijzonder hoogleraar Thoracale Oncologie verbonden aan de Universiteit Leiden. In die hoedanigheid geeft hij één dag per week leiding aan onderzoek binnen het LUMC. Ook binnen het AVL doet Baas wetenschappelijk onderzoek naast de patiëntenzorg. Dit omvat zowel klinisch als translationeel onderzoek. Baas is gespecialiseerd in de behandeling van longkanker en mesothelioom, een vorm van kanker die vaak wordt veroorzaakt door asbest. Voor zijn werk hieraan werd hij in 2017 benoemd tot Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw.

Grote sprongen

Voor het thema van dit nascholingsmagazine koos Baas voor de behandeling van het NSCLC: een aandoening waarnaar hij zelf ook veel onderzoek doet en treffende onderzoeksresultaten mee heeft behaald. "De laatste tien tot twintig jaar zijn er grote sprongen gemaakt op dit gebied", vertelt Baas. "Dat waren ontwikkelingen die fijn waren om mee te maken, want voorheen was de overleving van patiënten met uitgezaaide longkanker dramatisch." Hij noemt als voorbeeld de ontwikkeling van de tyrosinekinase-inhibitors (TKI's), die vooral een voordeel zijn voor patiënten die niet hebben gerookt.

"In de loop van de jaren zijn er steeds meer mogelijkheden ontstaan voor moleculair onderzoek, waarbij je het genetisch profiel van patiënten kunt vaststellen om te zien of er bepaalde oncogenen aanstaan of tumorsuppressorgenen ontbreken. Dat kan een aangrijpingspunt zijn voor behandeling. Sindsdien zijn er tientallen middelen op de markt gekomen die een grote verandering teweeg gebracht hebben voor deze patiëntengroep van niet-rokers." Daarnaast bleek immuuntherapie een gouden greep te zijn voor de patiënten die rookten, vervolgt hij. "Door het roken hebben zij juist heel diverse mutaties, waardoor er veel neo-antigenen zijn die ervoor zorgen dat deze patiënten goed reageren op immuuntherapie."

Europees platform

Baas vindt het belangrijk om mee te werken aan grote internationale studies. Om dat te faciliteren heeft hij in 2009, samen met de Zwitserse oncoloog Rolf Stahel, het Europese Thoracale Oncologie Platform (ETOP) opgericht. In de loop van de jaren is dit een van de leidende Europese organisaties geworden die zich bezighoudt met internationaal klinisch en translationeel onderzoek op het gebied van thoracale oncologie. "Dit is een platform dat voor veel studiegroepen en kankercentra toegankelijk is, waarbij het grote voordeel is dat het onderzoek niet alleen door farma gedreven is", zegt Baas.

Neoadjuvante immuuntherapie

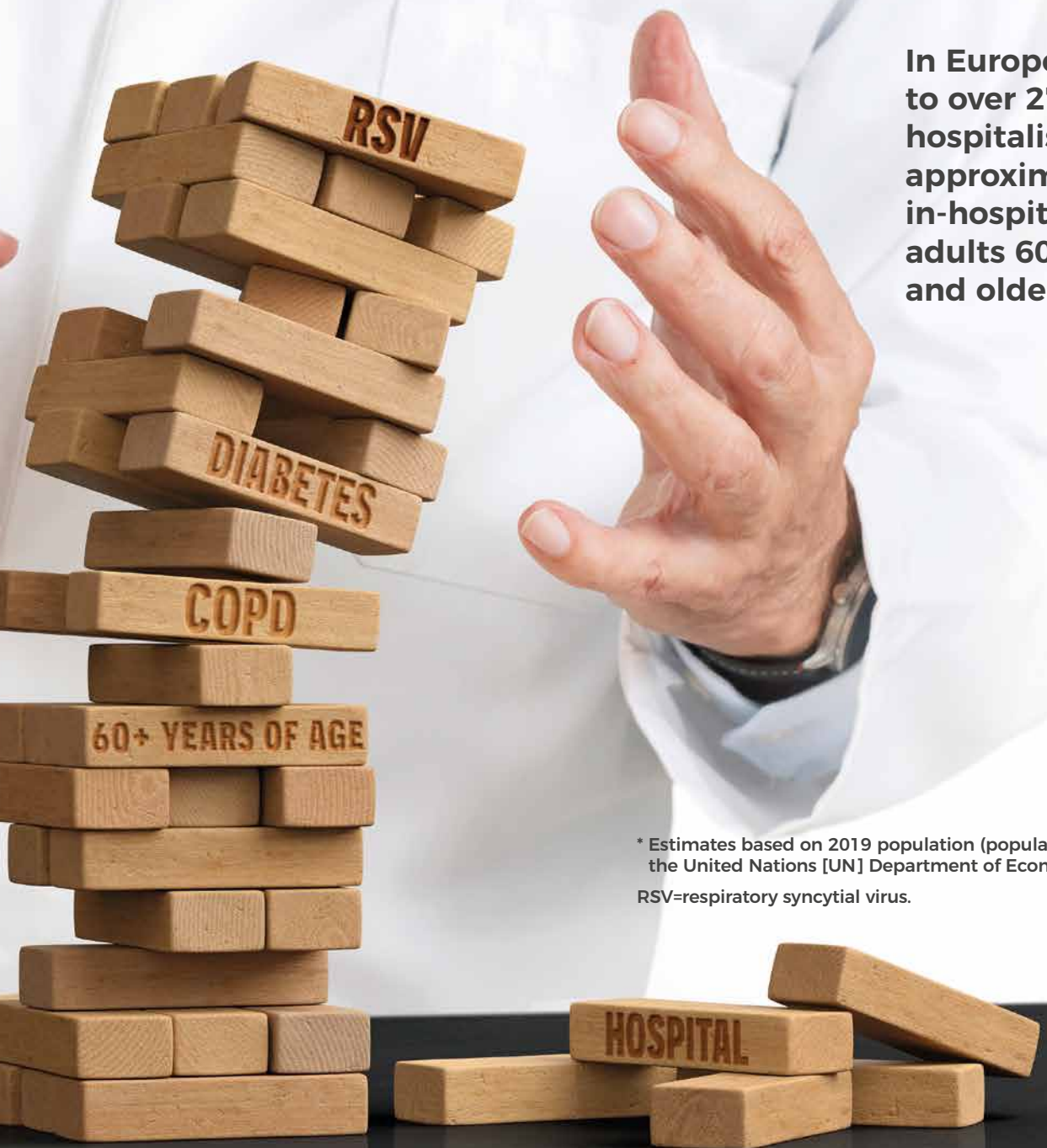
Baas is momenteel bezig met onderzoek naar het neoadjuvant geven van immunotherapie, dus al voor de lokale behandeling zoals een operatie. "Dat is een internationaal onderzoek dat wij hebben geïnitieerd", zegt Baas. "Die resultaten zijn veelbelovend. Het is spectaculair dat we in vier tot zes weken twee keer een behandeling van immuuntherapie geven, en dan bij de operatie ontdekken dat de tumor soms volledig is verdwenen." Dit is echter niet bij alle patiënten het geval, dus is het volgens Baas belangrijk om in dit soort studies de operatie niet te lang uit te stellen. "Ik durf wel te beweren dat dit over vijf jaar de standaardbehandeling is geworden voor patiënten met longkanker stadium 2-3A, waarbij we steeds minder chemotherapie hoeven in te zetten." Op dit moment zijn er gelukkig al veel grote centra en ziekenhuizen die dit toepassen. "Maar sommige zijn nog niet op de hoogte van deze ontwikkeling, of krijgen er nog geen vergoeding voor."

Bijkomende aspecten

Om dit soort nieuwe behandelmethoden goed te kunnen toepassen bij patiënten met vroeg NSCLC (stadium IB-IIIA), is het voor longartsen belangrijk om niet alleen kennis te hebben van de behandelmethoden op zich, maar ook van tal van bijkomende aspecten. Zo kan vooraf een goede inschatting worden gemaakt van de conditie van de patiënt, zeker als het gaat om oudere of kwetsbare patiënten. Bovendien is het zinvol te screenen op hersenmetastasen, omdat de vaststelling

YOU DO NOT PLAY GAMES WITH YOUR OLDER PATIENTS' HEALTH. UNFORTUNATELY, RSV DOES.[1,2]

RSV is a common and contagious virus that typically produces mild, cold-like symptoms but can put older adults at risk for severe outcomes.[3,4]



In Europe, RSV leads to over 270,000 hospitalisations and approximately 20,000 in-hospital deaths in adults 60 years of age and older each year.[5*]

* Estimates based on 2019 population (population data obtained from the United Nations [UN] Department of Economic and Social Affairs)[6]

RSV=respiratory syncytial virus.

References: 1. Nam HH;British Medical Journal;2019;366;1-17 (v1.0) **2.** Falsey AR; The new England journal of medicine; 2005;352(17);1749-1759 **3.** Mesa-Frias M, Rossi C, Emond B, et al. Incidence and economic burden of respiratory syncytial virus among adults in the United States: a retrospective analysis using 2 insurance claims databases. *J Manag Care Spec Pharm.* 2022;28(7):1-13. doi:10.18553/jmcp.2022.21459 **4.** Respiratory syncytial virus infection (RSV). For healthcare providers. Centers for Disease Control and Prevention. Updated October 2022. Accessed October 2022. https://www.cdc.gov/rsv/clinical/index.html#clinical **5.** Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon J-Y. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: a systematic literature review and meta-analysis. Influenza Other Respir Viruses 2022 November 11. Available at: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/irv.13031 **6.** United Nations, Department of Economic and Social Affairs, 2019. World population prospects 2019, custom data acquired via website. https://population.un.org/wpp/DataQuery (accessed April 2021).

NP-NL-RSA-ADVT-230002 June 2023

GlaxoSmithKline BV,
Van Asch van Wijckstraat 55H,
3811 LP Amersfoort.

GSK

daarvan impact heeft op het uiteindelijke behandelplan, en tijdens de behandeling de dosering van de geneesmiddelen, met name TKI's, goed te monitoren. Bij het bepalen van de kwaliteit van leven van de patiënt kunnen PROMs een goed hulpmiddel zijn. Baas wil daar in dit nascholingsmagazine specifiek aandacht voor vragen.

Vragenlijst voor oudere patiënten

In het eerste artikel staan oudere en kwetsbare patiënten centraal. Deze zijn meestal niet meegenomen in studies vanwege comorbiditeit. Dat maakt het voor artsen lastiger om een goede behandelafweging te maken. Hierbij speelt naast comorbiditeit ook de algehele conditie mee. Baas heeft hiervoor de medewerking gevraagd van Johanneke Portielje, die als hoogleraar interne geneeskunde aan het LUMC gespecialiseerd is op het gebied van geriatrische oncologie. "Ik denk dat we hier in de praktijk nog veel te weinig rekening mee houden", zegt Baas. "Een uitgebreide geriatrische assessment kost snel meer dan een halve dag. In de praktijk is dat vaak te lang, waardoor het niet gebeurt. Een korte vragenlijst, zoals de Geriatric 8-screeningstool, lijkt me een waardevolle aanvulling, omdat die veel beter uitvoerbaar is."

Hersenmetastasen

In het tweede nascholingsartikel wordt de impact van hersenmetastasen voor het voetlicht gebracht. "Longtumoren kunnen vaak al in een vroeg stadium metastaseren", zegt Baas. "Soms zijn het nog maar een paar losse cellen." Tegelijkertijd kan een hersenmetastase zoveel impact hebben dat hij een behandelplan op losse schroeven zet. Dat is voor artsen soms heel ingewikkeld, legt Baas uit. "Ik zeg altijd tegen mijn patiënten: het hoofd is de hoofdzaak. Vandaar dat het belangrijk is om hier zo vroeg mogelijk op te screenen. Longarts Lizza Hendriks heeft zich gespecialiseerd op dit gebied en ik denk dat zij hiervoor goede concrete handvatten kan geven."

Dosering monitoren

Het derde nascholingsartikel draait om therapeutic drug monitoring, wat vooral relevant is voor behandeling van longkanker met behulp van TKI's. Baas heeft hiervoor medewerking gevraagd aan de Groningse longarts Anthonie van der Wekken. "Deze monitoring kan helpen om de dosering goed te kiezen", zegt Baas. "Aan de ene kant wil je patiënten niet onderbehandelen, maar aan de andere kant wil je ze ook geen te hoge dosering geven, omdat die bijwerkingen kan geven en hoge kosten met zich meebrengt." De vraag is altijd, zegt Baas, hoe je een optimale behandeling kan geven met een minimale dosering om een maximaal effect te bereiken. Dat is ingewikkeld en verschilt per middel. "Vandaar dat het steeds gebruikelijker wordt om dit te monitoren door middel van bloedbepalingen. Zo kun je bijvoorbeeld vaststellen of iemand in staat is om de medicijnen goed op te nemen, maar ook wat het effect is als iemand diarree heeft."

Symptoommonitoring

In het laatste nascholingsartikel staan Patient Reported Outcome Measures (PROMs) centraal. José Belderbos, radiotherapeut in het NKI-AVL, doet onderzoek naar het gebruik van PROMs bij longkankerpatiënten. "Ik denk dat het als arts belangrijk is om te weten wat een behandeling met iemand doet", zegt Baas. "Je kunt dat wel bevragen tijdens het spreekuur, maar dan moet je telkens een hele vragenlijst doornemen. Bovendien willen mensen het helemaal niet over zulke dingen hebben. Dan is het fijner als ze thuis al een vragenlijst hebben ingevuld, zodat je toch kunt nagaan of er nog andere dingen spelen." Baas hoopt dat het invullen van zo'n vragenlijst met een app kan worden gekoppeld aan het EPD, waarbij de arts automatisch een melding krijgt als de patiënt in de vragenlijst afwijkende antwoorden heeft ingevuld. Het is de verwachting dat zowel patiënt als arts voordeel hebben van deze benadering en tijdens het consult belangrijke symptomen aan bod komen.

Handvatten

Baas hoopt dat longartsen met deze nascholing praktische handvatten krijgen die veel opleveren in hun dagelijkse praktijk en uiteindelijk de behandeling van longkanker nog verder zullen verbeteren. "Uiteindelijk is het ons doel om patiënten op zo'n manier te behandelen, dat we een zo groot mogelijk effect bereiken, met zo min mogelijk schade voor de patiënt."

NASCHOLING

De uitdagingen bij het behandelen van ouderen en kwetsbaren met immunotherapie

Asli Özkan
Bianca Hagenaars

Met medewerking van:

Prof. dr. Johanneke Portielje,
oncoloog, LUMC

Drs. Asli Özkan,
arts-onderzoeker medische oncologie, LUMC

Samenvatting

Vanwege een vergrijzende bevolking neemt het aantal oudere patiënten met kanker toe. Oudere patiënten zijn vaker kwetsbaar door comorbiditeiten of verouderingskenmerken. De overweging is of een behandeling met immunotherapie – met verbetering van kwaliteit van leven en levensverlenging als belangrijke doelen – toegevoegde waarde heeft ten opzichte van de mogelijk langdurige, ernstige en soms irreversibele bijwerkingen, en het risico hiervan op de achteruitgang in functionele status. Bij adjuvante behandelingen hebben ouderen bovendien een hoog risico op andere doodsoorzaken die de winst van behandeling sterk beperken. Een geriatrische screening, indien nodig gevolgd door een geriatrisch assessment, kan veel inzicht geven in de kwetsbaarheid van oudere patiënten.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Welke overwegingen spelen bij het geven van immunotherapie aan oudere en kwetsbare patiënten met kanker;
- Wat de inzichten zijn rond de werkzaamheid en veiligheid van immunotherapie bij oudere patiënten;
- Wat het belang is van het onderkennen van kwetsbaarheid bij de oudere patiënt met kanker;
- Welke rol de Geriatric 8-screeningstool hierbij kan spelen.

Het aantal mensen met kanker zal het komende decennium flink toenemen, onder andere door de vergrijzing.[1] Ouderen, maar ook kwetsbare patiënten, worden vaak uitgesloten van deelname aan klinische studies. Zij die wel worden geïncludeerd zijn veelal fitte patiënten met weinig comorbiditeit; zij vertegenwoordigen niet de oudere populatie in de spreekkamers. Geriatrische beperkingen zijn echter sterk voorspellend voor nadelige uitkomsten en toxiciteit bij chirurgische interventies, radiotherapie en chemotherapie.[2-4] Deze bevindingen roepen veel vragen op rond de behandeling van oudere en kwetsbare patiënten met immunotherapie, en de effectiviteit en toxiciteit bij deze groep.

De afgelopen jaren heeft het gebruik van immuuncheckpointremmers de behandeling van kanker revolutionair veranderd en de behandeling van een breed spectrum aan kankersoorten verbeterd.[5] Een behandeling met immunotherapie bij solide tumoren bestaat over het algemeen uit monotherapie met een immuuncheckpointremmer, een combinatie van twee immuuncheckpointremmers of immuuncheckpointremmer(s) in combinatie met andere therapieën, zoals chemotherapie. Patiënten met een resectabel stadium III-IV melanoom worden (in adjuvante setting) vaak behandeld met monotherapie met een immuuncheckpointremmer, evenals patiënten met gemetastaseerd melanoom. Hierdoor is deze patiëntenpopulatie bij uitstek geschikt voor onderzoek naar de toxiciteit van immuuncheckpointremmers. De informatie in dit artikel is dan ook deels gebaseerd op onderzoek naar immunotherapie bij melanoom.

Veelvoorkomende immuungerelateerde bijwerkingen (*immune-related adverse events*, irAE's) van immuuncheckpointremmers zijn dermatologische verschijnselen (zoals jeuk en maculopapulaire huiduitslag), colitis, thyreoïditis en hepatitis. Pneumonitis, bijnierinsufficiëntie, nefritis en hypofysitis komen minder frequent voor (bij minder dan 5% van de patiënten), maar zijn wel ernstige bijwerkingen. De endocriene bijwerkingen zijn bovendien meestal irreversibel.[6] Oudere en kwetsbare patiënten hebben vaak meer comorbiditeiten en er is vaker sprake van polyfarmacie, kwetsbaarheid en geriatrische problemen. Dit kan van invloed zijn op hun vermogen om toxische bijwerkingen van immunotherapie te verdragen. Bij kwetsbare (oudere) patiënten kunnen zelfs laaggradige bijwerkingen een grote impact hebben en de zelfstandigheid ondermijnen.

Immunosenescentie

Het is bekend dat de werkzaamheid van het immuunsysteem afneemt met stijgen van de leeftijd (immunosenescentie).[7] Hoewel veroudering álle belangrijke componenten van het immuunsysteem kan beïnvloeden, wordt de afname van T-cel-gemedieerde immuniteit beschouwd als de belangrijkste bijdrager aan dit fenomeen. Het aantal naïeve T-cellen neemt af en het aantal geheugen-T-cellen neemt relatief gezien toe. Omdat de werkzaamheid van immuuncheckpointremmers afhankelijk is van T-cel-immuniteit, is immunotherapie mogelijk minder effectief bij kwetsbare (oudere) patiënten.[7] Dit is tot dusver echter niet aangetoond.[8] Ook zouden er door immunosenescentie verschillen in het bijwerkingenprofiel van immuuncheckpointremmers kunnen zijn tussen kwetsbare en fitte ouderen. In het LUMC wordt daarom onderzoek gedaan naar de relatie tussen immunologische veroudering en de werkzaamheid van immuuncheckpointremmers bij melanoom.

Werkzaamheid immunotherapie bij ouderen met longkanker

Real-worlddata van oudere patiënten met stadium III- en IV-niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) behandeld met PD-(L)1-remmers, lieten zien dat er geen significante correlatie bestaat tussen de leeftijd en werkzaamheid van immunotherapie.[9] De mediane progressievrije overleving (PFS) en algehele overleving (OS) voor patiënten in de leeftijdsgroep van

65-74 jaar waren vergelijkbaar met de PFS en OS van de jongere groep patiënten. De CheckMate 816-studie liet echter zien dat de werkzaamheid van neoadjuvante behandeling met een immuuncheckpointremmer wellicht lager is bij de subgroepen van 65-plus en patiënten met een *performance status* van 1 dan bij jongere en fittere patiënten.[10] Een post-hoc-analyse van de CheckMate 9LA-studie liet verder zien dat patiënten ouder dan 75 met gevorderde NSCLC waarschijnlijk geen baat hadden van een behandeling met duale immunotherapie.[11] In deze studies vond geen beoordeling plaats van de kwetsbaarheid van patiënten.

Veiligheidsprofiel immunotherapie bij ouderen met longkanker

NSCLC-patiënten ontvangen vaak een combinatieregime van chemotherapie met immunotherapie, waardoor men rekening moet houden met de potentiële bijwerkingen van beide soorten middelen. Het is te verwachten dat bij oudere kwetsbare patiënten eenzelfde niveau van biologische toxiciteit zal resulteren in meer schadelijke bijwerkingen, waaronder functionele achteruitgang.[12] De resultaten van gerandomiseerde, gecontroleerde studies geven echter geen eenduidig beeld. Hierin wordt meestal alleen gekeken naar de associatie tussen leeftijd of *performance status* volgens de World Health Organisation (WHO) en irAE's en werkzaamheid van immuuncheckpointremmers bij ouderen, zonder specifiek te kijken naar kwetsbaarheid. Onderzoek laat zien dat de WHO *performance status* de mate van kwetsbaarheid vaak niet goed weergeeft.[13]

Veiligheidsprofiel in klinische studies

Een studie waarbij statistische pooling van gerandomiseerde klinische studies (KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 en KEYNOTE-042) is verricht, toonde aan dat bij patiënten ouder dan 75 met PD-L1-positieve gevorderde NSCLC, pembrolizumab geassocieerd was met minder behandelingsgerelateerde bijwerkingen (AE's) vergeleken met chemotherapie, waaronder bijwerkingen van graad 3 of hoger. Daarnaast was de incidentie en het soort AE's bij oudere patiënten vergelijkbaar met die waargenomen in de algehele studiepopulaties.[14] Real-world-data bij NSCLC-patiënten toonde verder aan dat een hogere leeftijd geen negatieve invloed had op de veiligheid van PD-(L)1 remmers.[9] In een multicenter, internationale retrospectieve studie werden 928 geriatrische patiënten met verschillende tumoren behandeld met monotherapie immuuncheckpointremmers, waarbij NSCLC-patiënten de grootste populatie vormden (37,2%). De onderzoekers zagen geen significant verschil in het aantal irAE's bij patiënten jonger dan 85, patiënten tussen 85 en 89, en patiënten van 90 of ouder. Ondanks een vergelijkbaar aantal ernstige irAE's (graad ≥3) werd de behandeling met immuuncheckpointremmers meer dan twee keer zo vaak gestaakt vanwege irAE's bij patiënten van 90 of ouder in vergelijking met patiënten jonger dan 90 (30,9 versus 15,1%, p=0,008).[15]

> Een afwijkende G8-screening lijkt voorspellend voor irAE's.

Impact laaggradige irAE's

Bij ouderen kunnen irAE's van graad 1 of 2 al leiden tot vroegtijdig stopzetten van de behandeling.[17] Dit zou de werkzaamheid van een behandeling kunnen verminderen, al gold dit niet voor melanoom.[18] Laaggradige irAE's kunnen wel een grotere impact hebben op kwetsbare oudere patiënten, zoals uitdroging door immuungerelateerde colitis. Thyreoïditis kan als bijwerking de tekenen van neurocognitieve aandoeningen bij kwetsbare ouderen verergeren.[19] De meeste irAE's zijn reversibel mits behandeld met corticosteroïden of andere immunosuppressiva. Toch brengt het behandelen van ouderen met kanker met hoge doses immunosuppressiva ook risico's met zich mee. Als langdurige glucocorticoïdtherapie nodig is om de irAE's te behandelen, kan dit medische aandoeningen verergeren, zoals osteoporose, glaucoom, opportunistische infecties, verzwakking van de proximale spieren en huidatrofie.[20] Deze risico's benadrukken het belang van een grondige geriatrische screening en assessment.

Geriatrische screening

De doelen voor de behandeling van gevorderde kanker zijn voor ouderen vaak het minimaliseren van het risico op toxiciteit, maximaliseren van de kwaliteit van leven en behoud van functionaliteit. Deze doelen kunnen beter worden behaald met de identificatie van geriatrische beperkingen om een geïntegreerd behandelplan op te stellen ter preventie van bijwerkingen, en het optimaliseren van de begeleiding, waarbij ook eventuele graad 1-2 irAE's beter kunnen worden getolereerd. De meeste klinische studies gebruiken hiervoor de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) of Karnofsky *performance status* als maatstaf, al is aangetoond dat deze de gezondheidstoestand van oudere patiënten over het algemeen overschatten.[13] Eerdere studies lieten zien dat een geriatrisch assessment een betrouwbaarder beeld geeft van de gezondheidstoestand van een patiënt.[21] Maar omdat niet alle oudere patiënten kwetsbaar zijn, zijn screeningsmethoden ontwikkeld om diegenen te identificeren die in aanmerking komen voor een volledig geriatrisch assessment vanwege het risico op negatieve gezondheidsuitkomsten. De richtlijn van de International Society of Geriatric Oncology beveelt hiervoor momenteel verschillende screeningsmethoden aan, waaronder de Geriatric 8 (G8), zie figuur 1. Deze screeningstool heeft een goede gevoeligheid voor geriatrische beperkingen.[22]

Items	Scores
Is de intake de afgelopen 3 maanden verminderd? Bijvoorbeeld door een vermindering in eetlust, maag/darm-bezwaren of problemen met slikken?	0 = ernstig verminderde intake
	1 = matig verminderde intake
	2 = geen verandering in intake
Gewichtsafname gedurende de 3 afgelopen maanden	0 = gewichtsverlies > 3 kg
	1 = ik weet het niet
	2 = gewichtsverlies tussen 1-3 kg
	3 = geen gewichtsverlies
Mobiliteit	0 = gebonden aan bed of stoel
	1 = zelfstandig uit bed/stoel, maar niet naar buiten
	2 = komt buiten
Bestaan er neuropsychologische problemen?	0 = ernstige dementie of depressie
	1 = milde dementie
	2 = geen neuropsychologische problemen
BMI (gewicht in kg) / (lengte in m^2)	0 = BMI < 19
	1 = BMI tussen 19 en 21
	2 = BMI tussen 21 en 23
	3 = BMI ≥ 23
Neemt de patiënt meer dan drie voorgeschreven medicijnen?	0 = ja
	1 = nee
Vindt de patient dat hij gezonder is, of minder gezond, dan de meeste mensen van zijn leeftijd	0 = minder
	0,5 = geen idee
	1 = even goed
	2 = beter
Leeftijd	0 = > 85
	1 = 80-85
	2 = < 80

Figuur 1. De Geriatric 8-vragenlijst.
Totaalscore 0-17. Een score van ≤ 14 wordt als afwijkend beschoud

> Bij kwetsbare (oudere) patiënten kunnen irAE's, ook als deze laaggradig zijn, een grote impact hebben en de zelfstandigheid ondermijnen.

Studies naar geriatrische beperkingen

Er is slechts een handvol studies gedaan naar geriatrische beperkingen en de invloed op de effectiviteit en toxiciteit van immuuncheckpointremmers. Een prospectieve cohortstudie, de ELDERS-studie (met 52,9% NSCLC-patiënten) toonde aan dat patiënten met een afwijkende G8-screening vaker irAE's hadden van zowel graad 1-5 als graad ≥3, maar dit verschil was niet statistisch significant (18,6 versus 12,9%; OR 1,55, 95% BI 0,61-3,89, p=0,353).[16] Een positieve G8-screening was wel geassocieerd met een significant hogere frequentie van ziekenhuisopnames om welke reden dan ook (p=0,031). Het percentage ziekenhuisopnames gerelateerd aan irAE's bedroeg 20% in het kwetsbare cohort versus 14,3% in het fitte cohort (p=0,369). Stopzetting van immuuncheckpointremmers wegens toxiciteit gebeurde bij 18,6% van de patiënten in het kwetsbare cohort en bij 14,3% van de patiënten in het fitte cohort (p=0,494). Volgens de auteurs was een positieve G8-screening ook geassocieerd met een hoger risico op overlijden (p=0,01). Hierbij kan een lage statistische power een probleem zijn.

Geriatrisch assessment

Bij een afwijkende G8-screening kan een patiënt worden doorverwezen naar een geriater of internist-ouderengeneeskunde voor een uitgebreid geriatrisch assessment. Dit omvat de evaluatie van de volgende domeinen: fysieke functie, cognitie, psychologische status, voeding, comorbiditeit, polyfarmacie, sociale steun en geriatrische syndromen. Het omvat ook de ontwikkeling van een geïntegreerd behandelplan zoals het aanpassen van behandelschema of dosering, controleren van medicatie op indicatiestelling of interacties, verstrekken van educatiemateriaal over ouderdomsgerelateerde aandoeningen, doorverwijzingen en follow-up. Informatie afkomstig uit het geriatrisch assessment kan helpen de overleving te schatten, overbehandeling te voorkomen, besluitvorming te ondersteunen, op behandeling gerelateerde bijwerkingen te anticiperen, de kwaliteit van leven te behouden, communicatie te verbeteren, en de fysieke en mentale gezondheid van oudere patiënten met kanker te verbeteren. Een belangrijke recente studie, de GAP70+-studie, toonde aan dat een geriatrisch assessment en de hierop gebaseerde interventies voor oudere patiënten met gevorderde kanker de ernstige toxische effecten van chemotherapie verminderde.[23]

Conclusie

Een groot deel van de patiënten met kanker is 65 jaar of ouder, met een aanzienlijk deel dat als kwetsbaar kan worden beschouwd. Als dit deel in aanmerking komt voor een behandeling met immunotherapie is het essentieel na te gaan of de voordelen van deze behandeling opwegen tegen de – soms ernstige – bijwerkingen, en het risico op achteruitgang in de functionele status. Zelfs laaggradige toxiciteit kan er bij oudere patiënten voor zorgen dat een behandeling eerder wordt afgebroken. Oudere kwetsbare patiënten zijn daarom gebaat bij extra ondersteuning. Een geriatrische screening kost weinig tijd, maar geeft de behandelaar wel veel inzicht in de kwetsbaarheid. Indien nodig kan laagdrempelig worden doorverwezen voor een geriatrisch assessment.

Meer lezen?

- Gomes F, Lorigan P, Woolley S, et al. A prospective cohort study on the safety of checkpoint inhibitors in older cancer patients - the ELDERS study. ESMO Open 2021;6:100042.
- Bruijnen CP, Koldenhof JJ, Verheijden RJ, et al. Frailty and checkpoint inhibitor toxicity in older patients with melanoma. Cancer 2022;128:2746-2752.
- Gao J, Zhang P, Tang M, et al. Predictors of immune checkpoint inhibitor-related adverse events in older patients with lung cancer: a prospective real-world analysis. J Cancer Res Clin Oncol May 2023.

Referenties

1. Praagman J, Slotman E, Van Disseldorp L, et al. Kanker in Nederland Trends & Prognoses Tot En Met 2032., 2022.
2. Bruijnen CP, van Harten-Krouwel DG, Koldenhof JJ, et al. Predictive value of each geriatric assessment domain for older patients with cancer: a systematic review. J Geriatr Oncol 2019;10:859-873.
3. Freyer G, Geay J-F, Touzet S, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. Ann Oncol 2005;16:1795-1800.
4. Hamaker M, Lund C, Te Molder M, et al. Geriatric assessment in the management of older patients with cancer - a systematic review (update). J Geriatr Oncol 2022;13:761-777.
5. Franzin R, Netti GS, Spadaccino F, et al. The use of immune checkpoint inhibitors in oncology and the occurrence of AKI: where do we stand? Front Immunol 2020;11:574271.
6. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. CA Cancer J Clin 2020;70:86-104.
7. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, et al. Immunosenescence and its hallmarks: how to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. Front Immunol 2019;10:2247.
8. Maggiorani D, Beauséjour C. Senescence and aging: does it impact cancer immunotherapies? Cells 2021;10:1568.
9. Abedian Kalkhoran H, Zwaveling J, Storm BN, et al. A text-mining approach to study the real-world effectiveness and potentially fatal immune-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitors in older patients with stage III/IV non-small cell lung cancer. BMC Cancer 2023;23:247.
10. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. N Engl J Med 2022;386:1973-1985.
11. Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. ESMO Open 2021;6:100273.
12. Blomaard LC, Speksnijder C, Lucke JA, et al. Geriatric screening, triage urgency, and 30-day mortality in older emergency department patients. J Am Geriatr Soc 2020;68:1755-1762.
13. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. J Clin Oncol 2011;29:3457-3465.
14. Mansfield AS, Herbst RS, de Castro G, et al. Outcomes With Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Programmed Death-Ligand 1-Positive NSCLC With Brain Metastases: Pooled Analysis of KEYNOTE-001, 010, 024, and 042. JTO Clin Res Rep 2021;2:100205.
15. Nebhan CA, Cortellini A, Ma W, et al. Clinical Outcomes and Toxic Effects of Single-Agent Immune Checkpoint Inhibitors Among Patients Aged 80 Years or Older With Cancer: A Multicenter International Cohort Study. JAMA Oncol 2021;7:1856-1861.
16. Gomes F, Lorigan P, Woolley S, et al. A prospective cohort study on the safety of checkpoint inhibitors in older cancer patients - the ELDERS study. ESMO Open 2021;6:100042.
17. de Glas NA, Bastiaannet E, van den Bos F, et al. Toxicity, response and survival in older patients with metastatic melanoma treated with checkpoint inhibitors. Cancers (Basel) 2021;13:2826.
18. Mulder EE a. P, de Joode K, Litière S, et al. Early discontinuation of PD-1 blockade upon achieving a complete or partial response in patients with advanced melanoma: the multicentre prospective Safe Stop trial. BMC Cancer 2021;21:323.
19. Alkharabsheh O, Kannarkatt P, Kannarkatt J, et al. An overview of the toxicities of checkpoint inhibitors in older patients with cancer. J Geriatr Oncol 2018;9:451-458.
20. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. Ann Rheum Dis 2009;68:1119-1124.
21. Hamaker ME, Te Molder M, Thielen N, et al. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions and outcome for older cancer patients - a systematic review. J Geriatr Oncol 2018;9:430-440.
22. Stokoe JM, Pearce J, Sinha R, et al. G8 and VES-13 scores predict chemotherapy toxicity in older patients with cancer. Journal of Geriatric Oncology 2012;3:S81.
23. Mohile SG, Mohamed MR, Xu H, et al. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. Lancet 2021;398:1894-1904.

NASCHOLING

Hersenmetastasen bij NSCLC - de noodzaak van een gespecialiseerd MDO

Marijke van Oosten

Met medewerking van:

Dr. Lizza Hendriks,
longarts, Maastricht UMC+

Samenvatting

Behandeling van hersenmetastasen bij niet-kleincellig longcarcinoom bestond tot voor kort vooral uit lokale therapie: stereotactische bestraling, 'whole brain'-bestraling of chirurgie. De overlevingswinst daarbij was echter beperkt of zelfs niet aangetoond. De laatste jaren komen steeds meer systemische therapieën beschikbaar voor behandeling van hersenmetastasen. Doelgerichte therapie, maar ook immunotherapie, verbeteren de prognose van patiënten met hersenmetastasen.
Door de nieuwe behandelopties wordt behandeling van NSCLC in aanwezigheid van hersenmetastasen steeds meer maatwerk. Dat vraagt om een MDO met specialisten die niet alleen bekend zijn met de lokale behandelopties voor hersenmetastasen, maar ook met de mogelijkheden die systemische therapie biedt, potentiële interacties tussen systemische therapie en lokale behandeling en de radiologische beelden die bij progressie of juist bijwerkingen horen.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Dat hersenmetastasen bij niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) steeds vaker voorkomen;
- Wanneer screening voor hersenmetastasen bij NSCLC geïndiceerd is in Nederland;
- Welke systemische therapieën beschikbaar zijn voor behandeling van NSCLC met hersenmetastasen;
- Welke aspecten van belang zijn voor het bepalen van het behandelbeleid.

Hersenmetastasen komen steeds vaker voor bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Verschillende factoren dragen hieraan bij, waaronder verbeterde beeldvorming en toegenomen screening op hersenmetastasen. Dat maakt vroegere detectie mogelijk. Effectievere systemische therapieën dragen ook bij aan een toename, omdat mensen daarmee langer leven en meer kans hebben op het ontwikkelen van hersenmetastasen. Van patiënten met uitgezaaid NSCLC heeft 10 tot 20% hersenmetastasen ten tijde van de diagnose en ontwikkelt 40% hersenmetastasen in de loop van de ziekte.[1]

Tot voor kort bestond behandeling van hersenmetastasen voornamelijk uit lokale behandeling: stereotactische radiochirurgie, *whole brain radiotherapy* (WBRT) of chirurgie. Met de langere overleving van patiënten met NSCLC en hersenmetastasen is er nu meer zorg voor bijwerkingen die optreden op de lange termijn.

Systemische therapie, in de zin van chemotherapie, leverde weinig overlevingswinst op voor patiënten met hersenmetastasen. Voor veel conventionele systeemtherapieën vormt de bloed-hersenbarrière een obstakel. Middelen die deze barrière wel passeren, lopen kans om via een van de drug-effluxpompen weer uit de hersenen te worden verwijderd, waardoor eventuele effectiviteit vaak van korte duur is.[2,3]

Een ander euvel is dat de effectiviteit van (nieuwe) middelen op hersenmetastasen matig wordt onderzocht, zowel bij NSCLC als bij andere vormen van kanker. De inclusie van patiënten met hersenmetastasen is niet aantrekkelijk, omdat in grote gerandomiseerde studies naar de effectiviteit van nieuwe middelen 'actieve hersenmetastasen' vaak geldt als een exclusiecriterium, en patiënten met behandelde, stabiele hersenmetastasen mondjesmaat worden toegelaten.[4,5] Bovendien zijn actieve hersenmetastasen geassocieerd met een ongunstige prognose. Tot slot zijn chemotherapie, maar ook de eerste doelgerichte therapieën, matig effectief in de hersenen.[2]

De laatste jaren zijn middelen op de markt gekomen die makkelijker de bloed-hersenbarrière passeren en ook langer in de hersenen blijven. Het gaat met name om doelgerichte therapieën. Steeds vaker worden deze middelen onderzocht bij patiënten met NSCLC en actieve hersenmetastasen.

Screening op hersenmetastasen

De screening op hersenmetastasen neemt toe. De Europese en Amerikaanse richtlijnen voor diagnose en behandeling van NSCLC adviseren patiënten vanaf stadium 2 NSCLC te screenen op hersenmetastasen (ESMO: stadium 2 optioneel), ook bij NSCLC stadium 4.[6-9] De gedachte hierachter is dat detectie en behandeling van hersenmetastasen die geen klachten geven, kan voorkomen dat klachten ontstaan. In de Nederlandse richtlijn *Niet-kleincellig longcarcinoom* is het advies om wel te screenen op hersenmetastasen bij stadium 3 NSCLC, maar niet bij stadium 4, tenzij een patiënt klachten ondervindt die wijzen op uitzaaiingen in de hersenen.[10] De Nederlandse richtlijn kiest voor dit onderscheid, omdat er geen bewijs is dat eerder behandelen van asymptomatische hersenmetastasen bij NSCLC stadium 4 zorgt voor overlevingswinst of een betere kwaliteit van leven. Screening voor hersenmetastasen lijkt dan niet zinvol. Bovendien is in Nederland een relatief beperkte capaciteit voor het maken van MRI's, waardoor het wenselijk is om 'onnodige' MRI's te vermijden.

Het advies om wel te screenen bij stadium 3 is logisch: op het moment dat er sprake is van stadium 4-ziekte verandert het behandelbeleid. In plaats van een in opzet curatieve behandeling (chemoradiatie met adjuvante immunotherapie), krijgt een patiënt dan vaak een palliatieve (systemische) behandeling of een oligometastasenbehandeling.

Dedicated MDO

Door de toegenomen screening op hersenmetastasen bij NSCLC worden asymptomatische hersenmetastasen vaker gevonden. De vraag is dan: lokaal behandelen of niet? En als lokale behandeling gerechtvaardigd lijkt: welke behandeling?

Deze vragen zijn ook bij symptomatische hersenmetastasen valide, maar gemakkelijker te beantwoorden omdat bij klachten meestal eerst lokale behandeling wordt gegeven.

Eigenlijk dienen alle patiënten met NSCLC en hersenmetastasen in een gespecialiseerd MDO te worden besproken, waar specialisten ook bovenstaande vragen kunnen adresseren. In zo'n MDO is de expertise onontbeerlijk van een neuroloog, neuroradioloog, neuroradiotherapeut, neurochirurg en een longarts met kennis van de werking van systeemtherapieën in de hersenen.

Verschillende aspecten zijn van belang bij het bepalen van het te volgen beleid:

- aanwezigheid van klachten
- ernst van klachten
- conditie van de patiënt
- de kans dat een systeemtherapie klachten zal verminderen
- de kans dat een metastase op korte termijn groeit en klachten geeft of verergert
- de mogelijkheid van gericht bestralen en de kans dat die mogelijkheid er na weken/maanden nog is
- de extracraniale ziektelast
- aanwezigheid van drivermutaties
- wensen van de patiënt

Behandelopties

In de Nederlandse richtlijn *Niet-kleincellig longcarcinoom* staat dat de standaardbehandeling van patiënten met stadium 4 PS 0-1 NSCLC zonder *targetable driver*, die niet in aanmerking komen voor een in opzet curatieve therapie, bestaat uit immunotherapie monotherapie of chemo-immunotherapie. De keuze tussen de twee opties is onder andere afhankelijk van de PD-L1-score.[10] Verder is het van belang om te weten of een patiënt in aanmerking komt voor doelgerichte therapie. Het is daarom belangrijk patiënten met niet-squameus NSCLC of met squameuze histologie die niet of weinig gerookt hebben en in aanmerking komen voor palliatieve systeemtherapie te testen op aanwezigheid van drivermutaties.

> Steeds vaker worden doelgerichte therapieën onderzocht bij patiënten met NSCLC en actieve hersenmetastasen.

De aanwezigheid van zo'n drivermutatie kan worden onderzocht in tumorweefsel, meestal in de primaire of een extracraniale metastase. Er kan verschil zijn in de genetische opmaak van hersenmetastasen en primaire tumoren, waardoor er geen garantie is dat een gevonden drivermutatie zich ook in de hersenmetastasen bevindt. In de praktijk blijkt die discrepantie bij NSCLC erg weinig op te treden.[3]

Bij de inzet van doelgerichte therapie is het raadzaam om latere-generatiemiddelen te gebruiken. Deze hebben over het algemeen een verhoogde bloed-hersenbarrièrepermeabiliteit en intracraniale effectiviteit. Zo is de effectiviteit van derde generatie EGFR-tyrosinekinase-inhibitors (TKI's) aanmerkelijk hoger dan middelen van de eerste generatie.[3]

Oligoprogressie

De nieuwe doelgerichte therapieën laten over het algemeen goede resultaten zien bij patiënten met NSCLC en hersenmetastasen. Desondanks komt bij ongeveer 20% van deze patiënten uiteindelijk progressie van hersenmetastasen voor.[11,12] Bij een deel is dit beperkte progressie (oligoprogressie). Daarom is het raadzaam om bij patiënten onder behandeling van doelgerichte therapie regelmatig een scan te maken. Als enkele uitzaaiingen alsnog blijken te groeien terwijl de ziekte verder onder controle is, kunnen deze gericht worden behandeld, bijvoorbeeld door bestraling. Dat lijkt gunstiger dan afwachten tot een patiënt zich presenteert met klachten. De vraag is dan wel of de doelgerichte therapie moet worden voortgezet. Enerzijds is dat wenselijk om de ziekte op de overige locaties onder controle te houden, anderzijds zou een combinatie van therapieën tot een interactie kunnen leiden die gepaard gaat met (extra) toxiciteit. Een pasklaar antwoord is er niet; in de praktijk komen beide aanpakken voor.

Momenteel loopt naar beleid rond dit dilemma een Nederlandse studie in zes centra. Deze studie onderzoekt of verhoogde neurotoxiciteit optreedt door gelijktijdige craniale radiotherapie en doelgerichte therapie (TKI). Twee weken, vier maanden en zes maanden na radiotherapie vindt uitgebreid neurocognitief onderzoek plaats, naast gradering volgens de CTCAE.[13]

Studies

De beschikbaarheid van effectievere systeemtherapieën voor behandeling van hersenmetastasen bij NSCLC levert verschillende vragen op. Naast de vraag over continuering van doelgerichte therapie tijdens bestraling rijst ook de vraag over de volgorde van behandelen en combinatie van behandelingen. De beste behandelstrategie, met name bij asymptomatische hersenmetastasen, is onduidelijk. Verder onderzoek is daarom essentieel.

Een interessante studie in dat kader is de ATEZO-brain-studie, waarin de veiligheid en effectiviteit van chemotherapie plus atezolizumab in patiënten met NSCLC en asymptomatische, onbehandelde hersenmetastasen werd onderzocht.[14,15] Na twaalf weken liet 43% van de patiënten een intracraniale respons

> Alle patiënten met NSCLC en hersenmetastasen dienen in een gespecialiseerd MDO te worden besproken, waar specialisten dit kunnen adresseren.

zien en was bij 43% de ziekte in de hersenen stabiel. 45% liet een systemische respons zien. De totale progressievrije overleving (PFS) na twaalf weken was 62,2% (95% CI 47,1 - 76,2). Intracraniale en systemische PFS waren respectievelijk 6,9 maanden (95% CI 4,7 - 11,9) en 8,9 maanden (95% CI 6,7 - 13,8). De behandeling werd goed verdragen, zonder veel ernstige toxiciteit.

De recent gepubliceerde CAP-BRAIN-studie laat vergelijkbare data zien.[16] In deze studie ontvingen patiënten met NSCLC en asymptomatische of symptomatische onbehandelde hersenmetastasen chemotherapie plus camrelizumab. Na ongeveer twaalf maanden was de intracraniale respons 46,7% (95% CI: 31,7 - 62,1) in de analyse van de volledige dataset. De extracraniale respons was 42,2% (95% CI: 27,7 - 57,8).
De mediane intracraniale PFS was 7,6 maanden (95% CI: 4,6 - niet behaald [NR]), mediane totale PFS was 7,4 maanden (95% CI: 4,4 - NR) en mediane totale overleving 21 maanden (95% CI: 15,9 - NR). Deze studies beantwoorden echter niet de vraag of men moet beginnen met systeemtherapie of lokale behandeling.

De USZ-STRIKE-studie van de European Thoracic Oncology Platform (ETOP) includeert ook patiënten met NSCLC en onbehandelde hersenmetastasen, en vergelijkt de effectiviteit van standaard systemische therapie plus stereotactische radiochirurgie met die van alleen standaard systemische therapie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde hersenmetastasen van NSCLC.[17] Ook Nederlandse centra participeren in deze nog lopende studie.

Verder lopen er nog verschillende andere studies die systeemtherapie bij hersenmetastasen van NSCLC evalueren, zowel chemo- als immunotherapie.

Conclusie

Systemische therapie, met name doelgerichte therapie maar ook immunotherapie, kan de prognose van patiënten met NSCLC en (actieve) hersenmetastasen verbeteren. Alle patiënten met hersenmetastasen dienen altijd te worden besproken in een gespecialiseerd MDO. De beste behandelstrategie bij asymptomatische hersenmetastasen is echter nog onduidelijk. Meer onderzoek bij patiënten met onbehandelde hersenmetastasen is dan ook hard nodig. Er lopen studies naar doelgerichte therapie bij NSCLC-hersenmetastasen.[3] Daarnaast zijn er studies naar systemische therapie bij patiënten met NSCLC en hersenmetastasen, bij wie geen drivermutatie is gevonden.

Referenties

1. Moro-Sibilot D, Smit E, de Castro Carpeño J, et al. Non-small cell lung cancer patients with brain metastases treated with first-line platinum-doublet chemotherapy: Analysis from the European FRAME study. Lung Cancer. 2015;90:427-32. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.11.011.
2. Zimmermann S, Dziadziuszko R, Peters S. Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. Cancer Treat Rev. 2014;40:716-22. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.03.005.
3. Alvarez-Breckenridge C, Remon J, Piña Y, et al. Emerging Systemic Treatment Perspectives on Brain Metastases: Moving Toward a Better Outlook for Patients. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022;42:1-19. doi: 10.1200/EDBK_352320.
4. Schoenmaekers JJAO, Dursun S, Biesmans C, et al. Dynamics of eligibility criteria for central nervous system metastases in non-small cell lung cancer randomized clinical trials over time: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2021;166:103460. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103460.
5. Corbett K, Sharma A, Pond GR, et al. Central Nervous System-Specific Outcomes of Phase 3 Randomized Clinical Trials in Patients With Advanced Breast Cancer, Lung Cancer, and Melanoma. JAMA Oncol. 2021;7:1062-4. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.1359.
6. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. Ann Oncol. 2021;32:1332-47. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.016.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-small Cell Lung Cancer, Version 3.2022. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Geraadpleegd op 8 juni 2023.
8. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34:339-57. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.009.
9. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34:358-76. doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.013.

10. www.richtlijnendatabase.nl/richtlijn/niet_kleincellig_longcarcinoom/startpagina_-_niet-kleincellig_longcarcinoom.html. Geraadpleegd 6 juni 2023.
11. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018;36:3290-7. doi: 10.1200/JCO.2018.78.3118.
12. Lorenzi M, Ferro A, Cecere F, et al. First-Line Osimertinib in Patients with EGFR-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Outcome and Safety in the Real World: FLOWER Study. Oncologist. 2022;27:87-e115. doi: 10.1002/onco.13951.
13. www.onderzoekmetmensen.nl/nl/trial/28884.
14. Nadal E, Massuti B, Huidobro G, et al. Atezo-Brain: Single Arm Phase II Study of Atezolizumab Plus Chemotherapy in Stage IV NSCLC With Untreated Brain Metastases. J Thorac Oncol. 2021;16:S863.
15. Nadal E, Rodriguez-Abreu D, Massuti B, et al. Updated analysis from the ATEZO-BRAIN trial: Atezolizumab plus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non–small cell lung cancer with untreated brain metastases. J Clinical Oncol 2022;40:9010. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9010
16. Hou X, Zhou C, Wu G, et al. Efficacy, Safety, and Health-Related Quality of Life With Camrelizumab Plus Pemetrexed and Carboplatin as First-Line Treatment for Advanced Nonsquamous NSCLC With Brain Metastases (CAP-BRAIN): A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study. J Thorac Oncol. 2023;18:769-79. doi: 10.1016/j.jtho.2023.01.083.
17. www.etop-eu.org.

Verkorte productinformatie: Tezspire® (Maart 2023)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **Farmaceutische vorm en samenstelling:** Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit (injectie) of oplossing voor injectie in voorgevulde pen (injectie). Elke voorgevulde spuit en elke voorgevulde pen bevat 210 mg tezepelumab in 1,91 ml oplossing (110 mg/ml). **Farmacotherapeutische categorie:** geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen, andere systemische geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen. **ATC-code:** R03DX11. **Indicatie:** Aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat onvoldoende onder controle is, ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden i.c.m. een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling. **Dosering en wijze van toediening:** De behandeling moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van ernstig astma. De aanbevolen dosering is 210 mg via subcutane injectie elke 4 weken. Bestemd voor langdurige behandeling. Er dient minstens jaarlijks beslist te worden of de therapie dient te worden voortgezet op basis van de mate waarin het astma onder controle is. Als een dosis werd gemist, moet deze zo snel mogelijk alsnog worden toegediend. Daarna kan de dosering hervat worden op de geplande dag van toediening. Er mag geen dubbele dosis worden toegediend. Een patiënt of verzorger van de patiënt mag dit geneesmiddel zelf toedienen na een goede training over de bereiding en toediening (subcutane injectietechniek), volgens de gebruiksaanwijzing. Dit middel moet worden geïnjecteerd in de dij of buik, behalve in de 5 cm rond de navel. Alleen als een beroepsbeoefenaar 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, of erythemateus of verhard is. Het wordt aanbevolen om bij elke injectie de injectieplaats af te wisselen. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Tezspire 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 start van de behandeling wordt niet aanbevolen. Indien nodig dient een verlaging van de corticosteroïddosering geleidelijk en onder toezicht van een arts uitgevoerd te worden. Overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylaxie, huiduitslag) kunnen optreden na toediening van tezepelumab. 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 die geen verband houdt met tezepelumab kan een risicofactor zijn voor anafylaxie na toediening van Tezspire. Patiënten dienen na toediening van Tezspire volgens de klinische praktijk geobserveerd te worden. In het geval van een ernstige overgevoeligheidsreactie (waaronder anafylaxie) dient toediening van tezepelumab onmiddellijk te worden beëindigd en een passende behandeling zoals klinisch geïndiceerd te worden geïnitieerd. Het blokkeren van thymisch stromaal lymfopoëtine (TSLP) kan theoretisch het risico op ernstige infecties verhogen. Patiënten met reeds bestaande ernstige infecties moeten worden behandeld voordat de behandeling met tezepelumab wordt gestart. Als patiënten een ernstige infectie ontwikkelen tijdens de behandeling met tezepelumab, moet de behandeling met tezepelumab worden stopgezet totdat de ernstige infectie is verdwenen. In klinisch onderzoek werd een numerieke disbalans in ernstige cardiale voorvallen waargenomen bij tezepelumab behandeling vs. placebo. Een causaal verband werd niet gevonden. Patiënten moeten worden geïnformeerd over tekenen of symptomen die wijzen op een cardiaal voorval en geadviseerd worden onmiddellijk medische hulp in te roepen als dergelijke symptomen optreden. Als patiënten een ernstig cardiaal voorval ontwikkelen tijdens de behandeling met tezepelumab, moet de behandeling worden gestopt totdat het acute voorval is gestabiliseerd. TSLP kan 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 tezepelumab. Als patiënten geïnfecteerd raken tijdens de behandeling en niet reageren op de anti-wormbehandeling, moet de behandeling met tezepelumab worden gestopt tot de infectie verdwenen is. Het gebruik van levend verzwakte vaccins dient te worden vermeden bij patiënten die tezepelumab krijgen. Het heeft de voorkeur het gebruik van Tezspire te vermijden tijdens de zwangerschap, tenzij het verwachte voordeel voor de zwangere moeder groter is dan enig mogelijk risico voor de foetus. Van humane IgG's is bekend dat ze tijdens de eerste paar dagen na de geboorte in de moedermelk worden uitgescheiden en kort daarna tot lage concentraties dalen. Daarom kan een risico voor zuigelingen gedurende deze korte periode niet worden uitgesloten. Voor deze specifieke periode, moet besloten worden of behandeling met tezepelumab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen. Nadien kan tezepelumab worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding als dit klinisch nodig is. **Bijwerkingen:** *Vaak* (≥1/100,<1/10)*:* faryngitis, rash, artralgie, reactie op de injectieplaats. **Afleverstatus:** UR, voor vergoedingsstatus zie www.medicijnkosten.nl **Uitgebreide productinformatie:** Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de SmPC-tekst op www.astrazeneca.nl. Voor overige informatie: AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. (079) 363 22 22. NL-11188/prod.03.2023

NAVIGATOR studie: RCT, Ernstig astma pat. (12-80 jaar), ≥2 exacerbaties in voorafgaande jaar, ≥3mnd med-hoge dosis ICS (fluticasone eq. ≥500µg/dag) i.c.m. ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling, ACQ ≥1,5 (N=1061). Primaire eindpunten: 56% AAER reductie gehele pop., 41% AAER reductie bEOS <300 cellen/µL baseline. Secondaire eindpunten verandering t.o.v. placebo: +130mL Pre-BD FEV1, -0.33 ACQ-6, 0.34 AQLQ, -0.12 ASD, -5.86 SGRQ. Diverse post-hoc analyses beschikbaar in verschillende biomarkersubgroepen en ernstig astma fenotypes.

AstraZeneca

TEZSPIRE® (tezepelumab) subcutane injectie

NL-12158/prod.07.2023

Verkorte Productinformatie Trelegy Ellipta

Samenstelling: Trelegy Ellipta bevat per afgegeven dosis 92 microgram fluticasonfuroaat, 65 microgram umeclidiniumbromide overeenkomend met 55 microgram umeclidinium en 22 microgram vilanterol (als trifenataat). **Indicatie:** onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet voldoende kunnen worden behandeld met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende b_2-agonist of een combinatie van een langwerkende b_2-agonist en een langwerkende muscarine-antagonist (voor effecten op de symptoomcontrole en preventie van exacerbaties, zie rubriek 5.1). **Dosering:** de aanbevolen en maximale dosering is één inhalatie Trelegy Ellipta 92/55/22 microgram eenmaal daags, elke dag op hetzelfde tijdstip. Bij patiënten van 65 jaar of ouder of bij patiënten met een nierfunctiestoornis of een lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis, is geen dosisaanpassing nodig. Bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis is voorzichtigheid geboden. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of hulpstoffen. **Waarschuwingen:** kan paradoxaal bronchospasme veroorzaken. Als een paradoxaal bronchospasme optreedt, moet de behandelingdirect worden gestaakt en indien nodig een andere behandeling worden gestart. Er zijn geen klinische gegevens die het gebruik van dit geneesmiddel ondersteunen voor de behandeling van acute episoden van bronchospasme of voor de behandeling van een acute COPD-exacerbatie (d.w.z. als rescue-medicatie). Toenemend gebruik van kortwerkende bronchusverwijders voor het verlichten van symptomen kan duiden op verslechtering van de ziektecontrole. Wanneer de COPD verslechtert tijdens de behandeling met Trelegy Ellipta dienen de patiënt en het COPDbehandelingsregime opnieuw te worden beoordeeld. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik door patiënten met een instabiele of levensbedreigende hart- en vaataandoening, urineretentie, nauwekamerhoekglaucoom, convulsieve aandoeningen, thyrotoxicose, longtuberculose, chronische of onbehandelde infecties en bij patiënten die ongewoon gevoelig reageren op b_2-adrenerge agonisten. Indien Trelegy Ellipta wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen die eveneens de potentie hebben om hypokaliëmie te veroorzaken, moet dit met voorzichtigheid gebeuren. Bij diabetische patiënten moet in het begin van de behandeling met Trelegy Ellipta de plasmaglucosespiegel nauwlettend worden gemonitord. Systemische effecten kunnen optreden bij alle geïnhaleerde corticosteroïden, met name bij hoge doses die voor langere perioden worden voorgeschreven. Patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis die Trelegy Ellipta krijgen moeten gecontroleerd worden op systemische corticosteroïdegerelateerde bijwerkingen. Visusstoornis kan worden gemeld bij systemisch en topisch gebruik van corticosteroïden. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts. Een toename van pneumonie, waaronder pneumonie waarvoor een ziekenhuisopname nodig was, is waargenomen bij patiënten met COPD die geïnhaleerde corticosteroïden kregen. Artsen moeten alert blijven op de mogelijke ontwikkeling van pneumonie bij patiënten met COPD, omdat de klinische kenmerken van dergelijke infecties een overlap vertonen met de symptomen van COPD-exacerbaties. Er is geen overtuigend klinisch bewijs voor intra-klassenverschillen tussen geïnhaleerde corticosteroïdproducten wat betreft de omvang van het risico op pneumonie. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose galactosemalabsorptie mogen Trelegy Ellipta niet gebruiken omdat het lactose bevat. **Interacties:** voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van zowel niet-selectieve als selectieve bètablokkers. Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers zoals ketoconazol, ritonavir en cobicistat-bevattende middelen moet worden vermeden tenzij het voordeel opweegt tegen het verhoogde risico op systemische bijwerkingen van corticosteroïden. De gelijktijdige toediening van Trelegy Ellipta en andere langwerkende muscarine antagonisten of langwerkende b_2-adrenerge agonisten is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen omdat het de bijwerkingen kan versterken. Een gelijktijdige behandeling van hypokaliëmie met methylxanthinederivaten, steroïden of niet kaliumsparende diuretica kan het mogelijk hypokaliëmische effect van b_2-adrenerge agonisten versterken, en daarom is voorzichtigheid geboden. **Zwangerschap:** mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het verwachte voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt. **Borstvoeding:** Het is niet bekend of fluticasonfuroaat, umeclidinium, vilanterol of hun metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Andere corticosteroïden, muscarine antagonisten en b_2-adrenerge agonisten zijn echter wel aangetroffen in moedermelk. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. **Bijwerkingen:** vaak: pneumonie, bovensteluchtweginfectie, faryngitis, rinitis, sinusitis, urineweginfectie, bronchitis, griep, nasofaryngitis, candidiasis van mond en keel, hoofdpijn, hoesten, artralgie, rugpijn, orofarynageale pijn, constipatie; soms: virale luchtweginfectie, atriumfibrillatie, supraventriculaire tachyaritmie, tachycardie, botbreuken, droge mond, dysfonie, dysgeusie, gezichtsvermogen wazig, glaucoom, oogpijn; zelden: overgevoeligheidsreacties (anafylaxie, angio-oedeem, urticaria en rash), intraoculaire druk verhoogd, urineretentie, dysurie; **Verpakking:** een verpakking Trelegy Ellipta bevat 30 doses. **Aflevering:** U.R. Trelegy Ellipta is eigendom van of in licentie gegeven aan de GSK groep van bedrijven. **Voor medische vragen of bijwerkingen over dit product** belt u met 033-2081100 of mailt u naar nl.medischevraag@gsk.com of nl.bijwerking@gsk.com. U kunt ook terecht op www.gskpro.com/nl-nl/contact. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde SmPC op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl. GlaxoSmithKline BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort

Verkorte Productinformatie (2023) PI-1012.

Afkortingen

ICS = inhalatiecorticosteroïde, LABA = langwerkende beta2 agonist, LAMA = langwerkende muscarine antagonist

Trelegy Ellipta is eigendom van of in licentie gegeven aan de GSK groep van bedrijven.
© 2023 de GSK groep van bedrijven of de licentiegever.

Referenties

1. Lipson DA et al. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196: 438-46. **2**. SmPC Trelegy Ellipta **3**. Boscia JA et al. Clin Ther 2012; 34: 1655-66. **4**. Svedsater H et al. BMC Pulm Med 2013; 13: 72-86. **5**. Van der Palen J et al. NPJ Prim Care Respir Med 2016; 26: 16079. **6**. Tabel inhalatoren COPD NHG https://richtlijnen.nhg.org/

GSK

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 en adolescenten van 12 jaar en ouder. 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 en adolescenten van 12 jaar en ouder 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 platinabevattende chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker bij volwassenen met tumoren zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie. Als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen. Neoadjuvante behandeling van NSCLC: OPDIVO is in combinatie met platinabevattende chemotherapie geïndiceerd voor neoadjuvante behandeling van reseceerbare niet-kleincellige longkanker met een hoog risico op terugkeer van de ziekte bij volwassen patiënten met tumoren met PD-L1-expressie ≥ 1% (zie rubriek 5.1 voor selectiecriteria). 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 platinabevattende 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 platinabevattende 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 HER2-negatief gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus en bij wie de tumoren PD-L1-expressie 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 staken 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 platinabevattende 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 melanoompatiënten 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**: 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%). De meerderheid van de bijwerkingen was licht tot matig in ernst (graad 1 of 2). De incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 was 44%, met 0,3% fatale bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan het onderzoeksmiddel. Met een minimale follow-up van 63 maanden in NSCLC zijn er geen nieuwe veiligheidssignalen gevonden. Nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie): de meest voorkomende bijwerkingen (≥ 10%) waren vermoeidheid (50%), rash (38%), diarree (37%), misselijkheid (31%), pruritus (29%), skeletspierstelselpijn (28%), pyrexie (25%), hoesten (24%), verminderde eetlust (23%), braken (20%), dyspneu (19%), constipatie (19%), artralgie (19%), buikpijn (18%), hypothyreoïdie (16%), hoofdpijn (16%), bovensteluchtweginfectie (15%), oedeem (13%) en duizeligheid (11%). De incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 was 67% voor nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), waarvan 0,7% van de bijwerkingen met fatale afloop die konden worden toegeschreven aan het onderzoeksmiddel. Onder patiënten die behandeld werden met nivolumab 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 3 mg/kg, werden vermoeidheid (62%), rash (57%), diarree (52%), misselijkheid (42%), pruritus (40%), pyrexie (36%) en hoofdpijn (26%) gemeld met een incidentie van ≥ 10% hoger dan de incidenties gerapporteerd in de gepoolde dataset van nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie). Onder patiënten die behandeld werden met nivolumab 360 mg in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg en chemotherapie, werden anemie (32%) en neutropenie (15%) gemeld met een incidentie van ≥ 10% hoger dan de incidenties gerapporteerd in de gepoolde dataset van nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie). Nivolumab in combinatie met chemotherapie: De vaakst gemelde bijwerkingen zijn (≥ 10%) misselijkheid (51%), perifere neuropathie (39%), vermoeidheid (39%), diarree (33%), verminderde eetlust (33%), constipatie (31%), braken (27%), stomatitis (22%), buikpijn (21%), rash (18%), pyrexie (17%), skeletspierstelselpijn (16%), hoesten (13%), oedeem (waaronder perifeer oedeem) (12%), en hypoalbuminemie (11%). De incidentie van graad 3-5 bijwerkingen was 71% voor nivolumab in combinatie met chemotherapie, waarvan 1,2% bijwerkingen met fatale afloop die konden worden toegeschreven aan nivolumab in combinatie met chemotherapie. Mediane duur van de behandeling was 6,44 maanden (95%-BI: 5,95, 6,80) voor nivolumab in combinatie met chemotherapie en 4,34 maanden (95%-BI: 4,04, 4,70) voor chemotherapie voor adenocarcinoom van de maag, GEJ of oesofagus, of OSCC. Voor reseceerbare NSCLC kreeg drieënnegentig procent (93%) van de patiënten 3 cycli van nivolumab in combinatie met chemotherapie. 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%). De incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 was 78%, met 0,3% fatale bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan het onderzoeksmiddel. **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 03 juli 2023 (SmPC 26 juni 2023).**

Bristol Myers Squibb®

OPDIVO® (nivolumab)

Verkorte productinformatie YERVOY 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

Samenstelling: Elke ml concentraat bevat 5 mg ipilimumab. Eén 10 ml injectieflacon bevat 50 mg ipilimumab. Eén 40 ml injectieflacon bevat 200 mg ipilimumab. **Farmacotherapeutische categorie**: Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen ATC-code: L01XC11. **Indicatie**: als monotherapie of in combinatie met nivolumab voor de behandeling van (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom in een gevorderd stadium bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder. 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. Niercelcarcinoom (RCC): in combinatie met nivolumab voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen. Niet-kleincellige longkanker (NSCLC): in combinatie met nivolumab en 2 cycli van platina-bevattende chemotherapie geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker bij volwassenen met tumoren zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie. Maligne pleuraal mesothelioom (MPM): in combinatie met nivolumab voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel maligne pleuraal mesothelioom. Mismatch-repair-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaalcarcinoom (CRC): in combinatie met nivolumab 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 nivolumab voor de eerstelijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom met een tumorcel-PD-L1-expressie ≥ 1%. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen:** Ipilimumab is geassocieerd met inflammatoire bijwerkingen als gevolg van verhoogde of overmatige immuunactiviteit (immuungerelateerde bijwerkingen), die waarschijnlijk in verband staan met het werkingsmechanisme van ipilimumab. Immuungerelateerde bijwerkingen, die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn, kunnen betrekking hebben op het maagdarmkanaal, de lever, de huid, het zenuwstelsel, het endocriene systeem of andere orgaansystemen. Hoewel de meeste immuungerelateerde bijwerkingen tijdens de inductie-periode optraden, werd ook gemeld dat de eerste symptomen maanden na de laatste dosis ipilimumab optraden. Tenzij er een alternatieve etiologie is vastgesteld, moeten diarree, verhoogde frequentie van de stoelgang, bloed in de ontlasting, LFT's, rash en endocrinopathie, als inflammatoir en ipilimumab-gerelateerd, worden beschouwd. Vroege diagnose en adequate behandeling van de bijwerkingen zijn essentieel om de kans op levensbedreigende complicaties te minimaliseren. Systemische behandeling met hoge doses corticosteroïden met of zonder toegevoegde immuunonderdrukkende therapie kan nodig zijn ter bestrijding van ernstige immuungerelateerde bijwerkingen. Ipilimumab moet worden vermeden bij patiënten met ernstige actieve auto-immuunziekten waarbij verdere immuunactivering mogelijk onmiddellijk levensbedreigend kan worden en het moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij andere patiënten met een voorgeschiedenis van auto-immuunziekte. Per individuele patiënt moet een zorgvuldige baten-risico analyse worden gemaakt. Elke ml van dit geneesmiddel bevat 0,1 mmol (of 2,30 mg) natrium. Dit dient in overweging te worden genomen bij de behandeling van patiënten op een natriumarm dieet. Op basis van voorlopige studie-data wordt het gelijktijdig gebruik met vemurafenib niet aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden als ipilimumab na vemurafenib wordt toegediend. Zie ook SmPC van nivolumab indien ipilimumab wordt gebruikt i.c.m. met nivolumab. De meeste immuungerelateerde bijwerkingen verbeterden of verdwenen bij de juiste behandeling, waaronder het starten van corticosteroïden en aanpassingen in de behandeling. Immuungerelateerde bijwerkingen traden vaker op wanneer nivolumab werd toegediend i.c.m. ipilimumab vergeleken met toediening van nivolumab als monotherapie. Cardiale en pulmonale bijwerkingen waaronder longembolie zijn ook gemeld bij combinatiebehandeling. Patiënten moeten 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 voor en periodiek tijdens de behandeling. Ipilimumab i.c.m. nivolumab moet worden gestaakt in geval van levensbedreigende of opnieuw optredende ernstige cardiale en pulmonale bijwerkingen. Patiënten moeten voortdurend 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. Om opportunistische infecties te voorkomen bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen, moeten profylactische antibiotica worden gebruikt. Ipilimumab i.c.m. nivolumab 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.) In vergelijking met nivolumab monotherapie is er alleen een toename in PFS voor de combinatie van ipilimumab met nivolumab aangetoond bij melanoompatiënten met lage tumor PD-L1 expressie. De verbetering in OS was gelijk voor ipilimumab i.c.m. nivolumab en nivolumab als monotherapie bij patiënten met een hoge tumor-PD-L1-expressie (PD- L1 ≥ 1%). Voordat de behandeling met de combinatie wordt gestart, wordt artsen geadviseerd om de individuele patiënten en eigenschappen van de tumor nauwkeurig te beoordelen, waarbij de waargenomen voordelen en toxiciteit van de combinatie in vergelijking met nivolumab als monotherapie in overweging moeten worden genomen. Artsen dienen rekening te houden met het vertraagde effect van ipilimumab i.c.m. nivolumab voordat behandeling wordt gestart bij patiënten met slechtere prognostische kenmerken en/of snel progressieve ziekte. **Bijwerkingen**: Bij patiënten die in MDX010-20 3 mg/kg ipilimumab als monotherapie kregen, waren de meest gemelde bijwerkingen diarree, rash, pruritus, vermoeidheid, misselijkheid, braken, verminderde eetlust en buikpijn. De meerderheid was mild tot matig van aard (graad 1 or 2). Wanneer ipilimumab wordt gebruikt in combinatie, zie de Samenvatting van Productkenmerken van het/de andere therapeutische middelen voordat de behandeling wordt geïnitieerd. In de gepoolde dataset van ipilimumab toegediend in combinatie met nivolumab (met of zonder chemotherapie) bij verschillende tumortypes (n = 2.094) met een minimale follow up variërend van 6 tot 47 maanden, waren de meest voorkomende bijwerkingen (≥ 10%) vermoeidheid (50%), rash (38%), diarree (37%), misselijkheid (31%), pruritus (29%), skeletspierstelselpijn (28%), pyrexie (25%), hoesten (24%), verminderde eetlust (23%), braken (20%), dyspneu (19%), constipatie (19%), artralgie (19%), abdominale pijn (18%), hypothyreoïdie (16%), hoofdpijn (16%), bovensteluchtweginfectie (15%), oedeem (13%) en duizeligheid (11%). De incidentie van bijwerkingen van graad 3-5 was 67% voor nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie), waarvan 0,7% fatale bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan het onderzoeksmiddel. Onder patiënten die behandeld werden met ipilimumab 3 mg/kg in combinatie met nivolumab 1 mg/kg, werden vermoeidheid (62%), rash (57%), diarree (52%), misselijkheid (42%), pruritis (40%), pyrexie (36%) en hoofdpijn (26%) gemeld met een incidentie van ≥ 10% hoger dan de incidenties gerapporteerd in de gepoolde dataset van ipilimumab in combinatie met nivolumab (met of zonder chemotherapie). Onder patiënten die behandeld werden met ipilimumab 1 mg/kg in combinatie met nivolumab 360 mg en chemotherapie, werden anemie (32%) en neutropenie (15%) gemeld met een incidentie van ≥ 10% hoger dan de incidenties gerapporteerd in de gepoolde dataset van ipilimumab in combinatie met nivolumab (met of zonder chemotherapie). **Afleverstatus:** UR. **Vergoeding en prijzen**: zie de G-standaard. **Voor volledige productinformatie, zie geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken. Bristol-Myers Squibb B.V., Utrecht, 31 mei 2023. (SmPC 31 mei 2023)**

Bristol Myers Squibb®

YERVOY® (ipilimumab)

Bristol Myers Squibb®

NIVOLUMAB + IPILIMUMAB
SAMEN STERK

Scan en registreer voor de webinar duale IO

Nivolumab is in combinatie met ipilimumab en 2 cycli van platina-bevattende chemotherapie geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker bij volwassenen met tumoren zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie. Nivolumab is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen.

Referenties: SmPC OPDIVO, SmPC YERVOY. Productinformatie en volledige indicaties elders in deze uitgave. 7356-NL-2300031

OPDIVO® (nivolumab)

YERVOY® (ipilimumab)

NASCHOLING

Optimale dosering voor oncolytica: is therapeutic drug monitoring dé oplossing?

Marlies Noordzij

Met medewerking van:

Dr. Anthonie van der Wekken,
Longarts-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

Samenvatting

Dezelfde dosis geneesmiddel kan bij verschillende patiënten leiden tot verschillende plasmaconcentraties van het middel. Daardoor kunnen ook de respons op het geneesmiddel én eventuele bijwerkingen variëren. Toch krijgen alle patiënten tot op heden meestal dezelfde standaarddosering medicatie voorgeschreven.
Bij therapeutic drug monitoring (TDM) wordt gemonitord of een voorgeschreven geneesmiddel de gewenste blootstelling in het bloed geeft, door de geneesmiddelconcentratie in het bloed te meten en zo nodig de dosering aan te passen. Door TDM kunnen patiënten effectief worden behandeld met zo min mogelijk bijwerkingen.
TDM is vooral zinvol bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte. Daarom zijn orale oncolytica bij uitstek kandidaten voor TDM. In Nederland lopen diverse studies naar de haalbaarheid, uitkomsten en kosteneffectiviteit van TDM voor oncolytica. De resultaten tot nu toe zijn veelbelovend.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Weet u wat therapeutic drug monitoring (TDM) inhoudt en voor welke medicatie het kan worden ingezet;
- Weet u hoe TDM in de (klinische) praktijk in zijn werk gaat;
- Kent u enkele voorbeelden van onderzoeksprojecten op het gebied van TDM voor oncolytica die momenteel lopen in Nederland;
- Weet u welke voor- en nadelen TDM kan opleveren bij oncologische behandelingen.

Bij therapeutic drug monitoring (TDM) controleert de arts geneesmiddelconcentraties in het bloed van de patiënt, waarna hij of zij de dosering van het geneesmiddel kan aanpassen als deze te laag of te hoog is. Zo krijgt elke patiënt een effectieve behandeling met zo min mogelijk bijwerkingen. TDM is vooral zinvol bij geneesmiddelen met een smal therapeutisch spectrum, waaronder orale oncolytica, omdat daarbij de scheidslijn tussen onderbehandeling en toxiciteit dun is.
Dit artikel beschrijft waarom TDM is ontwikkeld, de voordelen ervan en hoe het in zijn werk gaat. Bovendien gaat het in op enkele voorbeelden van Nederlandse studies naar TDM voor orale oncolytica.

Farmacokinetische verschillen

De farmacokinetiek van geneesmiddelen is bij iedere persoon anders. Hierbij spelen genetische, fysiologische, pathologische en omgevingsfactoren een rol. Dezelfde dosis van een geneesmiddel kan daardoor bij verschillende patiënten leiden tot verschillende plasmaconcentraties. Dat kan zorgen voor variaties in de therapeutische respons en het optreden van bijwerkingen.[1] Precies daarom is therapeutic drug monitoring (TDM) ontwikkeld. Bij TDM wordt gemonitord of het geneesmiddel dat door de arts is voorgeschreven de gewenste blootstelling in het bloed geeft. Daarvoor wordt de geneesmiddelconcentratie in het bloed van de patiënt gecontroleerd om de dosering aan de individuele behoeften van de patiënt aan te passen.

TDM is vooral zinvol bij geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte. Die middelen geven snel bijwerkingen bij een te hoge dosering en zijn minder effectief als ze te laag worden gedoseerd. De dosering luistert dus heel nauw. Het idee is dat met TDM kan worden bepaald wat de juiste dosis is voor een patiënt. TDM werd aanvankelijk vooral voor antibiotica en antimycotica gebruikt, allebei voorbeelden van geneesmiddelen met een smal therapeutisch spectrum.

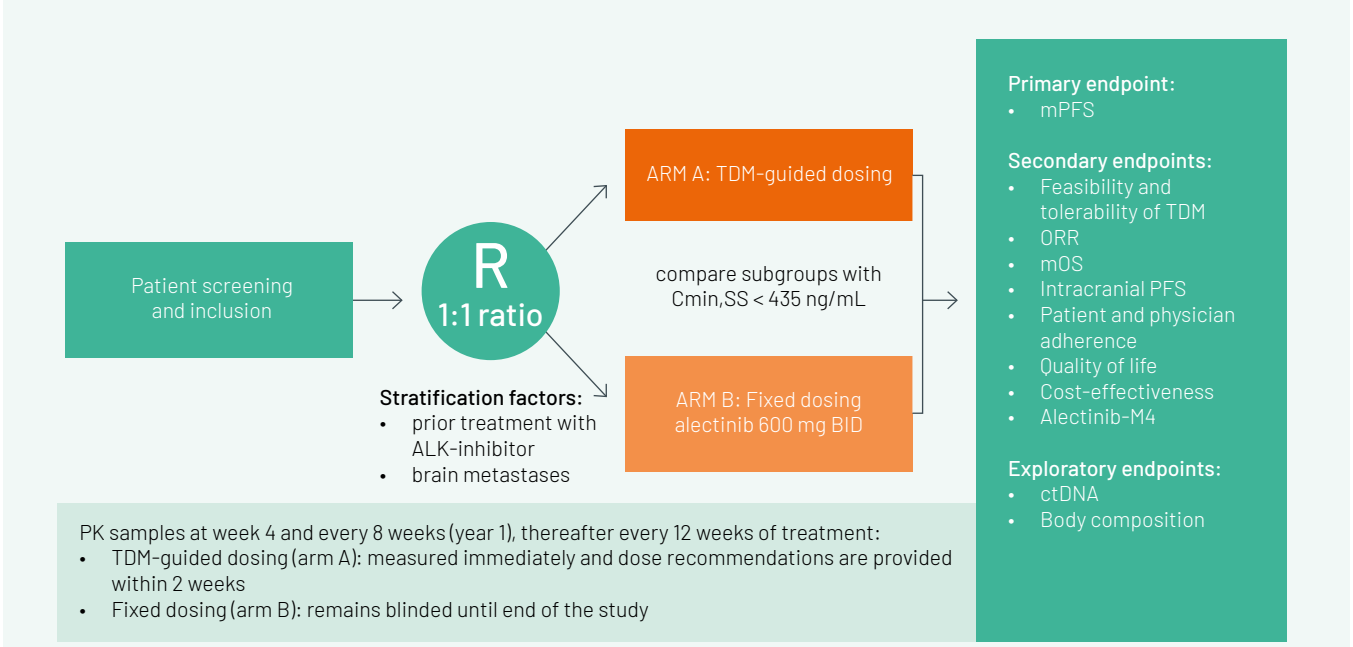
Oncolytica

Tegenwoordig wordt veel onderzoek gedaan naar de toepassing van TDM bij oncolytica, middelen die ook een smal therapeutisch spectrum hebben. Daarbij zijn plasmaconcentraties geassocieerd met een therapeutisch of juist toxisch effect en is er veel variatie tussen oncologische patiënten. Bovendien is vaak sprake van interacties tussen verschillende geneesmiddelen doordat er vaak meerdere aandoeningen tegelijkertijd optreden.[1]

Normaal gesproken wordt bij nieuw ontwikkelde oncolytica een fase I-II-studie gedaan om uit te zoeken hoe het middel precies werkt bij mensen. Daarna wordt in vervolgstudies in principe de geteste dosis voorgeschreven aan alle patiënten. Op het moment dat patiënten veel bijwerkingen ervaren is dosisreductie toegestaan, maar in dergelijke studies wordt vrijwel nooit onderzocht of het middel niet al goed genoeg werkt bij een lagere dosering.

DPOG

De vraag is hoe ervoor te zorgen dat elke persoon zijn eigen, optimale dosis krijgt? Dat was uitgangspunt voor Dutch Pharmacology Oncology Group (DPOG), een consortium vanuit vijf academische instellingen en tertiaire kankercentra dat klinisch-farmacologische studies uitvoert binnen de oncologie. TDM van orale oncolytica is een belangrijk speerpunt in hun onderzoek. Het consortium publiceerde in de afgelopen jaren al veel artikelen over verschillende oncolytica die belangrijke informatie hebben opgeleverd.[1]



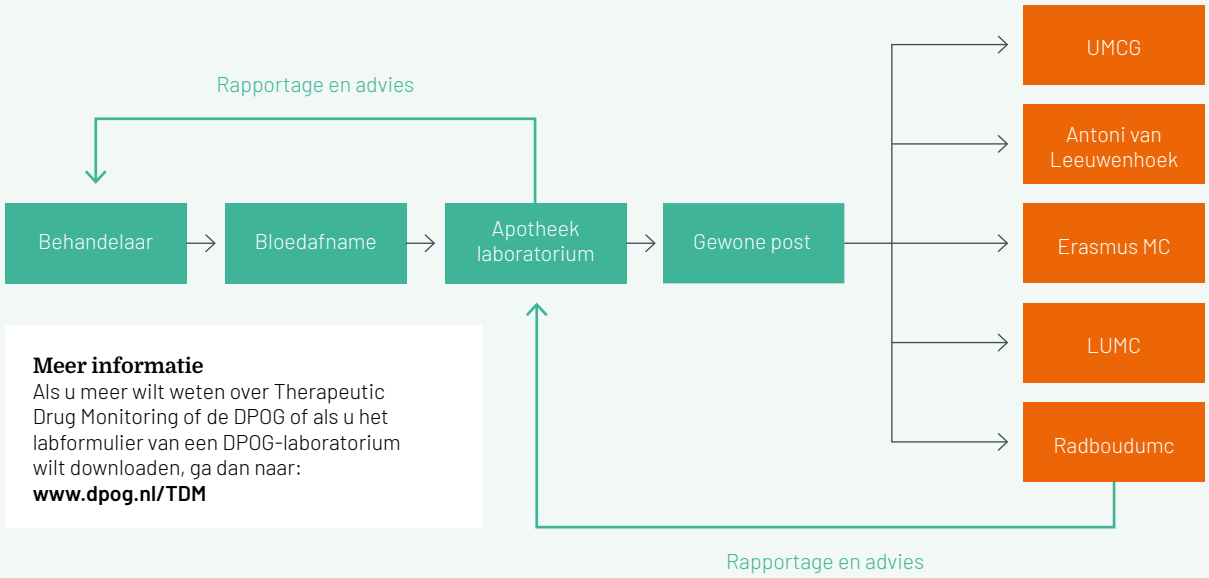
Figuur 1: Study design ADAPT ALEC

> Klachten die een patiënt uit, zijn beter te interpreteren als je ziet wat er fysiologisch aan de hand is.

Tyrosinekinaseremmers

DPOG deed onder andere onderzoek naar TDM bij verschillende tyrosinekinaseremmers (TKI's), een klasse van doelgerichte therapie toegepast binnen de oncologie. De bekendste TKI is imatinib voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie en gastro-intestinale stromatumor (GiST). Andere voorbeelden zijn pazopanib, tamoxifen, everolimus en sunitinib. [2] Studies toonden aan dat bij gebruik van TKI's een grote variabiliteit bestaat in blootstelling tussen patiënten onderling en zelfs binnen dezelfde patiënt.[3,4] 25 tot 50% van de patiënten bleek ondergedoseerd, terwijl meer dan 15% van de patiënten juist te hoge doses TKI's kreeg. Desondanks krijgen patiënten tot op heden bijna allemaal dezelfde standaarddosering.

TDM lijkt dus geen overbodige luxe voor deze medicatiegroep. Meerdere klinische studies bevestigden dat. Zo kan TDM worden toegepast bij verschillende TKI's zoals pazopanib, tamoxifen, everolimus en sunitinib.[5] Een volgende stap is nu om in gerandomiseerde, gecontroleerde trials uit te zoeken of TDM ook daadwerkelijk een significant gunstig effect heeft op klinische uitkomstmaten, zoals progressievrije- en algemene overleving. Daarnaast is het belangrijk om te bepalen in hoeverre de kwaliteit van leven hierdoor verbetert. Pas daarna kan de universele implementatie van TDM doorgang vinden als standaardzorg voor oncologische patiënten onder behandeling met TKI's.



Figuur 2: Aanvraag van een TKI-bloedspiegelbepaling

ADAPT-ALEC

Onderzoekers van DPOG bestuderen ook voor andere oncolytica de haalbaarheid van TDM. Een van de lopende studies is de ADAPT-ALEC, een gerandomiseerde gecontroleerde fase IV-studie.[6] Centraal hierin staat de proteïnekinaseremmer alectinib, die als doelgerichte therapie wordt ingezet bij patiënten met een ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC).

Uit eerder onderzoek werd al duidelijk dat de progressievrije overleving korter is bij een dalspiegel (Cmin) van alectinib < 435 ng/ml. In theorie zou TDM dat kunnen voorkomen door de dosering alectinib te verhogen wanneer de bloedspiegel < 435 ng/ml dreigt te zakken. De ADAPT-ALEC onderzoekt of die theorie klopt. Daarvoor randomiseren de onderzoekers patiënten naar alectinib gedoseerd volgens TDM of naar alectinib in een vaste dosering (zie figuur 1). In de TDM-groep wordt de dosis verhoogd bij een Cmin < 435 ng/ml en acceptabele toxiciteit. De onderzoekers verwachten dat dit resulteert in een langere progressievrije overleving in de TDM-groep vergeleken met de groep met vaste dosering. De patiënteninclusie is goed op stoom; er zijn nu enkele tientallen patiënten geïncludeerd, maar het duurt nog wel een aantal jaar voordat de inclusie compleet is.

Welke streefconcentratie?

Voor alectinib is dus al duidelijk gedefinieerd wat de minimale bloedspiegel is die nodig is voor effectieve behandeling, en dat geldt ook voor sommige andere middelen zoals crizotinib. Voor andere middelen is de streefconcentratie echter lastig vast te stellen, omdat deze niet altijd even makkelijk is af te leiden uit de initiële studies van de producent.

De geneesmiddelspiegel in het bloed voorspelt vrij goed of iemand respondeert op het middel. Maar of het middel dan ook zijn werk heeft gedaan in bijvoorbeeld de hersenen, hangt af van hoe goed de medicatie de bloed-hersenbarrière kan passeren. Dat is afhankelijk van specifieke genen; een retrospectieve studie voor de EGFR-tyrosinekinaseremmer osimertinib toonde aan dat bij mensen met bepaalde *single nucleotide polymorphisms* (SNP's) osimertinib makkelijker de bloed-hersenbarrière kon passeren dan bij mensen met andere SNP's.[7]

Spiegelbepalingen

Op dit moment is voor de meeste middelen nog onbekend hoe intensief de monitoring moet zijn en hoe vaak je de spiegels moet bepalen. Tot nu toe wordt TDM vooral ingezet op momenten dat daar aanleiding voor is: als de patiënt last heeft van toxiciteit, of juist wanneer een middel niet zo goed lijkt te werken en/of er helemaal geen bijwerkingen zijn. Op dit moment loopt er een groot nationaal TDM-implementatie-traject (TUNE-project) waarbij nu meer dan 85% van de Nederlandse ziekenhuizen is aangesloten.

Binnen Nederland kunnen diverse laboratoria van apotheken spiegelbepalingen doen. Hoe dat in zijn werk gaat, is te vinden op de DPOG-website (figuur 2).[1] Belangrijke aandachtspunten

zijn dat de afname plaatsvindt ná Tmax (te vinden in het Farmacotherapeutisch Kompas[2]) en dat bij voorkeur dalspiegels worden bepaald. Voor alectinib geldt in de ADAPT-ALEC-studie dat de spiegelbepaling pas minimaal vier uur na de laatste inname mag worden afgenomen. Verder moeten het tijdstip van bloedafname en van de laatste inname van de medicatie altijd worden vastgelegd.[1]

Een ander gesprek

De DPOG-onderzoekers hopen dat ze de opgedane kennis kunnen meenemen in de spreekkamer. Het wisselt sterk hoeveel patiënten vertellen over klachten en bijwerkingen; de ene patiënt zegt niet bang te zijn voor een lagere dosering of staken van een medicijn, terwijl de andere elke kleine klacht deelt met de arts. Zo kan het gebeuren dat iemand een te lage dosis krijgt op basis van zijn eigen beleving en wat hij of zij daarover vertelt.

Met invoeren van TDM kan een arts eenduidiger beslissingen nemen over de voorgeschreven dosering; klachten die een patiënt uit, zijn beter te interpreteren als die fysiologisch geboekstaafd zijn. Een behandelaar kan daarmee beter inschatten of het klopt wat de patiënt aangeeft, en uitleggen dat een behandelingseffect een bepaalde bloedwaarde vereist.

Investering in de toekomst

Binnen de specialisatie longkanker overwegen onderzoekers de oprichting van een platform waarbinnen zij studies naar TDM op grotere schaal opzetten en uitvoeren. Hergebruik van dezelfde onderzoeksopzet scheelt immers veel tijd en geld. Zo is alectinib is bijvoorbeeld een middel dat maar voor een kleine groep patiënten geschikt is: slechts 5% van de mensen heeft een ALK-fusie in de longtumor. Er zijn andere middelen die veel breder kunnen worden ingezet, zoals osimertinib, omdat een mutatie in het EGFR-gen veel vaker voorkomt. Voor dergelijke middelen kan TDM veel meer winst opleveren, zowel op het gebied van gezondheid voor de patiënt als financieel.

Steeds meer studies suggereren dat het toepassen van TDM, ondanks de aanvankelijke financiële investering, resulteert in een hogere kosteneffectiviteit dan het gebruiken van een standaarddosering voor iedere patiënt.[8] Dat komt doordat er in veel gevallen minder medicatie nodig is, terwijl de effectiviteit behouden blijft.

Conclusie

TDM lijkt voor veel orale oncolytica een veelbelovende methode te zijn om patiënten optimaal te kunnen behandelen met een hoge effectiviteit en zo min mogelijk bijwerkingen. Een behandeling op maat biedt voordelen voor de patiënt en is bovendien kostenbesparend. Verder onderzoek in de vorm van gerandomiseerde, gecontroleerde trials moet bevestigen of TDM daadwerkelijk leidt tot betere behandelingsuitkomsten.

Met dank aan dr. Neeltje Steeghs, internist-oncoloog en klinisch farmacoloog bij het Nederlands Kanker Instituut/ Antoni van Leeuwenhoek (NKI-AVL) in Amsterdam en DPOG-bestuurslid.

Referenties

1. Website DPOG: www.dpog.nl. Geraadpleegd: juni 2023.
2. Website Farmacotherapeutisch Kompas. www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/proteinekinaseremmersGeraadpleegd: juni 2023.
3. Lankheet NAG, Knapen LM, Schellens JHM, et al. Plasma concentrations of tyrosine kinase inhibitors imatinib, erlotinib, and sunitinib in routine clinical outpatient cancer care.Ther Drug Monit 2014; 36: 326-34. doi: 10.1097/FTD.0000000000000004.
4. Lankheet NAG, Desar IME, Mulder SF. Optimizing the dose in cancer patients treated with imatinib, sunitinib and pazopanib Br J Clin Pharmacol 2017; 83: 2195-2204. doi: 10.1111/bcp.13327. Epub 2017 Jul 4.
5. Verheijen RB, Yu H, Schellens JHM, et al. Practical Recommendations for Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. Clin Pharmacol Ther 2017; 102: 765-776. doi: 10.1002/cpt.787.
6. Meertens M, Muntinghe-Wagenaar MB, Sikkema BJ, et al. Therapeutic drug monitoring guided dosing versus standard dosing of alectinib in advanced ALK positive non-small cell lung cancer patients: Study protocol for an international, multicenter phase IV randomized controlled trial (ADAPT ALEC). Front. Oncol. 13:1136221. doi: 10.3389/fonc.2023.1136221.
7. Veerman GDM, Boosman RJ, Jebbink M, et al. Influence of germline variations in drug transporters ABCB1 and ABCG2 on intracerebral osimertinib efficacy in patients with non-small cell lung cancer. eClinicalMedicine 2023; 59: 101955. Published Online xxx doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101955.
8. Kim K, Walker B, McMillin GA, et al. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring for imatinib administration in patients with chronic myeloid leukemia. Value in Health 2018;21:S125–S126. doi: 10.1371/journal.pone.0226552.

NASCHOLING

De PRO-CTCAE: een brug tussen patiënt en arts

Jessica Brussee

Met medewerking van:

Dr. José Belderbos,
Radiotherapeut Nederlands Kanker Instituut -Antoni van Leeuwenhoek (NKI-AVL)

Samenvatting

Het instrument Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE®) maakt het mogelijk om, voor verschillende symptomen, de frequentie, ernst en invloed op het dagelijks leven te monitoren tijdens en na een (oncologische) behandeling. Internationale klinische studies laten zien dat een dergelijke symptoommonitoring bijdraagt aan een betere kwaliteit van leven en een langere overleving.

Onderzoekers van het Nederlands Kanker Instituut / Antoni van Leeuwenhoek (NKI-AVL) vertaalden dit Engelstalige instrument naar het Nederlands-Vlaams. Vervolgens ontwikkelden zij een subset van symptomen die specifiek relevant zijn voor longkanker-patiënten. Op dit moment wordt deze set gebruikt in verschillende Nederlandse studies, zoals SYMPRO en PRO-Lung. Voor de toekomst is het de bedoeling de vragenset te integreren in het elektronisch patiëntendossier en de Dutch Lung Cancer Audit (DLCA).

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Bent u bekend met de PRO-CTCAE® en de Nederlandse vertaling hiervan;
- Weet u dat het gebruik van dit instrument kan bijdragen aan een betere overleving en kwaliteit van leven van kankerpatiënten;
- Weet u dat dit instrument helpt om patiënten beter voor te lichten over de impact en bijwerkingen van een oncologische behandeling.

Voor artsen is het lastig om in te schatten welke bijwerkingen van een oncologische behandeling voor een patiënt de meeste problemen geven. Classificaties van bijwerkingen, zoals de internationaal gebruikte Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) of Patient Reported Outcome Measures op basis van algemene vragenlijsten bieden vaak onvoldoende aanknopingspunten. Het instrument PRO-CTCAE® monitort, voor verschillende symptomen, de frequentie, ernst en invloed op het dagelijks leven tijdens en na een (oncologische) behandeling. Dit instrument kan helpen om een brug te slaan tussen de wereld van de arts en die van de patiënt.

Om patiënten zo goed mogelijk te ondersteunen tijdens een (oncologische) behandeling en om goede voorlichting te geven over de impact die een behandeling heeft op het dagelijks leven, is het belangrijk om te weten van welke bijwerkingen patiënten last hebben en hoe ernstig zij die ervaren.

CTCAE

Binnen de oncologie worden bijwerkingen internationaal gescoord met behulp van de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).[1] Met behulp van dit instrument kunnen zorgverleners en onderzoekers de soort en ernst van bijwerkingen van een (oncologische) behandeling scoren, zowel in het kader van klinische trials als in de klinische praktijk. Zij verkrijgen zo een beeld van de veiligheid en het toxiciteits-profiel van een behandeling.

Hoewel de CTCAE belangrijke informatie oplevert, is het voor artsen lastig om op basis van dit instrument in te schatten hoe ernstig patiënten bepaalde symptomen ervaren. Vaak onder-schatten artsen de bijwerkingen en de impact daarvan op het dagelijks leven van hun patiënt. Ook verschilt de beoordeling van de symptomen tussen zorgverleners.[2,3]

PROMs

Patient Reported Outcome Measures (PROMs) geven een beeld van het effect van een behandeling op het dagelijks leven van een patiënt. Deze bestaan veelal uit vragenlijsten die een patiënt zelf invult. Ze meten de ervaren gezondheid en kwaliteit van leven. PROMs bieden hiermee, naast de objectief meetbare klinische eindpunten die een arts verzamelt, aanvullende informatie. Ze worden veel gebruikt in wetenschappelijk onderzoek en voor het monitoren van de kwaliteit van zorg.[4]

Er bestaan zowel generieke als ziektespecifieke PROMs. Een voorbeeld van een generieke PROM is de EuroQol-vragenlijst (EQ-5D). Een voorbeeld van een specifieke PROM binnen het vakgebied oncologie is de European Organization for Research and Treatment for Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Binnen dit instrument bestaan aparte subvragenlijsten voor specifieke tumoren, zoals de EORTC QLQ-C30-LC13 voor patiënten met longkanker.

In de praktijk blijkt het lastig om de gegevens uit PROMs-vragenlijsten te vertalen naar díe bijwerkingen die voor een patiënt de meeste problemen geven. Een PROMs-vragenlijst vertelt een behandelaar wel of een patiënt, als gevolg van een behandeling, moeite heeft bij het verrichten van dagelijkse activiteiten. Het biedt echter onvoldoende aanknopingspunten voor concrete acties die een arts kan ondernemen om bijwerkingen te verlichten en de behandeling draaglijker te maken. Om dit wel te kunnen doen, is het wenselijk om nog scherper in beeld te krijgen hoe patiënten hun symptomen ervaren.

PRO-CTCAE®

De afgelopen jaren deden specialisten van het NKI-AVL ervaring op met de PRO-CTCAE®. Dit instrument kan volgens hen helpen om een brug te slaan tussen de wereld van de arts en die van de patiënt.

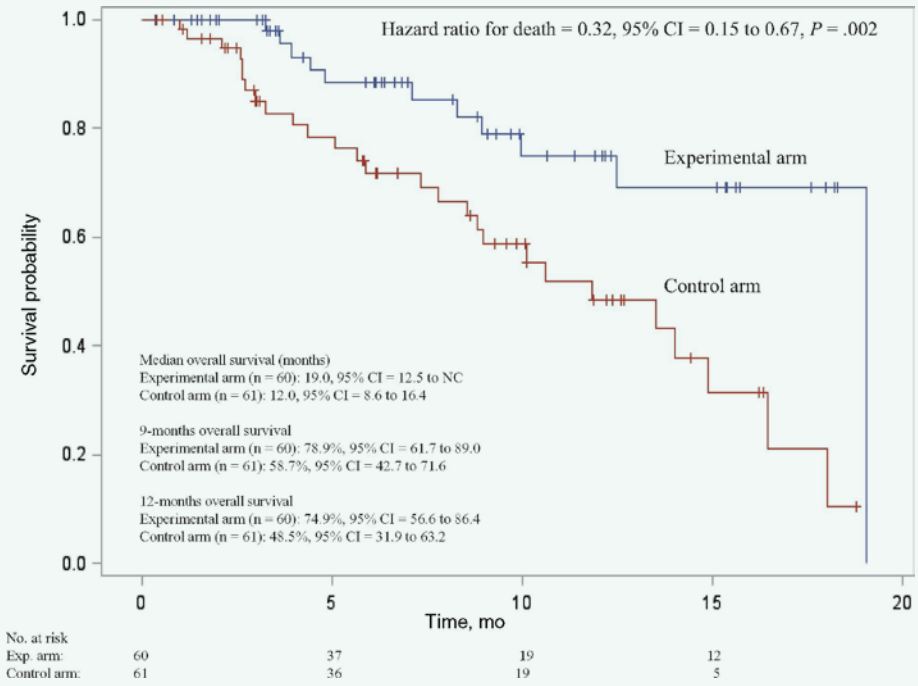
De PRO-CTCAE® is een systeem voor het meten van PROMs, gebaseerd op de CTCAE.[5] Het instrument is ontwikkeld voor het gebruik in klinische trials van oncologische behandelingen. Het doel is om bijwerkingen beter in kaart te brengen.[6] De PRO-CTCAE® bevat 78 verschillende symptomen. Afhankelijk van het ziektebeeld dat onderzoekers bestuderen, kunnen zij uit de PRO-CTCAE® de meest relevante symptomen selecteren en een vragenlijst bouwen.[7] Patiënten geven, per symptoom, aan hoe zij de ernst, frequentie en/of de invloed hiervan op dagelijkse activiteiten ervaren.

Nederlandse vragenlijst

Onderzoekers van het NKI-AVL ontwikkelden, met toestemming en medewerking van het National Cancer Institute (NCI), een versie van de PRO-CTCAE® bestemd voor het Nederlands-Vlaams taalgebied.[8] De vertaling van dit internationaal erkende instrument maakt het mogelijk om de PROMs, zoals gemeten in klinische trials, onderling te vergelijken. Deze Nederlandse versie van alle 78 PRO-CTCAE-items is voor iedere onderzoeker toegankelijk om vragenlijsten op te stellen.[7]

In een vervolgstudie selecteerden de onderzoekers een korte subset van de PRO-CTCAE®-symptomen die specifiek van belang is voor patiënten met longkanker. Deze subset kan gebruikt worden ongeacht het soort behandeling dat een patiënt ondergaat (bijvoorbeeld chirurgie, radiotherapie, chemotherapie of immunotherapie). De set bestaat uit acht items uit de PRO-CTCAE®: verminderde eetlust, hoest, kortademigheid, vermoeidheid, verstopping, misselijkheid, verdrietige of ongelukkige gevoelens en algemene pijn.[9,10]

Naast de vragenlijst voor longkanker is er ook voor prostaatkanker een vragenset ontwikkeld gebaseerd op de PRO-CTCAE®.[11] Aan een vragenset voor rectumcarcinoom wordt nog gewerkt.



Kaplan-Meier-schattingen voor de overleving tussen begin en eind van de trial, corresponderend met de geplande interimanalyse. De P-waarde is verkregen met een eenzijdige log-rank-test.

Figuur 1. De resultaten van een gerandomiseerde fase III-trial naar de totale overleving van patiënten met gevorderde longkanker die, na behandeling, follow-up-CT-scans kregen op basis van een symptoomvragenlijst (interventiegroep) of routinematig elke 3-6 maanden een CT-scan (controlegroep).[14]
De patiënten in de interventiegroep vulden wekelijks een web-based symptoomvragenlijst in. Als de waarden in deze vragenlijst boven een kritische grens kwamen, ontving de zorgverlener automatisch een bericht. Na contact met de patiënt ter controle/bevestiging van de symptomen werd een CT-scan ingepland. In de controlegroep werd, afhankelijk van het ziektestadium, elke 3-6 maanden routinematig een CT-scan gemaakt.
CI = betrouwbaarheidsinterval; OR = odds ratio; OS = algemene overleving. Met toestemming van de uitgever overgenomen uit Denis F, Lethrosne C, et al. Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients. J Natl Cancer Inst. 2017 Sep 1;109(9).

SYMPRO-Lung-studie

Internationale klinische trials laten zien dat het monitoren van PROMs, gevolgd door concrete acties als de mate van symptomen boven een kritische grens komt, leidt tot een verbetering van de klinische uitkomsten voor een patiënt. In vergelijking met alleen standaardzorg heeft monitoring een positief effect op de kwaliteit van leven, het aantal bezoeken aan de spoedeisende hulp, het aantal ziekenhuisopnames, het volhouden van chemotherapiebehandelingen en de overleving van patiënten (figuur 1).[12,13,14,15]

De eerste studie waarin de Nederlandse PRO-CTCAE®-longkankersubset-app wekelijks werd gebruikt, is de SYMPRO-Lung-studie.[a][16] Deze studie evalueert het effect van monitoring van PROMs op de aan gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven tijdens en na een longkankerbehandeling in de dagelijkse klinische praktijk. Ook vergelijkt de studie twee manieren om actie te ondernemen op het moment dat de ernst van de symptomen van een patiënt boven een kritische grens komt. De eerste manier is een actieve benadering, waarbij de zorgverlener wordt geïnformeerd om contact op te nemen met de patiënt. De tweede manier is een reactieve benadering. Hierbij wordt de patiënt gevraagd om contact op te nemen met de zorgverlener. Secundaire eindpunten in de SYMPRO-Lung-studie zijn het effect van het monitoren van PROMs op de progressievrije overleving, de totale overleving, de incidentie en ernst van PRO-symptomen, medicatietrouw en de kosten-effectiviteit.

De eerste resultaten van de SYMPRO-Lung-studie zijn inmiddels bekend en laten zien dat de monitoring van PROMs leidt tot een betere aan gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven bij longkankerpatiënten. Daarnaast laat de studie zien dat, wanneer de PROM-score boven een kritische grens komt, actieve en reactieve benaderingen even effectief zijn. In verband met de logistiek en werkbelasting van zorgverleners verdient de reactieve benadering de voorkeur in de dagelijkse klinische praktijk.[17].

> De PRO-CTCAE® helpt zorgverleners om systematisch de stem van de patiënt te horen.

PRO-Lung-project

Ook het nog lopende PRO-Lung-project maakt gebruik van de Nederlandse PRO-CTCAE®-subset voor longkankerpatiënten.[18] In deze studie, uitgevoerd door het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) en het Erasmus MC, houden longkankerpatiënten tijdens en na hun behandeling hun klachten bij in een app. Bij overschrijding van een grenswaarde ontvangt de patiënt een bericht om contact op te nemen met de zorgverlener. Daarnaast kan de zorgverlener de rapportage van de klachten terugvinden als pdf-bestand in het elektronisch patiëntendossier (EPD) en dit gebruiken tijdens een consult. Doel van het PRO-Lung-project is bijdragen aan een betere kwaliteit van zorg en een betere kwaliteit van leven voor longkankerpatiënten.

Implementatie

Voor het komende jaar is het de bedoeling om de PRO-CTCAE®-longkankersubset verder te implementeren in de klinische praktijk. Eén van de manieren om dit te doen, is integratie van de vragenset in de Dutch Lung Cancer Audit (DLCA). Deze multidisciplinaire kwaliteitsaudit heeft als doel de kwaliteit van diagnostiek en behandeling inzichtelijk te maken en te verbeteren.[19] Daarnaast is het belangrijk om aandacht te besteden aan de automatische integratie van de gegevens uit de vragenset in het EPD, zodat zorgverleners deze informatie makkelijker kunnen raadplegen tijdens een consult.

Om artsen in de praktijk te ondersteunen bij de invoering van de vragenset, zijn voorlichtingsmateriaal voor patiënten en een handleiding en trainingsmateriaal voor ziekenhuizen en zorgverleners ontwikkeld.[10]

Conclusie

Deze PRO-CTCAE®-longkankersubset helpt zorgverleners en onderzoekers om systematisch en gestandaardiseerd de stem van de patiënt te horen. De vragenset is beschikbaar in een app. Dit instrument geeft zorgverleners de mogelijkheid om, indien wenselijk, snel te interveniëren. Hierdoor kan de kwaliteit van de zorg voor longkankerpatiënten verbeteren. Met de informatie uit de PRO-CTCAE® kunnen zorgverleners hun radiotherapeutische modellen optimaliseren en de patiënten-voorlichting verbeteren. Tot slot stelt het onderzoekers in staat om resultaten over de impact van een behandeling op de symptomen en de kwaliteit van leven van kankerpatiënten internationaal te vergelijken.

Meedoen met het PRO-Lung-project?
Kijk op www.prolung.nl of stuur een e-mail naar pro-lung@iknl.nl.

[a] In deze studie werden aan de subset van acht vragen op basis van de PRO-CTCAE® nog vier vragen toegevoegd, over diarree, hemoptoë, lichaamstemperatuur (koorts) en gewicht (gewichtsverlies).

Referenties

1. National Institute of Health – National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Beschikbaar via www.ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm. Geraadpleegd op 21-jun-2023.
2. Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. N Engl J Med. 2010;362(10):865-9.
3. Atkinson TM, Li Y, Coffey CW, et al. Reliability of adverse symptom event reporting by clinicians. Qual Life Res. 2012;21(7):1159-64.
4. PROM-wijzer. Beschikbaar via www.zorginzicht.nl/ondersteuning/prom-wijzer/index-wijzer. Geraadpleegd op 21-jun-2023.
5. National Institute of Health – National Cancer Institute. Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE®). Beschikbaar via www.healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/. Geraadpleegd op 21-jun-2023.
6. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). J Natl Cancer Inst. 2014;106(9):dju244.
7. National Institute of Health – National Cancer Institute. Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE®). Beschikbaar via www.healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/instrument-pro.html. Geraadpleegd op 21-jun-2023.
8. Veldhuijzen E, Walraven I, Mitchell SA, et al. Dutch translation and linguistic validation of the U.S. National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE™). J Patient Rep Outcomes. 2020;4(1):81.
9. Veldhuijzen E, Walraven I, Belderbos J. Selecting a subset based on the patient-reported outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events for patient-reported symptom monitoring in lung cancer treatment: mixed methods study. JMIR Cancer. 2021;7(3):e26574.
10. Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO). Eindproduct De ontwikkeling en implementatie van PRO-CTCAE-subsets voor longkankerpatiënten. Beschikbaar via www.nvro.nl/kwaliteit/skms (Afgeronde en lopende SKMS projecten). Geraadpleegd 21-jun-2023.
11. Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO). PRO bijwerkingen subset voor prostaatkankerpatiënten. Beschikbaar via www.nvro.nl/images/Werkdocument_PRO_bijwerkingen_subset_voor_prostaatkankerpati%C3%ABnten_websiteversie.pdf, geraadpleegd op 21-jun-2023
12. Basch E, Deal AM, Kris MG, et al. Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2016;34(6):557-65.
13. Basch E, Deal AM, Dueck AC, et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. JAMA. 2017;318(2):197-98.
14. Denis F, Lethrosne C, Pourel N, et al. Randomized trial comparing a web-mediated follow-up with routine surveillance in lung cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2017;109(9).
15. Denis F, Basch EM, Lethrosne C. Randomized trial comparing a web-mediated follow-up via patient-reported outcomes (PRO) vs. routine surveillance in lung cancer patients: Final results. J Clin Oncol. 2018:36(15) Suppl. Meeting Abstract - 2018 ASCO Annual Meeting I. Beschikbaar via www.ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.6500. Geraadpleegd op 21-jun-2023.
16. Billingy NE, Tromp VNMF, Veldhuijzen E, et al. SYMptom monitoring with Patient-Reported Outcomes using a web application among patients with Lung cancer in the Netherlands (SYMPRO-Lung): study protocol for a stepped-wedge randomised controlled trial. BMJ Open. 2021;11(9):e052494.
17. Billingy NE, Tromp V, Becker A, et al. Patient-reported symptom monitoring improves health-related quality of life in lung cancer patients: The SYMPRO-Lung trial. ESMO congress 2022. Beschikbaar via www.oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/patient-reported-symptom-monitoring-improves-health-related-quality-of-life-in-lung-cancer-patients-the-sympro-lung-trial. Geraadpleegd op 22-jun-2023.
18. Profiel. PRO-Lung project. Beschikbaar via www.prolung.nl/. Geraadpleegd op 22-jun-2023.
19. Dutch Institute of Clinical Auditing (DICA). Dutch Lung Cancer Audit (DLCA). Beschikbaar via www.dica.nl/dlca/home. Geraadpleegd op 22-jun-2023.

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.

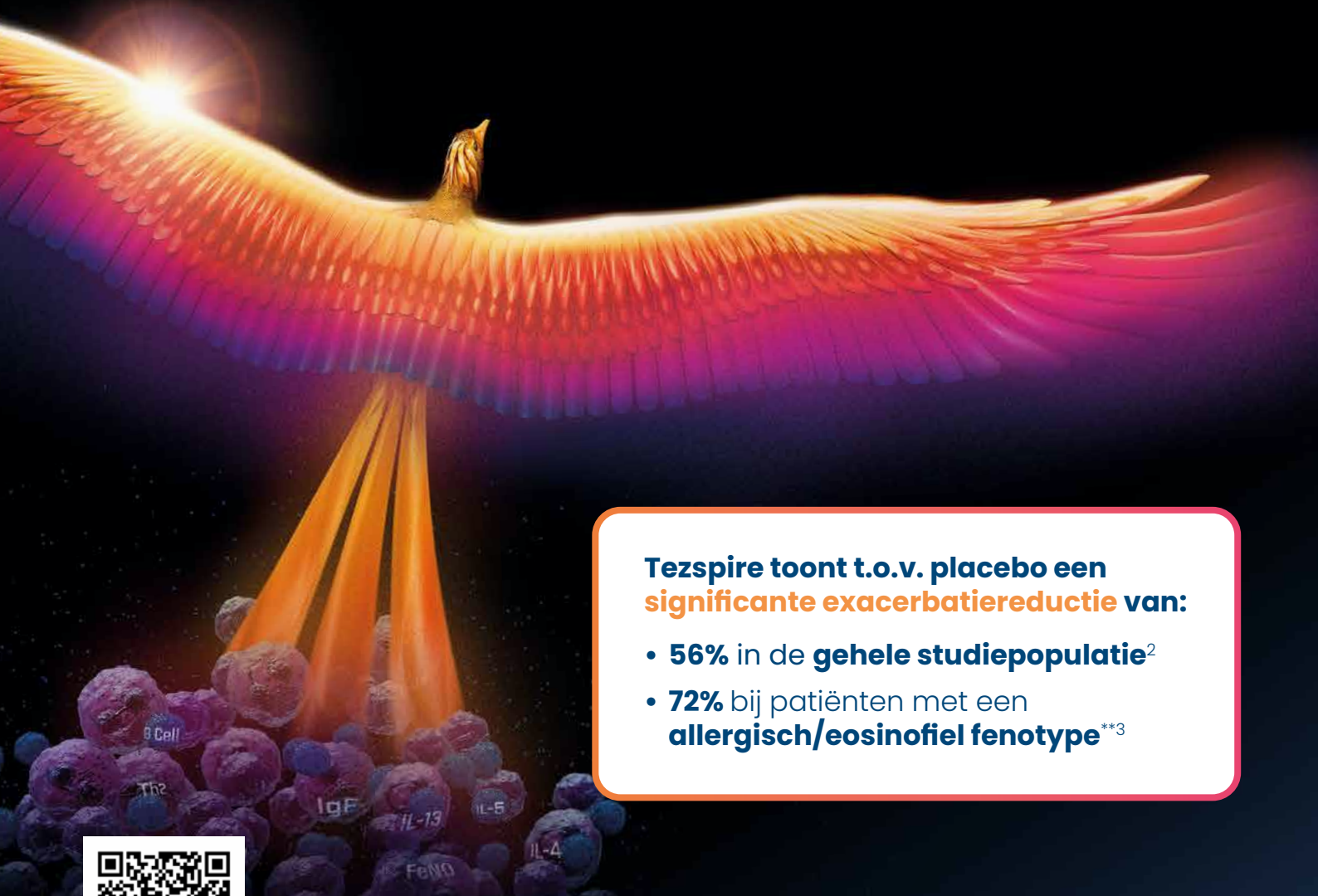
www.mediamed.nl

Mediamed is een initiatief van

idoctor

NIEUW TEZSPIRE®

DE EERSTE ANTI-TSLP BIOLOGICAL VOOR ALLE ERNSTIG ASTMA FENOTYPES EN BIOMARKER-SUBGROEPEN*[1,2]



Tezspire toont t.o.v. placebo een significante exacerbatiereductie van:

- **56%** in de **gehele studiepopulatie**[2]
- **72%** bij patiënten met een **allergisch/eosinofiel fenotype**[**3]

AstraZeneca

TEZSPIRE® (tezepelumab) subcutane injectie

Eerste anti-TSLP biological

TEZSPIRE is geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen en adolescente patiënten van 12 jaar en ouder met ernstig astma dat onvoldoende onder controle is, ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden in combinatie met een ander geneesmiddel als onderhoudsbehandeling

EMA registratie September 2022, vergoeding voor Tezspire is aangevraagd bij het Zorginstituut Nederland.
* Eosinofiel en niet-eosinofiel, allergisch en niet-allergisch fenotype; eosinofielen in het bloed, IgE en FeNO biomarkers.
** Allergisch/eosinofiel: komt in aanmerking voor behandeling met anti-IgE o.b.v. EU-label en bloed eosinofielen ≥300/µl

FeNO: fractional exhaled nitric oxide (uitgeademde stikstofmonoxide); IgE: immunoglobuline E; TSLP: thymisch stromaal lymfopoëtine.

REFERENTIES • **1.** SmPC Tezspire **2.** Menzies-Gow et al. Article and supplementary appendix. N Engl J Med. 2021;384:1800-1809. **3.** Corren J, Ambrose CS, Griffiths JM, et al. Efficacy of tezepelumab in patients with evidence of severe allergic asthma: Results from the phase 3 NAVIGATOR study. Clin Exp Allergy. 2023 Apr;53(4):417-428.

Voor verkorte productinformatie zie elders in deze uitgave.

NL-12157/prod.072023