

Bevoegdheden en taken verschillen per ziekenhuis en per longarts

Opmars van de verpleegkundig specialist in de longkankerzorg

Verpleegkundig specialisten krijgen steeds meer bevoegdheden en kunnen een deel van het werk van artsen overnemen. Albert Olijve, sinds 8 jaar Verpleegkundig Specialist Long Oncologie bij de Noordwest Ziekenhuisgroep in Alkmaar, denkt dat het aantal verpleegkundig specialisten zal toenemen. Dat zal in ziekenhuizen gepaard gaan met een verschuiving van taken. "Het feit dat ik zelfstandig patiënten mag zien, is al een verschuiving."

Verpleegkundig specialist is de huidige naam van de vroegere Nurse Practitioner. Die functie ontstond in de jaren 60 van de vorige eeuw in de VS vanwege een tekort aan artsen. Eind vorige eeuw werd de functie in Nederland geïntroduceerd. Olijve werkt in Alkmaar samen met twee longoncologen en twee oncologie-verpleegkundigen. De opleiding voltooide hij in het Antoni van Leeuwenhoek in Amsterdam, waar hij in het verleden ook de opleiding tot oncologieverpleegkundige heeft doorlopen.

In de loop der jaren is er veel veranderd in zowel de opleiding als de werkzaamheden van de verpleegkundig specialist, vertelt hij. "Het verschilt per ziekenhuis hoe de functie wordt ingevuld en wat de verpleegkundig specialist mag doen van de oncologen. Ik draai onder andere zelfstandig poli, verricht lichamenlijk onderzoek, beoordeel foto's en schrijf medicatie voor binnen het vakgebied. Jaarlijks wordt bijgesteld voor welke medicatie dat is toegestaan. Samen met de oncologie-verpleegkundigen zie ik alle longkankerpatiënten. Voor hen zijn wij het aanspreekpunt en gezamenlijk case-manager."

Samen met het AvL, Beverwijk en Den Helder is er een wekelijks een MDO voor het bespreken van alle longkankerpatiënten. Olijve en de twee oncologieverpleegkundigen zitten daar bij.

Keuze van de maatschap

De verpleegkundig specialist kan 'eenvoudige' zaken van de arts overnemen en zelfstandig afhandelen. Olijve mag ook DBC's openen. Maar niet ieder ziekenhuis heeft verpleegkundig specialisten in dienst. Volgens Olijve heeft dat onder andere te maken met de financiën. "Ik ben in dienst van de longartsen, dus ik sta bij hen op de loonlijst. Verschillende maatschappen zullen dat weer anders regelen en andere keuzes maken voor de organisatie van hun bedrijf."

Ben ik bekwaam en bevoegd? Kan ik het? Wil ik het? Dat zijn afwegingen die dan spelen

Uiteindelijk gaat het om de zorg voor de longkankerpatiënt. Het is een verplichting dat iedere longkankerpatiënt een aanspreekpunt heeft. Dat kan een oncologieverpleegkun-



A. Olijve, Verpleegkundig Specialist Long Oncologie, Noordwest Ziekenhuisgroep te Alkmaar

dige zijn of een verpleegkundig specialist. Die laatste heeft meer bevoegdheden, stelt Olijve. "Zeker op de poli, waar ik zelfstandig handelingen mag verrichten en medicatie kan voorschrijven. De oncologieverpleegkundige zal vaker met de longarts moeten overleggen dan de verpleegkundig specialist. Overigens ontwikkelt ook het vak van oncologieverpleegkundige zich steeds verder. Zij mogen steeds meer doen. Het verschil met de verpleegkundig specialist is niet altijd duidelijk te benoemen."

Prettig

In het Alkmaarse ziekenhuis komen per jaar meer dan 300 longkankerpatiënten. Dat is een flinke belasting voor de longoncologen en

Olijve kan hen in hun werk ontlasten. Hij heeft dagelijks overleg met hen en omdat de poli's zich bij elkaar bevinden, loopt Olijve makkelijk bij de longoncologen binnen voor een vraag of

overleg. Hij merkt dat zij het prettig vinden dat hij zaken van hen kan overnemen. Waarschijnlijk gaat Olijve ook de vlekkenpoli zelfstandig doen, voor patiënten bij wie op de longfoto een vlekje is gezien. "Er is een protocol om deze patiënten te volgen. Als ik dat overneem, hoeven zij niet naar de poli van de longartsen. Uiteraard moet goed worden afgesproken en afgebakend wat ik wel en niet kan en mag doen. In het AvL deed ik bijvoorbeeld ook puncties, maar de bevoegdheden van de verpleegkundig specialist verschillen per ziekenhuis en per longarts."

Taken

SONCOS- en NIAZ-normen bepalen dat de taakverdeling tussen artsen, verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten moet zijn vastgelegd. Ook in Alkmaar zijn de taken omschreven, hoewel die veranderen met de komst van nieuwe behandelingen en middelen. Olijve: "Zeker in de longoncologie zijn er de afgelopen jaren veel nieuwe middelen gekomen. Dat is voor iedereen een interessante ontwikkeling. Iedere ochtend hebben wij een telefonisch spreekuur voor alle longkankerpatiënten. De drukte en de vragen verschillen per dag. Het kan gebeuren dat wij een hele ochtend bezig zijn met de afhandeling van vragen. Maar we hebben niet altijd

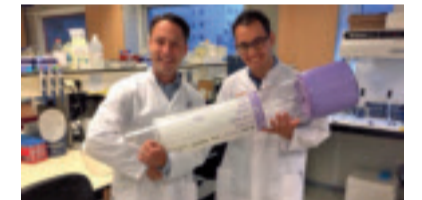
Regionalisatie van longkankeroperaties is nuttig 4

Highlights van ESMO Meeting 2017 4

Toegankelijkheid van therapie op maat moet worden verbeterd 9



Slim algoritme detecteert NSCLC in vroeg stadium via bloedtest 11



Beleid versneld toegelaten medicijnen voor verbetering vatbaar 12



Brigatinib effectief bij crizotinib-refractair ALK-positief NSCLC 13

'Stadiëring bij NSCLC is belangrijk en kan beter' 14



Ceritinib heeft krachtige werking bij ROS1-positief NSCLC 15

KEYTRUDA DE SLEUTEL TOT VERLENGDE OVERALL SURVIVAL^{1,2}

Resultaten eerstelijnsstudie¹

RCT eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd NSCLC met pembrolizumab vs platinum-bevattend chemotherapie (TPS \geq 50%): 200 mg Q3W

KEYNOTE-024 (vanaf 50% PD-L1 expressie): overall survival (OS), progressievrije overleving (PFS) en objective response rate (ORR):

- **Mediane PFS 10,3 maanden vs 6,0 maanden** (HR 0,50; 95% BI, 0,37-0,68; P<0,001)
- **6 maanden OS rate 80,2% vs 72,4%** (HR 0,60; 95% BI, 0,41-0,89; P=0,005)
- **ORR 45% vs 28%**

Resultaten tweedelijnsstudie²

RCT tweedelijnsbehandeling van gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met pembrolizumab vs docetaxel (TPS \geq 1%): 2 mg/kg Q3W

KEYNOTE-010 (vanaf 50% PD-L1 expressie): OS, PFS en overall response rate (ORR):

- **Mediane PFS 5,0 maanden vs 4,1 maanden** (HR 0,59; 95% BI, 0,44-0,78; P=0,0001)
- **Mediane OS 14,9 maanden vs 8,2 maanden** (HR 0,54; 95% BI, 0,38-0,77; P=0,0002)
- **ORR 30% vs 8%**

KEYTRUDA[®]
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een tumour proportion score (TPS) \geq 50 % zonder EGFR- of ALK-positieve tumormutaties.³

KEYTRUDA als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een TPS \geq 1% en die ten minste één eerdere chemotherapie hebben ondergaan. Patiënten met EGFR- of ALK-positieve tumormutaties moeten tevens een hierop gerichte behandeling hebben ondergaan vóór behandeling met KEYTRUDA.³

Raadpleeg de volledige productinformatie (SPC) alvorens KEYTRUDA voor te schrijven. Voor de verkorte productinformatie zie elders in dit blad.

Referenties:

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PDL1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-1833.
2. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1 positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10027):1540-1550.
3. KEYTRUDA [SmPC]. Haarlem, The Netherlands: Merck Sharp & Dohme, B.V.; mei 2017.

een pasklaar antwoord voor een individuele patiënt. Over nieuwe middelen of therapieën is nog lang niet alles bekend. In de begeleiding van patiënten is dat soms lastig, zowel voor de verpleegkundige als voor de arts.”

Zorgvuldig

Hoewel vastligt wat Olijve wel en niet mag doen, loopt hij soms wel tegen grenzen aan. Bijvoorbeeld als hij een verzoek krijgt voor

Ik kijk niet alleen medisch naar de patiënt, maar ook met een verpleegkundige of psychosociale blik



MARK VAN DEN BRINK

Over sommige vragen moet je goed nadenken. Ben ik bekwaam en bevoegd? Kan ik het? Wil ik het? Dat zijn afwegingen die dan spelen

ten overlijdt aan de ziekte. “Soms weet je dat al na het eerste polibezzoek. Dat heeft natuurlijk impact voor de patiënt, maar ook voor ons. Daar moeten we elke dag mee omgaan. Feitelijk doen wij dagelijks slechtnieuws-gesprekken. En het lijkt wel of longkankerpatiënten steeds jonger worden. Het verschilt

per patiënt hoe men met de ziekte omgaat. De één gaat meteen van alles regelen, de ander doet niets, weer een ander wil nog iets doen met zijn leven. Om dat allemaal te begeleiden, dat maakt mijn vak boeiend.”

Drs. K. Vermeer, wetenschapsjournalist

een recept dat niet in zijn lijst staat. Een lastig punt, vindt hij. “Over zo’n vraag moet je goed nadenken. Ben ik bekwaam en bevoegd? Kan ik het? Wil ik het? Dat zijn afwegingen die dan spelen. Ik vind uiteraard dat ik zorgvuldig en niet te makkelijk moet zijn in mijn vak. Ik handel dan naar eigen inzicht en ik overleg met de longarts als het nodig is.”

De meerwaarde van de verpleegkundig specialist is er voor zowel de arts als de patiënt, stelt Olijve. De arts kan zaken uit handen geven en kan samenwerken en van gedachten wisselen met de verpleegkundig specialist. Voor patiënten is het contact laagdrempeliger dan met de arts. “Zij kunnen ons team altijd bellen of mailen met allerhande vragen. Longoncologie is geen standaard werk. De ziekte kan door het hele lichaam uitzaaien, dus we moeten overal op bedacht zijn. Elke pijn kan een uitzaaiing zijn van de longkanker. Ik kijk bovendien niet alleen medisch naar de patiënt, maar ook met een verpleegkundige of psychosociale blik. Patiënten durven bij ons soms meer te bespreken dan bij de arts.”

Als moeilijk aspect van zijn werk neemt Olijve het feit dat het gros van de longkankerpatiën-

Roken

De belangrijkste oorzaak van longkanker is nog steeds roken. Er zou veel meer geïnvesteerd moeten worden in preventie, vindt Albert Olijve. “Het is mij een doorn in het oog dat veel geld wordt uitgegeven aan dure middelen, terwijl preventieve maatregelen de laatste jaren alleen maar zijn afgebouwd. Wij hebben een rookstoppoli, maar die heeft niet ieder ziekenhuis of longarts. De reden is de financiering van de zorg. Ik vertel mijn patiënten altijd dat ze moeten stoppen met roken. Maar de keuze is aan hen. Ik begrijp ook wel dat het erg moeilijk is, vooral als je net te horen hebt gekregen dat je longkanker hebt. Dan zijn er veel emoties. Ik zie dat elke dag bij patiënten. En als dan ook nog de sigaret wordt afgepakt waar men al zo lang van afhankelijk is, dan is dat niet eenvoudig. Maar ik vertel ook dat bepaalde therapieën minder goed werken door continuering van het roken. Dat is wetenschappelijk aangetoond en kan de patiënt meenemen in zijn afwegingen. De begeleiding van patiënten daarin en psychosociale zorg, dat is een groot deel van ons vak. We hebben veel contact met maatschappelijk werk in huis en met diëtisten en wijknconologieverpleegkundigen. In ons ziekenhuis is bovendien een palliatief team, met ook verpleegkundig specialisten. Daarin worden zo veel mogelijk relevante aspecten voor de laatste levensfase besproken met de patiënt.”

Verkorte productinformatie OPDIVO 10 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie. ▼ **Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.** **Samenstelling:** Elke ml concentraat bevat 10 mg nivolumab. Eén injectieflacon van 4 ml bevat 40 mg nivolumab. Eén injectieflacon van 10 ml bevat 100 mg nivolumab. **Farmacotherapeutische categorie:** antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen. ATC-code: L01XC17. **Indicaties:** Melanoom: als monotherapie of in combinatie met ipilimumab voor de behandeling van gevorderd (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom bij volwassenen. In vergelijking met nivolumab monotherapie is een toename in progressieve overleving (PFS) voor de combinatie van nivolumab met ipilimumab alleen aangetoond bij patiënten met lage tumor PD-L1-expressie (zie volledige SmPC voor meer informatie). Niet-kleincellig longkanker (NSCLC): als monotherapie voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longkanker, na eerdere behandeling met chemotherapie bij volwassenen. **Breukstercarcinoom (BCC):** als monotherapie voor de behandeling van gevorderd merkelcarcinoom na eerdere behandeling bij volwassenen. **Klassiek Hodgkin lymfoom (SHL):** als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend of refractair cHL, na autologe stamceltransplantatie (ASCT) en behandeling met breuxtumab vedotin. **Plaveiselcancerinoom van het hoofd-halsgebied (SCCHb):** als monotherapie voor de behandeling van plaveiselcancerinoom van het hoofd-halsgebied bij volwassenen die behandeld worden met platinum-bevattende therapie. **Dosering en toediening:** OPDIVO 10 mg monotherapie: De aanbevolen dosis OPDIVO is 3 mg/kg nivolumab gedurende 60 minuten om de 2 weken intraveneus (i.v.) toegediend. OPDIVO 10 mg ipilimumab: Voor de eerste 4 toedieningen is de aanbevolen dosis 1 mg/kg nivolumab i.v. toegediend gedurende 60 minuten iedere 3 weken i.c.m. 3 mg/kg ipilimumab i.v. toegediend gedurende 90 minuten. Dit wordt gevolgd door een tweede fase waarbij de weken 3 mg/kg nivolumab i.v. toegediend wordt gedurende 60 minuten. De behandeling, zowel als monotherapie als i.c.m. ipilimumab, moet worden vervolgd zolang klinische verbetering wordt waargenomen of totdat de behandeling door de patiënt niet meer wordt verdragen. Het wordt aanbevolen om de behandeling met nivolumab voort te blijven zetten bij patiënten die klinisch stabiel zijn ook al zijn er aanvankelijk aanwijzingen die zouden kunnen duiden op ziekteprogressie, tot ziekteprogressie daadwerkelijk bevestigd is. OPDIVO of OPDIVO 10 mg ipilimumab moet definitief gestakt worden in geval van Graad 4 of opnieuw optredende graad 3 bijwerkingen en Graad 2 of 3 bijwerkingen die aanhouden, ondanks behandeling. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen:** Zie ook SmPC van ipilimumab indien nivolumab wordt gebruikt i.c.m. met ipilimumab. **Immuunrelaterende bijwerkingen** treden op wanneer nivolumab wordt toegediend i.c.m. ipilimumab bezocht en nivolumab als monotherapie. De meeste immuunrelaterende bijwerkingen verbeteren of verdwenen bij de juiste behandeling of aanpassingen in de behandeling. Cardiale bijwerkingen en 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 verstoring in de elektrolytenbalans en uitdroging. Nivolumab en ipilimumab moeten worden gestakt in geval van levensbedreigende of opnieuw optredende cardiale en pulmonale bijwerkingen. Patiënten moeten voortdurend worden gemonitord (het minimum 5 maanden na de laatste dosis) omdat een bijwerking met nivolumab of ipilimumab op ieder moment tijdens of na onderbreken van de behandeling kan optreden. In geval van verdenking van immuunrelaterende bijwerkingen, dient een adequate evaluatie te worden uitgevoerd om andere 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 gestakt en corticosteroiden worden toegediend. Nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab dient niet te worden hervat zolang de klinische immunosuppressieve doses corticosteroiden of een andere immuunsuppressive behandeling ontvangt. Om opportunistische infecties te voorkomen bij patiënten die een immunosuppressive behandeling krijgen, moeten profylactische antibiotica worden gebruikt. Nivolumab of nivolumab i.c.m. ipilimumab moet definitief worden gestakt in geval van iedere immuunrelaterende bijwerking die opnieuw optreedt en voor iedere levensbedreigende immuunrelaterende bijwerking. **Gedetailleerde informatie** voor het behandelen van immuunrelaterende bijwerkingen staat beschreven in de volledige SmPC. **Artsen dienen bij melanoompatiënten met snel progressieve ziekte en bij niet-plaveisel NSCLC en SCCHb patiënten met slechte prognostische kenmerken en/of agressieve ziekte rekening te houden met het verslag effect van nivolumab vooraf behandeling wordt gestart. Bij SCCHb, SCCHb met bintil, en bij SCCHb met bintil 3 maanden en eerder aantal overlevings waargenomen bij nivolumab vs. docetaxel. Factoren die geassocieerd worden met voorge overlevings 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 voorge overlevings bij SCCHb waren EOC, performance status, snel progressieve ziekte na eerdere platinum-bevattende behandeling en hoge tumorlast. 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. 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. **Complicaties van afgevoerde HSCT bij cHL:** Voorlopige resultaten uit de follow-up van patiënten die een afgevoerde HSCT ondergaan na nivolumab, lieten een hoger aantal gevallen van acute GVHD en TRM zien dan verwacht. Tot meer gegevens beschikbaar zijn, dient er per geval een zorgvuldige afweging gemaakt te worden van het mogelijke voordeel van HSCT en het mogelijke verhoogde risico op complicaties die gepaard gaan met de transplantatie. **Bijwerkingen:** In de gepubliceerde dataset van nivolumab i.c.m. ipilimumab bij melanoom, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen (≥ 10%) vermoeidheid (30%), uitdroging (17%), pruritus (12%), diarree (12%) en misselijkheid (12%). De meerderheid van de bijwerkingen was licht tot matig (graad 1 of 2) in ernst. In de gepubliceerde dataset van nivolumab i.c.m. ipilimumab bij melanoom, waren de meest frequent gemelde bijwerkingen (≥ 10%) misselijkheid (43%), diarree (42%), pruritus (35%), vermoeidheid (25%), pyrexie (19%), verminderde eetlust (15%), hypothyreoïdie (15%), braken (14%), colitis (14%), buikpijn (13%), artralgie (11%) en hoofdpijn (11%). De meerderheid van de bijwerkingen was licht tot matig in ernst (graad 1 of 2). Bij de patiënten die werden behandeld met nivolumab i.c.m. ipilimumab in studie CA209067 trad bij 48% de eerste graad 3 of 4 bijwerkingen op tijdens de initiële combinatiebehandeling. Onder de patiënten die in deze groep eerder behandeld werden in de fase met één of twee, had 25% minstens één graad 3 of 4 bijwerking tijdens de fase met één middel. **Afwevestatus:** U. R. **Verpoging en prijzen:** volledig vergoed, voor prijzen, zie Z-index. **Voor volledige productinformatie, zie Samenstelling van de Productienmerken (SmPC) op www.ema.europa.eu** of **Bristol-Myers Squibb B.V.,** Prentiuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, versie juni 2017 (SmPC Juni 2017).**

OPDIVO
(nivolumab)

▼ **Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.**

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE KEYTRUDA

Voor de volledige en meest recente productinformatie verwijzen wij naar de gepubliceerde SPC op www.ema.europa.eu **Samenstelling:** Eén injectieflacon met poeder bevat 50 mg pembrolizumab. Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 25 mg pembrolizumab. **Samenstelling indicaties:** Als monotherapie gediendeerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van gevorderde (inoperabel of gemetastaseerd) melanoom. Als monotherapie gediendeerd voor de eerste/latere combinatie met kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een tumor proportion score (TPS) ≥ 50% zonder EGFR- of ALK-positieve tumormutaties. Als monotherapie gediendeerd voor de behandeling van lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC bij volwassenen met tumoren die PD-L1-expressie vertonen met een TPS ≥ 1% die ten minste één eerdere chemotherapie hebben ondergaan. Patiënten met EGFR- of ALK-positieve tumormutaties moeten tevens een hierop gerichtete behandeling hebben ondergaan voor de behandeling met KEYTRUDA. Als monotherapie gediendeerd voor de behandeling van volwassenen met recidief of refractair klassiek Hodgkinlyfoom (cHL) bij wie autologe stamceltransplantatie (ASCT) en breuxtumab vedotin (BV) hebben gebruikt of die niet in aanmerking komen voor transplantatie en bij wie BV heeft gebruikt. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor één van de ingrediënten. **Belangrijke waarschuwingen** voor volledige uitlijst zie SPC. KEYTRUDA moet permanent worden gestopt: • Bij graad 4 toxiciteit met uitdroging van endocrinoopathiën die onder controle zijn met hormoonsubstitutie • Als de dosis corticosteroiden niet binnen 12 weken kan worden vermindert tot < 10 mg prednison of equivalent per dag • Als een behandelingsrelaterende toxiciteit niet binnen 12 weken na de laatste dosis KEYTRUDA afneemt tot graad 1 • Als een gebeurtenis een tweede keer optreedt met een ernst van graad 3. **PD-L1-status:** Wanneer de PD-L1-status van een tumor wordt beoordeeld, is het belangrijk dat een goet gevalideerde en robuuste methodologie wordt gebruikt om val-negatieve of vals-positieve bepalingen te minimaliseren. **Immuunrelaterende bijwerkingen:** De meeste immuunrelaterende bijwerkingen die optreden tijdens de behandeling met pembrolizumab waren reversibel en behaarsbaar door onderbrekingen van pembrolizumab, toediening van corticosteroiden en/of ondersteunende zorg. Op basis van de ernst van de bijwerking moet de behandeling met pembrolizumab onderbroken worden en corticosteroiden toegediend worden. Bij verbetering naar graad 1 of lager moet worden begonnen met afbouwen van de corticosteroiden en moet dit minimaal 1 maand worden voortgezet. Gebaseerd op klinisch onderzoek kan de toevroeging van andere systemische immunosuppressive middelen worden overwogen. Pembrolizumab mag worden hervat binnen 12 weken na de laatste dosis KEYTRUDA als de bijwerking of graad < 1 blijft en de corticosteroiddosis vermindert is tot < 10 mg prednison of equivalent per dag. Pembrolizumab moet permanent gestopt worden bij elke graad 3 immuunrelaterende bijwerking die opnieuw optreedt en voor elke graad 4 immuunrelaterende toxiciteitsbijwerking, behalve voor endocrinoopathiën die onder controle zijn met hormoonsubstitutie. **Immuunrelaterende bijwerkingen** die invloed hebben op meerdere lichaamsystemen kunnen gelijktijdig voorkomen. **Immuunrelaterende pneumonitis:** Gevallen met fatale afloop zijn gemeld. Corticosteroiden moeten toegediend worden bij: • graad 2 (startdosis 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis); pembrolizumab moet onderbroken worden bij graad 2 pneumonitis en permanent gestopt worden bij graad 3, graad 4 of terugkerende graad 2 pneumonitis. **Immuunrelaterende colitis:** Corticosteroiden moeten worden toegediend bij: • graad 2 (startdosis 12 mg/kg/dag prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis); pembrolizumab moet onderbroken worden bij graad 2 of graad 3 colitis en permanent gestopt worden bij graad 4 colitis. **Rekening moet worden gehouden met het mogelijke risico op gastro-intestinale perforatie.** **Immuunrelaterende hepatitis:** Corticosteroiden moeten toegediend worden (startdosis 0.5-1 mg/kg/dag [voor graad 2] vooraf en 1-2 mg/kg/dag [voor graad 3] vooraf en/of hoge) prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis en, op basis van de ernst van leverenzymatische, moet pembrolizumab tijdelijk of permanent gestopt worden. **Immuunrelaterende nefritis:** Corticosteroiden moeten toegediend worden voor: • graad 2 (startdosis 1-2 mg/kg/dag prednison of equivalent, gevolgd door het afbouwen van deze dosis) en, gebaseerd op de ernst van de creatinineverhogingen, moet pembrolizumab tijdelijk gestopt worden bij graad 2 of graad 3 of 4 nefritis. **Immuunrelaterende endocrinoopathiën:** Ernstige endocrinoopathiën, waaronder hypothyreoïdie, diabetes mellitus type 1, diabetische ketoacidose, hypothyreoïdie en hyperthyreoïdie zijn waargenomen bij behandeling met pembrolizumab. Langdurige hormoonsubstitutie kan noodzakelijk zijn in geval van immuunrelaterende endocrinoopathiën. **Hypothyreoïdie:** Corticosteroiden moeten toegediend worden voor behandeling van secundaire biopijnisufficiëntie en andere hormoonsubstitutie zoals klinisch aangevozen en pembrolizumab moet tijdelijk gestopt worden voor symptomatische hypothyreoïdie totdat de gebeurtenis met hormoonsubstitutie onder controle is. Het opnieuw starten met pembrolizumab kan worden overwogen na het zo nodig afbouwen van de corticosteroiden. **Diabetes mellitus type 1:** Insuline moet worden toegediend voor diabetes type 1 en pembrolizumab moet tijdelijk worden gestopt in geval van graad 3 hyperglykemie tot metabole controlis is bereikt. **Schildklierafwijkingen** (zo a hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie en thyroïditis): Patiënten moeten worden gecontroleerd op veranderingen in de schildklierfunctie aan het begin van de behandeling, periodiek tijdens de behandeling en zoals gelicentieerd op basis van klinische beoordeling. **Hypothyreoïdie** kan onder controle worden gehouden met substitutietherapie zonder onderbreking van de behandeling en zonder corticosteroiden. **Hyperthyreoïdie** kan symptomatisch onder controle worden gehouden. **Pembrolizumab** moet tijdelijk gestopt worden bij graad 3 of hoger totdat hyperthyreoïdie graad 1 of lager is bereikt. **Voortzetting van pembrolizumab** kan worden overwogen voor patiënten met graad 3 of graad 4 hyperthyreoïdie die verbeterde naar graad 2 of lager na het zo nodig afbouwen van de corticosteroiden. **Immuunrelaterende bijwerkingen op de huid:** Ernstige immuunrelaterende huidreacties zijn gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op vermeende/rijke ernstige huidreacties en overige oorzaken moeten worden geëvalueerd. Gebaseerd op de ernst van de bijwerking moet pembrolizumab onderbroken of permanent gestopt worden en moeten corticosteroiden worden toegediend. Gevallen van Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), waaronder enkele met fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die pembrolizumab krijgen. Bij verschijnen van symptomen van SJS of TEN moet pembrolizumab worden onderbroken en moet de patiënt worden doorverwezen naar een gespecialiseerde afdeling voor onderzoek en behandeling. Indien SJS of TEN wordt bevestigd moet pembrolizumab permanent worden gestopt. **Voorzichtigheid is geboden** wanneer het gebruik van pembrolizumab wordt overwogen bij een patiënt die eerder een ernstige of levensbedreigende bijwerking op de huid heeft ervaren met pembrolizumab tijdelijk gestopt worden en corticosteroiden toegediend worden. **Andere immuunrelaterende bijwerkingen:** Gemeld zijn: wabla, artritis, myositis, pancreatitis, syndroom van Guillain-Barré, myasthenisch syndroom, hemolytische anemie en pariete insulitis bij een patiënt met inflammatoire foci in hersenparenchyma, encefalopathie. **Immuunrelaterende bijwerkingen, waaronder ernstige gevallen en gevallen met fatale afloop, zijn gemeld in klinische onderzoeken of als post-marketing ervaringen.** Gebaseerd op de ernst van de bijwerking moet pembrolizumab tijdelijk gestopt worden en corticosteroiden toegediend worden. **Altoos van een organoanpassing is gerapporteerd in de post-marketingtoezicht bij patiënten die behandeld werden met PD-1-remmers. Behandeling met pembrolizumab kan het risico op afstoting vergroten bij ontvangers van een organoanpassing. Het voordeel van de behandeling met pembrolizumab moet bij deze patiënten worden afgewogen tegen het risico van overmatige orgaanafstoting. **Infusieus relaterende reacties:** Ernstige infusieus relaterende reacties worden gemeld. Staak de infusie bij ernstige infusieus reacties en stop permanent met pembrolizumab. Patiënten met een lichte of matig ernstige infusieus reactie kunnen pembrolizumab onder nauwgezette controle blijven krijgen; premedicatie met antipyretica en antihistaminica kan worden overwogen. **Gevallen van graft-versus-host-ziekte (GVHD) en hepatische veno-occlusieve ziekte (VOD)** zijn waargenomen bij patiënten die een afgevoerde HSCT ondergaan na voorafgaande blootstelling aan pembrolizumab. Totdat nadere gegevens beschikbaar komen, moeten de potentiële voordelen van HSCT en het mogelijke verhoogde risico op transplantatie-relaterende complicaties per geval zorgvuldig worden overwogen. **Bijwerkingen** (voor volledig overzicht zie SPC): Pembrolizumab wordt vooral geassocieerd met immuunrelaterende bijwerkingen. De meeste hiervan, inclusief ernstige reacties, verdwenen na het starten van geschikte medische therapie of het stoppen van pembrolizumab. De meest voorkomende bijwerkingen zijn verder: vermoeidheid (22%), pruritus (15%), huiduitslag (13%), diarree (12%) en misselijkheid (10%). Het merendeel van de gemelde bijwerkingen had een ernst van graad 1 of 2. **Extra veiligheids waarschuwingen:** Patiëntenaarschuwingskaart: Artsen voorschrijvers van KEYTRUDA moeten bekend zijn met de Informatie voor de Artsen en de richtlijnen voor de behandeling. De voorschrijver moet de risico's van de KEYTRUDA-behandeling met de patiënt bespreken. De patiënt zal elk voorschrift de patiëntenaarschuwingskaart en de patiënteninformatiefolder meekrijgen. **Farmacotherapeutische groep:** antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen. **Afwevestatus:** U.R. **Verpoging:** op verstrkking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens de Zorgverzekeringswet. **Registratiehouder:** Merck Sharp & Dohme Limited, UK. **Registratienummers:** EU/1/15/024/01 **Lokale vertegenwoordiger:** MSD B.V., tel. 0900-999900, medialis.nl/merck.com. **Datum:** juni 2017.**

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

KEYTRUDA
(pembrolizumab, MSD)



ISSN 2542-730X
Oktober 2017, vol. 1, nr. 4

Aan dit nummer werkten mee
Dr. J.H. van Dierendonck, drs. D. Dresden,
dr. M. Lobbezoo, mw. drs. N. Querido,
drs. T. van Venrooij, drs. K. Vermeer

Redactie
Van Zuiden Communications
Redactie Medidact Oncologie
Mw. drs. M.J. Vreeburg
Postbus 2122
2400 CC Alphen aan den Rijn
0172-476191
oncologie@medidact.com

Uitgever en advertenties
Van Zuiden Communications
Donald Mackay
0172-476191
mackay@medidact.com

Abonnementen
Voor Nederland en België aanmelden via de uitgever:
€ 110,00 en € 168,00 per jaar, ex 6% BTW

Adreswijzigingen
Tel. 035-6955355,
nl.onekey@cegedim.com

Opmaak
HGPDESIGN

Drukwerk
Mediacenter Rotterdam

Medidact Oncologie Longkanker is een multimediaal concept dat de specialist en andere geïnteresseerden middels vak- en congresnieuws snel op de hoogte brengt van belangrijke ontwikkelingen binnen het vakgebied. *Medidact Oncologie Longkanker* biedt u nieuws, congres e-nieuwsbrieven, videoupdates en de krant *Medidact Oncologie Longkanker*. Via een gedrukte krant en op digitale wijze via onze app voor de smartphone/tablet en een e-nieuwsbrief bent u snel bij. De krant *Medidact Oncologie Longkanker* verschijnt vijf maal per jaar en wordt kosteloos toegezonden aan longartsen met aandachtsgebied longkanker en andere specialisten betrokken bij de behandeling van longkanker en ziekenhuisapothekers.

Disclaimer
Medidact Oncologie Longkanker bestaat grotendeels uit bijdragen van wetenschapsjournalisten. Noch de redactie, noch de wetenschappelijke adviesraad, noch de uitgever van Medidact Oncologie Longkanker kan aansprakelijk worden gesteld voor de meningen en beweringen in deze uitgave. Voor de meningen en beweringen die deel uitmaken van gesigneerde artikelen zijn alleen de vermelde auteurs en commentatoren verantwoordelijk. In (artikelen op basis van) vraaggesprekken is de geïnterviewde verantwoordelijk voor zijn uitingen. De verantwoordelijkheid voor de inhoud van de advertenties en de mededelingen met een commercieel karakter ligt bij de adverteerder. Interviews of artikelen binnen rubrieken als korte berichten, congresnieuws en referaten kunnen tot stand komen met een educational grant van een farmaceutisch bedrijf. Indien dit het geval is, wordt het expliciet vermeld. Artsen die informatie uit de artikelen in de praktijk brengen, worden geacht vooraf de juistheid ervan te hebben gecontroleerd. De aansprakelijkheid voor medische handelingen die voortkomen uit de toepassing van correcte of foutieve informatie berust geheel bij de arts die deze handeling verricht.

Transparantie
Om transparantie te bieden in eventueel conflicterende belangen verwijzen wij naar www.transparantieregister.nl

Copyright
©2017, Van Zuiden Communications
Overname van tekst of foto's uit Medidact Oncologie Longkanker of gedeelten daarvan, is niet toegestaan zonder voorafgaande toestemming van de uitgever.



Regionalisatie van longkankeroperaties is nuttig

Centralisatie van longkankeroperaties blijkt niet te leiden tot minder postoperatieve mortaliteit, maar wel tot een afgenomen opnameduur en peroperatieve mortaliteit bij oudere patiënten. Deze uitkomsten wijzen er volgens de onderzoekers uit Ontario (Canada) op dat centralisatie van de chirurgische zorg nuttig kan zijn.

Hoog-volume ziekenhuizen blijken betere chirurgische uitkomsten te hebben dan laag-volume ziekenhuizen, in het bijzonder wat betreft de operatieve mortaliteit. Dat vormt een belangrijk argument voor het centraliseren van hoogrisico-operaties in hoog-volume ziekenhuizen. Het bewijs daarvoor is echter bijna volledig afkomstig uit observationele cross-sectionele studies.

Regionale interventiestudies zouden een krachtiger bewijs voor een oorzaak-effectrelatie bieden, maar er zijn weinig van dergelijke studies uitgevoerd.

Unieke kans

In april 2007 is Cancer Care Ontario (CCO), het agentschap dat de kankerzorg in Ontario regelt, gestart met het centraliseren van longkankeroperaties in 14 aangewezen ziekenhuizen. Dat beleid vormde een unieke kans om de effecten daarvan in een groot gebied met bijna 14 miljoen inwoners te bestuderen.

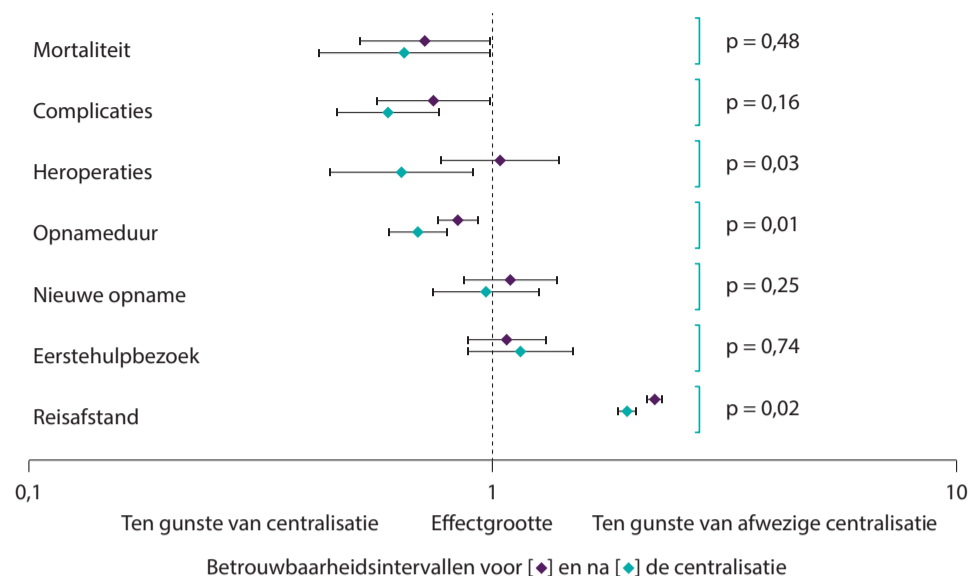
In dit onderzoek is gebruikgemaakt van administratieve gezondheidsdata, waarbij de onmiddellijke en vertraagde effecten van de implementatie van dit beleid zijn geëva-

lueerd. Daarbij keken de onderzoekers naar de effecten op de verdeling van de longkankeroperatie tussen de ziekenhuizen, de chirurgische uitkomsten en het gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen.

Afgenomen mortaliteit

Van 2004 tot 2012 ondergingen 16.641 patiënten een longkankeroperatie. Na implementatie van het beleid steeg het aantal operaties dat werd uitgevoerd in aangewezen ziekenhuizen, van 71 naar 89%.

De gevonden daling van de operatieve sterfte van 4,1 tot 2,9% (aangepaste odds ratio 0,68; $p < 0,001$) was te danken aan een reeds bestaande afnemende mortaliteit. In de jaren na implementatie van het beleid nam de opnameduur met 7% per jaar af ($p < 0,001$), wat meer is dan verwacht. Daarentegen steeg de reisafstand van alle patiënten naar het ziekenhuis vanwege de operatie met 4% per jaar ($p = 0,03$). De bevindingen wat betreft de opnameduur en reisafstand konden geen van beide verklaard worden op basis van eerdere trends. Bij analyse van patiënten van ≥ 70 jaar oud kwam een vermindering van de opera-



Figuur 1. Aangepaste uitkomsten in de aangewezen ten opzichte van niet-aangewezen ziekenhuizen in de periode voorafgaand (2004-2007) en na (2008-2012) invoering van de centralisatie.

tieve sterfte naar voren (odds ratio 0,80 per jaar na regionalisatie; $p = 0,01$).

Conclusies

Het beleid om in Ontario longkankeroperaties te centraliseren, leidde niet tot een afgenomen operatieve mortaliteit in de gehele studiepoppulatie, maar wel onder 70-plussers. Ook ging dit beleid gepaard met kortere opnames. De in dit onderzoek gevonden voor-

delen van centralisatie van de chirurgische zorg waren overigens niet zo groot als werd verwacht op grond van eerdere cross-sectionele studies.

Bendzsak AM, Baxter NN, Darling GE, et al. Regionalization and Outcomes of Lung Cancer Surgery in Ontario, Canada. *J Clin Oncol.* 2017;35:2772-80.

Drs. D. Dresden, arts/wetenschapsjournalist

'Integrating science into oncology for a better patient outcome'

Hoogtepunten longoncologie ESMO-congres 2017

Van 8 tot en met 12 september vond in de Spaanse hoofdstad het jaarlijkse congres van de European society for medical oncology plaats. Hieronder vindt u een selectie van het belangrijkste congresnieuws op het gebied van longoncologie. Een uitgebreider overzicht is beschikbaar op www.medidact.com.

Gunstige overlevingsdata checkpointremmers bij mesothelioom

De combinatie van nivolumab (nivo) en ipilimumab (ipi) als tweede- of derdelijnsbehandeling van mesothelioom lijkt de overleving te verlengen tot ten minste 15 maanden. Dit blijkt uit een Franse gerandomiseerde fase II-studie bij patiënten die in eerste of tweede lijn pemetrexed plus platina hadden gehad. Patiënten met een relaps na één of twee lijnen behandeling werden gerandomiseerd tussen nivo plus ipi of nivo als monotherapie. Het primaire eindpunt was disease control rate na 12 weken (DCR). De nu gerapporteerde data zijn die voor de eerste 108 patiënten en met een mediane follow-up van 15 maanden.

De DCR bedroeg 44,4% met nivo alleen en 50,0% met de combinatie nivo-ipi met resp. 18,5 en 27,8% objectieve responsen. De mediane PFS bedroeg resp. 4,0 en 5,6 maanden met nivo en nivo-ipi. De mediane OS met nivo was 13,6 maanden en was nog niet bereikt in de groep met nivo + ipi, wat suggereert dat deze uiteindelijk meer dan 15 maanden zal bedragen. PD-L1 was positief bij 41,4% van de patiënten waarvoor de PD-L1-expressie beschikbaar was (99/125). PD-L1-positiviteit had geen voorspellende betekenis voor de PFS noch de OS. Dit gold zowel

voor de totale patiëntenpopulatie als voor de beide behandelarmen afzonderlijk. Er was een toename in de incidentie van graad 3/4-bijwerkingen in de combinatiegroep (26,2% vs. 12,7%) met 3 behandelinggerelateerde sterfgevallen in de combinatiegroep.

De resultaten met immuuncheckpointremmers bij mesothelioom tot nu toe geven aanleiding om de rol van deze middelen verder te onderzoeken, onder andere in vergelijkende studies in de tweede- en derdelijnssetting. De huidige studie was niet ontworpen als vergelijkende studie.¹

Dabrafenib + trametinib actief bij NSCLC met BRAF-mutatie

Een fase II-onderzoek heeft klinisch relevante antitumoractiviteit laten zien van de combinatie van dabrafenib (D) en trametinib (T) bij patiënten met een adenocarcinoom met de BRAF V600E-mutatie. Deze mutatie die al langer bekend is van melanoom, komt bij 1-2% van de longadenocarcinomen voor.

Dit onderzoek met bijdragen vanuit Nederland (VUmc Amsterdam en UMC Groningen) betreft patiënten met gemetastaseerde ziekte die nog niet eerder behandeld waren in de gemetastaseerde setting. In totaal kregen 36 patiënten eerstelijnsbehandeling met D+T.

Na een mediane follow-up van bijna 16 maanden bedroeg het objectieve responspercentage 64% met 6% CR en 58% PR. Nog een 11% had SD ≥ 12 weken wat de disease control rate op 75% brengt. De mediane responsduur was 14,9 maanden en de mediane PFS 10,9 maanden. 24 patiënten hadden progressie of waren overleden. De mediane OS bedroeg 24,6 maanden.

Alle patiënten hadden minimaal 1 bijwerking en 69% had minimaal 1 bijwerking van graad 3 of 4. Ernstige bijwerkingen die bij minimaal 3 patiënten optraden waren ALAT-verhoging (14%), pyrexie (11%), ASAT-verhoging (8%) en een verminderde ejectiefraction (8%). De mediane leeftijd van de patiënten was 67 jaar; de meeste waren vrouw (61%), blank (83%) en huidig of voormalig roker (72%). De combina-



tie van D+T is eerder dit jaar, onder andere op basis van de hierboven beschreven resultaten, in zowel de EU als de VS geregistreerd voor de behandeling van BRAF V600-positief, gevorderd of gemetastaseerd NSCLC.²

Uitgebreide follow-up of niet na complete resectie NSCLC?

Of uitgebreide follow-up met CT-scans na complete resectie van NSCLC, stadium I, II of IIIA, beter is in termen van totale overleving

Het verschil tussen beide armen was niet significant (HR 0,95, $p = 0,37$). Ook de 3-jaars ziektevrije overleving was vergelijkbaar tussen beide armen: 63,3 vs. 60,2%.

De minimale follow-up in de ene arm bestond uit een klinische beoordeling en een X-thorax, terwijl de uitgebreide follow-up in de andere arm daarbovenop nog een CT-scan van buik en thorax en een bronchoscopie (optioneel bij adenocarcinoom) inhield. De follow-up werd om de zes maanden gedaan gedurende

Halfjaarlijkse CT-scans in de eerste twee jaar hebben echter weinig of geen toegevoegde waarde

dan een minimale follow-up, is onderzocht in de gerandomiseerde Franse IFCT-0302-studie. Resultaten gepresenteerd op het ESMO 2017 Congress geven geen definitief uitsluitel. Na een mediane follow-up van bijna 9 jaar bedroeg de mediane overleving in de arm met uitgebreide follow-up 123,6 maanden vs. 99,7 maanden in de arm met minimale follow-up.

de eerste twee jaar en daarna jaarlijks tot vijf jaar. In totaal werden 1.775 patiënten gerandomiseerd. De meesten waren man (76,3%), hadden stadium I-ziekte (68,1%) en lobectomie of bilobectomie ondergaan (86,6%). Bijna de helft had pre-/postoperatieve chemotherapie gehad (45%); een minderheid had radiotherapie gehad (8,7%).

Follow-up, mediaan	10,6 mnd.	14,5 mnd.	18,7 mnd.
HR voor OS*	0,90	0,69	0,59
95% BI	0,42-1,91	0,36-1,31	0,34-1,05

* pembrolizumab, pemetrexed, carboplatine vs. pemetrexed, carboplatine

In haar commentaar op deze resultaten gaf onderzoeker prof. Virginie Westeel (Besançon) aan dat beide protocollen voor de follow-up acceptabel zijn. Halfjaarlijkse CT-scans in de eerste twee jaar, zoals in veel richtlijnen wordt aanbevolen, hebben echter weinig of geen toegevoegde waarde. Omdat er een trend was naar betere overleving in de arm met CT-scans wordt een langere follow-up van de studie zinvol geacht om een eventueel uiteindelijk voordeel van deze benadering niet te missen.³

Behoud overlevingswinst pembrolizumab bij NSCLC na langere follow-up

De primaire analyse van cohort G van de KEYNOTE-021-studie liet een geringe verbetering van de OS zien voor de combinatie van pembrolizumab, pemetrexed en carboplatine vs. alleen chemotherapie. Nieuwe data laten

zien dat het overlevingsvoordeel na een langere follow-up is toegenomen.

KEYNOTE-021 is een gerandomiseerde fase II-studie van pemetrexed en carboplatine al dan niet gecombineerd met pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling van gevorderd NSCLC (stadium IIIB/IV) met non-plaveiselcelhistologie, zonder EGFR-mutatie of ALK-translocatie. Bij de primaire analyse van de studie met een mediane follow-up van 10,6 maanden, gepresenteerd op het ESMO 2016 Congress, was er een duidelijk voordeel voor de combinatie met pembrolizumab wat betreft het responspercentage (55 vs. 29%, $p = 0,0016$) en de PFS (mediaan 13,0 vs. 8,9 mnd.; HR 0,53; $p = 0,0102$). De HR voor OS bedroeg op dat moment 0,90 (zie tabel). Bij een volgende analyse met een mediane follow up van 14,5 maanden was de HR voor de overleving verbeterd tot 0,69.

Volgens de nu gerapporteerde analyse met een mediane follow-up van 18,7 maanden blijft het voordeel op de ORR (57 vs. 32%) en de PFS (HR 0,54; $p = 0,0067$) voor de combinatie met pemetrexed volledig intact en is de overlevingswinst met pembrolizumab (mediaan nog niet bereikt vs. 20,9 maanden) verder verbeterd (zie tabel voor HR). De 18-maandsoverleving bedroeg resp. 70 en 56%. De incidentie van behandelinggerelateerde bijwerkingen van graad 3-5 was hoger in de groep met pembrolizumab (41 vs. 29%).^{4,5}

Overlevingsresultaten crizotinib bij NSCLC gepresenteerd

Tijdens het ESMO-congres in Madrid werden definitieve data gepresenteerd over de totale overleving van deelnemers aan de PROFILE 1014-studie, waarin crizotinib werd vergeleken met chemotherapie bij ALK-positief NSCLC. Na een mediane follow-up van 46 maanden was er wel een numeriek, maar geen significant verschil, hoewel er na correctie voor cross-over van patiënten wel een duidelijk voordeel van behandeling met crizotinib zichtbaar was. De eerste resultaten van de PROFILE 1014-studie werden in 2014 in *New England Journal of Medicine* gepubliceerd. Deze analyse na een follow-up van 17 maanden toonde dat behandeling met crizotinib leidde tot een betere progressievrije overleving en hogere responspercentages. Destijds waren data over de totale overleving nog niet geschikt om te analyseren. Met de data gepresenteerd in Madrid, met 3 jaar extra follow-up, was dit wel mogelijk.

In de PROFILE 1014-studie werden 172 ALK-positieve NSCLC-patiënten behandeld met crizotinib en 171 met pemetrexed/cisplatine, zonder onderhoudsbehandeling met pemetrexed. De onderzoekers toonden dat de behandelingen uiteindelijk gepaard gingen met een statistisch gezien vergelijkbare overleving, met 71 sterfgevallen in de crizotinib-groep en 81 in de pemetrexed/cisplatine-groep (HR 0,76, $p = 0,0978$). De mediane overleving was nog niet bereikt in de crizotinib-groep en 47,5 maanden in de chemotherapiegroep.

Echter, nadat met een statistisch model werd gecorrigeerd voor het aantal patiënten dat gebruikmaakte van de mogelijkheid tot cross-



Van de makers van "Rotterdam ademt Chicago"

POSTWCLC symposium

Implicaties voor de Nederlandse praktijk

Dinsdag 7 november 2017

Van 17.00 uur tot 21.00 uur | Mereveld te Utrecht



Accreditatie wordt voor 3 uur aangevraagd bij de NVALT en bij het Verpleegkundig Specialisten Register.

A/VS/MALLING/NL/LON/1708/0041c

SAVE THE DATE



over (84% uit de chemotherapiegroep), werd wel een significant verschil gezien. Dit suggereerde dat de mediane overleving in 59,8 maanden vs. 19,2 maanden geweest zou zijn, met een hazard ratio van 0,346.

De onderzoekers benadrukten verder de relatief goede overlevingsresultaten van de studie. Met mediane een overleving van ongeveer vier jaar, is dit een van de langste periodes gezien in studies met NSCLC-patiënten.⁶

Alectinib effectief tegen hersenmetastasen ALK-positief NSCLC

Data uit de ALUR- en ALEX-studies laten zien dat alectinib een duidelijk effect heeft tegen uitzaaiingen in het zenuwstelsel, zowel in de eerste als in de tweede lijn. Het medicijn is wat dit betreft effectiever dan crizotinib, toonden onderzoekers tijdens het ESMO-congres in Madrid.

De onderzoekers concluderen dat alectinib significant superieur is ten opzichte van crizotinib wat betreft activiteit in het CZS

In de ALUR-studie werd alectinib (n = 72) vergeleken met op platinum gebaseerde chemotherapie (n = 35) bij eerder behandelde ALK-positieve NSCLC-patiënten. Na een follow-up van 6,5 maanden voor de alectinib-groepen 5,8 maanden voor de chemotherapiegroep, bleek dat de door de onderzoekers vastgestelde mediane progressievrije overleving beter was in de alectinib-groep, met mediaan 9,6 vs. 1,4 maanden (HR 0,15, p < 0,001). Verder toonde alectinib een goede activiteit tegen hersenmetastasen. In de alectinib-groep was het objectieve responspercentage van hersenmetastasen 54,2% ten opzichte van 0% in de chemotherapiegroep.

Een nieuwe analyse van data uit de ALEX-studie toonde een enigszins vergelijkbaar beeld. Uit eerder dit jaar gepresenteerde resultaten van de eerstelijnsstudie met alectinib (n = 152) versus crizotinib (n = 251) bij niet eerder behandeld ALK-positief NSCLC, bleek al dat alectinib de progressievrije overleving met 15 maanden verlengt. In Madrid werd een analyse van de effecten op hersenmetastasen gepresenteerd. Deze toonde onder meer dat bij patiënten behandeld met crizotinib vaker

in het zenuwstelsel een eerste teken van ziekteprogressie werd gevonden. Dit gold zowel voor patiënten met en zonder hersenmetastasen bij aanvang van de studie, met respectievelijk 57 vs. 19% en 38 vs. 7%. Ook werd gezien dat alectinib de tijd tot het optreden (van progressie) van een hersenmetastase vertraagde. De onderzoekers concluderen dat alectinib significant superieur is ten opzichte van crizotinib wat betreft activiteit in het centrale zenuw-

stelsel en dat de behandeling een beschermd effect op de hersenen lijkt te hebben.^{7,8}

Durvalumab verbetert PFS bij irresectabel NSCLC stadium III

Bij patiënten met irresectabel stadium III NSCLC die geen progressie hadden na chemoradiatie leidt de PD-L1-remmer durvalumab tot een verdubbeling van de progressievrije overleving. Dat blijkt uit de interimresultaten van de PACIFIC-studie, gepresenteerd tijdens het presidential symposium op het ESMO-congres in Madrid.

Voor de studie werden patiënten met irresectabel stadium III NSCLC die geen progressie vertoonden na ten minste twee kuren platinumgebaseerde chemoradiatie, gerandomiseerd (2:1) en behandeld met durvalumab (10 mg/kg q2w tot maximaal 12 maanden, n = 476) of een placebo (n = 237). Zowel patiënten met en zonder expressie van PD-L1 werden geïncludeerd. In Madrid presenteerden de onderzoekers de interimresultaten van de onafhankelijk vastgestelde progressievrije overleving (vanaf het moment van randomiseren). De resultaten wat betreft de totale overleving zijn nog niet voldoende rijp om te analyseren.

De resultaten, gelijktijdig gepubliceerd in *New England Journal of Medicine*, toonden dat behandeling met durvalumab de progressievrije overleving met 11 maanden verlengde (16,8 vs. 5,6 mnd, HR 0,52, p = 0,0001). Verder was na 12 maanden respectievelijk 55,9% in de durvalumab-groep vrij van progressie ten opzichte van 35% in de placebogroep. Na 18 maanden waren deze percentages 44 en 27%. Ook de objectieve response rate (28,4 vs. 16%) en de mediane duur van de respons was in het voordeel van durvalumab (niet bereikt vs. 13,8 maanden). Durvalumab ging verder gepaard met iets meer graad 3/4-bijwerkingen (29,9 vs. 26,1%) en met meer patiënten die stopten vanwege bijwerkingen (15,4 vs. 9,8%).

De onderzoekers concluderen dat inhibitie van PD-L1 na chemoradiatie een veelbelovende, nieuwe behandeloptie lijkt voor patiënten met lokaal gevorderd, irresectabel NSCLC.⁹

Osimertinib eerstelijnsbehandeling bij NSCLC EGFR-mutaties?

De derde generatie-EGFR-remmer osimertinib geeft betere resultaten dan de huidige eerstelijns opties voor EGFR-positief NSCLC. Dat



ADD-ON BESCHIKBAAR PER 1 APRIL

BEYOND BARRIERS. BEYOND EXPECTATIONS.

Lees meer over de beschikbaarheid op Alecensa.nl

NIEUW: ALECENSA® (alectinib)
GEREGISTREERD voor ALK+ NSCLC¹

Indicatie: Alecensa is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met anaplastisch lymfoomkinase (ALK)-positieve gevorderde niet-kleincellige longkanker (NSCLC), die eerder behandeld zijn met crizotinib.

Referenties en verkorte productinformatie vindt u elders in deze uitgave.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via www.roche.nl/bijwerkingen.



blijkt uit de tijdens het ESMO-congres gepresenteerde resultaten van de FLAURA-studie. In de FLAURA-studie werd osimertinib vergeleken met erlotinib en gefitinib bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC in de eerste lijn. Alle deelnemers waren EGFR-positief met ofwel een exon-19-deletie of een mutatie in L858R. Osimertinib is in Europa momenteel goedgekeurd voor behandeling van NSCLC-patiënten met de T790M-resistentiemutatie, maar pre- en vroege klinische data suggereerden dat het medicijn mogelijk ook geschikt is als eerstelijnsbehandeling, vertelden de onderzoekers, die daarom de FLAURA-studie op hadden gezet. Aan het onderzoek namen 556 patiënten deel, waarvan de helft werd behandeld met osimertinib (n = 279) en de andere helft met standaardzorg (gefitinib of erlotinib, n = 277). Voor patiënten in de controle-arm was crossover mogelijk wanneer sprake was van ziekteprogressie en aanwezigheid van de T790M-mutatie. De onderzoekers rapporteerden in Madrid dat behandeling met osimertinib het primaire eindpunt, de progressievrije overleving, significant verbeterde. In de osimertinib-groep was deze mediaan 18,9 maanden vs. 10,2 maanden in de groep die standaardzorg ontving (HR 0,46, p < 0,0001). De mediane totale overleving was in beide groepen nog niet bereikt, maar de huidige

analyse toonde al wel een reductie van het risico op progressie of overlijden met 37%. De definitieve overlevingsdata zijn echter nog onvoldoende rijp voor analyse. Verder bleek behandeling met osimertinib relatief goed te worden verdragen. Hoewel bijwerkingen voorkwamen bij 98% in beide groepen, waren er in de osimertinib-groep minder bijwerkingen van graad 3 of hoger (34 vs. 45%). Ook stopten minder patiënten met de behandeling (13 vs. 18%). De onderzoekers concluderen dat deze data laten zien dat osimertinib de nieuwe eerstelijnsstandaardbehandeling moet worden bij EGFR-gemuteerd NSCLC.¹⁰

Referentie

1. Zalcman G, Mazieres J, Greillier L, et al. Second or 3rd line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Updated results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial. ESMO 2017 Congress, abstract LBA58_PR.
2. Planchard D, Smit E, Groen H, et al. Phase 2 trial (BRF113928) of dabrafenib (D) plus trametinib (T) in patients (pts) with previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2017 Congress, abstract LBA51.
3. Westeel V, Barlesi F, Foucher P, et al. Results of the phase III IFCT-0302 trial assessing minimal versus CT-scan-based follow-up for completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2017 Congress; abstract 12730 (updated results in ESMO Press Release, 31 August 2017).
4. Borghaei H, Langer C, Gadgeel S, et al. Updated results from KEYNOTE-021 cohort G: A randomized, phase 2 study of pemetrexed and carboplatin (PC) with or without pembrolizumab (pembro) as first-line

- therapy for advanced nonsquamous NSCLC. ESMO 2017 Congress; abstract LBA49.
5. Langer CJ, Gadgeel S, Borghaei H, et al. Randomized, phase 2 study of carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced NSCLC: KEYNOTE-021 cohort G. ESMO 2017 Congress; abstract LBA46_PR.
6. Mok TS, Kim D, Wu Y, et al. Overall Survival (OS) for First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK+ Lung Cancer: Updated Results from PROFILE 1014. ESMO 2017, abstract LBA50.
7. Wolf J, Mazieres J, Oh JJ, et al. Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated alk+ non-small-cell lung cancer (NSCLC). ESMO 2017, abstract 1299O_PR.

8. Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al. Alectinib vs crizotinib in treatment-naïve ALK+ NSCLC: CNS efficacy results from the ALEX study. ESMO1298O_PR.
9. Paz-Ares L, Villegas A, Daniel D, et al. LBA1_PR – PACIFIC: A double-blind, placebo-controlled phase III study of durvalumab after chemoradiation therapy (CRT) in patients with stage III, locally advanced, unresectable NSCLC. ESMO 2017 Congress; LBA1_PR.
10. Ramalingam S, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, et al. Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFRm advanced NSCLC: FLAURA. ESMO 2017 Congress; abstract LBA2_PR.

Dr. M. Lobbezoo en drs. T. van Venrooij, wetenschapsjournalisten



Resistentiemechanismen bij NSCLC-patiënten met EGFR- of ALK-mutaties na TKI-behandeling

In dit proefschrift hebben we patiënten met een gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) bestudeerd. De patiënten hadden longtumoren die niet gerelateerd waren aan roken en die behandeld konden worden met tyrosinekinaseremmers (TKI's). Na verloop van tijd ontstaat er echter bijna altijd resistentie. In dit proefschrift hebben we ons met name gefocust op patiënten met een DNA-mutatie in de epidermale groeifactorreceptor (EGFR), die behandeld zijn met afatinib en op patiënten die behandeld zijn met crizotinib vanwege een DNA-brek in het anaplastisch lymfoomkinase (ALK).

Ten aanzien van patiënten die werden behandeld met afatinib na eerstegeneratie EGFR-TKI zagen we geen verschil in overleving bij de aan- of afwezigheid van een T790M-mutatie. Wel observeerden we vaker een T790M-mutatie bij patiënten die behandeld waren met erlotinib. Vervolgens hebben we gekeken of we resistentiemechanismen konden vinden na behandeling met afatinib door gebruik te maken van whole exome sequencing (WES) op biopten voor en na behandeling. Duidelijke nieuwe mutaties werden niet gevonden, maar

de signaaltransductiepaden die te maken hebben met epitheliaal-mesenchymale transitie (EMT). RNA-sequentieanalyse leverde geen nieuwe bevindingen op. We konden geen nieuwe fusiegenen vinden als reden van resistentie.

Testen met dichotome ALK-IHC

Tot slot hebben we gekeken welke manier van testen het beste voorspelt of iemand reageert op behandeling met crizotinib. Daaruit is gebleken dat indien er daadwerkelijk eiwit-

Indien er daadwerkelijk eiwitexpressie is aan te tonen met de dichotome ALK-IHC, wordt er respons gezien op therapie

we zagen wel een toename van mutaties in de signaaltransductiepaden van Wnt en PI3K-AKT. Om die reden moet onderzocht worden of het aanpakken van deze signaaltransductiepaden effectief is in de bestrijding van resistentie bij afatinib.

Resistentie ontrafelen

Het onderzoek naar resistentie op crizotinib heeft ook plaatsgevonden op biopten voor en na behandeling. Als meest bekende resistentiemechanisme is bekend dat er een mutatie in ALK optreedt naast de reeds bekende breuk in ALK. Allereerst hebben we WES verricht. In biopten van de patiënten die geen nieuwe mutatie in ALK hadden, vonden we dat er een toename was van mutaties in

expressie is aan te tonen met de dichotome ALK-immunohistochemie (IHC), er respons wordt gezien op therapie. Dit is opmerkelijk omdat wanneer de ALK-FISH positief is en de ALK-IHC negatief er geen respons op therapie is gezien. Deze uitkomst hebben we zowel in een intern cohort als een extern validatiecohort aangetoond. Dit onderzoek is reden om het standaard testen met ALK-FISH achterwege te laten en te testen met een dichotome ALK-IHC.

Dr. A.J. Wekken



De promotie

A.J. van der Wekken promoveerde op 12 juli 2017 aan de Rijksuniversiteit Groningen op het proefschrift getiteld: 'Resistance mechanisms in lung cancer patients with EGFR or ALK aberrations treated with kinase inhibitors'. Als promotoren traden op prof. dr. H.J.M. Groen, prof. dr. J.H.M. van den Berg en prof. dr. E.M.D. Schuurin.

Korte berichten

Voorspellers van overleving bij jonge patiënten met SCLC

Kleincellig longcarcinoom (SCLC) komt vooral voor bij oudere patiënten die roken of gerookt hebben. Onderzoekers van de University of California keken naar de epidemiologie en uitkomsten van SCLC-patiënten jonger dan 50 jaar. 22.863 patiënten met SCLC tussen 1998 en 2012 werden geïdentificeerd. 975 waren jonger dan 50 jaar, 51% man, 71% blank en 60% had stadium IV-ziekte. Een leeftijd jonger dan 50 jaar was een onafhankelijke voorspeller van een betere Cause Specific Survival (HR 0,82; $p < 0,0001$). Ook waren vrouwelijk geslacht, Aziatisch ras en wonend op het platteland geassocieerd met betere CSS. Volgens de onderzoekers toont de studie dat een jongere leeftijd is geassocieerd met betere CSS bij SCLC.

Lung Cancer, 22 augustus 2017

Relatie vitamine B-supplementen en longcarcinoom

De VITAL-studie onderzocht wat de relatie is tussen het langetermijengebruik van vitamine B-supplementen en longcarcinoom. De gemiddelde dagelijkse inname over tien jaar van B6-, foliumzuur-, en B12-supplementen ($n = 77.118$) was niet geassocieerd met het risico op longcarcinoom bij vrouwen. Het gebruik van vitamine B6- en B12-supplementen onder mannen gaf een 30-40% toename van het risico op longcarcinoom. Voor mannen in de hoogste categorie van B6-supplementgebruik (> 20 mg dd) was de HR 1,82 (95%-BI 1,25-1,65), en voor mannen in de hoogste categorie van B12-supplementgebruik (> 55 µg dd) was de HR 1,98 (95%-BI 1,32-2,97), vergeleken met niet-gebruikers. Geconcludeerd wordt dat vitamine B-supplementen geen chemopreventieve werking hebben tegen longcarcinoom en schadelijk kunnen zijn.

Journal of Clinical Oncology, 22 augustus 2017

Protontherapie en concurrente chemotherapie

Een Amerikaanse fase II-studie onderzocht of Proton Beam Therapy (PBT) met concurrente chemotherapie veilig en effectief is voor de behandeling van lokaal-gevorderd NSCLC. De geïncludeerde 42 mannen en 22 vrouwen met een mediane leeftijd van 70 jaar, 30 met stadium IIIA- en 34 met stadium IIIB-NSCLC kregen PBT (74 Gy RBE) met concurrente carboplatine-paclitaxel chemotherapie. De mediane follow-up was 27,3 maanden voor alle patiënten en 79,6 maanden voor de overlevers. De mediane OS was 26,5 maanden en de vijfjaars progressievrije overleving was 22%. Conclusie: PBT met concurrente chemotherapie is een veelbelovende optie voor de behandeling van niet-resectabel lokaal-gevorderd NSCLC.

JAMA Oncology, 10 augustus 2017

Nieuwe Amerikaanse adviezen voor stadium IV-NSCLC

Onlangs publiceerde de American Society of Clinical Oncology (ASCO) in *JCO* een uitgebreid rapport met herziene adviezen voor de behandeling van patiënten met stadium IV niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC).



Deze richtlijn geeft een weergave van de veranderingen in het bewijs dat sinds de publicatie van de vorige richtlijn in 2015 is verschenen. Het nieuwe bewijs werd verkregen uit 14 gerandomiseerde gecontroleerde trials.

Eerstelijnsbehandeling

Bij de eerstelijnsbehandeling van patiënten met niet-plaveiselcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom zonder positiviteit voor bepaalde mutaties, zoals *EGFR*, *ALK* en *ROS1*, maar met een hoge PD-L1-expressie moet

alleen pembrolizumab gebruikt worden. In geval van een lage PD-L1-expressie is het Amerikaanse advies om standaard chemotherapie te geven. Alle andere klinische scenario's zijn onveranderd in vergelijking met de aanbevelingen uit 2015.

Tweedelijnsbehandeling

Wat betreft de tweedelijnsbehandeling van patiënten die in de eerste lijn chemotherapie, maar geen voorafgaande immuuntherapie hebben gekregen, is de behandeling afhan-

kelijk van de PD-L1-expressie. In geval van een PD-L1-positief NSCLC is het advies om gebruik te maken van monotherapie nivolumab, pembrolizumab of atezolizumab en in geval van afwezige of onbekende PD-L1-expressie worden nivolumab of atezolizumab geadviseerd. Al deze immuuntherapieën worden aanbevolen als monotherapie, mits er geen contra-indicaties bestaan.

Traject na eerstelijns-immuuntherapie

Aan patiënten die een eerdere eerstelijnsbehandeling met immuuntherapie hebben gekregen, moet standaard chemotherapie aangeboden worden. Voor patiënten die na chemotherapie geen immuuntherapie kunnen krijgen, is het advies om docetaxel te geven. Bij patiënten met niet-plaveiselcelcarcinoom van de longen wordt pemetrexed aanbevolen.

Mutatiepositieve tumoren

Bij patiënten met een sensibiliserende *EGFR*-mutatie, die na de eerstelijnsbehandeling met een *EGFR*-remmer ziekteprogressie hebben en waarbij sprake is van een T790M-mutatie, wordt osimertinib aanbevolen. Bij het ontbreken van deze mutatie adviseren de Amerikanen om chemotherapie te geven. Patiënten met een *ROS1*-herschikking die in het verleden geen crizotinib hebben gekregen, kunnen dat geneesmiddel alsnog krijgen. Aan patiënten die wel eerder met crizotinib zijn behandeld, kan chemotherapie worden aangeboden.

Hanna N, Johnson D, Temin S, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;JCO2017746065.

Drs. D. Dresden, arts/wetenschapsjournalist



Goedemorgen, wij zijn Roche.

Wij zijn er voor het leven.

Kijk voor meer informatie op
Roche.nl/goedemorgen

A/ADVERTISEMENT/NU/ROACTE/1609/0332

“De toegankelijkheid van therapie op maat voor longkankerpatiënten in Nederland moet worden verbeterd”

In principe komt circa 15% van de Nederlandse patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) na predictieve DNA-diagnostiek in aanmerking voor targeted therapie met precisiegeneesmiddelen. In Groningen beperkt men deze diagnostiek tot een panel van predictieve markers waar in het geval van gevonden afwijkingen daadwerkelijk dergelijke middelen kunnen worden ingezet. Prof. dr. E.M.D. (Ed) Schuurung denkt dat deze predictieve testen bij meer patiënten zouden kunnen worden uitgevoerd dan nu het geval is. Ook is hij nauw betrokken bij een landelijk project dat deze moleculaire diagnostiek naar een hoger plan gaat tillen.

Vanaf 2004 worden bij vergevorderde NSCLC activerende mutaties beschreven in de epidermale groeifactorreceptor (EGFR) en deze blijken te correleren met een opmerkelijke respons op de reversibele tyrosinekinase (TK)-remmers gefitinib en erlotinib. Inmiddels is ook de irreversibele EGFR-familie remmer afatinib een interessante optie. “In exon 18-21 van *EGFR* zijn inmiddels 3.305 verschillende mutaties aangetoond, maar bij NSCLC gaat het in ruim 80% van alle *EGFR*-mutaties om deleties in exon 19 (del19) en de mutatie L858R,” vertelt Ed Schuurung, klinisch moleculair bioloog in de pathologie (KMBP) en hoofd van het Laboratorium voor Moleculaire Pathologie binnen het UMCG. “In Nederland zien we bij 9-10% van de adenocarcinomen van NSCLC dergelijke *EGRF*-mutaties, maar in een land als China ligt dat op 30-40%. Voor *KRAS*-mutaties ligt die verhouding juist andersom, wat mogelijk komt doordat er in West-Europa meer wordt gerookt.”

Betere kwaliteit van leven

Een andere mutatie die in longkanker werd gevonden was een translocatie in het anaplastisch lymfoomkinase (*ALK*)-gen. Schuurung: “De frequentie is weliswaar minder dan 2%, maar longkanker komt nu eenmaal veel voor

nog niet geregistreerd voor de 1-4% NSCLC die deze mutatie herbergen en we proberen nu met de farmaceutische industrie te regelen dat dit middel toch kan worden verstrekt.”

Genenpanel

In Groningen kijken ze sinds een aantal jaren naar een breder panel van genen die relevant zijn voor NSCLC en waarvoor precisiegeneesmiddelen beschikbaar of in ontwikkeling zijn. Met next generation sequencing (NGS) worden mutaties gedetecteerd in *EGFR*, *ALK*, *ROS*, *KIT*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *MET* en *HER2*. FISH wordt gebruikt voor het bepalen van translocaties in *ALK*, *ROS*, *RET* en *NTRK1* en voor het bepalen van amplificaties/copy number variation in *MET*, *HER2*, *FGFR1* en *EGFR*. Verder wordt met immunohistochemie de weefsel-expressie geëvalueerd van *ALK* en *HER2* en wordt RT-PCR gebruikt om exon 14-skipping van *MET* te bepalen.

Schuurung: “Dit genenpanel is geselecteerd omdat als we een moleculaire afwijking vinden, we in principe ook iets voor de patiënt kunnen betekenen. En uiteraard is het aan voortdurende evaluatie onderhevig. Neem bijvoorbeeld *KIT*, een mast/stamcel-groeifactorreceptor die vaak is gemuteerd in GIST-tumoren. Het tegen gemuteerd *KIT*



Prof. dr. E.M.D. Schuurung, klinisch moleculair bioloog in de pathologie, UMCG Groningen

genoemde *EGFR* en *ALK*. Daarom loopt er vanaf 1 januari 2017 het door ZonMw gesubsidieerde project PATH (Predictieve Analyse voor Therapie): een consortium van 40 pathologieafdelingen, van oncologen, longartsen, het pathologisch landelijk geautomatiseerd archief (PALGA) en patiëntenverenigingen. Het primaire doel is de zorg te verbeteren door meer patiënten gelijke kansen te geven. Er is een ‘minimaal genenpanel’ samengesteld voor longkanker, melanoom, colonkanker en GIST: 33 genen waarop mutatieanalyse wordt losgelaten en vijf waarbij naar fusie-eiwitten wordt gekeken. Overigens wordt onderzocht of de omslachtige en dure FISH-technologie voor de translocatie- en amplificatieanalyses naar een NGS-platform kan worden gebracht.

Schuurung is voorzitter van de werkgroep die de predictieve markers selecteert. Een nieuwe test-technologie is ontwikkeld onder leiding van prof. dr. Marjolijn Ligtenberg in het Radboudumc. Schuurung: “De moleculaire

trial kunnen deelnemen. Overigens bevat het huidige panel alleen tumorspecifieke predictieve markers. De detectie op kiembaanmutaties die invloed kunnen hebben op behandelkeuzes, zoals bijvoorbeeld *BCRA1* in eierstokkanker, worden afzonderlijk geanalyseerd samen met de afdeling Klinische Genetica, gezien mogelijke consequenties voor de familie.”

Standaardisatie verslaglegging en betere registratie

De komende twee jaar zal dit genenpanel worden uitgerold in vier grote centra en zal worden nagegaan of meer patiënten dan nu een behandeladvies zullen krijgen voor targeted therapie. Ook doorlooptijden en kosten worden geëvalueerd: het moet natuurlijk allemaal wel praktisch haalbaar zijn en betaalbaar blijven.

Een tweede thema van het PATH-project betreft het probleem dat het buitengewoon lastig blijkt moleculaire bevindingen foutloos

Een zorg is dat NSCLC-patiënten in Nederland nog niet overal dezelfde uitgebreide test krijgen aangeboden

en blijkt bij diagnose vaak al vergevorderd. Voor vergevorderd adenocarcinoom met *ALK*-translocaties werd enige jaren geleden crizotinib geregistreerd. Het *ALK*-gen komt door de translocatie heel hoog tot expressie en immunohistochemie wordt nu gebruikt om patiënten te selecteren voor behandeling met dit geneesmiddel en een succesvolle respons.”

Crizotinib is sinds kort ook geregistreerd voor 1,5% van de NSCLC met een translocatie in het receptor-TK *ROS1*-gen, die wordt gedetecteerd met fluorescentie-in-situ-hybridisatie (FISH). “Gezien de geringe bijwerkingen geven middelen als crizotinib, erlotinib, gefitinib en afatinib patiënten een veel betere kwaliteit van leven dan (palliatieve) chemotherapie. In de medio 2015 uitgekomen oncorichtlijn voor behandeling van NSCLC is de moleculaire analyse van *EGFR* en *ALK* een onderdeel van de diagnostiek geworden en wordt ook de analyse van *ROS1*, *RET*, *BRAF* en *HER2* geadviseerd. Overigens zijn er inmiddels nog meer doelgerichte geneesmiddelen beschikbaar. Vemurafenib wordt bijvoorbeeld toegepast bij de V600E-mutatie in *BRAF*, die voorkomt in 40% van de melanomen. Het middel is echter

actieve imatinib wordt met succes toegepast bij GIST en leukemie, maar we zien soms ook *KIT*-mutaties in de long. Kunnen we deze longkankerpatiënten behandelen met dit middel? Voor dit soort vragen hebben we 2,5 jaar geleden de Moleculair Tumor Board (MTB) opgericht: KMBP, medisch oncologen, longartsen, pathologen en een farmacoloog komen wekelijks bijeen om specifieke casus te bespreken. Als blijkt dat voor een specifieke moleculaire afwijking een geneesmiddel voor handen is, zoals imatinib, en we hebben argumenten voor een mogelijke respons, dan formuleren we een behandeladvies. Het gaat in de MTB echt alleen om casus met lastige en zeldzame moleculaire afwijkingen – dat bij een NSCLC-patiënt met *EGFR*-del19 erlotinib, gefitinib of afatinib mag worden voorgeschreven komt aan bod in het wekelijkse multidisciplinaire overleg (MDO). De MTB is eigenlijk een gespecialiseerde aanvulling op het MDO.”

Project PATH

Een zorg is wel dat NSCLC-patiënten in Nederland nog niet overal dezelfde uitgebreide test krijgen aangeboden – vaak beperken andere centra zich tot de in de richtlijnen

Het blijkt buitengewoon lastig moleculaire bevindingen foutloos in een pathologieverslag te zetten

afwijkingen zijn alle gekoppeld aan al of niet geregistreerd geneesmiddelen – de lijst is samengesteld in overleg met de farmaceutische industrie. Het kan dus gaan om off-label voorschrijven en veel middelen zijn nog in een onderzoeksfase. Voorwaarde is dat patiënten in principe aan zo’n (in Nederland lopende)

in een pathologieverslag te zetten. Daarom bouwt men samen met PALGA modules waarin op een automatische en gestandaardiseerde manier moleculaire diagnostische uitslagen kunnen worden geregistreerd. “We kunnen dan veel gemakkelijker de frequenties van moleculaire veranderingen bepalen, maar

Korte berichten

Behandelveerkeur bij vroege longkanker

Informatie over het histologische type is geen goede parameter voor de behandelvoorkeur bij vroege longkanker. Tumorgrootte heeft de grootste invloed op de overleving. Dat blijkt uit Nederlands onderzoek onder 5.204 patiënten die van 2010 tot 2014 stereotactische radiotherapie kregen of een lobectomie bij stadium I-adenocarcinoom of plaveiselcarcinoom. Bij adenocarcinoom was de 3-jaarsoverleving voor stadium T1A, T1B en T2A 58, 53 en 49% na radiotherapie en 83, 79 en 68% na lobectomie. Bij plaveiselcarcinoom was de driejaarsoverleving 57, 49 en 40% na radiotherapie en 77, 76 en 70% na lobectomie. Bij stereotactische behandeling bestond geen significante samenhang tussen histologisch type en algemene overleving, na stratificatie voor het tumorstadium ($p = 0,10$). Lobectomie gaf een betere overleving voor adenocarcinoom ($p = 0,001$).

Journal of Thoracic Oncology, 23 juni 2017

Nintedanib plus chemotherapie voor maligne pleuraal mesothelioom

LUME-Meso is een fase II-studie naar de werkzaamheid en veiligheid van nintedanib plus chemotherapie als eerstelijnsbehandeling voor maligne pleuraal mesothelioom (MPM). 87 chemotherapie-naïeve patiënten met niet-resectabel nonsarcomatoïd MPM kregen zes cycli chemotherapie (pemetrexed plus cisplatine) met nintedanib 200 mg dd of placebo. De progressievrije overleving was langer in de nintedanib-arm (HR 0,54; $p = 0,010$) evenals de totale overleving (HR 0,77; $p = 0,319$). Volgens de onderzoekers geeft toevoegen van nintedanib aan eerstelijns pemetrexed plus cisplatine voor MPM een verlenging van de progressievrije overleving.

Journal of Clinical Oncology, 11 september 2017

Icotinib versus cisplatine/pemetrexed bij gevorderd NSCLC met EGFR-mutatie

De CONVINC-studie onderzocht eerstelijns icotinib versus cisplatine/pemetrexed plus pemetrexed onderhoudsbehandeling bij gevorderd NSCLC met EGFR-mutatie. 285 volwassen patiënten met stadium IIIB/IV-longadenocarcinoom met exon 19/21-EGFR-mutaties werden geïncludeerd. Ze werden 1:1 gerandomiseerd naar icotinib of drieweekse cycli van cisplatine plus pemetrexed voor vier cycli. De progressievrije overleving bedroeg 11,2 maanden met icotinib versus 7,9 maanden met chemotherapie (HR 0,61; $p = 0,006$). Er waren tussen beide armen geen verschillen in totale overleving. Eerstelijns icotinib vergeleken met cisplatine/pemetrexed resulteerde in significant betere progressievrije overleving bij gevorderd longadenocarcinoom met EGFR-mutatie.

Annals of Oncology, 23 augustus 2017

ook doorlooptijden bepalen," weet Schuurin. "Mogelijk is het al binnen een maand operationeel en kunnen we dit eerste protocol over heel Nederland uitrollen."

Verder wordt in een werkgroep onder leiding van prof. dr. Harry Groen, longarts in het UMCG, de werkwijze binnen vier à vijf MTB's met elkaar afgestemd en gaan we met elkaar gegevens uitwisselen aan de hand van een landelijke database waarin alle waargenomen zeldzame mutaties worden geregistreerd en waarin wordt aangegeven of en zo ja waarmee de patiënt is behandeld en wat is uitkomst was."

Resistentiemarkers

Feit is dat uiteindelijk bij alle patiënten de ziekte tijdens de doelgerichte behandeling terugkeert – de tumor is ongevoelig geworden voor de eerstelijns TK-remmer. Schuurin: "NGS van de teruggekeerde tumor laat nieuwe moleculaire afwijkingen zien die mogelijk samenhangen met de resistentie. We zien in ruim 60% van met erlotinib, gefi-

Circulerend tumor-DNA in het celvrije plasma

Het biopteren van longnoduli is om technische redenen lang niet altijd een optie. Bovendien bevat het biopt in bijna een kwart van de gevallen geen representatief tumorweefsel. Een interessante ontwikkeling is daarom een mutatieanalyse middels zeer gevoelige PCR-technologie op celvrij tumor-DNA dat circuleert in het bloed van NSCLC-patiënten. Schuurin: "In de oncorichtlijn is opgenomen dat de EGFR-mutatietest (en ook testen voor een aantal andere genen) mag worden uitgevoerd op circulerend tumor-DNA indien geen geschikt biopt beschikbaar is. We zijn deze techniek aan het valideren voor een panel mutaties en hebben voor circa 200 patiënten een plasmabank opgezet. Sinds een paar maanden kan ook een plasmatest worden aangevraagd voor de EGFR-T970M-mutatie – wij zijn hiervoor in Nederland het referentielab."

voor patiënten die een specifieke resistentiemutatie hebben ontwikkeld in ALK en dus ongevoelig zijn geworden voor crizotinib. Dat wordt de toekomst: de overleving verlengen

rapie, waarop 20% een significante, vaak langdurige respons laat zien. Helaas zijn er nog geen bruikbare predictieve markers, maar wel kunnen we bij een deel van de patiënten het effect van immunotherapie monitoren: 35% van de longkankers bevat namelijk een KRAS-mutatie en we hebben nu een test opgezet waarmee we nauwkeurig de hoeveelheid DNA met deze mutatie kunnen kwantificeren in het celvrije plasma (zie kader)."

Dr. J.H. van Dierendonck, wetenschapsjournalist

Dat wordt de toekomst: steeds ingrijpen op nieuwe resistentiemarkers met andere doelgerichte middelen

tinib of afatinib behandelde patiënten een EGFR-T970M-mutatie. Sinds enige tijd is het geneesmiddel osimertinib op de markt dat specifiek aangrijpt op deze mutatie. Maar ook voor andere 'resistentiemarkers' zijn inmiddels nieuwe doelgerichte middelen ontwikkeld. Zo zijn er maar liefst vijf nieuwe middelen

door steeds in te grijpen op nieuwe resistentiemarkers met andere doelgerichte middelen. Het huidige NGS-panel bevat dus ook deze resistentiemarkers. Maar bedenk wel: het gaat bij targeted therapie om 15% van de NSCLC-patiënten. De overige 85% zou dan in aanmerking kunnen komen voor immunothe-

Search less, and...

Medidact Oncologie houdt u op de hoogte van belangrijk vak- en congresnieuws



read more →

→ | medidact.com/oncologie

Download ook de App!



Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Alecensa*

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via www.roche.nl/bijwerkingen.
Samenstelling: Alecensa (alectinib) 150 mg harde capsules. **Werking:** Alectinib is een oraal beschikbare zeer selectieve en krachtige ALK- en RET-tyrosinekinasere-mmer wat leidt tot blokkering van daaropvolgende signaalroutes waaronder STAT 3 en PI3K/AKT en de inductie van tumorcel dood (apoptose). **Indicaties:** Alecensa is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ALK-positieve gevorderde NSCLC, die eerder behandeld zijn met crizotinib. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen, zoals lactose en natrium. **Waarschuwingen:** De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker. Een gevalideerde ALK-test is noodzakelijk en ALK-positieve NSCLC moet worden vastgesteld vóór de aanvang van de behandeling. Zwangerschap moet tijdens de behandeling worden voorkomen en borstvoeding moet worden ontraden. Alecensa kan foetale schade veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Zeer effectieve anticonceptie moet gebruikt worden tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis. De werkzaamheid van gelijktijdig toegediende orale anticonceptiva kan verminderd zijn. Gevallen van ILD/pneumonitis zijn gemeld. Verhoogde leverfunctiewaarden ALAT, ASAT en bilirubine zijn voorgekomen en moeten worden gecontroleerd op baseline en vervolgens elke 2

weken gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling. Alecensa wordt niet aanbevolen bij patiënten met matig tot ernstig verminderde leverfunctie. Myalgie, musculoskeletale pijn en CPK-verhoging zijn gemeld. CPK-waarden moeten elke 2 weken worden bepaald gedurende de eerste maand van de behandeling. Symptomatische bradycardie kan optreden. Lichtgevoeligheid voor zonlicht is gemeld. Patiënten met een zeldzame erfelijke galactose-intolerantie, congenitale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie moeten dit geneesmiddel niet innemen. Patiënten met een gecontroleerd natriumdiet moeten rekening houden met het natriumgehalte. Gepaste controle wordt aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig sterke CYP3A-inductoren of -remmers innemen of als Alecensa gelijktijdig wordt toegediend met P-gp- of BCRP-substraten. **Bijwerkingen:** De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) zijn obstipatie, oedeem, myalgie en misselijkheid. Andere zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn anemie, visusstoornissen, diarree, braken, verhoogde ASAT/ALAT/bilirubine/CPK, huiduitslag en lichtgevoeligheid. Vaak voorkomende bijwerkingen zijn bradycardie en verhoogde creatinine in het bloed. **Afleverstatus:** U.R. Op verstrekking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens de zorgverzekeringswet. Bezoek onze website www.roche.nl voor de uitgebreide en meest recente productinformatie. Neem voor het melden van bijwerkingen en/of voor medische informatie contact op met Roche Nederland B.V., Beneluxlaan 2a, 3446 GR Woerden, 0348-438171. **Datum:** 02/2017 (v1).

Referenties:
 1. Alecensa SmPC

Slim algoritme detecteert NSCLC in vroeg stadium via bloedtest

Onderzoekers Myron Best en prof. dr. Tom Würdinger baarden opzien met hun in augustus verschenen artikel in *Cancer Cell*. Hun onderzoeksgroep laat zien dat een bloedtest met zekerheid kan vaststellen of sprake is van niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). En: al in een vroeg stadium.

Vloeibare weefselmonsters oftewel liquid biopsies, zoals bloedtesten, maken al enkele jaren een opmars als veelbelovende biomarkers voor het niet-invasief opsporen van tumoren. Dit onderzoek laat zien dat zelflerende zoekalgoritmen en wiskundige berekeningen in staat zijn om het RNA in bloedplaatjes (n = 779 geteste individuen) te analyseren. Die analyse leidt tot accurate opsporing van late (n = 518, accuraatheid 88%, AUC, 0,94; 95%-BI, 0,92-0,96; p < 0,001) én vroege (n = 106, accuraatheid 81%, AUC 0,89; 95%-BI 0,83-0,95; p < 0,001) stadia van NSCLC. Dit is onafhankelijk van leeftijd, rook-

gewoonten, totale opslagtijd van het bloed en verschillende ontstekingsaandoeningen bij individuen zonder NSCLC.

Zelflerend algoritme

Opsporing van tumoren op een minimaal-invasieve manier wordt beschouwd als de heilige graal in oncologiediagnostiek. Een beruchte uitdaging is de identificatie van optimale biomarkerpanels uit vloeibare monsters. Met *swarm intelligence* – de term is ontleend aan de zwermen vogels en vissenscholen die zich door zelforganisatie weten aan te passen naar hun omgeving – maakt de computer

continu nieuwe combinaties van genen om, als zelflerend algoritme, steeds beter RNA-profielen van longcarcinoom in bloed te herkennen. Zo leert de computer onderscheid te maken tussen gezonde individuen en mensen met NSCLC.

Binnenkort op de markt

Bloedplaatjes reageren op de aanwezigheid van kanker in het lichaam en assisteren de tumor bij het proces van uitzaaien. Daarbij veranderen ze hun RNA-profiel. In een eerdere studie toonde de onderzoeksgroep al aan dat het RNA in bloedplaatjes kan fungeren als een biomarker die tumoraanwezigheid kan opsporen en classificeren uit bloed. De verwachting is dat bloedtesten voor de opsporing van diverse tumoren binnen enkele jaren op de markt komen.

Commentaar Myron Best, eerste auteur en onderzoeker VUmc en het Cancer Center Amsterdam (VUmc)

“Onze onderzoeksgroep vroeg zich af: als bloedplaatjes RNA-moleculen opnemen, waarin ook tumormateriaal zit, verandert hun profiel dan zodanig dat je verschil ziet tussen het bloed van gezonde personen en mensen met kanker? We hebben ons eerst op glioblastomen gericht, en zagen dat in die bloedplaatjes inderdaad het RNA-profiel verandert. Bij een volgende studie in 2015 hebben we die RNA-verandering aangetoond bij zes tumortypen, waaronder glioblastomen en NSCLC.

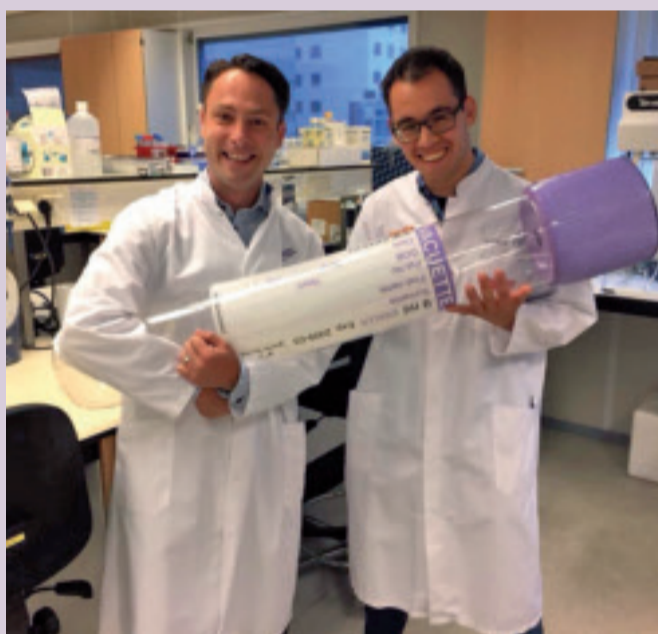
Maar er kwam ook commentaar uit het veld: zo waren de gezonde donoren jonger dan de zieke populatie. Daardoor kan een vertekend beeld ontstaan. Anderen vonden onze onderzoekspopulatie van 280 individuen te klein. Een derde punt van kritiek was dat sommige bloedmonsters al 24 tot 48 uur waren opgeslagen en andere slechts 4 uur. Daarom besloten we het onderzoek voort te zetten, alleen nu bij een grotere populatie en specifiek voor longcarcinoom.

Dankzij longartsen Egbert Smit, Joop de Langen en Michel van den Heuvel, allen verbonden aan het Antoni van Leeuwenhoek, hadden we een goede toegang tot monsters. Longartsen kunnen de diagnose longkanker vaak pas laat stellen en dan is de tumor al uitgezaaid. Daarom zijn zij groot voorstander van onderzoek naar betere diagnostiek. Met de bloedtest kan er een stage shift plaatsvinden en is longkanker mogelijk vaker al in stadium I of II te vinden. In die fases is de ziekte beter te behandelen. Bovendien is een bloedtest veel minder belastend voor patiënten.

Met bijna 800 monsters van patiënten, gezonde donoren van dezelfde leeftijd en patiënten met niet-oncologische ontstekingsziekten konden we bloedplaatjes uit het bloed halen en RNA-

Ik hoop dat zo'n test op termijn zelfs wordt ingezet als bevolkingsonderzoek

sequencing toepassen. Met deze moleculair-biologische techniek lezen we alle RNA-moleculen in de bloedplaatjes, en bekijken we of bepaalde RNA-moleculen bij patiënten vaker tot uiting komen dan bij gezonde mensen, of andersom.



Prof. dr. T. Würdinger (links) en M. Best (rechts) met een bloedbuis in het lab van het CCA VUmc te Amsterdam

Deze RNA-profielen hebben we vervolgens geselecteerd en aan de computeralgoritmes aangeboden om te leren herkennen wie NSCLC heeft. Daarna kijken we met nieuwe monsters wat de computer voorspelt als longcarcinoom.

Uit ons onderzoek komt naar voren dat de computer bij 500 monsters – we hebben er 280 gebruikt als ‘leermateriaal’ – een accuraatheid heeft van 88 tot 91% in het herkennen van longcarcinoom in stadium IV. Bij stadium I-III is dat 81%. Dat zijn heel mooie aantallen. En: hoe meer data, hoe beter de computer wordt.

Deze test is een prototype, nog niet geschikt voor de praktijk. Met een paar jaar zou een dergelijke bloedtest wel beschikbaar kunnen zijn. Ik hoop dat zo'n test op termijn zelfs wordt ingezet als bevolkingsonderzoek. Risicogroepen als rokers kunnen dan preventief worden getest op de aanwezigheid van kanker.

De successen werken als een vliegwiel. Er komt steeds meer interesse. Onze volgende stap is een trial met patiënten die een verdenking hebben op longcarcinoom om de test verder te verfijnen en te valideren. Daarvoor hebben we overigens meer monsters nodig, dus alle hulp van klinici is welkom.”

Mw. drs. N. Querido, wetenschapsjournalist

Korte berichten

Effectiviteit van chemotherapieschema verschilt bij LCNEC

Patiënten met grootcellig neuro-endocrien longcarcinoom (LCNEC) die behandeld zijn met het chemotherapieschema NSCLC-t hebben een langere mediane overleving dan patiënten die behandeld zijn met platinum-pemetrexed (NSCLC-pt) of platinum-etoposide (SCLC-t). Jules Derks (UMC Maastricht) et al. identificeerden alle patiënten met stadium IV LCNEC die tussen 2003-2012 werden behandeld met chemotherapie. Van 207 patiënten was histologisch materiaal beschikbaar. Therapie met gemcitabine, docetaxel, paclitaxel of vinorelbine met platina werd geclusterd als NSCLC-t, met pemetrexed als NSCLC-pt en met etoposide als SCLC-t. 46% van de patiënten kreeg NSCLC-t, 16% NSCLC-pt en 38% SCLC-t. De mediane, algemene overleving voor patiënten met NSCLC-t chemotherapie was 8,5 maanden, met NSCLC-pt 5,9 en met SCLC-t 6,7.

European Respiratory Journal, 1 juni 2017

Respons erlotinib longcarcinoom met hersenmetastasen

Een eerdere studie naar een pulse-continue dosis erlotinib van 1200 mg dd op dag één en twee plus erlotinib 50 mg op dag drie tot en met zeven wekelijks bij longcarcinoom met EGFR-mutatie, toonde geen progressie in het centraal zenuwstelsel (CNS). Deze studie includeerde 19 patiënten met EGFR-gemuteerd longcarcinoom met niet behandelde hersenmetastasen. Zij volgden hetzelfde schema. De patiënten hadden niet eerder EGFR-TKI's of radiotherapie gekregen. Totale partiële respons werd gezien bij 14 van 19 en CNS partiële respons bij 6 van 8 patiënten. De totale mediane progressievrije overleving was 10 maanden. Dit schema resulteerde in 74% totale respons en 75% respons in hersenmetastasen.

Cancer, 21 september 2017

Subsidie Maastrichts onderzoek naar longtumoren

KWF Kankerbestrijding subsidieert Maastrichts onderzoek naar longtumoren met 498.000 euro. De subsidie is toegekend aan prof. dr. Ernst-Jan Speel (pathologie) en prof. dr. Anne-Marie Dingemans (longziekten) van het Maastricht UMC+. Het gaat om onderzoek naar voorspellende markers voor uitzaaiingen na operatieve verwijdering van pulmonale carcinoïden. Met deze subsidie wordt een vervolgstudie opgezet naar de voorspellende waarde van twee eerder geïdentificeerde genen op de ontwikkeling van die uitzaaiingen. In samenwerking met het International Agency for Research on Cancer (IARC, Lyon) zullen deze zeldzame tumoren worden geanalyseerd met behulp van next-generation sequencing.

MUMC, 21 augustus 2017

Postmarketingonderzoek versneld toegelaten medicijnen voor verbetering vatbaar

Een nieuwe analyse van versneld tot de markt toegelaten medicijnen toont dat studies ter bevestiging van effectiviteit en veiligheid van de middelen vaak tekortkomingen hebben. Een onderzoek in *JAMA* laat zien dat de studies traag verliepen, methodologische zwaktes hadden en vaak niet gevalideerde surrogaat-eindpunten gebruikten. Internist-oncoloog en klinisch farmacoloog H.H. (Helgi) Helgason (Haaglanden Medisch Centrum), tevens lid van de scientific advice working party van de European Medicines Agency (EMA), geeft commentaar.

Van slechts 10 van de 22 medicijnen die de Amerikaanse FDA tussen 2009 en 2013 via een 'accelerated approval' programma versneld tot de markt toeliet, was na drie jaar na de introductie de effectiviteit bevestigd in een 'confirmation study' (zie kader). Dat rapporteren Britse en Amerikaanse onderzoekers die nagingen welke kenmerken dit soort studies hadden en of de studies uiteindelijk daadwerkelijk een klinisch voordeel vonden. Aanleiding voor het onderzoek in *JAMA* waren eerdere studies waaruit bleek dat versneld toegelaten medicijnen mogelijk veiligheidsrisico's met zich meebrachten.^{1,2} Zo toonde een recente analyse van 222 tussen 2001 en 2010 toegelaten medicijnen dat niet eerder beschreven bijwerkingen vaker optraden bij versneld toegelaten middelen.²

Strijd tussen twee scenario's

Het doel achter het versneld toelaten van medicijnen is dat patiënten snel toegang hebben tot behandelingen voor levensbedreigende ziekten. Dat hebben de programma's zeker bereikt, stelt Helgi Helgason, maar dit gaat dus wel gepaard met verhoogde risico's. "Het is een strijd tussen twee scenario's. Als je de middelen te snel goedkeurt, loop je het risico dat een niet-effectief of potentieel toxisch medicament wordt goedgekeurd en gebruikt gaat worden. Dan kan het voorkomen dat je er te laat achter komt dat gebruik van het medicament niets oplevert of zelfs gevaarlijk kan zijn. De versnelde toelating is in het algemeen gebaseerd op betrekkelijk kleine studies met een korte follow-up. En vaak is het effect gemeten met behulp van een surrogaat-eindpunt dat misschien niet goed gecorreleerd is met de werkelijk relevante uitkomst, zoals de overleving. Anderzijds ontnem je patiënten de kans op een langer of beter leven als je te lang doet over het ontwikkelen van een nieuw effectief geneesmiddel."

Onjuiste uitvoering

"We zien nu dat het gevaar is dat na de 'approval' bedrijven niet de gemaakte afspraken nakomen", stelt Helgason. "De postmarketingstudies worden niet altijd op een door geneesmiddelenautoriteiten gewenste manier uitgevoerd waardoor wij weinig aan de resultaten hebben. Het *JAMA*-artikel heeft dit mede blootgelegd door te kijken naar wat voor soort studies zijn opgezet, of de studies binnen drie jaar zijn afgerond, of er conclusies uit zijn getrokken, en of de conclusies betrouwbaar genoeg zijn."

Niet-gerandomiseerd

Ook is kritiek mogelijk op het design van de studies. Zo was 60% van de pre-registratiestudies en 44% van de postregistratiestudies niet gerandomiseerd. En hoewel de meerderheid van de bevestigingsstudies

positieve resultaten had, werd dit in alle gevallen aangetoond aan de hand van surrogaat-eindpunten in plaats van harde klinische uitkomsten. Helgason: "Het zijn vaak kleine studies (n < 200), niet gerandomiseerd, zonder actieve 'comparator' en single-groep. Dan is de kwaliteit gewoon matig. Terwijl je bij dure en potentieel toxische behandelingen die een negatieve impact kunnen hebben op de kwaliteit van mensen, zeker wil zijn van het voordeel van het gebruik van een medicijn. Als het effect alleen is gebaseerd op een sur-

rogaat-eindpunt, zoals bijvoorbeeld een biomarker die misschien ook nog eens niet goed gevalideerd is, of alleen de responsmeting, is dat niet duidelijk. We weten niet altijd zeker of de diepte van de respons zich vertaalt in een langere of kortere duur van de respons en of dit tot een langere overleving leidt dan de standaardbehandeling als die beschikbaar is. De responspercentages zijn niet bij alle

door de beperkte omvang van de studies en de korte follow-up is het bijwerkingenprofiel vaak niet goed in kaart gebracht."

Laksheid

Of de eisen aan de postmarketingstudies minder streng zijn ten opzichte van de eisen aan registratiestudies, vindt Helgason lastig te zeggen. "Er wordt op een bepaald moment

Ook wanneer er geen effect was, waren de betreffende medicamenten nog op de markt

indicaties gerelateerd aan een langere overleving. Daarbij is voor een optimale benefit/risk-beoordeling ook degelijke informatie over de veiligheid van het geneesmiddel nodig en

marketingautorisatie gegeven, met het plan dit op een later moment te herevalueren. Maar daar zijn blijkbaar geen structurele kaders of afspraken voor. De *JAMA*-studie liet zelfs zien



EMA geregistreerd NIEUW!

TECENTRIQ

ANTI-PDL1 IMMUUNTHERAPIE ONTWIKKELD VOOR AANHOUDENDE AFWEER TEGEN KANKER

Indicatie: 

Tecentriq is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd **niet-kleincellige longkanker (NSCLC)** na eerdere behandeling met chemotherapie. Patiënten met EGFR-activerende mutaties of ALK-positieve mutaties moeten ook doelgerichte behandeling hebben ontvangen voor ze Tecentriq krijgen.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via www.roche.nl/bijwerkingen.

*Voor de verkorte productinformatie: zie elders in deze uitgave.



A/Advertisement/NJA/TZB/1708/0000



H.H. Helgason, internist-oncoloog en klinisch farmacoloog, Haaglanden medisch Centrum

wel in de juiste patiëntenpopulatie. Soms kun je deze populatie heel goed definiëren met behulp van een biomarker of een genetische test. Bij een goed gedefinieerde patiëntenpopulatie – zoals bepaalde hematologische aandoeningen of longkankersubtypen – moeten we misschien wat soepeler zijn wat betreft de eisen die gesteld worden aan het effect. Ontwikkelingen binnen de moleculaire biologie maken dat wij indicaties gaan definiëren op basis van specifieke genmutaties en genprofielen. Mogelijk is het hier wel mogelijk om de middelen te beoordelen op basis van alleen surrogaat-eindpunten en zelfs op basis van relatief kleine studies bij zeldzame subtypes. Maar voor middelen zoals de nieuwe checkpointremmers, waarbij we patiënten die hier potentieel profijt van hebben heel slecht kunnen identificeren waardoor er een heel breed indicatiegebied ontstaat en er potentiële ernstige toxiciteit kan optreden, geldt dit niet. Daar moeten we heel strikt zijn met het beoordelen van winst ten opzichte van risico's en wat hogere eisen stellen aan de toelating."

Verplicht bijhouden effect

Helgason: "Zeker heeft de versnelde toelating gunstige effecten gehad bij vele patiënten die eerder konden starten met effectieve medicijnen, maar de beoordeling van de gevolgen van de versnelde toelating moet structureler gebeuren. Er moet een structurele evaluatie komen van postmarketing-ervaringen. Dat hoeft niet altijd via formele klinische studies maar kan ook met het standaard verzamelen van toxiciteitsdata. Zo kan ook informatie worden verkregen over de veiligheid van een bepaald medicament in die specifieke populatie. Dat is wat steeds meer gebeurt; het bijhouden van ervaringen met behandelingen zonder tussenkomst van farmaceutische bedrijven. Aan de hand van die informatie

dat wanneer postmarketingstudies vonden dat er geen effect was, de betreffende medicamenten nog steeds op de markt waren. Is dan sprake van laksheid van de geneesmiddelaautoriteiten? Of ligt het initiatief bij de farmaceut, die natuurlijk absoluut geen prikkel heeft om het medicijn van de markt te halen of indicatie terug te trekken."

Verschillende eisen stellen

Daarentegen is het mogelijk niet in alle gevallen nodig om uitgebreide eisen te stellen aan de onderzoeken naar de werkzaamheid van medicijnen, benadrukt Helgason. "De laatste jaren is er een enorme ontwikkeling geweest in de oncologie. Er zijn veel middelen ontwikkeld die een goed effect hebben, maar dan

Kwaliteit en tempo registratiestudies laat te wensen over

Tussen 2009 en 2013 kwamen in de VS 22 medicijnen op de markt via het 'accelerated approval' programma van de FDA, bedoeld om levensreddende behandelingen snel tot de markt toe te laten. Huseyin Naci ((London School of Economics, Londen, VK) en collega's deden onderzoek naar de karakteristieken van de pre- en postregistratiestudies van de geregistreerde medicijnen en zagen onder meer dat het mediane aantal patiënten in de pre-registratiestudies met 132 relatief laag was. Bij 8 studies (27%) was sprake van minder dan 100 patiënten en bij 20 (67%) minder dan 200. Verder waren slechts 12 studies (40%) gerandomiseerd en gebruikte slechts 3 studies een actief medicijn in de controle-arm. Verder bleek dat na een periode van 3 jaar 19 van de 38 (50%) vereiste 'confirmatory studies' waren afgerond, waarbij 18 onderzoeken gepubliceerd waren. Van deze 18 studies waren 10 studies gerandomiseerd en was er 1 dubbelblind. 7 studies (39%) gebruikten een actieve 'comparator' en 8 (44%) waren single-armstudies. In 17 van de 18 studies (94%) werden surrogaat-eindpunten gebruikt en de meeste studies toonden op basis hiervan aan dat de onderzochte behandeling effectief was (15 studies, 83%). Van de onderzochte 24 indicaties werd uiteindelijk bij 10 binnen 3 jaar voldaan aan de postregistratie-eisen en werd als gevolg daarvan de registratie aangepast. Van de 14 overige indicaties was bij 2 (8%) sprake van ten minste 1 negatieve postregistratiestudie en was bij eveneens 2 indicaties (8%) sprake van voortijdig afgebroken studies. Bij de overige 10 indicaties liep het onderzoek nog, waarbij 7 studies volgens plan verliepen en 3 meer dan een jaar vertraging hadden opgelopen. De tijd tussen de registratie en het bekend worden van de resultaten van postregistratiestudies varieerde van 1,3 tot 5,3 jaar. Bij 8 indicaties waren 5 jaar na de registratie nog geen resultaten bekend.

kan bijvoorbeeld op nationaal niveau worden besloten om een bepaald medicijn niet meer te gebruiken. Nu zijn de registraties afhankelijk van individuele initiatieven, vaak op basis van tumorspecifieke netwerken in Nederland, maar eigenlijk zou het verplicht moeten zijn om bij het goedkeuren van een duur en potentieel toxisch medicijn, het effect daarvan – op landelijk niveau – bij te houden. Of nu sprake is van een nieuwe therapie voor kanker, colitis, multipale sclerose of een reumatische aandoening.

Hier hebben wij de academie, verzekeraars en de overheid voor nodig."

Referenties

1. Downing NS, Zhang AD, Ross JS. Regulatory review of new therapeutic agents—FDA vs EMA, 2011-2015. *N Engl J Med.* 2017;376:1386-7.
2. Downing NS, Shah ND, Aminawung JA, et al. Postmarket safety events among novel therapeutics approved by the US Food and Drug Administration between 2001 and 2010. *JAMA.* 2017;317:1854-63.

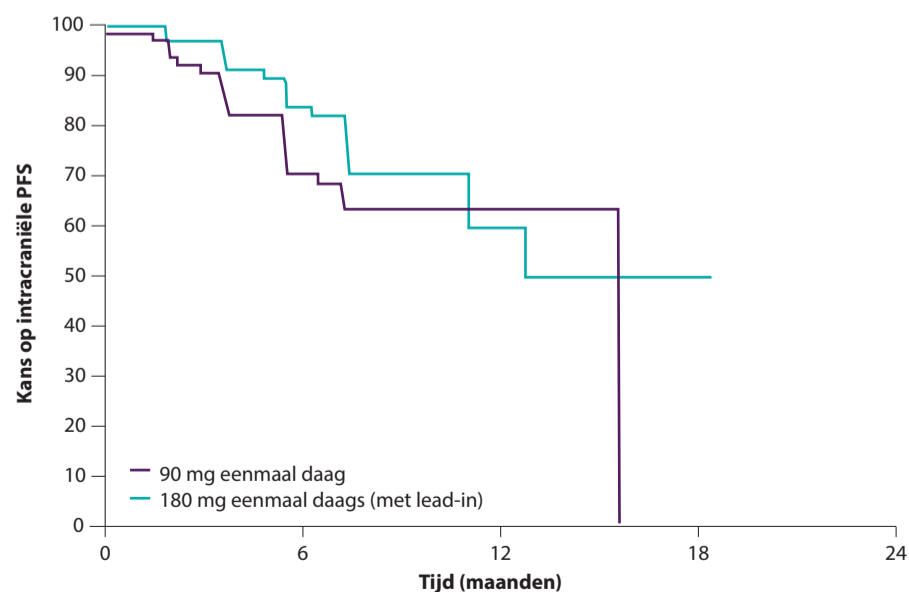
Drs. T. van Venrooij, wetenschapsjournalist

Brigatinib effectief bij crizotinib-refractair ALK-positief NSCLC

Bij de meeste patiënten met ALK-positief niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) ontstaat na behandeling met crizotinib uiteindelijk ziekteprogressie. De gerandomiseerde, multicenter fase II-ALTA-trial, waaraan onder andere UMC Groningen en VUmc te Amsterdam participeerden, toonde dat brigatinib effectief is bij behandeling van patiënten met crizotinib-refractair ALK-positief NSCLC.

Bij ongeveer 5% van de patiënten met NSCLC is een ALK-herschikking aanwezig. Behandeling met crizotinib, de eerste ALK-remmer die is goedgekeurd voor de behande-

ling van gemetastaseerd ALK-positief NSCLC, resulteerde in objectieve responspercentages (ORR) van 61-74% en een mediane progressievrije overleving (PFS) van 8-11 maanden.



Figuur. Intracraniale effectiviteit van brigatinib in een lage (paarse curve) of hoge dosering (blauwe curve) bij patiënten met crizotinib-refractair ALK-positief NSCLC, die bij aanvang hersenmetastasen hadden.

Ziekteprogressie na crizotinib

De meeste crizotinib-behandelde patiënten met ALK-positief NSCLC ontwikkelen uiteindelijk ziekteprogressie, doordat veranderingen in de dominante biologie van de kanker optreden en/of doordat progressie in het centrale zenuwstelsel (CZS) ontstaat als gevolg van de matige penetratie van crizotinib door de bloed-hersenbarrière heen.

Bij het ontstaan van verworven resistentie tegen crizotinib is in het algemeen sprake van veranderingen in het ALK-gen of activatie van de signaleringsroutes die ALK bypassen.

Post-crizotinib setting

Ceritinib en alectinib zijn tweedegeneratie ALK-remmers voor gebruik na crizotinib. Behandeling met deze tweedegeneratiemiddelen gaat gepaard met een mediane PFS van respectievelijk 5,7-6,9 en 8,1-8,9 maanden. Er kunnen echter secundaire mutaties in het kinasedomein van het ALK-gen optreden. Dergelijke mutaties zijn gevonden bij patiënten bij wie na behandeling met ceritinib of alectinib progressie optreedt en die daarvoor crizotinib hadden gekregen. Daarom is er behoefte aan ALK-remmers die effectief zijn tegen een breed scala van ALK-mutaties en die de ontwikkeling van die mutaties kunnen onderdrukken.

ALTA-studie

Brigatinib is een small molecule dat zowel ALK als EGFR-eiwit remt. In de ALTA-studie zijn twee doseringen daarvan geëvalueerd. Na een mediane follow-upperiode van 8,0 maanden was het ORR 45% in de groep met de lage dosering (1 dd 90 mg) en 54% bij de hoge dosis (180 mg 1 dd met een 7-daagse 'lead-in' van 90 mg).

Daarnaast toonde de ALTA-studie dat brigatinib leidt tot aanzienlijke intracraniale responspercentages (zie figuur) en een robuuste PFS. De effectiviteit van de hoge dosis was consequent groter dan die van de lage dosis. Dat ging gepaard met een aanvaardbaar veiligheidsprofiel. De uitkomsten staan uitgebreid beschreven in JCO en zijn samengevat op de website van Medidact.

Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35:2490-8.

<https://medidact.com/oncologie/brigatinib-bij-crizotinib-refractair-alk-positief-nsclc/>

Drs. D. Dresden, arts/wetenschapsjournalist

'Stadiëring bij NSCLC is belangrijk en kan beter'

Ongeveer de helft van de patiënten met stadium IIIB-NSCLC in Nederland wordt in opzet curatief behandeld met chemoradiotherapie. Bij eveneens de helft is kliermetastasering niet pathologisch bevestigd. Onderzoekers van het VUmc en het Nederlands Kanker Instituut hebben daarover recent een retrospectieve studie gepubliceerd. Eerste auteur Chris Dickhoff van het VUmc geeft commentaar op deze uitkomsten.

De huidige standaardbehandeling voor fitte patiënten met stadium IIIB niet-kleincellige longkanker (NSCLC) is chemoradiotherapie (gelijktijdig of opeenvolgend), met een gerapporteerde vijfjaarsoverleving van circa 20%. Patiënten met slechtere conditie, veel comorbiditeit of verslechterde longfunctie kunnen worden behandeld met palliatieve radiotherapie, chemotherapie of best supportieve care. Over de rol van chirurgie bij stadium IIIB NSCLC bestaat discussie. Primaire chirurgie is vaak niet mogelijk vanwege uitgebreidheid van de tumor (T4) of aanwezigheid van aangestaste klieren (N2-3).

Volgens recente data uit de VS wordt chirurgie bij gevorderde (IIIA-IV) NSCLC steeds minder toegepast, ondanks een betere overleving voor patiënten bij wie chirurgie onderdeel was van de behandeling.¹ Studies naar chirurgische resectie bij stadium IIIB NSCLC gebruiken veelal de 6^e editie van het American Joint Committee on Cancer (AJCC)-systeem voor de stadiëring. In deze studies waren derhalve patiënten geïncludeerd met potentieel resectabele T4N0- en T4N1-tumoren, die in de 7^e editie van de TNM-classificatie zijn geïnclassificeerd als stadium IIIA.

Data uit TNM-7-tijdperk

Welke behandeling wordt in Nederland toegepast bij patiënten met klinisch stadium IIIB NSCLC, en wat zijn daarvan de uitkomsten? En wat is de rol van chirurgie? Dat waren de belangrijkste vragen in de studie van het VUmc en het Nederlands Kanker Instituut. De onderzoekers gebruikten data van de Nederlandse Kanker Registratie (NKR) van 2010-2014, toen de 7^e editie van de TNM-classificatie in Nederland volledig was geïmplementeerd.

In de onderzochte vijf jaar werden 43.762 patiënten met NSCLC in de NKR opgenomen, van wie 10% met cIIIB (n = 4.401). Klinische N2- (37%) en N3- (63%) klierbetrokkenheid was pathologisch bevestigd bij 50,8% van de patiënten. Het gebruik van EBUS (endobron-

22% best supportive care. Toepassing van CRT daalde met de leeftijd: van 65% bij 60 jaar of jonger, tot 13% bij 80 jaar of ouder. De OS voor chirurgie was 28 maanden, voor CRT 19 maanden, CT 9 maanden, RT 8 maanden en BSC 3 maanden.

CRT wordt dus het vaakst toegepast bij cIIIB NSCLC in het TNM-7-tijdperk. Chirurgie is beperkt. Speciale aandacht is nodig voor de precieze stadiëring. De schaarse toepassing van radicale behandeling bij oudere patiënten verdient verdere evaluatie.

Commentaar van eerste auteur Chris Dickhoff, chirurg in het VUmc in Amsterdam

"Opvallend is dat slechts de helft van de patiënten met stadium IIIB curatieve behandeling krijgt met CRT. Bij de anderen gaat men over tot palliatieve behandeling of best supportive care. Een andere opvallende bevinding is dat slechts ongeveer de helft van de patiënten kliermetastasering heeft die pathologisch is bevestigd. Het is belangrijk om goed te stadiëren. Hoewel het nog de vraag is of dat leidt tot betere behandeling, kan het misschien wel overbehandeling met chemoradiatie voorkomen. Bij bijvoorbeeld een T4-tumor met verdenking op N2-klieren, of een T2-tumor met een verdachte supraclaviculaire klier (N3), wordt de behandeling anders als er toch



geen N2- of N3-klieren blijken te zijn. Dan is immers misschien radicale chirurgische resectie mogelijk. Zonder goede stadiëring wordt de patiënt die mogelijkheid onthouden. Het streven moet zijn om zo veel mogelijk patiënten een behandeling te geven die in opzet curatief is en om onder- of overbehandeling te voorkomen.

Daarnaast is het weliswaar begrijpelijk dat oudere patiënten geen CRT krijgen, maar een recente meta-analyse heeft laten zien dat leeftijd op zich geen argument is om een patiënt uit te sluiten van een meer agressieve behandeling.² Per patiënt moet dat worden afgewogen op basis van onder meer conditie of comorbiditeit. Behandeltechnieken worden steeds beter, met steeds minder toxiciteit, waardoor het mogelijk wordt om een grotere groep patiënten te behandelen.

Ik denk niet dat de rol van chirurgie in de behandeling van stadium IIIB erg zal veranderen en dat chirurgen in de nabije toekomst meer gaan opereren voor dit stadium. Ik denk wel dat we een rol kunnen spelen in de behandeling van lokale recidieven na CRT voor lokaal gevorderde NSCLC (stadium IIIA en IIIB). Met chirurgie zijn daarbij al vrij goede resultaten behaald.³ Maar voor primair stadium IIIB heeft chirurgie een beperkte rol. Het is wel van belang om te blijven zoeken naar de beste behandeling en patiënten te selecteren die mogelijk wel baat hebben bij chirurgische behandeling."

Referenties

- David EA, Canter RJ, Chen Y, et al. Surgical management of advanced non-small cell lung cancer is decreasing but is associated with improved survival. *Ann Thorac Surg.* 2016;102:1101-9.
- Dawe DE, Christiansen D, Swaminath A, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in elderly patients with stage III non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2016;99:180-5.
- Dickhoff C, Dahele M, Paul MA, et al. Salvage surgery for locoregional recurrence or persistent tumor after high dose chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2016;94:108-13.

Drs. K. Vermeer, wetenschapsjournalist

CRT wordt dus het vaakst toegepast bij cIIIB NSCLC in het TNM-7-tijdperk

chiale ultrasound) nam in de tijd toe van 9 naar 29%, en het percentage pathologische N2- en N3-bevestiging van 44 naar 54%. Bijna de helft van de patiënten (48%) onderging chemoradiotherapie (CRT), 19% chemotherapie, 10% radiotherapie, 2,2% chirurgie en

TECENTRIQ®
atezolizumab

Roche

Referenties: 1. Samenvatting van productkenmerken van Tecentriq september 2017. 2. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al; IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389:67-76. 3. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909-1920. 4. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al; OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255-265.

Verkorte samenvatting van de productkenmerken van Tecentriq®

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via www.roche.nl/bijwerkingen.

Samenstelling: Tecentriq (atezolizumab) 1200 mg concentraat voor oplossing voor infusie. **Werking:** Atezolizumab is een gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam dat bindt aan PD-L1 waardoor PD-1 en B7.1 receptoren worden geblokkeerd. Hierdoor vindt er geen PDL1/PD1-gemedieerde remming van de immuunrespons plaats en kan de antitumor-immuunrespons op gang worden gebracht. PD-L2/PD-1-gemedieerde remmingssignalen blijven aanhouden. **Indicaties:** Tecentriq is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd: UC (urotheelcarcinoom) na eerdere behandeling met platinabevattende chemotherapie of voor wie cisplatine ongeschikt is; NSCLC (niet-kleincellige longkanker) na eerdere behandeling met chemotherapie. Patiënten met EGFRactiverende mutaties of ALKpositieve mutaties moeten ook doelgerichte behandeling hebben ontvangen.

Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen:** Immungerelateerde bijwerkingen zijn waargenomen: pneumonitis en hepatitis (waaronder fatale gevallen), diarree, colitis, endocrinopathieën (hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, bijnierinsufficiëntie, hypofysitis, diabetes mellitus type 1), meningo-encefalitis, neuropathieën (myasthen syndroom / myasthenia gravis, syndroom van GuillainBarré), pancreatitis en infusiegerelateerde reacties. De meeste waren reversibel na het onderbreken van atezolizumab en na het starten van corticosteroiden en/of ondersteunende zorg. Ze kunnen effect hebben op meer dan één orgaansysteem en ze kunnen optreden na de laatste dosis atezolizumab. Een grondige beoordeling moet worden uitgevoerd om de etiologie te bevestigen of om andere oorzaken uit te sluiten. Op basis van de ernst van de bijwerking moet atezolizumab worden onderbroken en corticosteroiden worden toegediend. Toediening van andere systemische immunosuppressiva kan worden overwogen. Atezolizumab moet definitief worden gestaakt bij elke terugkerende immungerelateerde bijwerking van graad 3 en 4, behalve voor endocrinopathieën die onder controle zijn met hormoonvervangende behandeling. Atezolizumab mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de klinische toestand van de vrouw een behandeling vereist. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 5 maanden na de behandeling. **Bijwerkingen:** *Zeer vaak:* vermoeidheid, verminderde eetlust, misselijkheid, dyspneu, diarree, huiduitslag, pyrexie, braken, artralgie, asthenie en pruritus. *Vaak:* trombocytopenie, overgevoeligheid, hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, hypokaliëmie, hyponatriëmie, hypotensie, pneumonitis, hypoxie, verstopte neus, buikpijn, colitis, dysfagie, verhoogd ASAT/ALAT, musculoskeletale pijn, infusiegerelateerde reactie, griepachtige verschijnselen, rillingen. **Afleverstatus:** U.R. Op verstrekking van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens de zorgverzekeringswet. Bezoek onze website www.roche.nl voor de uitgebreide en meest recente productinformatie. Neem voor het melden van bijwerkingen en/of voor medische informatie contact op met Roche Nederland B.V., Beneluxlaan 2a, 3446 GR Woerden, 0348-438171. **Datum:** 09/2017 (v1.0).

Prognose van mesothelioom verbetert niet met CTLA-4-remmer

De CTLA-4-remmer tremelimumab leidt niet tot een significant verbeterde algehele overleving in vergelijking met placebo bij patiënten met eerder behandeld maligne mesothelioom. Het gevonden veiligheidsprofiel van tremelimumab was in overeenstemming met het bekende profiel van CTLA-4-remmers. Dat is gevonden in de fase IIb DETERMINE-trial, die onlangs verscheen in *The Lancet Oncology*.

Er is momenteel geen goedgekeurde tweedelijnsbehandeling voor patiënten met recidiverend of refractair mesothelioom. Daarom is er dringend behoefte aan nieuwe behandelstrategieën. CTLA-4-remming resulteert in een aanhoudend klinisch voordeel bij patiënten met een melanoom en zou ook effectief kunnen zijn voor andere indicaties, waaronder mesothelioom.

Studieopzet

In de DETERMINE-studie zijn de effectiviteit en veiligheid van tremelimumab als tweede- of derdelijnsbehandeling geanalyseerd bij 571 patiënten met eerder behandeld gevorderd maligne mesothelioom. Er participeerden 105 studiecentra uit 19 landen, waaronder het Erasmus MC.

De deelnemers werden gestratificeerd op basis van hun risico (laag vs. hoog), behandelingslijn (tweede vs. derde lijn) en anatomische locatie van de tumor (pleura vs. peritoneaal). Ze kregen iedere vier weken zeven keer intraveneus tremelimumab 10 mg/kg of placebo. Daarna kregen ze deze behandeling iedere 12 weken, totdat de behandeling werd gestopt.

Effectiviteit

Van de 569 behandelde patiënten kregen 382 personen tremelimumab en 189 personen placebo. Bij de data cut-off waren ongeveer evenveel patiënten in de twee groepen

overleden (80% in de tremelimumab-groep en 81% in de placebogroep). Ook het primaire eindpunt, de algehele overleving in de intention-to-treat populatie, verschilde niet significant tussen de behandelgroepen (respectievelijk 7,7 en 7,3 maanden; hazard ratio 0,92; $p = 0,41$).

De veiligheid werd beoordeeld bij alle patiënten die minstens één gift van de studiemedicatie kregen. Bijwerkingen van \geq graad 3 traden op bij 65% in de tremelimumab-groep en bij 48% in de placebogroep. De meest voorkomende bijwerkingen waren dyspnoe (respectievelijk 9 en 14%), diarree (15% en < 1%) en colitis (7% en geen).

Combinatietherapie

Deze resultaten tonen dat patiënten met mesothelioom geen profijt hebben van tremelimumab als monotherapie. Momenteel loopt onderzoek naar de vraag of combinaties van immunotherapeutische regimes (anti-CTLA-4 plus anti-PD-1/PD-L1) effectiever zouden kunnen zijn dan monotherapieën bij de behandeling van mesothelioom.

Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jul 17.

Drs. D. Dresden, arts/wetenschapsjournalist

Agenda

Congressen en symposia

15-18 oktober 2017

World Conference on Lung Cancer 2017 (WCLC)

Yokohama, Japan

www.iaslc.org

16-17 november 2017

Oncologiedagen voor Nederland en Vlaanderen 2017

Arnhem

www.nvmodagen.nl

22-24 november 2017

Oncology Drug Development in Practice (ODDP)

Amsterdam

www.eiseverywhere.com/ehome/240183/

27-28 november 2017

Palliative Care in Oncology Symposium 2017

San Diego, VS

<http://pallonc.org/>

7-10 december 2017

ESMO Immuno Oncology Congress 2017

Genève, Zwitserland

<http://esmo.org/>

18 januari 2018

13e Jaarsymposium Oncologie: 12 Maanden Oncologie in Vogelvucht

Utrecht, Nederland

www.continuumoncologie.nl

19 januari 2018

Nationaal Longkanker Symposium

Amsterdam, Nederland

www.longkankersymposium.nl/nl/

11-14 april 2018

European Lung Cancer Congress (ELCC)

Genève, Zwitserland

www.esmo.org/Conferences/ELCC-2018-Lung-Cancer

Ceritinib heeft krachtige werking bij ROS1-positief NSCLC

De ALK-remmer ceritinib heeft een krachtige klinische werking bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) dat een ROS1-herschikking bevat. Dat kwam naar voren uit een open-label, multicenter, fase II-studie met zwaar voorbehandelde patiënten die in het verleden meerdere lijnen chemotherapie hadden gekregen.

ROS1-herschikking is een oncogene driver die aanwezig is bij 1-2% van alle NSCLC-patiënten, maar veel vaker voorkomt bij niet-rokers (3,2%) en in tumoren met een EGFR- en ALK-wildtype (5%). ROS1-positief NSCLC is zeer gevoelig voor ROS1-remming. Doordat de kinasedomeinen van ROS1 en ALK een grote homologie vertonen, blijken ALK-remmers effectief te zijn in ROS1-positieve cellijnen en tumoren.

Alternatief voor crizotinib

Ceritinib is een krachtigere en selectieve orale tyrosinekinaseremmer van ALK en heeft een veelbelovende klinische activiteit bij zowel

crizotinib-naïeve als crizotinib-behandelde patiënten. In de fase III ASCEND-5-trial was ceritinib effectiever dan standaard tweedelijnschemotherapie bij patiënten met crizotinib-resistent, ALK-positief NSCLC. Bovendien toonde ceritinib klinisch relevante voordelen bij patiënten met hersenmetastasen. In preklinische studies is gevonden dat ceritinib ROS1 kan remmen. Daarnaast kan ceritinib de bloed-hersenbarrière passeren.

Deze resultaten tonen dat ceritinib een alternatief kan zijn voor crizotinib bij patiënten met ROS1-positief NSCLC, specifiek voor degenen met hersenmetastasen. Echter, de klinische activiteit van ceritinib bij patiënten

met ROS1-positief NSCLC was tot nu toe niet onderzocht.

Responspercentages

In dit onderzoek zijn de effectiviteit en veiligheid van ceritinib onderzocht bij 32 patiënten met gevorderd ROS1-positief NSCLC. Met uitzondering van twee patiënten waren alle andere deelnemers crizotinib-naïef. Ceritinib 750 mg werd eenmaal per dag toegediend. Op het moment van de data cut-off was de mediane follow-upduur 14,0 maanden en waren 18 patiënten (56%) gestopt met de behandeling.

Bij 28 van de 32 geïncludeerde patiënten kon de respons door middel van een onafhankelijke radiologische beoordeling geëvalueerd worden. Het objectieve responspercentage (primaire eindpunt) was 62%, waarbij één complete respons en 19 partiële responsen

optraden. De responsduur was 21,0 maanden en bij 81% was sprake van ziektecontrole.

Overleving en bijwerkingen

De mediane progressievrije overleving was 9,3 maanden voor alle patiënten en 19,3 maanden voor crizotinib-naïeve patiënten. De mediane algehele overleving was 24 maanden. Bij vijf van de acht patiënten (63%) met hersenmetastasen werd intracraniale ziektecontrole gemeld. De meest voorkomende bijwerkingen, die bij de meerderheid van graad 1 of 2 waren, waren diarree (78%), misselijkheid (59%) en anorexie (56%).

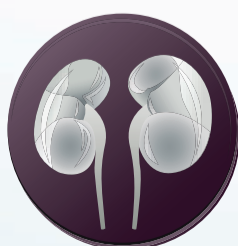
Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol*. 2017;35:2613-8.

Drs. D. Dresden, arts/wetenschapsjournalist

Op eigen kracht

OPDIVO[®]
(nivolumab)

*Maak het immuunsysteem
sterker dan de tumor*



NIEUW