

Nivolumab (anti-PD1) bij gemetastaseerd melanoom

Bron: Robert C, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30

Auteurs: Mw. dr. K.P.M. Suijkerbuijk, internist-oncoloog in opleiding, en dr. F.Y.F.L. de Vos, medisch oncoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Huispost B02.226, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, tel.: 088 757 37 45, e-mailadres: k.suijkerbuijk@umcutrecht.nl

(*Ned Tijdschr Oncol* 2015;12:130-1)

Achtergrond

Recente ontwikkelingen in de immuuntherapie hebben ertoe geleid dat het behandelalgoritme voor patiënten met een gemetastaseerd melanoom wezenlijk veranderd is. Ipilimumab, een CTLA-4-blokkerend antilichaam, heeft het cytostaticum dacarbazine als standaard eerstelijnsstelsysteemtherapie vervangen. Hoewel ipilimumab een responsratio van slechts 20% heeft met een winst van 4 maanden in mediane overleving ten opzichte van dacarbazine, is met name de duur van de respons indrukwekkend met een plateau van 20-26% langetermijnoverleving na 3 jaar.¹ Beperkingen van ipilimumab zijn een lange tijd tot respons (3-6 maanden) en de ernstige auto-immuunreacties die tijdens deze behandeling worden gezien.² Aangezien BRAF-remmers enkel geïndiceerd zijn voor melanomen met een BRAF-mutatie (40-60% van de cutane melanomen), zijn nieuwe behandelmogelijkheden voor de BRAF-wildtype melanoompatiënten meer dan welkom.

Nivolumab is een antilichaam gericht op 'programmed death' (PD-1) immuun 'checkpoint' inhibitie. Anti-PD1 heft het remmend effect van dit mechanisme op, met stimulering van de T-celdeling en activering tot gevolg. De beschreven studie onderzocht de waarde van anti-PD1 in de eerste lijn voor patiënten met een gemetastaseerd melanoom zonder BRAF-mutatie.

Studie, uitvoering en resultaten

In deze dubbelblind gerandomiseerde fase 3-studie werden 418 patiënten met een gemetastaseerd of irresectabel melanoom zonder BRAF-mutatie in eerste lijn gerandomiseerd tussen nivolumab 3 mg/kg iedere

2 weken en dacarbazine 1.000 mg/m² iedere 3 weken. Het primaire eindpunt van de studie was totale overleving, waarbij de behandeling werd gecontinueerd tot progressieve ziekte of onacceptabele bijwerkingen.

De mediane totale overleving was nog niet bereikt in de nivolumab-groep, versus 11 maanden in de dacarbazine-groep (hazardratio 0,42; p<0,001). Dit overlevingsvoordeel bleef aanwezig, ongeacht PD-L1-expressie, LDH en ECOG-'performance status' (0-1). De responsratio van 40% versus 14% met een mediane progressievrije overleving van 5 versus 2 maanden vertaalde zich in een responsduur ten voordele van nivolumab (respectievelijk nog niet bereikt versus 6 maanden).

Het bijwerkingenprofiel bleek eveneens gunstiger voor nivolumab met 12% versus 18% patiënten met graad 3-4 toxiciteit. De meest frequente bijwerkingen van nivolumab waren vermoeidheid, jeuk, misselijkheid en diarree.

Bij interim-analyse leidde het significante overlevingsvoordeel in de nivolumab-groep tot deblinding van de studie in juni 2014, waarbij patiënten in de dacarbazine-groep een 'cross-over' naar nivolumab werd aangeboden.

Commentaar

PD1-remmers lijken naast een snellere en hogere mate van respons een gunstiger bijwerkingenprofiel te hebben dan ipilimumab. Een mogelijke verklaring voor de lagere waarneming van auto-immuunreacties bij PD1-remmers ligt op het tumorspecifieke T-celniveau.³ De effectiviteit van anti-PD1 lijkt niet wezenlijk verschillend voor patiënten die eerder hebben gefaald op ipilimumab dan voor immuuntherapie-naïeve patiënten.⁴ Helaas zien we de plateauvorming in overleving

