

uitgave voor de
Nederlandse Vereniging
voor Medische Oncologie
www.nvmo.org
www.medischeoncologie.nl
nummer 6, augustus 2024
jaargang 27

Expert opinion
*Adjuvant pembrolizumab bij heldercellig
niercelcarcinoom*

Open podium
*Ga niet in honderd
netwerken tegelijk
zitten*

Promotie
*Meer gepersonali-
seerde zorg dankzij
symptoomdagboek*

medische oncologie

KNMP-advies over
CYP2D6 en tamoxifen
*Wel of niet
genotyperen?*

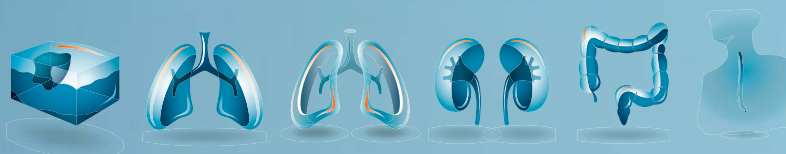
Adviezen commissie BOM

- Beoordeling DESTINY-Gastrico1-studie
- Herbeoordeling KEYNOTE-564- en KATHERINE-studie



IO HCP portal

NIVOLUMAB + IPILIMUMAB SAMEN STERK



Nivolumab is in combinatie met ipilimumab bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder geïndiceerd voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom, en bij volwassenen geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom met een intermediair/ongunstig risicoprofiel, in combinatie met 2 cycli platina-bevattende chemo therapie voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker met tumoren zonder sensibiliserende EGFR mutatie of ALK translocatie, de eerstelijnsbehandeling van inoperabel maligne pleuraal mesothelioom, de behandeling van gemetastaseerd dMMR of MSI-H colorectaalcarcinoom na eerdere behandeling met fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie en de eerstelijnsbehandeling van inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselcelcarcinoom met een tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$.

Referenties: SmPC OPDIVO, SmPC YERVOY. Productinformatie en volledige indicaties elders in deze uitgave. 7356-NL-2400002

OPDIVO
(nivolumab)

YERVOY
(ipilimumab)

10

'De genotypetest is te smal, te simplistisch'

Begin dit jaar adviseerde de KNMP om voor de start met tamoxifen te genotypen op CYP2D6. Het leidde tot opgetrokken wenkbrauwen. 'Ik ga dit niet doen.'



14

Management van verwachtingen

Het is de taak van de behandelaren om samen met patiënten met heldercellig niercelcarcinoom de voor- en nadelen af te wegen van adjuvant pembrolizumab, betoogt de richtlijncommissie.

23

'Als je de kans krijgt: ga in die commissie BOM'

De onlangs gepensioneerde prof. dr. Els Witteveen (UMC Utrecht) heeft zich met alle aspecten van de oncologie wel beziggehouden.

'Het is cruciaal om tijdig te reflecteren of een netwerk effectief is'

Stoppen is ook altijd nog een optie, betogen dr. Daan Westra en Robin Peeters (Universiteit Maastricht, pag. 20).



WOORD VOORAF

4 Komkommertijd?

NIEUWS

- 5** Nieuws en mededelingen van het NVMO-bestuur
- 6** Wetenswaardigheden uit de Nederlandse oncologie

REDACTIONEEL

9 Wat mag een procentpunt overlevingswinst kosten?

PROMOTIE

18 Verpleegkundig specialist dr. José Koldenhof valideerde het Utrecht Symptoom Dagboek

TOPPUBLICATIE

21 Eerste resultaten ADRIATIC-studie toegelicht

ADVIEZEN

25 Recente adviezen cieBOM



Medische Oncologie is een uitgave van BPM Medica voor de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO). Het tijdschrift verschijnt 10 maal per jaar in een oplage van 3.000 exemplaren.

REDACTIERAAD

Dr. Tom van der Hulle, internist-oncoloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden (voorzitter redactieraad)
Dr. Jan Willem de Groot, internist-oncoloog, Isala, Zwolle (vicevoorzitter redactieraad en bestuurslid NVMO)
Dr. Tineke Buffart, internist-oncoloog, Amsterdam UMC, Amsterdam
Dr. Marloes van Dongen, internist-oncoloog en klinisch farmacoloog, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam
Mr. dr. Jacco de Haan, internist-oncoloog, UMC Groningen, Groningen
Dr. Annelieke Willemsen, internist-oncoloog en klinisch farmacoloog, Tergooi MC, Hilversum
Maartje van Kats, internist-oncoloog, Maastricht UMC+, Maastricht
Dr. Rutger Koornstra, internist-oncoloog, Rijnstate, Arnhem
Dr. Laurence van Warmerdam, internist-oncoloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

REDACTIESTATUUT

Medische Oncologie komt tot stand conform afspraken vastgelegd in een redactiestatuut. Zie voor meer informatie [medischeoncologie.nl/over/redactiestatuut](https://www.medischeoncologie.nl/over/redactiestatuut).

REDACTIE

BPM Medica
Redactie *Medische Oncologie*
Wim C.J. de Jong, eindredacteur
Liesbeth Hensbroek, bureauredacteur
Funenpark 1E
1018 AK Amsterdam
tel. 020 - 303 45 40
redactie@medischeoncologie.nl
www.medischeoncologie.nl

UITGEVERIJ

BPM Medica
Wijnand van Dijk, uitgever
www.bpmmedica.nl

SECRETARIAAT NVMO

Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
Domus Medica
Mercatorlaan 1200
3528 BL Utrecht
tel. 030 - 899 06 65
secretariaat@nvmo.org
www.nvmo.org

ADRESWIJZIGINGEN

NVMO-leden dienen adreswijzigingen online door te geven via het persoonlijke profiel in de Ledenlijst op de NVMO-website (www.nvmo.org). Bij vragen over het NVMO-lidmaatschap kan worden gemaild met ledenadministratie@nvmo.org. Overige abonnees geven adreswijzigingen door aan uitgeverij BPM Medica via abo@medischeoncologie.nl.

ABONNEMENTEN

NVMO-leden, internist-oncologen, internist-hematologen, klinisch genetici, longartsen, oncologisch chirurgen, pathologen, radiotherapeuten, urologen, ziekenhuisapothekers en stakeholders in de oncologie krijgen het tijdschrift *Medische Oncologie* kosteloos toegestuurd. Overige geïnteresseerden in een abonnement kunnen contact opnemen via abo@medischeoncologie.nl.

MEDEWERKERS AAN DIT NUMMER

Daniela Brunner, dr. Astrid Danen, Jasper Enklaar, dr. Nina Wubben

ONTWERP EN OPMAAK

def. grafische vormgeving, Amsterdam

COVERFOTO

Ingekleurde rasterelatronenmicroscopafbeelding van niercelcarcinoom (© ANP Photo)

DRUKWERK

Wilco BV, Amersfoort

ADVERTENTIES

Cross
tel. 010 - 742 10 23
adverteren@medischeoncologie.nl
www.medischeoncologie.nl/adverteren

ISSN 1388-2295

© 2024 BPM Medica

Overname van tekst of foto's uit *Medische Oncologie*, of gedeelten daarvan, is niet toegestaan zonder voorafgaande toestemming van de uitgever.



Komkommertijd?

U herkent het vast wel: sla in de zomer een willekeurige krant open en u ziet een artikel waarvan u zich afvraagt of dit nu een nieuwswaardige bijdrage of een komkommertijdbijdrage is. Hoe anders is het deze zomer voor ons in de NVMO. Ik noem een aantal nieuwswaardige zaken van de afgelopen weken. Op 4 juli jongstleden verscheen een lezenswaardig vonnis van de rechter over een kort geding dat firma Eli Lilly tegen Zorginstituut Nederland had aangespannen over het (negatieve) pakketadvies over abemaciclib in adjuvante setting bij mammacarcinoom. Het Zorginstituut had eerder geoordeeld dat abemaciclib in deze setting niet voldoet aan de stand der wetenschap en praktijk. De rechter heeft uitgesproken dat de beoordeling op een aantal punten onvoldoende onderbouwd is. Het gevolg is dat het Zorginstituut abemaciclib in deze setting gaat herbeoordelen. Eli Lilly voerde een aantal opmerkelijke zaken aan. Zo zou in de PASKWIL2018-criteria ziekte-vrije overleving (DFS) het belangrijkste behandeldoel geweest zijn en in de PASKWIL2023-criteria zou overleving (OS) het belangrijkste behandeldoel is geworden. Dit is feitelijk onjuist. In de PASKWIL-criteria is OS altijd het enige criterium geweest voor een definitieve beoordeling in de adjuvante setting. Deze criteria, noch de grenzen hiervan, zijn gewijzigd bij de herziening in 2023. (De criteria voor een definitief positief advies zijn: na een mediane follow-up van ten minste 3 jaar een absoluut verschil in OS > 5%, of > 3% en ≤ 5% én HR < 0,70.) De PASKWIL2018-criteria maakten het mogelijk dat middelen in adjuvante setting een *voorlopig* positieve beoordeling kunnen krijgen op grond van DFS. Dit kan na toelating tot het verzekerde pakket leiden tot toepassing in de dagelijkse praktijk. Dat betekent dat patiënten behandeld worden met medicatie waar ze (soms blijvende) bijwerkingen van kunnen hebben zonder dat nog is aangetoond dat ze hierdoor langer leven. (*Primum non nocere?*) In de adjuvante PASKWIL2023-criteria waren er twee aanpassingen: de verlaging van de HR voor een voorlopig positief advies op grond van DFS van 0,7 naar 0,6 en de toevoeging dat indien er na 10 jaar geen overlevingsvoordeel is aangetoond, een voorlopig positief oordeel negatief zal worden. In juli 2023 heeft cieBOM de MonarchE-studie beoordeeld. Deze voldeed op dat moment niet aan de PASKWIL2023-criteria voor een voorlopig positief advies. cieBOM heeft in de discussie overigens ook een aantal kritische kanttekeningen over deze studie geplaatst.

Dan het Integraal Zorgakkoord (IZA). Bij de impactanalyse daarvan blijken plots de definities van de normen voor systeemtherapie veranderd te zijn, zonder dat wij daarin gekend zijn, laat staan mee ingestemd hebben. We houden u hierover op de hoogte. De webinar over *shared care* op 3 juli jongstleden heeft geleid tot instemming met de rondgestuurde voorstellen en heeft extra input gegeven aan cieKWA en haar voorzitter Rutger Koornstra, onze deelnemer aan de IZA-governance-tafel. Ten slotte, goed nieuws van de ESMO. De ESMO Climate Change Task Force, waar Hilde Jalving (internist-oncoloog UMCG en lid commissie Duurzaamheid en Doelmatigheid) aan deelneemt, heeft besloten dat er een portal komt waar informatie, protocollen en richtlijnen over duurzaamheid gepubliceerd worden. De NVMO loopt voorop met de commissie Duurzaamheid en Doelmatigheid; al onze stukken gaan vertaald en daar geplaatst worden!

Kortom, voor de NVMO is het geen komkommertijd maar pepertijd. 😊
Hartelijke groet vanuit Twente,

Dr. Machteld Wymenga, voorzitter NVMO
redactie@medischeoncologie.nl

Jaarlijks NVMO-congres

Inschrijving 30^e Oncologiedagen geopend

Op (20) 21 en 22 november 2024 vinden de 30^e Oncologiedagen plaats in Hotel Papendal, Arnhem. De inschrijving is geopend.

Een gevarieerd programma staat u te wachten, met onderzoek van eigen bodem, de uitreiking van de Pieter de Mulder Award, de proefschriftprijzen en nog veel meer. Zo is er een programma-onderdeel rond het thema 'Medicatie-toegang: slimmer, beter en sneller' met presentaties van Liesbeth de Vries (internist-oncoloog, UMCG), prof. dr. Miriam Koopman (internist-oncoloog, UMC Utrecht) en Joep Rijnierse (medisch directeur, AMGEN). De NVMO Oncologiedagen starten zoals gebruikelijk met een onderwijsdag voor de jNVMO.

Meer informatie en inschrijven: nvmodagen.nl.

Bestuurswissel

Bregtje Hermans voorzitter jNVMO



Bregtje Hermans (internist-oncoloog i.o., Maastricht UMC+) is sinds juli voorzitter van de jNVMO, de juniortak van de NVMO. Ze was al sinds januari 2023 bestuurslid.

Verder bestaat het bestuur uit Arwieke Glas (Amsterdam UMC), Emerens Wensink (UMC Utrecht), Samantha Lupton (UMCG), Clarieke de Klerk-Venema (Erasmus MC), Fleur van den Bogaart (Radboudumc) en Daisy de Groot (Tergooi MC).

Moleculaire diagnostiek

Update KNT-lijsten juli 2024

Aanvullend op de 15 reeds gepubliceerde KNT-lijsten zijn nu ook de volgende KNT-lijsten gepubliceerd:

- HNSCC
- Speekselkliercarcinoom
- Prostaatscarcinoom

Voor enkele tumorsoorten zijn, buiten de tumor-agnostische targets, geen andere targets van invloed op de standaard-behandelingsmogelijkheden. Voorbeelden hiervan zijn GBM, NET en HCC. Er is besloten om voor deze tumorsoorten geen aparte KNT-lijst te publiceren, maar in plaats daarvan deze op te nemen in een 'tumor-agnostische KNT-lijst'. Een overzicht van de tumor-agnostische targets zal weergegeven worden op deze lijst (momenteel alleen MSI en NTRK, in de toekomst mogelijk uit te breiden met

nieuwe tumor-agnostische registraties). Patiënten met deze tumortypes, en alle andere tumortypes waarvoor geen eigen KNT-lijst gepubliceerd is, kunnen derhalve aanspraak maken op de diagnostiek naar deze tumor-agnostische targets als vergoede zorg. Tumorsoorten waarvoor reeds een KNT-lijst gepubliceerd is, maar waarvoor geen andere targets van invloed zijn op de standaardbehandeling behoudens de tumor-agnostische targets, zullen nog opgenomen worden in de tumor-agnostische KNT-lijst. Die lijst is momenteel in voorbereiding. Zodra deze gepubliceerd wordt, wordt u hierover ingelicht.

Vragen/opmerkingen of het verzoek voor het opstellen van een KNT-lijst kunt u mailen naar cieKNT@nvmo.org onder vermelding van 'KNT-lijsten'. Zie ook nvmo.org/updatekntlijsten.

Komende NVMO-events

15 september 2024	Nederlandse Avond ESMO 2024	Barcelona, Spanje
2 oktober 2024	NVMO Post-ESMO 2024	Utrecht
20 november 2024	Landelijke jNVMO-onderwijsdag 2024	Arnhem
21 – 22 november 2024	30 ^e Oncologiedagen	Arnhem
22 november 2024	Algemene ledenvergadering	Arnhem
Kijk voor meer informatie op nvmo.org/agenda		

NVMO-tijdschrift

Redactieraad Medische Oncologie zoekt versterking

Wegens het vertrek van een oudgediende is de redactieraad van *Medische Oncologie* op zoek naar een internist-oncoloog die met ingang van 1 januari 2025 de vrijgekomen plek wil innemen.

De redactieraad van het NVMO-tijdschrift wordt gevormd door internist-oncologen uit verschillende delen van het land, waaronder één afgevaardigde van het NVMO-bestuur die fungeert als voorzitter van de redactieraad. Het tijdschrift *Medische Oncologie* heeft een zelfstandige website: medischeoncologie.nl. De raad vergadert tien keer per jaar

(voornamelijk online) om de inhoud van het tijdschrift, de website en e-mailnieuwsbrieven samen te stellen.

Geïnteresseerde NVMO-leden kunnen voor meer informatie vrijblijvend contact opnemen via redactie@medischeoncologie.nl.

Ook assistenten in opleiding voor het aandachtsgebied medische oncologie kunnen zich aanmelden. Uitgangspunt bij de samenstelling van de redactieraad is een evenredige vertegenwoordiging naar geografie en werksituatie.

Voor de huidige samenstelling van de redactieraad zie nvmo.org.

Peiling NFK

Reiskostenvergoeding kankerbehandeling bij veel patiënten onbekend

Veel patiënten zijn niet op de hoogte van de mogelijkheid om reiskostenvergoeding te ontvangen voor vervoer naar hun kankerbehandeling. Dat blijkt uit een recente peiling van de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) onder 6238 mensen die kanker hebben of hebben gehad.

Slechts 56 procent van de respondenten weet dat ze de kosten voor eigen vervoer naar behandelingen zoals chemo-, immuun- en radiotherapie kunnen declareren bij hun zorgverzekeraar. Voor taxi's is dit percentage 60 procent, terwijl slechts 45 procent op de hoogte is van de mogelijkheid om reiskosten voor openbaar vervoer te declareren.

Irene Dingemans, programmaleider Kwaliteit van Zorg bij NFK, benadrukt het belang van betere informatievoorziening,

vooral omdat kankerzorg in de komende jaren verder geconcentreerd zal worden, waardoor patiënten mogelijk verder moeten reizen. Volgens Dingemans zouden zorgverzekeraars en zorgverleners patiënten proactief moeten informeren over deze vergoedingsmogelijkheden.

Van de patiënten die wisten van de reiskostenvergoeding, heeft 52 procent deze aangevraagd voor eigen vervoer, 40 procent voor openbaar vervoer en 91 procent voor taxi. Vooral de aanvraagprocedure voor openbaar vervoer blijkt complex te zijn. NFK roept zorgverzekeraars op om de aanvraagprocedure te evalueren en waar mogelijk te vereenvoudigen, om de belasting voor patiënten te verminderen. Patiënten die gebruikmaken van taxivervoer via hun zorgverzekeraar geven dit gemiddeld een 7,4. Er zijn echter verbeterpunten zoals het delen van taxi's en langere reistijden dan noodzakelijk, wat extra stress en



Irene Dingemans, programmaleider
Kwaliteit van Zorg bij NFK.

fysieke belasting veroorzaakt. NFK vraagt taxivervoerders en zorgverzekeraars om hier meer rekening mee te houden, zodat patiënten comfortabeler kunnen reizen.

Uitgaven immuun- en doelgerichte therapie het hardst gestegen

Nieuw platform brengt kerncijfers dure geneesmiddelen in kaart

De uitgaven aan immuun- en doelgerichte therapie voor de behandeling van kanker zijn tussen 2017 en 2022 verdubbeld. Dat blijkt uit kerncijfers die IKNL gepubliceerd heeft op het platform dure geneesmiddelen. Het platform geeft cijfers over de behandeling met dure geneesmiddelen, de patiëntpopulatie, overleving en uitgaven.

De inzet van immuuntherapie en doelgerichte therapie is het hardst gestegen tussen 2017

en 2022 (met 53 procent). Dit geldt ook voor de uitgaven aan deze categorie. Tussen 2017 en 2022 zijn deze verdubbeld van 651 miljoen euro naar 1,3 miljard euro. Over een deel van de dure geneesmiddelen worden (vertrouwelijke) prijsafspraken gemaakt tussen het ministerie van VWS en farmaceuten. De werkelijke uitgaven per type middel zijn daardoor niet bekend, maar zijn lager dan hier weergegeven. Dure geneesmiddelen worden vooral ingezet

bij hematologische maligniteiten en voor de behandeling van solide tumoren in een gevorderd stadium. Bij verschillende kankersoorten waar dure geneesmiddelen worden toegepast is de overleving in de laatste jaren gestegen (zoals bij niet-kleincellige longkanker), terwijl bij andere kankersoorten de toename in overleving beperkt is. Alle kerncijfers zijn te vinden op iknl.nl/duregeneesmiddelen



Rapport Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Kwaliteit bevolkingsonderzoek borstkanker onder druk

De kwaliteit van de uitvoering van het bevolkingsonderzoek naar borstkanker is momenteel voldoende, maar staat onder druk, zo meldt de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ).

Uit gesprekken met medewerkers van Bevolkingsonderzoek Nederland (BVO NL) en bezoeken aan tien onderzoekscentra, waarbij 65 onderzoeken werden geobserveerd en 37 cliënten werden geïnterviewd, blijkt dat deelnemers over het algemeen tevreden zijn met de uitleg en de vriendelijkheid van de screeningsmedewerkers.

Vrouwen tussen de 50 en 75 jaar, evenals transgender mannen en non-binaire personen met borsten, krijgen elke twee jaar (tijdelijk maximaal eens in de drie jaar) een uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek naar borstkanker. Jaarlijks ontvangen meer dan een miljoen mensen deze uitnodiging, wat helpt om borstkanker in een vroeg stadium te detecteren en behandelen.

Hoewel de inspectie de kwaliteit van het onderzoek als voldoende beoordeelt, signaleert zij ook aanzienlijke druk op de organisatie

die kan leiden tot kwaliteitsverlies. Het bestuur van BVO NL zou te weinig zicht hebben op risico's en onvoldoende sturen op verbetering. Een belangrijk knelpunt is dat ziekenhuizen de resultaten van vervolgonderzoeken niet terugkoppelen naar de screeningsorganisatie. Hierdoor kunnen screeningsradiologen niet leren van hun doorverwijzingen.

Daarnaast kampen screeningsmedewerkers met hoge werkdruk en een hoog ziekteverzuim, wat de tijd om cliënten op hun gemak te stellen en uitleg te geven, beperkt. De strenge kwaliteitseisen verhogen de prestatiedruk, terwijl er geen uniform systeem is voor het registreren en leren van incidenten. Bovendien ontbreekt het aan een veilige leercultuur waarin medewerkers reflecteren op verbeterpunten.

Een ander zorgpunt is dat de organisatie onvoldoende doet om vrouwen uit groepen met lagere deelname, zoals vrouwen met een migratieachtergrond of een lage sociaaleconomische positie, te stimuleren om deel te nemen. Verder worden richtlijnen over röntgenstraling en cliënten met borstklachten niet overal goed gevolgd.

Onderzoek IKNL

Samenwerking bij palliatieve zorg leidt tot minder IC- en ziekenhuisopnames

Intensieve samenwerking tussen ziekenhuizen, huisartsen en thuiszorg in de palliatieve zorg leidt tot minder IC- en ziekenhuisopnames, minder chemotherapiebehandelingen en een lager sterftecijfer in het ziekenhuis in de laatste levensfase van patiënten.

Dit blijkt uit onderzoek van Chantal Pereira (IKNL) en collega's, gepubliceerd in *International Journal of Integrated Care*. Jaarlijks hebben meer dan 110.000 mensen behoefte aan palliatieve zorg, waarbij intensieve samenwerking tussen verschillende zorgsectoren essentieel is voor optimale zorgkwaliteit en kostenefficiëntie.

Pereira en haar team onderzochten de impact van transmurale samenwerking op de kwaliteit van palliatieve zorg en de zorgkosten. Ze focusten op aspecten van 'potentieel niet-passende zorg' in de laatste 30 dagen van het

leven, zoals meerdere spoedopnames, langdurige ziekenhuisverblijven, chemotherapie en IC-opnames. De resultaten tonen aan dat patiënten die transmurale zorg ontvangen minder te maken hebben met dergelijke belastende behandelingen en vaker overlijden buiten het ziekenhuis. Het onderzoek, uitgevoerd in samenwerking met Palliatieve Zorg Nederland (PZNL), omvatte een landelijke inventarisatie van 30 regio's en een diepgaande analyse van vijf koplopers in transmurale zorginitiatieven. Vergelijkingen tussen de zorguitkomsten

vóór en na de implementatie van deze initiatieven en met een controlegroep bevestigen de voordelen van deze samenwerkingsvorm.

Financieel bleek transmurale zorg kosten efficiënter, met een verschuiving van ziekenhuisbudgetten naar eerstelijnszorg. De Nederlandse Zorgautoriteit heeft vier experimentele betaaltitels ingevoerd om dergelijke samenwerkingen te ondersteunen. PZNL biedt via het project TAPAS\$ hulp aan zorginstellingen bij het opzetten en financieren van transmurale palliatieve zorg. De onderzoekers pleiten voor bredere toepassing van transmurale samenwerking en betere financieringsmogelijkheden om de kwaliteit van palliatieve zorg verder te verbeteren zonder kostenstijgingen.

KEYTRUDA[®]
(pembrolizumab)

TIJD VOOR ADJUVANTE BEHANDELING

De eerste immuuntherapie die de kans op overleving vergroot na nefrectomie bij niercelcarcinoom^{1,2,3,4}

Bekijk hier de
laatste data:



Eerder werd de ziektevrije overleving gepubliceerd in de KEYNOTE-564.
Nu is ook het secundaire eindpunt gehaald: Overall Survival.^{1,4}

Met deze resultaten is KEYTRUDA de eerste en vooralsnog enige immuuntherapie die de kans op overleving vergroot bij volwassen niercelcarcinoom patiënten met een verhoogd risico op recidief na nefrectomie of na nefrectomie en resectie van gemetastaseerde laesies.^{1,2,3}



Referenties: 1. Choueiri *et al*, *N Engl J Med*, Apr 2024; 390(15):1359-1371. 2. Keytruda SPC. Maart 2024. 3. Farmaceutisch Kompas. Vergelijking pembrolizumab – nivolumab – cemiplimab – atezolizumab – avelumab – durvalumab. Geraadpleegd februari 2022. 4. Choueiri *et al*. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma (KEYNOTE 564): Open label, phase III trial. *N Engl J Med*. 2021; 385:683-694.
Zie voor meer productinformatie elders in deze uitgave of kijk op www.msd.nl. Copyright ©2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved.
MSD B.V. Postbus 581, 2003 PC Haarlem, www.msd.nl, 0800-9999 000, medicalinfo.nl@merck.com.

Raadpleeg de volledige productinformatie (SPC) alvorens Keytruda voor te schrijven.

Wat mag een procentpunt overlevingswinst kosten?

De resultaten van de derde interim-analyse van de KEYNOTE-564-studie laten een statistisch significante verbetering zien in de overleving bij patiënten met een radicaal geresceerd heldercellig niercelcarcinoom met een hoog risico op recidief. Bij een mediane follow-upduur van 57,2 maanden bleek behandeling met pembrolizumab gedurende een jaar, de 4-jaarsoverleving te verbeteren met 5,2 procent (van 86,0 procent in de placebogroep naar 91,2 procent in de pembrolizumabgroep). Deze bevindingen voldoen aan de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante studies voor een positief advies.

Deze hoopvolle resultaten roepen echter ook cruciale vragen op over de kosten en de betaalbaarheid van dergelijke behandelingen. De behandeling met pembrolizumab kost maar liefst 97.257 euro per patiënt per jaar. Dat is geen uitzondering voor dergelijke middelen, waarbij de ene na de andere indicatie geregistreerd wordt. In een tijd waarin de zorguitgaven in Nederland stijgen, met een toename van 6 miljard euro in 2023 ten opzichte van 2022, komt de totale zorgbegroting op een astronomische 103 miljard euro. Dit vertegenwoordigt 26,8 procent van de totale overheidsuitgaven.

De stijgende kosten voor zorgverzekeraars en daarmee voor de Nederlandse burgers zijn zorgwekkend. Zorgverzekeraars benadrukken dat 'de betaalbaarheid van zorg een belangrijke randvoorwaarde blijft. De lasten van stijgende zorgkosten worden door de samenleving gedragen via zorgpremies, die naar verwachting zullen blijven stijgen. De zorgkosten die Nederlanders voor elkaar en met elkaar betalen, zullen

toenemen, wat leidt tot een groeiende financiële druk op huishoudens. Het is verontrustend te bedenken dat mensen die moeite hebben om hun dagelijkse boodschappen te betalen, ook geconfronteerd worden met hogere zorgpremies.'

De betaalbaarheid van zorg hangt af van zowel de economische kracht van het land als de bereidheid van burgers om bij te dragen aan collectieve zorg. Extra gezondheidswinst en verbeterde kwaliteit van leven komen tegen steeds hogere kosten. Pembrolizumab biedt een duidelijke overlevingswinst, maar de vraag blijft of deze winst de torenhoge kosten rechtvaardigt, vooral wanneer deze kosten moeten worden gedragen door een collectief dat al onder financiële druk staat. In het hoofdlijnenakkoord van het huidige kabinet staan de volgende mitigerende maatregelen om de kosten te bedwingen: 'Meer dan halveren van het eigen risico in de zorg tot het niveau van 165 euro in 2027, verbetering van de onderlinge samenwerking en van de positie van de eerstelijnszorg, een veilig, decentraal vormgegeven elektronisch patiëntendossier, doorlichting *cure* en *care* op bewezen niet-effectiviteit, noodzakelijkheid en voorkomen van onnodige zorgvraag'.

Je zou willen dat deze beleidsmakers samen met zorgverleners en de samenleving een open dialoog voeren over wat nog als betaalbare zorg wordt beschouwd. De vraag of de aanzienlijke kosten van pembrolizumab gerechtvaardigd zijn door de overlevingswinst van enkele procenten, is complex en vereist een zorgvuldige ethische en economische afweging. Terwijl we streven naar de beste zorg voor patiënten, moeten we ook oog houden voor de duurzaamheid en betaalbaarheid van ons zorgsysteem. De resultaten van de KEYNOTE-564-studie zijn ongetwijfeld een wetenschappelijke doorbraak. Toch roept deze doorbraak een fundamentele vraag op: Hoeveel zijn we bereid te betalen voor elke procentpunt overlevingswinst? Het antwoord op deze vraag zal de toekomst van ons zorgsysteem mede bepalen. ←

Er is een open dialoog nodig tussen beleidsmakers, zorgverleners en de samenleving

KNMP-ADVIES OVER CYP2D6 EN TAMOXIFEN

Wel of niet genotyperen?

Begin dit jaar adviseerde de KNMP om voor de start met tamoxifen te genotyperen op CYP2D6. Het leidde tot opgetrokken wenkbrauwen. 'Ik ga dit niet doen.'

Al bijna twintig jaar brengt de farmacogeneticawerkgroep van de KNMP adviezen uit over medicatie en gen-geneesmiddel-interacties. Dat gebeurt op een zeer gedegen manier, legt prof. dr. Jesse Swen uit. De ziekenhuisapotheker en hoogleraar klinische farmacie in het LUMC is al vanaf het begin, in 2005, bij deze Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) betrokken. 'We doen systematisch literatuur-onderzoek, beoordelen de *level of evidence* en *clinical relevance*, maken een risico-analyse, en bespreken of er sprake is van een gen-geneesmiddelinteractie, of er een actie nodig is en wat die actie dan moet zijn. In de afgelopen jaren zagen we voor verschillende geneesmiddelen steeds meer overtuigend bewijs dat een farmacogenetische test klinisch meerwaarde heeft. Daarom zijn we vanaf 2018 voor steeds meer geneesmiddelen adviezen gaan opstellen over wanneer te genotyperen.' De werkgroep bestaat uit (ziekenhuis)apothekers, klinisch farmacologen, een internist, een huisarts en een klinisch chemicus.

Tegenstrijdige studies

De DPWG heeft inmiddels meer dan honderd gen-geneesmiddelcombinaties bekeken en adviezen uitgebracht over zo'n vijftig geneesmiddelen. Voor geneesmiddelen waarvoor is vastgesteld dat er een gen-geneesmiddel-interactie is en er een actie nodig is stelt de werkgroep een *clinical implication score* op. De score telt drie categorieën: een farmacogenetische test is essentieel, gunstig of mogelijk gunstig. Bij tamoxifen, een selectieve oestrogeenreceptorantagonist die voorgeschreven wordt als adjuvante behandeling én bij gemetastaseerde ziekte indien er

sprake is van oestrogeenreceptorpositief mammacarcinoom, kwam de score uit op 'essentieel'. 'Maar vanwege de grote heterogeniteit van de studies en soms tegenstrijdige resultaten, hebben we het advies bijgesteld naar 'gunstig', vertelt Swen. Op 1 januari van dit jaar publiceerde de werkgroep dus het volgende advies: *'Genotypering van CYP2D6 voor start van tamoxifen is gunstig voor de effectiviteit van het geneesmiddel. Het wordt geadviseerd om te overwegen om de patiënt voor of direct na start van de therapie te genotyperen.'* Het advies werd opgenomen in G-standaard, een database die als bron wordt gebruikt door voorschrijf- en aflever-systemen in Nederland.

Verbaasd

'Een van onze oncologen kwam naar me toe', vertelt dr. Robin van Geel, ziekenhuis-apotheker en klinisch farmacoloog in het MUMC. 'Of wij meer wisten van het KNMP-advies om bij alle patiënten die tamoxifen gebruiken een CYP2D6-genotype te bepalen? Nou nee, eigenlijk niet, vertelde ik haar. Ik ben eerlijk gezegd ook een beetje verbaasd dat dit advies er nu is gekomen. Ik zie nu niet een reden waarom het advies ineens anders is dan drie, vier of vijf jaar geleden. In de afgelopen jaren is er geen literatuur beschikbaar gekomen waaruit ineens een heel ander inzicht is gebleken. De meeste data die in de tussentijd beschikbaar zijn gekomen, komen nog steeds met hetzelfde verhaal. Sommige studies laten een potentieel voordeel zien, terwijl andere dat niet laten zien of zelfs het tegenovergestelde. Er is geen duidelijke consensus in de literatuur te vinden', zegt Van Geel.

Prof. dr. Ron Mathijssen, oncoloog-klinisch farmacoloog in Erasmus MC, doet al jaren onderzoek naar het personaliseren van tamoxifen. Gevraagd wat hij van het KNMP-advies vindt, pakt hij het advies er even bij. 'Ik viel met name over één zin', zegt hij en leest voor: *'Genotypering van patiënten voor start van de therapie is gunstig voor de effectiviteit van het geneesmiddel.'* In dit statement staat dat het gunstig is voor de effectiviteit. Dat is nooit aangetoond.' Uit onderzoeken komen wel signalen dat er een relatie is van CYP2D6 met effectiviteit, zegt hij, maar die relatie is niet zo stevig dat je kan zeggen dat je daarmee alles zou kunnen voorspellen. 'Dat zij dit zo stellen en op basis daarvan adviseren om dan die genotypering te doen, vind ik te zwaar. Ik zou het dan ook niet ondersteunen om dit zomaar bij iedereen te gaan doen.'

Niet eenduidig

Dr. Vincent Dezentjé, internist-oncoloog in het AVL, noemt de discussie rond tamoxifen een *trip down memory lane*; in 2013 is hij gepromoveerd op tamoxifen. 'Het was toen heel hot. Iedereen dacht: het is simpel, tamoxifen moet omgezet worden om actief te worden. Bij sommige mensen is die omzetting niet goed en dat kan je aantonen door te genotyperen. Daarmee bespaar je mensen onnodig tamoxifengebruik. Die hypothese sprak heel erg aan.' Maar inmiddels zijn er zoveel tegenstrijdige resultaten en nuances dat het beeld minder eenduidig is. 'Ik heb begrepen dat het KNMP-advies vanwege die tegenstrijdige resultaten van een echt advies is gedowngraded naar 'het kan overwogen worden'. Maar daar kunnen wij klinici niet zo heel veel mee. Moet ik het nu wel of niet doen? Ik vind het wel een lastige. Zo'n advies is behulpzaam om de hele literatuur nog eens een keer weer op een rijtje te hebben. Maar uiteindelijk kom ik tot de conclusie dat ik dit niet ga doen.'

beeld: Frank Jansen



Prof. dr. Jesse Swen is hoogleraar klinische farmacie, in het bijzonder translationele farmacogenetica. Hij is ziekenhuis-apotheker, klinisch farmacoloog en sectiehoofd van het klinisch farmaceutisch laboratorium van het LUMC. Sinds 2005 is hij lid van de KNMP-werkgroep Farmacogenetica.

beeld: Apple Dicks / MUMC+



Dr. Robin van Geel is ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, verbonden aan de afdeling Klinische farmacie & toxicologie van MUMC.

Het is een terugkerend geluid in de discussie over het KNMP-advies: de literatuur is niet eenduidig, dus een strikt advies is niet mogelijk. Er is al vijftien jaar discussie, zegt Van Geel, of dit de behandeling zou kunnen verbeteren. 'Sindsdien zijn er een aantal studies beschikbaar gekomen. De ene zegt van wel, de andere zegt van niet. En ja, op iedere studie valt methodologisch wel wat aan te merken. Maar het is niet onomstotelijk vastgesteld dat als je de adviezen volgt die bij dat genotype horen, je daarmee daadwerkelijk de behandeling zou verbeteren. Heel simpel gezegd: als je het in de afgelopen 15 jaar niet hebt kunnen aantonen, dan is het effect wellicht niet zo groot en ga je het nu ook niet meer aantonen.'

Terechte vragen

De patiënt van tegenwoordig komt vaak goed beslagen ten ijs. Ze vragen soms actief naar tamoxifen, wat hun CYP2D6-genotype is, en de concentratie endoxifen. Mathijssen herkent het beeld dat zeker borstkankerpatiënten goed geïnformeerd zijn.

'De genotypetest is te smal, te simplistisch. Het is een poor man's test'

'Ze weten goed wat er te krijgen is. Het zijn terechte vragen als je die pillen jarenlang moet gaan slikken. Maar de genotypetest is wat mij betreft te smal, te simplistisch. Het is meer een *poor man's test*.'

Ook Van Geel is nog geen groot voorstander van het bepalen van genotypes van CYP-enzymen om daarmee de effectiviteit van tamoxifen te kunnen voorspellen en bijwerkingen te voorkomen. 'Er zijn zoveel factoren die een rol spelen tussen het genotype en uiteindelijk de blootstelling die bij een patiënt bereikt wordt. Bovendien: hoe vaak moet je zo'n test doen om voor één patiënt de behandeling mogelijk te verbeteren?' Van de vier verschillende groepen genotypes hebben de *poor metabolizers* – degenen die tamoxifen slecht omzetten naar de belangrijkste actieve metaboliet endoxifen – mogelijk minder baat bij tamoxifen, legt hij

uit. 'Zij worden mogelijk minder effectief behandeld. Maar dat genotype komt voor bij maximaal 10 procent van alle patiënten, terwijl je wel alle patiënten moet genotyperen om daar uiteindelijk een aantal *poor metabolizers* uit te vissen.'

Spiegel bepalen

Precies daarom ziet Mathijssen veel liever dat je een endoxifenspiegel laat bepalen, drie maanden na start van de therapie, dan een genotypering. Dat heeft een aantal voordelen, omdat het ook rekening houdt met omgevingsfactoren, zoals andere medicatie of therapietrouw. 'Genotypering geeft niet alle informatie die je nodig hebt bij dit medicijn. Feitelijk kun je met één enkele spiegelbepaling zo'n drie maanden na start van therapie al veel leren over hoe het bij een patiënt gaat.'



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 progressie-vrije 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 volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met stadium IIB of IIC melanoom of melanoom waarbij de lymfeklieren betrokken zijn of in geval van gemetastaseerde ziekte waarbij volledige resectie is uitgevoerd. **Niet-kleincellige longkanker (NSCLC):** in combinatie met ipilimumab en 2 cycli van platina-bevattende chemotherapie voor de eerste lijnsbehandeling 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 platina-bevattende chemotherapie geïndiceerd voor neoadjuvante behandeling van resecteerbare niet-kleincellige longkanker met een hoog risico op terugkeer van de ziekte bij volwassen patiënten met tumoren met PD-L1-expressie $\geq 1\%$ (zie rubriek 5.1 voor selectiecriteria). **Maligne pleuraal mesotheliom (MPM):** in combinatie met ipilimumab voor de eerste lijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel maligne pleuraal mesotheliom. **Nierceldcarcinoom (RCC):** als monotherapie voor de behandeling van gevorderd nierceldcarcinoom na eerdere behandeling bij volwassenen. In combinatie met ipilimumab geïndiceerd voor de eerste lijnsbehandeling van gevorderd nierceldcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen. In combinatie met cabozantinib voor de eerste lijnsbehandeling van gevorderd nierceldcarcinoom bij volwassenen. **Klassiek Hodgkin-lymfoom (CHL):** als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair CHL na autologe stemcellentransplantatie (ASCT) en behandeling met brentuximab vedotin. **Plaveiselceldcarcinoom van het hoofd-halsgebied (SCCHN):** als monotherapie voor de behandeling van terugkerend of gemetastaseerd plaveiselceldcarcinoom van het hoofd-halsgebied bij volwassenen die progressie vertonen tijdens of na behandeling met platina-bevattende therapie. **Urotheliacarcinoom (UIC):** in combinatie met cisplatine en gemcitabine geïndiceerd voor de eerste lijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel of gemetastaseerd urotheliacarcinoom. Als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheliacarcinoom bij volwassenen na falen van eerdere platina-bevattende therapie. Als monotherapie voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met spierinvasief urotheliacarcinoom (MUC) met een tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$ en een hoog risico op terugkeer van de ziekte na radicale resectie van MUC. **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 plaveiselceldcarcinoom (OSCC):** in combinatie met ipilimumab voor de eerste lijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselceldcarcinoom met een tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$. In combinatie met fluoropyrimidine- en platina-bevattende chemotherapie voor de eerste lijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselceldcarcinoom na eerdere behandeling met fluoropyrimidine- en platina-bevattende chemotherapie. **Adjuvante behandeling van carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang (OC of GEJC):** als monotherapie voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met carcinoom van de oesofagus of gastro-oesofageale overgang die na eerdere neoadjuvante behandeling met chemoradiotherapie nog pathologische restziekte hebben. **Adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang (GE) of oesofagus:** in combinatie met fluoropyrimidine- en platina-bevattende chemotherapie geïndiceerd voor de eerste lijnsbehandeling 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. Immuungeleerdeerde bijwerkingen traden frequenter op wanneer nivolumab werd toegediend i.c.m. ipilimumab vergeleken met nivolumab als monotherapie. Immuungeleerdeerde bijwerkingen traden op met vergelijkbare frequenties wanneer OPDIVO werd toegediend in combinatie met cabozantinib, als bij nivolumab als monotherapie. De meeste immuungeleerdeerde bijwerkingen verbeterden of verdwenen bij de juiste behandeling of aanpassingen in de behandeling. Immuungeleerdeerde 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 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 staken van de behandeling kan optreden. In geval van verdenking van immuungeleerdeerde 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 corticosteroiden worden toegediend. Nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab dient niet te worden hervat zolang de patiënt immunosuppressieve doses corticosteroiden 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 immuungeleerdeerde bijwerking die opnieuw optreedt en voor iedere levensbedreigende immuungeleerdeerde bijwerking. (Gedetailleerde richtlijnen voor het behandelen van immuungeleerdeerde 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 agressieve ziekte en bij OSCC-patiënten rekening te houden met het vertraagde effect van nivolumab voordat behandeling wordt gestart. Bij NSCLC, subtype niet-plaveiselceldcarcinoom, en bij SCCHN werd er binnen 3 maanden een hoger aantal overlijdens waargenomen bij nivolumab vs. docetaxel. Factoren die geassocieerd worden met vroeger overlijdens bij NSCLC waren slechtere prognostische factoren en/of agressievere ziekte, gecombineerd met lage of geen PD-L1-expressie van de tumor. Factoren die geassocieerd worden met vroeger overlijdens bij SCCHN waren ECOG performance status, snel progressieve ziekte na eerdere platina-bevattende behandeling en hoge tumorlast. Bij OSCC na eerdere eerste lijnsbehandeling met chemotherapie werd een hoger aantal overlijdens waargenomen binnen 2,5 maand vs. chemotherapie. Bij eerste lijnsbehandeling 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 $\geq 1\%$). 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. Leverschaden 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 ($\geq 10\%$) vermoeidheid (44%), pijn aan het skeletspierstelsel (28%), diarree (26%), rash (24%), hoesten (22%), misselijkheid (22%), pruritus (19%), verminderde eetlust (17%), artralgie (17%), constipatie (16%), dyspneu (16%), buikpijn (15%), bovensteluchtweginfectie (15%), pyrexie (13%), hoofdpijn (13%), anemie (13%) en braken (12%). 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 veiligheidsignalen gevonden. Nivolumab in combinatie met ipilimumab (met of zonder chemotherapie): de meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 10\%$) 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 (12%). 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 3 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 $\geq 10\%$ 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 1 mg/kg in combinatie met ipilimumab 1 mg/kg en chemotherapie, werden anemie (32%) en neutropenie (15%) gemeld met een incidentie van $\geq 10\%$ 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 ($\geq 10\%$) misselijkheid (51%), vermoeidheid (41%), perifere neuropathie (34%), verminderde eetlust (32%), constipatie (31%), diarree (30%), braken (25%), stomatitis (19%), buikpijn (19%), rash (19%), skeletspierstelselpijn (18%), pyrexie (17%), oedeem (waaronder perifere oedeem) (13%), hoesten (12%), pruritus (11%) en hypocalcëmië (10%). De incidentie van graad 3-5 bijwerkingen was 72% voor nivolumab in combinatie met chemotherapie, waarvan 1,3% 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, 4,34 maanden (95%-BI: 4,04, 4,70) voor chemotherapie voor adenocarcinoom van de maag, GEJ of oesofagus, of OSCC en 7,39 maanden (95%-BI: 7,06, 8,38) voor urotheliacarcinoom. Voor resecteerbare NSCLC kreeg drieënveertig procent (93%) van de patiënten 3 cycli van nivolumab in combinatie met chemotherapie. Nivolumab in combinatie met cabozantinib: De meest voorkomende bijwerkingen zijn ($\geq 10\%$) diarree (64,7%), vermoeidheid (51,3%), palmpalmantipatier erythrodyssthesiesyndroom (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%), dysgueusie (23,8%), bovensteluchtweginfectie (20,6%), hoesten (20,6%), pruritus (20,6%), artralgie (19,4%), braken (18,4%), dysfonie (17,8%), hoofdpijn (16,3%), duizeligheid (14,1%), constipatie (14,1%), pyrexie (14,1%), oedeem (13,4%), spierspasmen (12,2%), dyspneu (11,6%), proteinurie (10,9%) en hypothyreoïdie (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 juni 2024 (SmPC juni 2024).**

**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 progressie-vrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) voor de combinatie van nivolumab met ipilimumab alleen aangetoond bij patiënten met lage tumor PD-L1-expressie. **Nierceldcarcinoom (RCC):** in combinatie met nivolumab voor de eerste lijnsbehandeling van gevorderd nierceldcarcinoom met intermediair/ongunstig risicoprofiel bij volwassenen. **Niet-kleincellige longkanker (NSCLC):** in combinatie met nivolumab en 2 cycli van platina-bevattende chemotherapie geïndiceerd voor de eerste lijnsbehandeling van gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker bij volwassenen met tumoren zonder sensibiliserende EGFR-mutatie of ALK-translocatie. **Maligne pleuraal mesotheliom (MPM):** in combinatie met nivolumab voor de eerste lijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel maligne pleuraal mesotheliom. **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 plaveiselceldcarcinoom (OSCC):** in combinatie met nivolumab voor de eerste lijnsbehandeling van volwassen patiënten met inoperabel, gevorderd, terugkerend of gemetastaseerd oesofageaal plaveiselceldcarcinoom met een tumorcel-PD-L1-expressie $\geq 1\%$. **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 (immuungeleerdeerde bijwerkingen), die waarschijnlijk in verband staan met het werkingsmechanisme van ipilimumab. Immuungeleerdeerde 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 immuungeleerdeerde bijwerkingen tijdens de inductie-periode optreden, werd ook gemeld dat de eerste symptomen maanden na de laatste dosis ipilimumab optreden. 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 corticosteroiden met of zonder toegevoegde immuunonderdrukkende therapie kan nodig zijn ter bestrijding van ernstige immuungeleerdeerde 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-immuunziekten. Per individuele patiënt moet een zorgvuldige baten-risko 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 immuungeleerdeerde bijwerkingen verbeterden of verdwenen bij de juiste behandeling, waaronder het starten van corticosteroiden en aanpassingen in de behandeling. Immuungeleerdeerde 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 immuungeleerdeerde bijwerking die opnieuw optreedt en voor iedere levensbedreigende immuungeleerdeerde bijwerking. (Gedetailleerde richtlijnen voor het behandelen van immuungeleerdeerde 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 $\geq 1\%$). 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 of 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 ($\geq 10\%$) 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%), pruritus (40%), pyrexie (36%) en hoofdpijn (26%) gemeld met een incidentie van $\geq 10\%$ 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 $\geq 10\%$ 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, juni 2024. (SmPC juni 2024).**



beeld: Erasmus MC



Prof. dr. Ron Mathijssen is internist-oncoloog en klinisch farmacoloog in het Erasmus MC. Hij is gespecialiseerd in *personalised medicine* en klinische farmacologie binnen de oncologie.

beeld: Jeroen van Kooten



Dr. Vincent Dezentjé is internist-oncoloog en verbonden aan het NKI-AVL. Hij is gespecialiseerd in de zorg voor borstkanker- en prostaatkankerpatiënten.

Toch benadrukt Swen wel het nut van genotypering. Hij noemt een grote Europese studie, geleid vanuit Leiden, waarin voor patiënten die starten met een van de geneesmiddelen waarvoor een DPWG-advies beschikbaar is een genetische test werd gedaan.¹ 'Niet voor één gen, maar meteen voor alle twaalf genen waar we adviezen voor hebben.' Bijna 7000 Europese patiënten deden mee. De helft kreeg vooraf de test, de andere helft de standard of care. 'Bij vergelijking zie je een aanzienlijke reductie in het risico op bijwerkingen. Het laat zien dat de DPWG-adviezen wel nuttig zijn.'

Communicatie

'We moeten het kind niet met het badwater weggooien', merkt Mathijssen dan ook op. 'Het zou zonde zijn om een effectieve therapie om zeep te helpen.' Want positief aan het advies vindt hij de uitgebreide literatuurresearch. 'Er zitten iets van 60 of 70 pagina's aan onderbouwing bij. Dat is goed gedaan. Maar de conclusie die ze trekken

'De communicatie had handiger gekund, zeker bij dit medicijn'

is niet de juiste. Voordat je zomaar dat advies afgeeft, moet je daarover echt met het veld in discussie. De communicatie had handiger gekund. Zeker bij dit medicijn waar in de oncologische wereld veel om te doen is geweest.'

Het is een handschoen die Swen graag oppakt, hoewel hij ervan overtuigd is dat het tamoxifen-advies uitgebreid is onderbouwd en op een systematische manier tot stand is gekomen. Maar hij erkent dat het niet handig is dat die onderbouwing niet makkelijk te vinden is. Om deze reden is men in 2020 begonnen de adviezen te publiceren in *European Journal of Human Genetics*. Tamoxifen staat op de rol voor 2025. Daarnaast zullen de adviesteksten worden opgenomen in *Farmacotherapeutisch Kompas*.

Het zou een verbetering zijn om de farmacogenetica-adviezen breder te bespreken, denkt Swen. 'Ik hoop dat deze discussie daarvoor een goede aanleiding is, een mooi haakje om met elkaar hierover in gesprek te gaan, ook met de verschillende behandelaren.' ←

Referentie

¹ Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, et al. Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet*. 2023;401(10374):347-56.

MANAGEMENT VAN VERWACHTINGEN

Adjuvant pembrolizumab na in opzet curatieve resectie bij heldercellig niercelcarcinoom

Het is de taak van de behandelaren om samen met patiënten met heldercellig niercelcarcinoom de voor- en nadelen af te wegen van adjuvant pembrolizumab na in opzet curatieve chirurgie, betoogt de richtlijncommissie niercelcarcinoom.

Er is lang uitgekeken naar de publicatie met de survival-update van de KEYNOTE-564-studie *Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma* van Choueiri et al.¹ In het huidige nummer van *Medische Oncologie* is ook de herbeoordeling van de cieBOM over deze indicatie van pembrolizumab te vinden, nadat in eerdere fase op basis van PFS-winst een voorlopig advies door de cieBOM was afgegeven.² Tot op heden is adjuvante therapie na in opzet curatieve chirurgie voor patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom geen standaard behandelstrategie geweest. Studies met adjuvante tyrosinekinaseremmers waren niet overtuigend genoeg om adjuvante therapie in Nederland toe te passen. De huidige gegevens over adjuvant pembrolizumab brengen daar nu verandering in. Opmerkelijk is dat noch de dubbel blind gerandomiseerde fase III-studie CheckMate 914 met de combinatie ipilimumab-nivolumab noch de IMmotion010 met atezolizumab een PFS- of OS-voordeel heeft laten zien.^{3,4} Dat heeft de interpretatie van de toegevoegde waarde van pembrolizumab complexer gemaakt. Het is onder andere aanleiding geweest om niet op basis van 1 studie met alleen PFS-voordeel over te gaan tot implementatie na het beschikbaar komen van het voorlopig positieve cieBOM-advies. Nu er overlevings-

voordeel is aangetoond, is het wel zover. Het overlevingsvoordeel dat is aangetoond is een 38 procent lager risico op overlijden bij patiënten behandeld met pembrolizumab ten opzichte van placebo. Tevens waren er na 24, 36 en 48 maanden meer patiënten in leven in de pembrolizumabgroep dan in de placebogroep (2,4, 4,4 en 5,2 procent respectievelijk). In de KN-564-studie mochten patiënten deelnemen met een heldercellig niercelcarcinoom met stadium pT2NoMo en graad 4; en de volgende categorieën ongeacht gradering van de tumor: pT3NoMo en pT4NoMo, pT 1-4N+Mo of patiënten met M1 NED die zich presenteerden met gemetastaseerde ziekte waarbij zowel primaire tumor als metastasen verwijderd zijn. Op basis van de KN-564-studiegegevens is het te adviseren om met deze patiënten na in opzet curatieve strategie de adjuvante behandeling met 17 cycli pembrolizumab 3-wekelijks te bespreken. Opvallend is dat niet iedereen bij wie in de placebo-groep een recidief werd gevonden alsnog een PD(L)1-remmer heeft gehad. Dat is echter wel goed verklaarbaar. Immers, patiënten in de KN-564 hebben een veel intensiever radiologisch en laboratoriumfollow-up-schema gehad. Hierdoor is recidief ziekteactiviteit (of aanwijzingen daarvoor) eerder naar voren gekomen.

Een aanzienlijk deel van deze groep zal vallen in de IMDC *favourable risk*-categorie. Tevens zal er een aanzienlijk deel bij het debuut van recidief ziekte slechts een beperkte tumorload hebben gehad waardoor zowel actieve surveillance als metastasegerichte lokale therapie een optie zal zijn geweest.

Kanttekeningen

Uiteraard zijn er wel kanttekeningen te maken. Oncologen zijn gewend patiënten te counsellen over systemische therapie die het risico op terugkeer van de maligniteit kan reduceren. Urologen en oncologen zullen voor nierkankerpatiënten ook nu goede inhoudelijke afstemming moeten hebben met betrekking tot management van verwachtingen als ook de haalbaarheid bij patiënten met deze vorm van adjuvante therapie. Belangrijke uitdaging in de selectie en de counseling is om een goede risico-inschatting te maken. Dit kan met name een uitdaging zijn in de groep patiënten met een pT3NoMo en lage gradering. Patiënt zal alvorens een besluit te kunnen nemen, uiteraard in een proces van gezamenlijke besluitvorming, op de hoogte gebracht moeten worden van zowel het risico op blijvende bijwerkingen, van over de kans dat er recidief ziekte-activiteit kan optreden.

Een hulpmiddel hiervoor kunnen *web-based* algoritmes zijn zoals bijvoorbeeld cancernomograms.com/nomograms/492. Dergelijke algoritmes zijn momenteel nog niet uitgerust om het specifieke overlevingsvoordeel weer te geven, maar kunnen wel een handvat bieden bij het bespreken van de kans op terugkeer ziekteactiviteit van de maligniteit. Vanuit de subgroepen in de KN-564 is geen duidelijk onderscheid te maken bij welke patiëntencategorie er een groter dan wel kleiner voordeel is dan het gemiddelde. Tevens zal de empirische behandeling postoperatief afgezet moeten worden tegen het pas inzetten van systeembehandeling bij eventuele terugkeer van ziekteactiviteit.

Toxiciteit

Anderzijds zal er ook uitdrukkelijk aandacht moeten zijn voor de risico's die patiënt loopt op (letale) toxiciteit of permanente toxiciteit. Er is een toename in bijwerkingen gerapporteerd ten opzichte van placebo (20,7 vs. 11,5 procent) echter het verschil in graad 3-4 toxiciteit is aanzienlijk groter (18,6 vs. 1,2 procent).

De patiënt moet op de hoogte worden gebracht van zowel het risico op blijvende bijwerkingen als de kans op recidief ziekteactiviteit

In de KN-564 is geen letale toxiciteit gerapporteerd, maar de kans daarop zal niet onvermeld mogen blijven bij de counseling. Voorts zullen permanente bijwerkingen zoals hypothyreoïdie en bijnierschorsinsufficiëntie (met de bijbehorende risico's) besproken moeten worden, waarvan de frequentie van die laatste weliswaar laag is (1,2 procent), maar niet verwaarloosbaar.

Het is de taak van de behandelaren om samen met patiënten de voordelen en nadelen van adjuvant pembrolizumab af te wegen nadat patiënten in opzet curatieve chirurgie hebben ondergaan. ←

Referenties

- ¹ Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al; KEYNOTE-564 Investigators. Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2024;390(15):1359-71. doi: 10.1056/NEJMoa2312695. PMID: 38631003.
- ² NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Adjuvante behandeling met pembrolizumab bij patiënten met een verhoogd recidiefrisico na nefrectomie van een heldercellig niercelcarcinoom. *Med Oncol* 2022;25(5):39-44.
- ³ Pal SK, Uzzo R, Karam JA, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400(10358):1103-16. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01658-0. Epub 2022 Sep 10. PMID: 36099926.
- ⁴ Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401(10379):821-32. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02574-0. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36774933; PMCID: PMC10259621.

Eindelijk vervolgbehandeling na nefrectomie

‘Uroloog en medisch oncoloog gaan nauwer samenwerken’

De KEYNOTE 564-studie toonde voor het eerst overlevingswinst aan door adjuvante behandeling bij niercelcarcinoom.¹ Dit betekent dat urologen en medisch oncologen nauwer moeten gaan samenwerken bij de zorg voor patiënten met niercelcarcinoom, stellen uroloog dr. Willem Brinkman en medisch oncoloog dr. Cheryl Bruijnen, beiden werkzaam in het UMC Utrecht.

Dr. Toni Choueiri van het Dana-Farber Cancer Institute bracht het aan het begin van zijn presentatie tijdens het afgelopen ASCO-GU congres als groot nieuws. Na 17 *randomized controlled trials* in de afgelopen 50 jaar naar de waarde van adjuvante therapie bij niercelcarcinoom – waaraan in totaal ruim 12.000 patiënten deelnamen – is er nu eindelijk een adjuvante behandeling gevonden waarmee na nefrectomie een vervolgbehandeling beschikbaar is.

FIAT DUTCH RENAL CANCER GROUP

Brinkman en Bruijnen schuiven aan om te vertellen wat deze nieuwe behandeloptie voor hun samenwerking betekent. Want die wordt belangrijker. Internist-oncoloog Bruijnen legt eerst de huidige stand van zaken uit: ‘Op basis van de publicatie van de winst in progressieve overleving door de adjuvante behandeling met pembrolizumab gaf de NVMO-commissie BOM in 2022 een voorlopig positief advies over deze behandeling. De Dutch Renal Cancer Group (DRCG, red.) heeft toen echter gezegd te willen wachten op uitkomsten over de algehele overleving alvorens deze behandeling in Nederland aan te bevelen. De behandeling kan immers soms ook leiden tot ernstige en blijvende bijwerkingen. Dan wil je graag zekerheid dat de behandeling levensverlengend is. Nu dit inderdaad het geval blijkt te zijn, heeft de DRCG ook haar fiat gegeven. Onlangs hebben ook de zorgverzekeraars de vergoedingsstatus op ja gezet.’ Brinkman, stafid oncologische urologie, schetst ver-

volgens de relevantie van de KEYNOTE 564¹ wat betreft het aantal patiënten, want deze studie heeft betrekking op ongeveer een kwart van de mensen met niercelcarcinoom. Brinkman: ‘De meerderheid van de patiënten, tegenwoordig bijna 60 procent, heeft bij diagnose stadium I ziekte. Deze patiënten hebben zo’n laag risico op een recidief na nefrectomie dat een adjuvante behandeling niet zinvol is. Aan de andere kant van het spectrum zitten de mensen met gemetastaseerde ziekte, zo’n 20 procent van het geheel. Bij hen is een eerstelijns systemische behandeling met dubbele immuuntherapie of immuuntherapie plus een TKI de standaard behandeling. Dan houd je dus ongeveer een kwart van de patiënten met niercelcarcinoom over die op papier in aanmerking zouden kunnen komen voor adjuvante behandeling met pembrolizumab.’

NAUWERE SAMENWERKING

Zoals gezegd betekent de mogelijkheid patiënten met stadium II en III een adjuvante behandeling met pembrolizumab aan te bieden, dat urologen en medisch oncologen (nog) nauwer moeten gaan samenwerken. Brinkman: ‘Tot nu toe was de situatie bij niercelcarcinoom vrij overzichtelijk. Patiënten zonder gemetastaseerde ziekte zijn het werkterrein van de urologen. Na de nefrectomie was het in principe een kwestie van afwachten of er een recidief zou optreden. Bij patiënten met uitgezaaide ziekte neemt de medisch oncoloog het voortouw bij de behandeling en overlegt met de

Dit artikel is tot stand gekomen dankzij een financiële bijdrage van MSD en valt buiten de redactionele eindverantwoordelijkheid van de redactieraad van Medische Oncologie. C. Bruijnen en W. Brinkman werkten op onafhankelijke basis mee aan een interview voor dit artikel. Zij ontvingen hiervoor geen financiële vergoeding.

patiënt over de verschillende opties voor systemische behandeling. Met de komst van een optie voor een adjuvante behandeling wordt het belangrijk alle patiënten na de nefrectomie in een MDO samen te bespreken. Komt de patiënt op grond van de tumorkenmerken in aanmerking voor adjuvante therapie? Zo ja, zijn er nog redenen af te zien van de adjuvante therapie?' Bruijnen voegt hieraan toe dat als de patiënt in aanmerking komt voor een adjuvante behandeling en daar ook mee instemt, de follow-up dan ook verhuist van de urologie naar de medische oncologie. 'Er is een kans dat sommige patiënten een lokaal recidief ontwikkelen. Deze patiënten worden weer met de uroloog besproken om te kijken of dit recidief via een resectie kan worden behandeld. Kortom, we gaan nauwer samenwerken.'

Interessant daarbij wordt ook de discussie over patiënten met oligometastasen, voorspelt Bruijnen. 'Beschouw je hen als patiënten met gemetastaseerde ziekte en bied je ze eerst een systemische behandeling aan, zo nodig later gevolgd door een nefrectomie? Of streef je naar een M1 NED en voer je meteen een nefrectomie en metastasectomie uit, gevolgd door een adjuvante behandeling met pembrolizumab? Door de toename van behandelopties zijn de werkgebieden van de uroloog en medisch oncoloog verder gaan overlappen; dat



Dr. Cheryl Bruijnen (links) is als medisch oncoloog verbonden aan het UMC Utrecht. Haar aandachtsgebieden zijn onder andere niercel-, blaas- en prostaatkanker, immuuntherapie en geriatrische oncologie. Zij promoveerde in 2022 op het proefschrift *Shared-decision making in older patients with cancer. The added value of frailty screening*.

Dr. Willem Brinkman (rechts) is als uroloog en staflid oncologische urologie verbonden aan het UMC Utrecht. Hij promoveerde aan de Radboud Universiteit op het proefschrift *Learning laparoscopic and robotic surgery in urology*. Zijn onderzoek richt zich op onderwijs en het verbeteren van operatie-uitkomsten van robotchirurgie.

betekent dat je ook meer met elkaar zult moeten overleggen over wat voor de individuele patiënt de beste optie is.'

SAMEN BESLISSEN

Bruijnen en Brinkman benadrukken dat het belangrijk is dat patiënten zorgvuldig moeten worden meegenomen in de behandelkeuze, zodat zij weloverwogen kunnen kiezen. Bruijnen: 'Want ondanks het enthousiasme over de resultaten van de KEYNOTE 564-studie, moeten we niet vergeten dat de adjuvante behandeling na vier jaar uiteindelijk een absolute winst in de overlevingskans opleverde van ongeveer 5 procent. Daartegenover bestaat de kans van 53 procent naar 79 procent op behandelingssgerelateerde bijwerkingen van elke graad, en een kans van ongeveer 9 procent op graad 3-4 immuungerelateerde bijwerkingen. Die kansen moet je met de patiënt zorgvuldig tegen elkaar afwegen.'² ■

Referenties

1. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2024; 390(15): 1359-71.
2. Supplementary Appendix: Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2024;390:1359-71. DOI: 10.1056/NEJMoa2312695.

DE KEYNOTE 564

Door patiënten tot maximaal 1 jaar na de nefrectomie te behandelen met pembrolizumab (200 mg Q3wk), nam het percentage patiënten dat vier jaar na de nefrectomie nog in leven was toe van 86,0 procent naar 91,2 procent (HR: 0,62 [95%-BI: 0,44-0,87]; $p = 0,005$).¹ Het betrof hier patiënten met heldercellig niercelcarcinoom en een intermediair tot hoog risico op een recidief. De overlevingswinst werd gezien in alle geïncludeerde risicocategorieën: M0 met intermediair tot hoog risico op terugkeer van de ziekte, M0 met hoog risico en M1 NED (*no evidence of disease*). De ziektevrije overleving was na 48 maanden follow-up bij de behandeling met pembrolizumab 64,9 procent versus 56,6 procent bij placebo (HR: 0,72 [95%-BI: 0,59-0,87]). Zowel de winst in progressievrije overleving als in algehele overleving was onafhankelijk van onder andere sekse, leeftijd, risicocategorie, PD-L1-status en M-stadium.

PATIËNTGERAPPORTEERDE SYMPTOMEN IN DE DAGELIJKSE ONCOLOGISCHE PRAKTIJK

'Patiëntenperspectief helpt om meer gepersonaliseerde zorg te bieden'

Zorgverleners onderschatten vaak de last die patiënten ervaren van hun klachten. Verpleegkundig specialist dr. José Koldenhof (UMC Utrecht) valideerde het Utrecht Symptoom Dagboek: 'Gestructureerd gebruik hiervan kan bijdragen aan het bieden van meer gepersonaliseerde zorg.'

'Patiënten met kanker kunnen door de behandeling of door de ziekte zelf klachten krijgen die wij als zorgverleners niet altijd goed herkennen, en waarvan we ook niet altijd goed de impact kunnen bevatten', vertelt dr. José Koldenhof. Daarom is het Utrecht Symptoom Dagboek (USD) ontwikkeld, een 12-item meetinstrument met veelvoorkomende symptomen bij patiënten met kanker: gebrek aan eetlust, misselijkheid, verstoord ontlastingspatroon, slikklachten, droge mond, pijn, slaapproblemen, benauwdheid, vermoeidheid, angst, somberheid en (on)welbevinden. Het USD wordt voor de dagelijkse zorg gebruikt waarbij de patiënt per symptoom een score geeft van nul tot tien; hoe hoger de score, hoe meer last iemand ervaart. Patiënten kunnen ook zelf symptomen toevoegen die niet op de lijst

voorkomen, en aangeven welk symptoom het eerste aandacht behoeft. 'Daarmee nodig je mensen uit de regie te nemen.'

Validatie

Het USD is een aangepaste, Nederlandse versie van het gevalideerde Edmonton Symptom Assessment System (ESAS). Behalve in het UMC Utrecht wordt het USD ook in andere ziekenhuizen gebruikt, waaronder het Antoni van Leeuwenhoek, en in hospices en de thuiszorg. Het USD is ingebouwd in HIX, een elektronisch patiëntendossier (epd), en voor iedereen te gebruiken. Met USD-data uit het epd konden Koldenhof en collega's het USD valideren in een cohort van bijna 4.000 patiënten met kanker die behandeld werden in het UMC Utrecht en tussen 2012 en 2019 ten minste één keer het

USD invulden.¹ '86 procent van de patiënten gaf aan dat de USD-items hun symptoomlast goed weergaven. Alle symptomen komen voor bij minimaal 10 procent van onze patiëntengroep.'

Voor de criteriumvaliditeit gebruikten ze de lastmeter als referentielijst. Dit is een meetinstrument dat in de Nederlandse richtlijnen wordt geadviseerd om de behoefte aan psychosociale zorg te detecteren. Voor items die niet in de lastmeter voorkwamen werd de constructvaliditeit onderzocht en bevestigd door middel van het testen van hypothesen, bijvoorbeeld dat patiënten die in de palliatieve setting zijn meer klachten hebben dan mensen die in een eerder stadium van hun ziekte zijn. 'Ook detecteert het USD klinisch belangrijke veranderingen gedurende de tijd (*responsiveness*), zowel in de curatieve als in de palliatieve fase van de ziekte', vertelt Koldenhof. Hiervoor werden patiënten geselecteerd met twee opeenvolgende lastmeters die binnen één dag van een USD waren ingevuld. Per USD-item werden patiënten geselecteerd die 'verbeterden' (een probleem rapporteerden bij de eerste lastmeter en geen probleem bij de tweede) of 'verslechterden' (geen probleem bij de eerste lastmeter en een probleem bij de tweede). De mediane USD-scores op beide meetmomenten werden vergeleken.

Omdat patiënten die op de dagbehandeling komen en chemo- of doelgerichte therapie krijgen vaak andere symptomen hebben dan in het USD zijn opgenomen, selecteerden Koldenhof en collega's elf extra items op basis van de literatuur en voegden deze toe aan het basis-USD, zoals bijvoorbeeld concentratieproblemen en pijnlijke mond.



beeld: Renée Meinema

Dr. José Koldenhof (1963) is opgeleid als oncologieverpleegkundige en verpleegkundig specialist, en werkt bij de afdeling Medische oncologie van het UMC Utrecht, met als aandachtsgebieden melanoom en immuun- en doelgerichte therapie. In 2015 startte ze met haar promotieonderzoek, onder begeleiding van prof. dr. Els Witteveen, prof. dr. Saskia Teunissen, prof. dr. Karijn Suijkerbuijk en dr. Frederieke van der Baan. Ze promoveerde op 11 juni jl.

Haar proefschrift *Patient-reported symptoms in daily oncology practice* is te vinden via dspace.library.uu.nl/handle/1874/452506

‘De items op deze behandelings specifieke USD hebben we vervolgens op dezelfde manier gevalideerd. Alleen het item voor oogproblemen konden we niet valideren, omdat we te weinig gepaarde USD’s (een vóór en een tijdens de behandeling) hadden.’

Onderschatting van de last

In onderzoek en in de dagelijkse praktijk worden klachten gegradeerd door zorgverleners, zodat overal op dezelfde manier gecommuniceerd wordt over symptomen en de ernst daarvan. Koldenhof bekeek de gradering van symptomen in vroeg-klinische studies met EGFR-remmers of sunitinib, en vergeleek dat met wat patiënten zelf aangaven.^{2,3} ‘We zagen dat een heel aantal items vaker door patiënten gescoord werden dan dat ze in het dossier gegradeerd waren door zorgverleners. Huidafwijkingen werden bijvoorbeeld vaak gegradeerd als mild, graad 1 of 2, terwijl patiënten heel hoog scoorden in de mate waarin ze last hebben van die klachten. Als zorgverleners signaleren we niet alles en onderschatten we soms de impact van symptomen. Vrij vaak zagen we dat de impact van symptomen zodanig was dat aanpassing van de behandeling nodig was.’ Met immuuntherapie was dat anders, zag Koldenhof.⁴ Ook daarvoor ontwikkelde ze met haar collega’s een aangepast USD met specifieke items, op basis van de literatuur. ‘Daar zagen we juist dat klachten zoals bijvoorbeeld gebrek aan eetlust en hoesten afnemen tijdens de immuuntherapie.

‘Als zorgverleners onderschatten we soms de impact van symptomen’

Mogelijk hebben deze mensen last van symptomen door de ziekte, en nemen deze af als ze onder behandeling zijn. Patiënten verdragen de behandeling over het algemeen goed. Als mensen echter meerdere symptomen tegelijkertijd hadden, met een USD-score van drie of hoger, zagen we het welbevinden wel weer afnemen. Blijkbaar moeten we niet alleen kijken of iemand ergens last van heeft, maar ook of iemand meerdere, milde bijwerkingen tegelijkertijd heeft.’

Toegevoegde waarde

Het een vult het ander aan, denkt Koldenhof. ‘De symptoombeleving van de patiënt biedt toegevoegde waarde aan de bevinding van de zorgverlener. Door gestructureerd gebruik te maken van patiëntgerapporteerde symptomen kun je de patiënt eigen regie geven. Dit helpt om meer gepersonaliseerde zorg te bieden. Daarbij gaat het niet alleen om het invullen van het lijstje, het gaat erom dat je samen met de patiënt het gesprek hierover voert. Door de scores te vervolgen over de tijd kun je bovendien kijken of de interventies wat opgeleverd hebben.’ Als voorbeeld noemt ze een patiënt die palliatief behandeld werd met sunitinib en te maken kreeg met (in de ogen van zorgverleners) milde diarree, maar hierop hoog scoorde in het symptoomdagboek. ‘Zij ging graag naar het theater, maar durfde dat niet meer door de plotse aandrang met buikkrampen. Door een paar dagen van

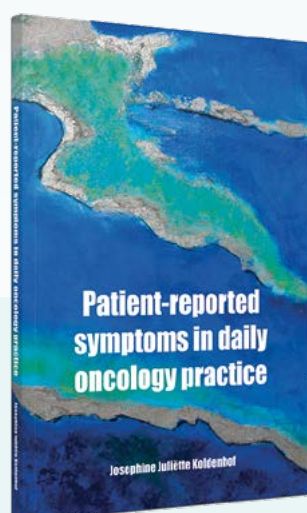
tevoren te stoppen met de medicatie kon ze toch blijven doen waar ze vreugde uit haalde.’

Het invullen van het USD kan niet alleen voor de zorgverlener, maar ook voor de patiënt zelf verhelderend zijn. ‘Tijdens het invullen kwam een vrouw er bijvoorbeeld achter dat het toch niet zo goed ging als ze zelf dacht, vooral op het gebied van energie en activiteiten. Haar heb ik op basis van haar USD-scores verwezen naar de oncologische fysiotherapie.’

‘Door gestructureerd gebruik te maken van het USD en de stem van de patiënt leidend te laten zijn verklein je de kans op het onderschatten van de impact van klachten en kan meer gepersonaliseerde zorg geboden worden.’ ←

Referenties

- ¹ van der Baan FH, Koldenhof JJ, de Nijs EJ, et al. Validation of the Dutch version of the Edmonton Symptom Assessment System. *Cancer Med*. 2020;9(17):6111-21.
- ² Koldenhof JJ, Lankheet NAG, Steeghs N, et al. Patient-reported outcome measures in a pharmacokinetic study with sunitinib, a prospective cohort study. *Support Care Cancer*. 2018 Aug;26(8):2641-50.
- ³ Koldenhof JJ, Langenberg MHG, Witteveen PO, et al. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018;27(2):e12800.
- ⁴ Koldenhof JJ, van der Baan FH, Verberne EG, et al. Patient-reported outcomes during checkpoint inhibition: Insight into symptom burden in daily clinical practice. *J Pain Symptom Manage*. 2022;63(6):997-1005.



HOOFDPUNTEN PROEFSCHRIFT

- Het Utrecht Symptoom Dagboek is een gevalideerd meetinstrument dat het perspectief van de patiënt in kaart brengt.
- Inzicht in de symptoomlast vanuit het perspectief van de individuele patiënt is van toegevoegde waarde aan de gradering door de zorgverlener.
- Gestructureerd gebruik van het USD kan bijdragen aan het bieden van meer gepersonaliseerde zorg.



beeld: Ingrid Kremer



beeld: Joey Roberts

Robin Peeters, onderzoeker bij de Universiteit Maastricht, afdeling Health Services Research. Zij doet vanuit de Academische Werkplaats Duurzame Zorg onderzoek naar samenwerking binnen (zorg)netwerken.

Zij vinden: dat de overheid niet alleen geld moet geven voor netwerken in de zorg, maar ook moet investeren in steun en begeleiding bij die netwerken.

Dr. Daan Westra, universitair docent op het gebied van Management en organisatie van de gezondheidszorg bij dezelfde groep en afdeling als Peeters, tevens copromotor van Peeters.

Samenwerken om het samenwerken maakt de zorg niet beter

Door de komst van het Integraal Zorgakkoord (IZA) zijn er allerlei netwerken in de zorg bij gekomen, ook op het gebied van oncologie. In dit soort netwerken pogen verschillende organisaties de gezondheidszorg te verbeteren. Deze netwerken zijn bovenregionaal en overstijgen of doorkruizen bestaande regionale of subregionale netwerken.¹ Dit heeft tot gevolg dat die bestaande netwerken in hun daadkracht belemmerd worden. Daarbij is het de vraag in hoeverre zo'n nieuw netwerk daadwerkelijk de zorg beter maakt. Uit eerder onderzoek blijkt dat er weinig verandering plaatsvindt.^{2,3,4} We hebben bijvoorbeeld in een van onze studies onderzocht hoe groot de kans is dat een bepaalde patiëntengroep hooggespecialiseerde behandeling krijgt. Die kans voor patiënten die gediagnosticeerd waren in een expertisecentrum is hoger dan voor patiënten die gediagnosticeerd waren in een perifeer ziekenhuis. De bedoeling van samenwerken in een netwerk is dat die verschillen wat moeten afnemen. Dat was echter niet het geval.⁵ Voor een deel is dat te verklaren, vermoeden wij, doordat specifiek het verkleinen van die verschillen bij deze patiëntengroep niet heel prominent op de agenda van dat netwerk stond. Maar het is dus niet zo dat het vormen van een netwerk vanzelf zorgt dat die verschillen worden opgeheven. Samenwerken in netwerken is de meest complexe manier van organiseren die we kennen, het is dus hard werken voor alle partijen om het tot een succes te maken. Het kost veel tijd en inspanning. Deelnemers moet elkaar leren kennen en vertrouwen opbouwen, rollen verdelen en tegenstrijdige belangen verenigen.

We hebben daarom een paar aanbevelingen voor organisaties die samenwerken in netwerken.

1 Handel bewust bekwaam. Als je als organisatie besluit om in een netwerk iets te gaan doen met elkaar doe het dan goed. Er is heel veel literatuur over goed samenwerken, vertrouwen opbouwen, geschikte leiderschapsmodellen en governancestructuren in netwerken. We zien helaas in de praktijk dat organisaties vaak onvoldoende voorbereid aan de slag gaan met elkaar. Dus kijk goed naar bijvoorbeeld welke competenties een netwerkcoördinator nodig heeft en stel niet iemand aan omdat 'die toevallig beschikbaar is'. Het is zonde van het geld en de tijd om er later achter te komen dat het beter anders had gekund.

2 Beslis strategisch. Het IZA wil dat er wordt samengewerkt in netwerken, maar doe dat niet in honderd tegelijk. Dat klinkt overdreven, maar uit onderzoek van collega's van de Erasmus Universiteit Rotterdam blijkt dat er ziekenhuizen zijn die bijvoorbeeld in 141 netwerken participeren, alleen al met andere ziekenhuizen.⁶ Daar moeten allemaal mensen aan deelnemen. Dat kost veel tijd en geld. Is dat echt de investering waard?

3 Durf te stoppen. Hoewel de resultaten van de opbouw van een netwerk vaak pas op de lange termijn zichtbaar worden, is het cruciaal om tijdig te reflecteren of een netwerk effectief is. Ons onderzoek heeft laten zien dat men vaak blijft deelnemen aan netwerken die men zelf niet effectief vindt omdat men voelt dat dit van hen verwacht wordt en het anders de legitimiteit van de organisatie schaadt, of bijvoorbeeld van invloed is op toekomstige onderhandelingen met verzekeraars.⁷

4 Overheid, begeleid! Door IZA is veel geld vrijgekomen voor het vormen van netwerken. Deze nieuwe netwerken verdringen soms de vaak al goedlopende netwerken. De overheid zou meer moeten stimuleren en monitoren op effectief samenwerken. Samenwerken om het samenwerken maakt de patiëntenzorg niet beter, en dat is nou juist wel de bedoeling. ←

De referenties zijn te raadplegen in de onlineversie van dit artikel op medischeoncologie.nl.

Wilt u van dit podium gebruikmaken om bijvoorbeeld uw standpunt, pleidooi of oproep onder de aandacht te brengen? Mail dan naar redactie@medischeoncologie.nl.

Ga niet in honderd netwerken tegelijk zitten



Longcarcinoom



Beluister uitgebreider
commentaar op
medischeoncologie.nl/podcast

EERSTE RESULTATEN ADRIATIC-STUDIE

Durvalumab mogelijk nieuwe consolidatiebehandeling kleincellig longcarcinoom

Uit de interim-resultaten van het dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-onderzoek ADRIATIC blijkt dat durvalumab een veelbelovende nieuwe consolidatiebehandeling is voor patiënten met een vroegstadium kleincellig longcarcinoom.

De resultaten van de interim-analyse werden in juni gepresenteerd op het jaarlijkse ASCO-congres in Chicago. Aan het multicenter-onderzoek ADRIATIC deden vijf Nederlandse ziekenhuizen mee.¹ In de studie werden 730 patiënten met een *limited stage* kleincellig longcarcinoom, reeds behandeld met chemoradiotherapie en zonder aanwijzingen voor ziekteprogressie nadien, gerandomiseerd. Ze werden adjuvant behandeld met de PD-L1-remmer durvalumab (n = 264) of kregen een placebo (n = 266). Hoewel ADRIATIC nog een derde arm heeft waarin patiënten werden behandeld met durvalumab en tremelimumab, werd in deze analyse alleen de durvalumabgroep vergeleken met de placebogroep. De resultaten van de derde arm blijven geblindeerd tot de laatste analyse.

De mediane algehele overleving was 55,9 maanden in de durvalumabgroep versus 33,4 maanden in de controlegroep (HR: 0,73). De mediane progressievrije overleving was 16,6 maanden in de durvalumabgroep en 9,2 maanden in de controlegroep (HR: 0,76). Na drie jaar had de durvalumabgroep een overlevingsvoordeel van 8,9 procent. Dit hield ook stand in een subgroepanalyse, waar onder andere werd gestratificeerd op eerdere profylactische craniale radiatie. Er waren geen nieuwe veiligheidssignalen.

Commentaar dr. Willemijn Theelen: ‘Dit is echt *practice changing*. Dat heb je niet zo vaak in ons vak, en zeker niet bij kleincellig longcarcinoom. De vijfjaarsoverleving van deze ziekte is rond de 20 procent – het risico op een recidief is erg groot. Er valt nog erg veel te winnen.

‘Het is ongelooflijk moeilijk om onderzoek te doen bij deze patiëntengroep. Je bent je patiënt zo kwijt en je hebt geen tijd om een screeningperiode voor onderzoek te doorlopen. Deze *limited stage* patiënten kregen eerst de huidige standaardbehandeling van chemoradiotherapie, dus dat was iets makkelijker. Bij patiënten met extensieve ziekte gaf de toevoeging van nieuwe immuuntherapie aan chemotherapie een verbetering in mediane overleving van ongeveer 2 tot 3 maanden. In deze setting is er een verschil van 23 maanden. Ik had zo’n groot effect nooit verwacht, en dat al bij de eerste interim-analyse. Ik ben heel gefascineerd door hoe dit biologisch zit.

‘Een punt van discussie voor mij is de behandelduur. Die is hier twee jaar, dat vind ik opvallend lang. Ik vraag me af of dit echt moet. Daarnaast is kleincellig longcarcinoom echt een rokersziekte, maar in deze studie had ongeveer 10 procent van de deelnemers nog nooit gerookt – heel interessant.

‘Ik denk dat dit de PASKWIL-criteria zeker gaat halen. Dit gaat de behandeling van *limited stage* kleincellig longcarcinoom echt veranderen; het wordt de nieuwe *standard of care*. Hoewel dit een interim-analyse is, verwacht ik zeker dat dit effect standhoudt. Dit is zo’n indrukwekkend verschil. We zullen nu nog moeten wachten op de publicatie, waarin we de kleine lettertjes kunnen lezen. Ik hoop dat de behandeling in 2025 in Nederland beschikbaar is, maar dat kan ik nog niet voorspellen.’ <

Referentie

¹ Spigel D et al. ADRIATIC: Durvalumab (D) as consolidation treatment (tx) for patients (pts) with limited-stage small-cell lung cancer (LS-SCLC). J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 17; abstr LBA5).



Dr. Willemijn Theelen is longarts in het Antoni van Leeuwenhoek. Ze doet onderzoek naar doelgerichte therapieën en immuuntherapie bij longcarcinoom.



advertentie

Verkorte productinformatie

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **TUKYSA 50 mg / 150 mg filmomhulde tabletten. SAMENSTELLING:** Elke filmomhulde tablet bevat tucatinib overeenkomend met 50 of 150 mg tucatinib. **Hulpstoffen met bekend effect:** Elke filmomhulde tablet van 150 mg bevat 27,64 mg natrium en 30,29 mg kalium. **INDICATIE** TUKYSA is geïndiceerd in combinatie met trastuzumab en capecitabine voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die ten minste 2 voorafgaande antiHER2-behandelingschema's hebben gekregen. **CONTRA-INDICATIES** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN** Verhoogd ALAT, ASAT en bilirubine zijn gemeld tijdens behandeling met tucatinib. ALAT, ASAT en totaal bilirubine dienen elke drie weken of zoals klinisch geïndiceerd, te worden gemonitord. Op basis van de ernst van de bijwerking dient de behandeling met tucatinib te worden onderbroken en daarna dient de dosis te worden verlaagd of dient de behandeling definitief te worden stopgezet. **Verhoogd creatinine zonder nierfunctiestoornis:** Stijging van serumcreatinine (gemiddelde stijging 30%) is waargenomen en was het gevolg van het remmend effect op renale tubulair transport van creatinine zonder effect op de glomerulaire functie. Er kan overwogen worden om andere markers dan creatinine te gebruiken om na te gaan of de nierfunctie verstoord is. **Diarré:** Ernstige voorvallen zoals dehydratie, hypotensie, acuut nierletsel en overlijden, zijn gemeld tijdens behandeling met tucatinib. Als zich diarree voordoet, dienen anti-diarrhoïca te worden toegediend als klinisch geïndiceerd. Voor diarree van graad ≥ 3 dient de behandeling met tucatinib te worden onderbroken en daarna dient de dosis te worden verlaagd of dient de behandeling definitief te worden stopgezet. Snelle medische behandeling dient ook te worden ingesteld in geval van aanhoudende diarree van graad 2 gelijktijdig met misselijkheid en/of braken van graad ≥ 2 . Diagnostische tests dienen als klinisch geïndiceerd te worden uitgevoerd bij diarree van graad 3 of 4 of bij diarree van iedere graad met complicerende kenmerken (dehydratie, koorts, neutropenie) om infectieuze oorzaken uit te sluiten. **Embryofoetale toxiciteit:** Op basis van bevindingen van dieronderzoek en het werkingsmechanisme van tucatinib kan tucatinib schadelijke effecten hebben op de foetus. Zwangere vrouwen dienen te worden geïnformeerd over het potentiële risico voor een foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen geadviseerd te worden effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis van de behandeling. Mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moet ook worden geadviseerd een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis van de behandeling. **Gevoelige CYP3A-substraten:** Tucatinib is een sterke CYP3A-remmer. Hierdoor kan tucatinib een interactie vertonen met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A, wat kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van het andere product. Gelijktijdige behandeling van tucatinib met CYP3A-substraten moet worden vermeden wanneer minimale concentratieveranderingen kunnen leiden tot ernstige of levensbedreigende bijwerkingen. Als gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, dient de dosering van het CYP3A-substraat te worden verlaagd in overeenstemming met de SPC van het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel. **Pgbsubstraten:** Gelijktijdig gebruik van tucatinib met een Pgbsubstraat verhoogde de plasmaconcentraties van het Pgbsubstraat, wat kan leiden tot verhoogde toxiciteit. Er dient overwogen te worden de dosis Pgbsubstraten te verlagen in overeenstemming met de SPC van het gelijktijdig gebruikte geneesmiddel. Pgbsubstraten dienen met voorzichtigheid te worden toegediend wanneer minimale concentratieveranderingen kunnen leiden tot ernstige of levensbedreigende toxiciteit. **Sterke CYP3A/matige CYP2C8-inductoren:** Gelijktijdig gebruik met een sterke CYP3A-inductor of matige CYP2C8-inductor dient te worden vermeden omdat dit de concentraties van tucatinib kan verlagen waardoor de werking kan afnemen. **Sterke/matige CYP2C8-remmers:** Gelijktijdig gebruik met sterke CYP2C8-remmers dient te worden vermeden omdat het de concentraties van tucatinib

kan verhogen waardoor het risico op toxiciteit als gevolg van tucatinib kan toenemen. Bij matige CYP2C8-remmers dient de monitoring voor toxiciteit als gevolg van tucatinib te worden geïntensiveerd. **BIJWERKINGEN:** De meest gemelde bijwerkingen van graad 3 en 4 ($\geq 5\%$) tijdens behandeling waren diarree (13%), verhoogd ALAT (6%) en verhoogd ASAT (5%). Ernstige bijwerkingen kwamen voor bij 29% van de patiënten die werden behandeld met tucatinib en omvatten diarree (4%), braken (3%) en misselijkheid (2%). Bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling met TUKYSA, kwamen voor bij 6% van de patiënten; de meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting van behandeling waren diarree (1%) en verhoogd ALAT (1%). Bijwerkingen die leidden tot een dosisverlaging van TUKYSA, kwamen voor bij 23% van de patiënten; de meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot een dosisverlaging, waren diarree (6%), verhoogd ALAT (5%) en verhoogd ASAT (4%). Zeer vaak ($\geq 1/10$) voorkomende bijwerkingen waren bloedneus, diarree, misselijkheid, braken, stomatitis (stomatitis omvat stomatitis, orofaryngeale pijn, mondulceratie, orale pijn, lipulceratie, glossodynie, tongblaren, lipblaar, orale dysesthesie, tongulceratie, rash (rash omvat uitslag maculopapulair, uitslag, acneïforme dermatitis, erytheem, uitslag vlekkelig, uitslag papulair, pustuleuze uitslag, uitslag pruritus, uitslag erythemateus, huidexfoliatie, urticaria, dermatitis allergisch, palmerijtheem, plantair erytheem en huidtoxiciteit) en artralgie. Zeer vaak afwijkende onderzoeken waren verhoogd ASAT, verhoogd ALAT, bloed bilirubine verhoogd, gewichtsafname. **Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:** Diarree: In de registratiestudie tucatinib HER2CLIMB kwam diarree voor bij 82% van de patiënten in de tucatinibgroep. Voorvallen van diarree van graad 3 en hoger kwamen voor bij 13% van de patiënten. Twee patiënten die diarree van graad 4 ontwikkelden zijn daarna overleden, waarbij diarree heeft bijgedragen aan het overlijden. Bij 6% van de patiënten leidde diarree tot een dosisverlaging en bij 1% van de patiënten tot stopzetting van de behandeling. De mediane tijd tot optreden van om het even welke graad van diarree bedroeg 12 dagen; 81% van de voorvallen van diarree ging over, met een mediane tijd van 8 dagen tot herstel. Profylactisch gebruik van anti-diarrhoïca was niet noodzakelijk. Anti-diarrhoïca werden gebruikt in minder dan de helft van de behandelingscycli waarin voorvallen van diarree werden gemeld. De mediane duur van gebruik van een anti-diarrhoïcum bedroeg 3 dagen per cyclus. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl. **FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE** antineoplastische middelen, proteïne-kinaseremmers, ATC code: L01EH03. Voor de volledige productinformatie zie Samenvatting Productkenmerken TUKYSA. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Seagen B.V., Evert van de Beekstraat 1104, 1118CL Schiphol, Nederland. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** TUKYSA 50 mg filmomhulde tabletten: EU/1/20/1526/001, TUKYSA 150 mg filmomhulde tabletten: EU/1/20/1526/002. **AFLEVERINGSWIJZE** U.R. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** maart 2023

NL-TUP-21-102-MT 03/2023

Referenties:

1. TUKYSA. Samenvatting van de productkenmerken
2. Murthy et al. NEJM 2020;382:597-609
3. Curigliano et al. Ann Oncol. 2022;33(3):321-329





Prof. dr. Els Witteveen (Baarn, 1957) is internist-oncoloog met als aandachtsgebieden gynaecologische kankers, kanker in de zwangerschap en organisatie van zorg voor kankerpatiënten. Ze studeerde geneeskunde aan de Universiteit Utrecht, promoveerde in 1998 op een proefschrift over thuiszorgtechnologie en werd in 2015 benoemd tot hoogleraar Medische oncologie. Ze werkte ruim 35 jaar in het UMC Utrecht, waar ze ook afdelingshoofd Medische oncologie was; op 21 juni was haar afscheidssymposium.

tekst: Wim de Jong, eindredacteur

achter de geraniums

23

medische oncologie
augustus 2024

'Als je de kans krijgt: ga in die commissie BOM'

Prof. dr. Els Witteveen werkte gedurende haar hele carrière nergens anders dan in het UMC Utrecht, maar met alle aspecten van de oncologie heeft ze zich wel beziggehouden.

“Kun je als meisje dan ook dokter worden?” Zoiets heb ik aan mijn moeder gevraagd na een bezoek aan de schoolarts die een vrouw was. Tot dan toe wilde ik verpleegkundige worden maar na deze openbaring wilde ik dokter worden.

‘In het begin van mijn carrière was ik als vrouw nog een bijzonderheid, maar een glazen plafond heb ik nooit ervaren. En hoewel ik wel erg bezig ben met allerlei dingen die vrouwen aangaan (aangaande de zorg en opleiding), zou ik mezelf niet zo snel feminist noemen. Dat ik in de gynaecologische oncologie terechtgekomen ben is dan ook een beetje toeval. Door mijn promotieonderzoek kwam ik veel in aanraking met vrouwen met gynaecologische kankers en ik merkte dat daar relatief weinig aandacht voor was.

‘In diezelfde tijd – eind jaren negentig – werd paclitaxel geïntroduceerd wat uiteindelijk heeft geleid tot een heel beleid rondom dure geneesmiddelen in Nederland. Dat onderwerp heeft me ook altijd geboid. Het ging geloof ik om 10.000 gulden. Nu is dat een volstrekt lachertje, maar wij vonden dat echt verschrikkelijk veel geld, dus dan moet je wel afspraken maken om te voorkomen dat er postcodegeneeskunde ontstaat.

‘Daarom is uiteindelijk de commissie BOM opgericht. Daar heb ik in gezeten vanaf kort na de oprichting, de volle 9 jaar. Als je érgens veel leert over interpretatie van studies en je hoe ermee omgaat, dan is het bij cieBOM. Dus als je de kans krijgt: ga in die commissie.

‘Ik ben tot het meubilair van het UMCU gaan behoren. Toen ik klaar was met mijn opleiding hield het aantal plekken niet over, maar heb ik de gelegenheid gekregen om twee jaar aangesteld te zijn in het UMC Utrecht op bekostiging van AMGEN, destijds een relatief nieuw farmaceutisch bedrijf, dat G-CSF wilde introduceren in Nederland. Daarvoor zochten ze een dokter die kon helpen. Dus ik zei: ik doe het alleen als ik gewoon in het UMC kan blijven werken. Na die twee jaar was er hier een plek en zo ben ik in het UMCU gebleven, nu 35 jaar.

‘In mijn afscheidsrede noem ik een paar dingen waar ik in het bijzonder met trots op terugkijk. Dat is allereerst mijn eigen proefschrift over thuiszorgtechnologie. Daarmee heb ik samen met anderen aan de basis gestaan van wat we tegenwoordig technische thuiszorgteams noemen. Dat vind ik nog steeds heel erg leuk.



Els Witteveen (vierde van links) met een Nederlandse delegatie bij de ASCO Annual Meeting in Philadelphia, 1996.

‘En het tweede is de Dutch Gynaecological Oncology Group (DGOG), waar ik een van de oprichters van ben. Daarmee werd het mogelijk dat we konden meedoen aan internationaal klinisch onderzoek, wat ontzettend hard nodig is bij laagvolumeziekten als de gynaecologische oncologie. In Nederland kan je niets alleen, je moet samenwerken.

‘In de communicatie met patiënten kan ik vrij direct zijn. Ik geloof oprecht dat eerlijkheid het langst duurt en dat patiënten het dus moeten weten als ik ze echt niet meer beter kan maken, en dus voorbereiding op een afscheid nodig is, maar dat ik mijn stinkende best ga doen om ze nog zo lang en goed mogelijk te houden. Dat is soms heel hard. Ik noem dat altijd het tweesporenbeleid: enerzijds realistisch zijn over de verwachtingen, anderzijds samen met de patiënt hoop houden en te kijken om wat er nog uit te halen valt. ‘Aan de jongere generatie wil ik meegeven dat je voor ons vak behalve passie ook echt inzet nodig hebt. En dat gaat ten koste van andere dingen, niet alles kan. Daar heb ik in mijn tijd als opleider nog wel gesprekken over moeten voeren. Ik heb twintig jaar niet op de tennisbaan gestaan: het was werken en mijn kinderen en niet heel erg veel meer hoor, kan ik je zeggen. Daar heb ik nooit zo erg last van gehad, omdat ik mijn werk zo ontzettend leuk vind. En mijn kinderen ook trouwens.

‘Ik kijk uit naar een keer geen volle agenda, eindelijk eens naar een museum, vrijwilligerswerk doen en genieten van de familie. Ik heb inmiddels drie kleindochters, super gezellig. Ik zie collega's van mijn leeftijd die nog volop in de running zijn, maar ik moet er echt heel hard over nadenken of ik me volgend jaar ga laten herregistreren. Na 38 jaar lief en leed in de gezondheidszorg is het tijd iets voor iets anders.’ ←

Een initiatief van BPM Medica
uitgever van Hemato-oncologie
en Medische Oncologie



gratis advertentie

[illegible]

**#Ren
tegen
kanker**

 **KWF**

Waar ren jij mee?
Ga naar **rentegenkanker.nl**

BOM

26 Trastuzumab-deruxtecan bij het gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang
Resultaten DESTINY-Gastric01-studie beoordeeld.

31 Adjuvante behandeling met pembrolizumab bij patiënten met een verhoogd recidiefrisico na nefrectomie van een heldercellig niercelcarcinoom
Resultaten KEYNOTE-564-studie herbeoordeeld.

34 Trastuzumab-emtansine als adjuvante behandeling na neoadjuvante chemotherapie en doelgerichte therapie bij het HER2-positief mammacarcinoom
Resultaten KATHERINE-studie herbeoordeeld.

Commissie BOM

De NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM) is in 1999 door het NVMO-bestuur ingesteld met de opdracht 'de klinische waarde van nieuwe geregistreerde geneesmiddelen, behandelmethoden en behandelindicaties op het gebied van de medische oncologie te beoordelen, met het doel te komen tot een betere landelijke afstemming binnen de beroepsgroep aangaande het toepassen van nieuwe en vaak kostbare geneesmiddelen in de oncologische praktijk'.

De commissie beoordeelt een nieuw oncologisch middel wanneer de resultaten van een gerandomiseerde en vergelijkende studie als full paper zijn gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift, waarvan de eindpunten conform de actuele PASKWIL-criteria zijn te beoordelen en wanneer het middel door de European Medicines Agency in Europa is geregistreerd.

De commissie publiceert haar adviezen in het NVMO-tijdschrift *Medische Oncologie* en op nvmo.org/bom.

De commissie BOM communiceert niet met producenten van geneesmiddelen over de planning of de inhoud van de adviezen. Voor meer informatie over de werkwijze en samenstelling van de commissie BOM zie nvmo.org/bestuur-en-commissies/commissie-bom.

Correspondentie: ciebom@nvmo.org.

RESULTATEN DESTINY-GASTRIC01-STUDIE BEOORDEELD

Trastuzumab-deruxtecan bij het gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang

Inleiding

In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 1.800 patiënten de diagnose maagcarcinoom of carcinoom van het gastro-oesofageale overgangsgebied gesteld. In 95 procent van de gevallen betreft het een adenocarcinoom.¹ Veel patiënten presenteren zich met irresectabele of gemetastaseerde ziekte en hebben een slechte prognose met een mediane overleving korter dan een jaar.

De landelijke richtlijn stelt dat het standaardbeleid bij het lokaal gevorderd of gemetastaseerd maagcarcinoom bij patiënten in een goede conditie, die in aanmerking willen komen voor een behandeling, bestaat uit chemotherapie, eventueel gecombineerd met doelgerichte therapie. De eerstelijns-behandeling is meestal in de vorm van 5-FU/capecitabine in combinatie met een platinumderivaat (bij voorkeur oxaliplatine gezien het gunstiger bijwerkingenprofiel ten opzichte van cisplatine), gecombineerd met trastuzumab indien er sprake is van overexpressie van de *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2). Bij HER2-negatieve ziekte kan overwogen worden immuuntherapie met nivolumab toe te voegen aan chemotherapie (bij voldoende PD-L1-expressie).² De richtlijn adviseert als tweedelijns systeembehandeling paclitaxel en ramucirumab voor patiënten in goede conditie.³ Er is geen standaard derdelijnsbehandeling; trifluridine/tipiracil (TAS-102) is door EMA geregistreerd en heeft in 2019 van de commissie BOM met de destijds geldende PASKWIL-criteria een positief advies gekregen voor patiënten met een gemetastaseerd maagcarcinoom die ten minste 2 eerdere behandelingslijnen ondergingen. De winst van TAS-102 in deze setting is echter beperkt.⁴

Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC) bestaande uit het antilichaam trastuzumab (T), dat gekoppeld is aan de cytotoxische stof

deruxtecan (DXd). DXd is een derivaat van een exatecan, een topo-isomerase I-remmer. T-DXd bindt aan de HER2-receptor, waarna het middel in de HER2-positieve cel wordt opgenomen en deruxtecan vervolgens in de cel en lokaal aan omringend weefsel wordt vrijgegeven.

Het voordeel van dit mechanisme is dat gezonde cellen minder worden blootgesteld aan de chemotherapie. De ratio DXd per antilichaam bedraagt 8. Dat wil zeggen dat er 8 moleculen DXd aan één trastuzumab-antilichaam zijn gekoppeld.

EMA heeft T-DXd goedgekeurd als monotherapie voor patiënten met een gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of van de gastro-oesofageale overgang na eerdere behandeling met trastuzumab.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

In de DESTINY-Gastric01-studie werd T-DXd onderzocht bij patiënten met een progressief, gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang die met minimaal 2 eerdere lijnen systeemtherapie behandeld waren.⁵

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Er is geen standaard derdelijnsbehandeling voor patiënten met een gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang; irinotecan, paclitaxel en docetaxel zijn middelen die in de derde lijn kunnen worden toegepast, en sinds 2019 is behandeling met TAS-102 een optie voor patiënten in goede conditie. De controlegroep van de DESTINY-Gastric01-studie (irinotecan of paclitaxel) is wat betreft werkzaamheid vergelijkbaar met de geldende Nederlandse praktijk.

Palliatief (overleving controlegroep ≤ 12 maanden), effectiviteit • primair eindpunt • secundair eindpunt • mediane follow-upduur • verschil in ORR • winst OS (>12 weken en HR < 0,70)	ORR OS 18,5 maanden 51% versus 14% 12,5 maanden versus 8,9 maanden (15,6 weken) HR: 0,60 (95%-BI: 0,42-0,86; p = 0,01)		+
ESMO-MCBS-gradering			4
Bijwerkingen • letaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>trastuzumab-deruxtecan-groep</i> 0,8% 75,2% ? 32% 15%	<i>controlegroep</i> 0% 43,5% ? 34% 6%	 + - + +
Kwaliteit van leven • kwaliteit-van-levenanalyse	niet gerapporteerd		
Impact van behandeling • behandellast	acceptabele behandellast		+/-
Bewijskracht	1 fase II-studie		
Medicijnkosten • kosten per 21 dagen • mediane behandelduur • totale behandelkosten	720 euro 4,6 maanden 61.040 euro		

Resultaten van de DESTINY-Gastric01-studie afgezet tegen de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij mediane overleving in de controlegroep ≤ 12 maanden.

3. Methode en kwaliteit van de studie

De DESTINY-Gastrico1-studie betrof een open-label, gerandomiseerde fase II-studie met trastuzumab-deruxtecan bij patiënten met een progressief, gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang die met minimaal 2 eerdere lijnen systeemtherapie behandeld waren. Inclusiecriteria waren een leeftijd van 20 jaar of ouder, progressief histologisch bewezen lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang, centraal bevestigde overexpressie van HER2 (gedefinieerd als immunohistochemisch (IHC) 3+ of 2+ met positieve in situ hybridisatie (ISH)-test), ECOG-performancestatus 0 of 1 en linker ventrikel-ejectiefractie groter dan 50 procent. Patiënten moesten minstens 2 eerdere lijnen behandeling hebben gehad, waaronder een fluoropyrimidine, een platinumderivaat en trastuzumab (of een goedgekeurd biosimilar). Exclusiecriteria waren onder meer significante cardiale pathologie, interstitiële longziekten, pleuravocht of ascites waarvoor drainage noodzakelijk was en actieve infecties. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen behandeling met T-DXd (6,4 mg/kg intraveneus elke 3 weken), of behandeling met irinotecan (150 mg/m² intraveneus elke 2 weken) of paclitaxel (80 mg/m² intraveneus op dag 1, 8 en 15 elke 4 weken) naar keuze van de behandelend arts. Randomisatie werd gestratificeerd op basis van land (Japan versus Zuid-Korea), ECOG-performancestatus (0 versus 1) en HER2-status (IHC 3+ versus IHC 2+ met positieve ISH). Behandeling werd voortgezet tot aan ziekteprogressie of onacceptabele bijwerkingen. CT- of MRI-scans ter responsbeoordeling werden elke 6 weken verricht.

Het primaire eindpunt was het percentage centraal beoordeelde (complete of partiële) objectieve respons (ORR), beoordeeld volgens RECIST 1.1. Overleving (OS) werd als secundair eindpunt getest als de objectieve respons statistisch significant verschillend was tussen beide behandelgroepen. Andere secundaire eindpunten waren onder meer responsduur, progressie-

vrije overleving (PFS) en veiligheid. Kwaliteit-van-levenanalyse werd wel uitgevoerd maar niet gerapporteerd.

Volgens het ontwerp van de studie waren 180 patiënten nodig (120 in de T-DXd-groep en 60 in de controlegroep) voor 92,9 procent power bij een tweezijdige alfa van 0,05 om een respons te detecteren van 40 procent in de T-DXd-groep en 15 procent in de controlegroep. De analyse voor ORR was gepland zodra alle patiënten de responsevaluatie na 24 weken hadden gehad. Volgens de hiërarchische testprocedure kon indien ORR significant was, ook OS worden getest. In totaal waren 133 overlijdens nodig voor 80 procent power met een tweezijdige alfa van 0,05 als voor OS de *hazard ratio* 0,61 is (toename van 5,5 naar 9,0 maanden). Als nog geen 133 overlijdens hadden plaatsgevonden op dat moment, dan werd de OS-analyse beschouwd als een interim-analyse. Voor deze interim-analyse was (met 101 overlijdens op dat moment) de grens voor significantie 0,0202 volgens de Lan-DeMets-alfa-verdelingsmethode. Tijdens de ASCO GI 2022 is de finale analyse voor OS gepresenteerd.⁶

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

Tussen november 2017 en mei 2019 werden in 48 centra in Japan en 18 centra in Zuid-Korea in totaal 188 patiënten gerandomiseerd, waarvan 187 patiënten behandeling ontvingen: 125 T-DXd en 62 irinotecan of paclitaxel (55 patiënten kregen irinotecan en 7 patiënten paclitaxel). Eén patiënt viel na randomisatie af vanwege een afwijkende echo van het hart. De demografische kenmerken van de patiënten in beide groepen waren vergelijkbaar met uitzondering van een iets hoger percentage patiënten met intestinaal type carcinoom (71 procent versus 61 procent) en met eerdere behandeling met ramucirumab (75 procent versus 66 procent) in de T-DXd-groep vergeleken met de controlegroep. De mediane leeftijd was 65 jaar en driekwart van de patiënten was man. Ongeveer 85 procent van de patiënten had eerder een behandeling met een

taxaan gehad en 8 procent met een topo-isomerase-remmer. De resultaten toonden een significant hoger percentage patiënten met een objectieve respons in de T-DXd-groep: 51 procent (95%-BI: 42-61) van de patiënten had een objectieve respons versus 14 procent (95%-BI: 6-26) van de patiënten in de controlegroep ($p < 0,001$). De mediane duur van de respons was 11,3 maanden (95%-BI: 5,6-niet bereikt) in de T-DXd-groep, en 3,9 maanden (95%-BI: 3,0-4,9) in de controlegroep. In de T-DXd-groep hadden 11 patiënten (9 procent) een complete respons, terwijl geen enkele patiënt in de controlegroep een complete respons had.

Op het moment van de interim-analyse waren 62 patiënten in de T-DXd-groep (50 procent) en 39 in de controlegroep (63 procent) overleden. De mediane follow-upduur is niet beschreven.

Mediane OS was 12,5 maanden (95%-BI: 9,6-14,3) in de T-DXd-groep versus 8,4 maanden (95%-BI: 6,9-10,7) in de controlegroep met een HR voor overlijden van 0,59 (95%-BI: 0,39-0,88; $p = 0,01$). Mediane PFS was 5,6 maanden (95%-BI: 4,3-6,9) in de T-DXd-groep en 3,5 maanden (95%-BI: 2,0-4,3) in de controlegroep met een HR van 0,47 (95%-BI: 0,31-0,71).

Op ASCO GI 2022 werd de finale analyse voor OS gepresenteerd bij een mediane follow-upduur van 18,5 maanden. De mediane OS was 12,5 maanden in de T-DXd-groep en 8,9 maanden in de controlegroep (HR 0,60; 95%-BI: 0,42-0,86). De geschatte 1-jaars OS was respectievelijk 52,2 procent en 29,7 procent.

De mediane duur van behandeling was 4,6 maanden (range 0,7-22,3) in de T-DXd-groep en 2,8 maanden (range 0,5-13,1 maanden) in de controlegroep. In de T-DXd-groep kregen 60 patiënten (48 procent) een vervolgbehandeling na progressie (31 procent kreeg een PD-1- of PD-L1-remmer). In de controlegroep kregen 46 patiënten (74 procent) een vervolgbehandeling na progressie (waarvan 45 procent een PD-1- of PD-L1-remmer).

Behandelingsgerelateerde bijwerkingen van graad 3 of hoger kwamen voor bij 75,2 procent in de T-DXd-groep en 43,5 procent in de controlegroep. Dit betrof voornamelijk myelosuppressie (neutropenie bij 51 procent respectievelijk 24 procent, anemie

bij 38 procent versus 23 procent) en een afgenomen eetlust (bij respectievelijk 17 en 13 procent). In de T-DXd-groep ontwikkelde 10 procent van de patiënten pneumonitis, wat in de meeste gevallen laaggradig was. Een patiënt in de T-DXd-groep overleed aan de gevolgen van pneumonitis.

In vergelijking met de controlegroep had de T-DXd-groep een hoger percentage patiënten dat de behandeling staakte (15 versus 6 procent) of onderbrak (62 versus 37 procent) wegens bijwerkingen. Daarentegen was het percentage patiënten met dosisverlaging vergelijkbaar tussen beide groepen (32 procent versus 34 procent).

Discussie

Bij patiënten met een progressief, gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang na minimaal 2 eerdere lijnen systeemtherapie, leidt behandeling met T-DXd in vergelijking tot behandeling met irinotecan of paclitaxel tot een langere mediane OS: 12,5 maanden in de T-DXd-groep versus 8,9 maanden in de controlegroep met een HR voor overlijden van 0,60 (95%-BI: 0,42-0,86; $p = 0,01$). Dit verschil leidt tot een positief advies volgens de PASKWIL2023-criteria bij mediane overleving in de controlegroep ≤ 12 maanden. De behandeling in de controlegroep komt redelijk overeen met de Nederlandse richtlijn, lopende studies en praktijk tijdens de studieperiode.

De patiënten in deze fase II-studie waren afkomstig uit Japan of Zuid-Korea. Of de resultaten uit deze studie volledig te vertalen zijn naar de westerse populatie, is niet duidelijk. In 2023 zijn de resultaten van de DESTINY-Gastrico2 gepubliceerd.⁷ In deze single arm fase II-studie werden patiënten met een gevorderd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang uit België, Spanje, Italië en Groot-Brittannië in tweede of latere lijn behandeld met T-DXd. Na een mediane follow-upduur van 10,2 maanden werd een ORR gezien van 42 procent (95%-BI: 30,8-53,4) hetgeen redelijk overeenkomt met de ORR van 51 procent in de hier besproken studie. →

Bijwerkingen ten gevolge van behandeling met T-DXd kwamen wel frequenter voor dan in de controlegroep. De bijwerkingen waren voor een groot deel myelosuppressie wat met dosisaanpassing grotendeels hanteerbaar was. Mogelijk is er een relatie met de gekozen dosering van 6,4 mg/kg die hoger is dan in de studies met mammacarcinoom (namelijk 5,4 mg/kg).

Bij de vooraf vastgestelde subgroepanalyses viel op dat bij patiënten die 2 eerdere lijnen therapie gehad hadden, minder voordeel werd gezien van behandeling met T-DXd dan bij patiënten die 3 of meer eerdere lijnen gehad hadden (HR voor OS: 0,85; 95%-BI: 0,49-1,47). Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat in deze patiëntengroep vaker vervolghandelingen na progressie werd gegeven, maar gegevens hierover ontbreken. De resultaten van de DESTINY-Gastrico4-studie, een gerandomiseerde fase III-studie waarin T-DXd wordt vergeleken met ramucirumab en paclitaxel na trastuzumab-bevattende therapie, zullen de plaatsbepaling van T-DXd duidelijker maken en mogelijk tot heroverweging van de indicatie leiden. Het is immers onzeker of resultaten uit een fase II-studie bevestigd zullen worden in een fase III-studie. De bewijskracht van deze studie is derhalve beperkt.

Opvallend is dat het EMA-label ruimer is dan de inclusiecriteria van de studie. CieBOM is van mening dat toepassing van T-DXd beperkt dient te worden tot patiënten die voorbehandeld zijn met minimaal 2 behandelingslijnen, bestaande uit ten minste een fluoropyrimidine, een platinumderivaat en trastuzumab, conform de inclusiecriteria van de DESTINY-Gastrico1-studie.

Kosten

De behandeling met T-DXd 6,4 mg per kg kost 8720 euro per 21 dagen, bij een gewicht van 80 kg uitgaande van 500 mg (bron: medicijnkosten.nl d.d. 2 juli 2024). Bij een mediane behandelduur van 4,6 maanden komt de prijs per behandeling neer op 61.040 euro voor deze behandeling.

Conclusie

In de hier besproken DESTINY-Gastrico1-studie wordt bij patiënten met een progressief, gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang die met minimaal 2 eerdere lijnen systeemtherapie behandeld waren een statistisch significant langere OS gezien na behandeling met T-DXd in vergelijking tot irinotecan of paclitaxel. De langere mediane OS leidt tot een positief advies volgens de PASKWIL2023-criteria bij mediane overleving in de controlegroep ≤ 12 maanden. Beenmergtoxiciteit van graad 3 of hoger komt zeer frequent voor, maar leidt niet vaak tot staken van de therapie. De bewijskracht van deze fase II-studie is beperkt. ←

Referenties

- ¹ Nederlandse Kankerregistratie (cijfersoverkanker.nl).
- ² NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Nivolumab en chemotherapie als eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd HER2-negatief adenocarcinoom van de maag, gastro-oesofageale overgang of oesofagus. Med Oncol 2022;25(4):29-34.
- ³ Landelijke richtlijn maagcancer 2021 (richtlijndatabase.nl).
- ⁴ NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Trifluridine / tipiracil (TAS-102) als derdelijns behandeling bij gemetastaseerd maagcancer. Med Oncol 2019;22(9):33-6.
- ⁵ Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. N Engl J Med 2020;382(25):2419-30.
- ⁶ Yamaguchi K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma: Final overall survival (OS) results from a randomized, multicenter, open-label, phase 2 study (DESTINY-Gastric01). JCO 2022;40(4suppl):119.
- ⁷ Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2023;24(7):744-56.

HERBEOORDELING RESULTATEN KEYNOTE-564-STUDIE

Adjuvante behandeling met pembrolizumab bij patiënten met een verhoogd recidiefrisico na nefrectomie van een heldercellig niercelcarcinoom

1. Samenvatting eerder advies

In juni 2022 beoordeelde cieBOM de waarde van adjuvante behandeling met pembrolizumab bij een radicaal geresecteerd heldercellig niercelcarcinoom met een hoog risico op een recidief.¹ In de KEYNOTE-564-studie werden patiënten met een stadium II-tumor met graad 4 of sarcomatoïde weefselceltype, stadium III- of stadium IV-ziekte na radicale resectie 1:1 gerandomiseerd tussen pembrolizumab 200 mg elke 3 weken of placebo gedurende een maximale behandelduur van 1 jaar.² Het primaire eindpunt van de studie was ziektevrije overleving (DFS). Overleving (OS) was een secundair eindpunt, dat hiërarchisch getest zou worden. Tussen juni 2017 en september 2019 werden 994 patiënten geïncludeerd; 496 in de pembrolizumabgroep en 498 in de placebogroep. Na een mediane follow-upduur van 24,1 maanden vond de analyse van het primaire eindpunt DFS plaats. DFS was significant beter in de pembrolizumabgroep dan in de placebogroep (HR: 0,68 [95%-BI: 0,53-0,87]; $p = 0,002$). De mediane DFS werd in beide groepen niet bereikt. De geschatte 2-jaars ziektevrije overleving bedroeg 77,3 procent (95%-BI: 72,8-81,1) in de pembrolizumabgroep en 68,1 procent (95%-BI: 63,5-72,2) in de placebogroep. Het DFS-voordeel voor pembrolizumab werd gezien in meerdere geplande subgroepanalyses, maar het verschil was in het algemeen klein en het betrouwbaarheidsinterval groot door een beperkt aantal events. Een lokaal recidief trad op bij 17 patiënten (3,4 procent) in de pembrolizumabgroep en bij 32 patiënten (6,4 procent) in de placebogroep. Metastasen op afstand waren bij 86 patiënten (17,3 procent) en 117 patiënten (23,5 procent) vastgesteld in respectievelijk de pembrolizumabgroep en placebogroep. In totaal waren 51 patiënten overleden: 18 in de pembrolizumabgroep en 33 in de placebogroep. De mediane OS was in beide groepen nog niet bereikt. De geschatte 2-jaarsoverleving bedroeg 96,6 procent (95%-BI: 94,3-98,0) in de pembrolizumabgroep en 93,5 procent (95%-BI: 90,5-95,6) in de placebogroep met een niet-significante HR voor overlijden van 0,54 (95%-BI: 0,30-0,96). Pembrolizumab wordt over het algemeen goed verdragen, maar toch moest ruim 20 procent

van de patiënten de behandeling vroegtijdig staken vanwege bijwerkingen. Deze resultaten voldeden aan de destijds geldende PASKWIL-criteria voor adjuvante studies voor een voorlopig positief advies.

2. Update van de resultaten

Tijdens ASCO GU 2024 werd de derde interim-analyse met een mediane follow-up van 57,2 maanden gepresenteerd, waarvan de data recent ook zijn gepubliceerd.³ Alle deelnemers hadden de behandeling per december 2020 afgerond of gestopt. DFS in de pembrolizumabgroep was langer dan in de placebogroep (HR: 0,72; 95%-BI: 0,59-0,87). De derde interim-analyse voor OS was gepland na ongeveer 132 overlijdens en de finale OS-analyse was gepland bij 200 overlijdens. De grens voor statistische significantie van OS was voor de huidige analyse een tweezijdige p -waarde van 0,0144. OS was significant langer in de pembrolizumabgroep dan in de placebogroep (medianen niet bereikt, HR: 0,62 [95%-BI: 0,44-0,87]; $p = 0,005$). In de pembrolizumabgroep waren 55 patiënten overleden en 86 in de placebogroep. De geschatte 4-jaars overleving was 91,2 procent (95%-BI: 88,3-93,4) in de pembrolizumabgroep en 86,0 procent (95%-BI: 82,6-88,8) in de placebogroep (verschil 5,2 procent). Dit voordeel in overleving werd in verschillende subgroepen gezien, waaronder Mo intermediair of hoog risico en M1, hoewel de aantallen per groep laag zijn. PD-L1-expressie lijkt niet van predictieve waarde (PD-L1 CPS < 1 [HR: 0,65, 95%-BI: 0,31-1,38] en CPS ≥ 1 [HR: 0,62, 95%-BI: 0,42-0,91]).

In de pembrolizumabgroep kregen 161 patiënten een recidief, waarvan 25 patiënten (15,5 procent) een lokaal recidief en 143 patiënten (88,8 procent) afstandsmetastasen. Van de patiënten met afstandsmetastasen kregen 105 patiënten (79,5 procent) systemische therapie en hiervan kregen 43 patiënten (41,0 procent) immuuntherapie. In de placebogroep kregen 210 patiënten een recidief, 43 (20,5 procent) een lokaal recidief en 179 (85,2 procent) afstandsmetastasen. Van de patiënten met afstandsmetastasen kregen 145 patiënten (84,3 procent) systemische →

Adjuvant, effectiviteit • primair eindpunt • mediane follow-upduur definitieve beoordeling • winst overleving (≥ 3 jaar follow-up) > 5% of > 3% en HR < 0,70	ziektevrije overleving 57,2 maanden HR: 0,62 (95%-BI: 0,44-0,87; p = 0,005), 4-jaars OS 91,2% versus 86,0% (verschil 5,2%)		+
ESMO-MCBS-gradering			A
Number needed to treat	OS na 4 jaar		19
Bijwerkingen • letaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>pembrolizumabgroep</i> 0 18,6% n.v.t. 21,1%	<i>placebogroep</i> 0 1,2% n.v.t. 2,2%	+ +/-
Kwaliteit van leven • kwaliteit-van-levenanalyse	geen verschil		+
Impact van behandeling • behandellast	acceptabele behandellast		±
Bewijskracht	1 fase III-studie, waarbij 2 vergelijkbare fase III-studies dit (nog) niet tonen		
Medicijnkosten • totale behandelkosten	€ 97.257		

Resultaten van de KEYNOTE-564-studie afgezet tegen de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante behandeling.

therapie en hiervan kregen 101 patiënten (69,7 procent) immuun-therapie. Chirurgie of radiotherapie bij recidief ziekte vond respectievelijk plaats bij 27,3 en 24,2 procent van de patiënten in de pembrolizumabgroep en 29,1 en 19,8 procent van de patiënten in de placebogroep. Behandelinggerelateerde bijwerkingen van graad 3 of hoger kwamen in de pembrolizumabgroep voor bij 91 patiënten (18,6

procent). Immuungemedieerde bijwerkingen kwamen voor bij 178 patiënten (36,5 procent) waarvan bij 46 patiënten (9,4 procent) van graad 3 of hoger. De behandeling werd door 103 patiënten (21,1 procent) gestopt vanwege bijwerkingen. Er zijn geen patiënten overleden ten gevolge van de behandeling. In de placebogroep kwamen behandelinggerelateerde bijwerkingen van graad 3 of hoger voor bij 6 patiënten (1,2 procent).

Immuungemedieerde bijwerkingen kwamen voor bij 36 patiënten (7,3 procent) waarvan bij 3 patiënten (0,6 procent) van graad 3 of hoger. 11 patiënten (2,2 procent) stopten met de behandeling vanwege bijwerkingen.

Kwaliteit van leven werd als exploratief eindpunt geanalyseerd met behulp van de NCCN-vragenlijst Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms (FKSI-DRS) en de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life Questionnaire (QLQ-C30). Er werd geen verschil tussen de beide groepen vastgesteld.

3. Bespreking

De 3^e interim-analyse van de KEYNOTE-564-studie bij een follow-upduur van 57,2 maanden liet een statistisch significante betere overleving zien bij behandeling met pembrolizumab gedurende 1 jaar bij het radicaal gereseceerd heldercellig niercelcarcinoom met een hoog risico op een recidief (verschil in 4-jaarsoverleving 5,2 procent; HR: 0,62, [95%-BI: 0,44-0,87]; $p = 0,005$). De resultaten van de KEYNOTE-564-studie voldoen hiermee aan de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante studies voor een positief advies.

Pembrolizumab wordt over het algemeen goed verdragen, maar toch heeft 21 procent van de patiënten de behandeling vroegtijdig gestaakt vanwege bijwerkingen. Opmerkelijk is ook dat de CheckMate-914-studie, waarin adjuvante behandeling met ipilimumab en nivolumab gedurende 24 weken onderzocht wordt bij patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom en een hoog risico op recidief na een radicale of partiële nefrectomie, geen verschil in ziektevrije overleving toont. OS-data zijn van deze studie nog niet bekend.⁴ Ook de IMmotion010-studie, waarin atezolizumab als adjuvante behandeling gedurende een jaar onderzocht wordt, toont geen verschil in ziektevrije overleving.⁵ Ook van deze studie zijn nog geen OS-data bekend. Wat maakt dat de KEYNOTE-564-studie wel een verschil toont in ziektevrije overleving en totale overleving ten opzichte van de andere studies met immuuntherapie die in een vergelijkbare patiëntenpopulatie zijn uitgevoerd, is onduidelijk.

EMA heeft pembrolizumab in de adjuvante setting geregistreerd zonder specificatie van het histologische subtype, terwijl in de studie alleen patiënten met een (component) heldercellig niercelcarcinoom geïnccludeerd zijn.

4. Kosten

De kosten voor de behandeling met pembrolizumab bedragen 5.721 euro per patiënt per cyclus van 21 dagen en 97.257 euro voor een jaar (17 cycli) (bron: medicijnkosten.nl, d.d. 11 mei 2024).

5. Conclusie

In de KEYNOTE-564-studie werd een statistisch significante toename van OS, het secundaire eindpunt, aangetoond bij radicaal gereseceerd heldercellig niercelcarcinoom met een hoog risico op een recidief (HR: 0,62 [95%-BI: 0,44-0,87]; $p = 0,005$). Deze resultaten voldeden destijds aan de PASKWIL-criteria voor een voorlopig positief advies op basis van de DFS-data. Bij herbeoordeling voldoet deze studie aan de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante studies voor een positief advies op basis van een verschil in OS met een geschatte verbetering van de 4-jaars overleving met 5,2 procent (van 86,0 procent in de placebogroep naar 91,2 procent in de pembrolizumabgroep) bij een mediane follow-up van 57,2 maanden. ←

Referenties

- ¹ NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Adjuvante behandeling met pembrolizumab bij patiënten met een verhoogd recidiefrisico na nefrectomie van een heldercellig niercelcarcinoom. Med Oncol 2022;25(5):39-44.
- ² Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al; KEYNOTE-564 Investigators. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2021;385(8):683-94. doi.org/10.1056/NEJMoa2106391.
- ³ Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al; KEYNOTE-564 Investigators. Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2024;390(15):1359-71. doi.org/10.1056/NEJMoa2312695.
- ⁴ Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2023;401(10379):821-32. doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02574-0.
- ⁵ Pal SK, Uzzo R, Karam JA, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2022;400(10358):1103-16. doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01658-0.

HERBEOORDELING KATHERINE-STUDIE

Trastuzumab-emtansine als adjuvante behandeling na neoadjuvante chemotherapie en doelgerichte therapie bij het HER2-positief mammacarcinoom

Samenvatting eerder advies

In december 2019 beoordeelde de BOM de waarde van trastuzumab-emtansine (T-DM1) ten opzichte van trastuzumab bij patiënten met een HER2-positief mammacarcinoom na neoadjuvante taxaanbevattende chemotherapie en trastuzumab en resectie van de tumor, waarbij er nog invasief carcinoom aanwezig was in de mamma of de axilla.¹ De KATHERINE was een gerandomiseerde, open-label fase III-multicenterstudie, waarin patiënten na voorbehandeling en operatie werden gerandomiseerd tussen behandeling met T-DM1 3,6 mg per kg of de standaardbehandeling met trastuzumab 6 mg per kg, intraveneus, elke 3 weken in een totaal van 14 cycli.² De randomisatie was gestratificeerd voor het klinische tumorstadium voor start van behandeling (cT4 of N2/3 versus cT1-cT3, No-N1), hormoonreceptorstatus (positief versus negatief of onbekend), neoadjuvante HER2-gerichte therapie (alleen trastuzumab versus trastuzumab gecombineerd met andere HER2-gerichte therapie), pathologische klierstatus na neoadjuvante behandeling (positief versus negatief of onbekend). De geïnccludeerde patiënten hadden als voorbehandeling ten minste 16 weken neoadjuvante behandeling ondergaan met een conventioneel schema, met een minimum van 9 weken taxaanbevattende chemotherapie en 9 weken behandeling met trastuzumab. In geval van een *dose dense* schema volstond een kortere behandelduur. Behandeling met antracyclines en/of pertuzumab was toegestaan. Het primaire eindpunt van de studie was invasieve ziektevrije overleving (iDFS), gedefinieerd als tijd tussen randomisatie en optreden van een ipsilateraal invasief mammacarcinoom, recidief van ipsilateraal invasief locoregionale ziekte, contralateraal invasief mammacarcinoom, metastasen op afstand of overlijden. Secundaire eindpunten waren iDFS inclusief een tweede invasief carcinoom (geen mammacarcinoom), recidiefvrij interval en recidiefvrij interval tot het ontwikkelen van metastasen op afstand, totale overleving (OS) en veiligheid. In de periode van april 2013 tot december 2015 werden 1486 patiënten gerandomiseerd voor behandeling (743 patiënten in elke behandelgroep). Het geschatte 3-jaars-iDFS-percentage ten tijde van de primaire analyse en bij een mediane follow-upduur van 41 maanden bedroeg 88,3 procent in de T-DM1-groep en 77,0 procent in de controlegroep en was significant verschillend tussen beide groepen (HR: 0,50 [95%-BI: 0,39-0,64]; $p < 0,001$). Deze verbetering van iDFS in de T-DM1-groep werd in alle geprespecificeerde subgroepen waargenomen. Bij de eerste evaluatie was OS nog onvoldoende matuur. Deze resultaten voldeden aan de destijds geldende PASKWIL-criteria voor adjuvante studies voor een voorlopig positief advies.

Update van de resultaten

In 2020 zijn de resultaten van de kwaliteit-van-levenanalyse gepubliceerd. In geen van beide behandelgroepen werd, gerekend vanaf de start van de behandeling, een klinisch relevante afname van de gerapporteerde kwaliteit van leven vastgesteld, ondanks het hogere percentage graad 3 en hogere bijwerkingen in de T-DM1-groep (25,7 procent versus 15,4 procent).³ In december 2023 werden de eindresultaten van de iDFS-analyse en de resultaten van de tweede interim-analyse van OS gepresenteerd.⁴ De grens voor statistische significantie van OS was bij deze analyse $HR < 0,739$ of $p < 0,0263$. Na een mediane follow-upduur van 101 maanden (~8,4 jaar) was sprake van een invasief ziekterecidief bij 146 patiënten in de T-DM1-groep en bij 239 patiënten in de controlegroep. Het geschatte 7-jaars-iDFS-percentage bedroeg 80,8 procent in de T-DM1-groep en 67,1 procent in de controlegroep en was significant verschillend tussen beide groepen (HR: 0,54 [95%-BI: 0,44-0,66]; $p < 0,0001$). Deze verbetering van iDFS in de T-DM1-groep werd in alle cohorten waarvoor was gestratificeerd en in de subgroepen waargenomen. Op het moment van de huidige analyse waren 215 van de 1486 geïnccludeerde patiënten overleden, 89 in de T-DM1-groep en 126 in de controlegroep. Het 7-jaars overlevingspercentage bedroeg 89,1 procent in de T-DM1-groep en 84,4 procent in de controlegroep (HR: 0,66 [95%-BI: 0,51-0,67]; $p = 0,0027$). Dit verschil is statistisch significant. Er kwamen in vergelijking met de eerste analyse geen nieuwe veiligheidsrisico's aan het licht.

Bespreking

Bij patiënten met HER2-positief mammacarcinoom na neoadjuvante behandeling met taxaanbevattende chemotherapie en trastuzumab gevolgd door resectie van de tumor waarbij er nog invasief carcinoom aanwezig is, leidt adjuvante behandeling met T-DM1 tot een significante verbetering van de iDFS in vergelijking tot trastuzumab (HR: 0,54 [95%-BI: 0,44-0,66]; $p < 0,0001$). Adjuvante therapie met T-DM1 leidt tot 4,7 procent winst in 7-jaarsoverleving in vergelijking met trastuzumab (HR: 0,66 [95%-BI: 0,51-0,67]; $p = 0,0027$). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante studies voor een positief advies.

Kosten

De behandeling met T-DM1 3,6 mg per kg kost 5.462 euro per 21 dagen, bij een gewicht van 80 kg (bron: medicijnkosten.nl d.d. 2 juli 2024). Voor adjuvante behandeling met 14 cycli komen de totale medicatiekosten daarmee op 76.462 euro.

Adjuvant, effectiviteit • primair eindpunt • mediane follow-upduur • definitieve beoordeling: winst overleving (≥ 3 jaar follow-up, > 5% of > 3% en HR < 0,70)	iDFS 101 maanden 89,1% vs. 84,4% (verschil 4,7%); HR: 0,66 (95%-BI: 0,51-0,67); p = 0,0027	+
ESMO-MCBS-gradering		A
Number needed to treat	OS na 7 jaar	21
Bijwerkingen • letaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	T-DM1-groep 0,1% 25,7% 10,4% 18,0% controlegroep 0% 15,4% 0% 2,1%	+ +
Kwaliteit van leven • kwaliteit-van-levenanalyse	niet verschillend	
Impact van behandeling • behandellast	acceptabele behandellast	+
Bewijskracht	1 fase III-studie	
Medicijnkosten • totale behandelkosten	76.462 euro versus 16.860 euro	

Resultaten van de KATHERINE-studie afgezet tegen de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante behandeling.

De behandeling met trastuzumab 6 mg per kg kost 1.204 euro per 21 dagen, bij een gewicht van 80 kg (bron: medicijnkosten.nl d.d. 2 juli 2024). Voor adjuvante behandeling met 14 cycli komen de totale medicatiekosten daarmee op 16.860 euro.

Conclusie

Bij patiënten met een HER2-positief mammacarcinoom na neoadjuvante behandeling met taxaanbevattende chemotherapie en trastuzumab gevolgd door resectie van de tumor waarbij er nog invasief carcinoom aanwezig is bedraagt het 7-jaars overlevingspercentage 89,1 procent in de T-DM1-groep en 84,4 procent in de controlegroep (HR: 0,66 [95%-BI: 0,51-0,67]; p = 0,0027). De resultaten voldoen aan de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante studies voor een positief advies. ←

Referenties

¹ NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Trastuzumab-
emtansine als adjuvante behandeling na neoadjuvante chemotherapie en doelgerichte
therapie bij het HER2-positief mammacarcinoom. Med Oncol 2019;22(10):37-40.

² von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual
invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2019;380(7):617-28.

³ Conte P, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Patient-reported outcomes from KATHERINE:
A phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in patients
with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for human epidermal
growth factor receptor 2 – positive breast cancer. Cancer 2020;126(13):3132-9.

⁴ San Antonio Breast Cancer Conference 2023. Abstract GS03-12: Phase III study of
adjuvant ado-trastuzumab emtansine vs trastuzumab for residual invasive HER2-
positive early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and HER2-targeted
therapy: KATHERINE final IDFS and updated OS analysis.



Gericht op een langere
OVERLEVING van
patiënten met HER2+
gemetastaseerde
borstkanker in de
3^e lijn^{1,2,3}

 **TUKYSA**[®]
tucatinib
50 mg | 150 mg tabletten

INDICATIE TUKYSA (tucatinib) is geïndiceerd in combinatie met trastuzumab en capecitabine voor de behandeling van volwassen patiënten met HER2 positieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die ten minste 2 voorafgaande anti-HER2-behandelschema's hebben gekregen¹

HER, human epidermal growth factor receptor.

▼TUKYSA is onderworpen aan aanvullende monitoring
Referenties en verkorte productinformatie elders in dit blad