



Aan CieBAG

Utrecht, 10 oktober 2023
Kenmerk : BST/23-814

Betreft: Checkmate 816

Geachte heer/mevrouw,

Neoadjuvante behandeling met nivolumab en chemotherapie versus chemotherapie bij het resectabel niet-kleincellig longcarcinoom

Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 12.500 patiënten de diagnose niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) gesteld. Bij diagnose is er bij 14% van de patiënten sprake van stadium IA, 4% IB, 2% IIA, 6% IIB en 9% IIIA ziekte (2019, DLCA). Stadia IA tot en met IIB (kleine tumoren zonder of met aangedane hiluslymfeklieren) zijn primair resectabel, en worden in de meerderheid geopereerd, net zoals stadium IIIA NSCLC zonder aangedane mediastinale klieren. Voor stadium IIIA met aangedane mediastinale klieren is in Nederland de aangewezen behandeling chemoradiotherapie met nadien bij een sterk geselecteerde groep patiënten alsnog een resectie, al dan niet met adjuvante immunotherapie. Echter, in sommige landen is de primaire behandeling van stadium IIIA chirurgisch, met nadien adjuvante behandeling.

Voor patiënten met een complete resectie van stadium II-IIIa NSCLC is adjuvante platinum-bevattende chemotherapie aanbevolen, en kan dit overwogen worden bij geselecteerde patiënten met stadium IB (tumor > 4 cm). Ook neoadjuvante chemotherapie wordt toegepast, met vergelijkbare winst in overleving als adjuvante chemotherapie (5%), met in ongeveer 4% een complete pathologische respons. Bij patiënten met een EGFR-mutatie wordt nadien adjuvante behandeling met osimertinib gegeven (cieBOM augustus 2021). Recent gaf cieBOM een voorlopig positief advies af voor adjuvante behandeling met atezolizumab voor patiënten met een PD-L1 > 50%, na complete resectie van stadium II of IIIa NSCLC en na

adjuvante chemotherapie (cieBOM augustus 2022).

Ondanks al deze behandelingen blijft het risico op een recidief na complete resectie onverminderd hoog, met een 5-jaars overleving van 73% voor patiënten met stadium IB en 41% voor patiënten met stadium IIIA ziekte.

PD-L1 remmers zijn standaardbehandeling in gemetastaseerde ziekte, in adjuvante setting bij lokaal gevorderd NSCLC na chemo-radiotherapie en sinds kort dus ook in geselecteerde postoperatieve patiënten. In fase II studies met neoadjuvante behandeling met nivolumab, eventueel in combinatie met chemotherapie, werden goede resultaten gezien wat betreft percentage complete pathologische respons, toxiciteitsprofiel, kans op doorgaan van de geplande resectie en ook voor progressievrije en algehele overleving^{1,2}. Ook bleek een complete pathologische respons een goede voorspeller voor een betere overleving. In de hier te bespreken CheckMate816 studie wordt het effect van neoadjuvante behandeling met nivolumab toegevoegd aan chemotherapie vergeleken met neoadjuvante chemotherapie bij patiënten met stadium IB-IIIa NSCLC, gevolgd door resectie³. Op het European Lung Cancer Congres van 2023 werden de resultaten van de 3 jaars update gepubliceerd⁴.

EMA heeft nivolumab als neo-adjuvante behandeling voor resectabel NSCLC goedgekeurd voor patiënten met een hoog risico op recidief (gedefinieerd als stadium II-IIIa volgens 7th editie AJCC) en een PD-L1 \geq 1%.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Neoadjuvante behandeling met nivolumab in combinatie met platinum-bevattende chemotherapie versus neoadjuvante chemotherapie bij patiënten met een resectabel stadium IB-IIIa NSCLC is onderzocht.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland is neoadjuvante immunotherapie met chemotherapie geen standaardbehandeling voor resectabel NSCLC. (Neo)adjuvante platinum-bevattende

chemotherapie is wel een standaardbehandeling voor resectabel NSCLC.

Stadium IIIA wordt echter tot op heden in Nederland grotendeels als irresectabel beschouwd en behandeld met in opzet curatieve chemo-radiotherapie, gevolgd door 1 jaar adjuvante durvalumab immunotherapie. De verwachte 5 jaars overleving bij deze patiënten is 41% (PACIFIC studie).

Voor de meerderheid van de patiënten (63%) in de Checkmate 816 is dus de standaardbehandeling momenteel anders in Nederland, slechts in een minderheid wordt de studie controle groep behandeld conform de standaardtherapie in Nederland.

3. Methode en kwaliteit van de studie

De Checkmate 816 is een gerandomiseerde, internationale multicenter, open-label fase III-studie voor patiënten met een resectabel IB-III A NSCLC. De belangrijkste inclusiecriteria waren: leeftijd boven de 18 jaar, ECOG performancestatus van 0 of 1, pathologisch stadium IB (tumor \geq 4 cm)-III A ziekte (7th edition AJCC) en geen eerdere anti-tumortherapie. Er moest meetbare ziekte zijn volgens RECIST 1.1, en voor behandeling moest tumormateriaal beschikbaar zijn voor het bepalen van de PD-L1 status. Patiënten met een bekende EGFR of ALK positieve tumor werden geëxcludeerd. De mutatiestatus moest alleen bij Aziatische patiënten verplicht worden bepaald. Verder moest er sprake zijn van een adequate pulmonale en functionele reserve (beoordeeld door de chirurg) om een resectie te kunnen ondergaan. Verdachte mediastinale klieren dienden pathologisch onderzocht te worden. Bij stadium II of hoger was beeldvorming van de hersenen verplicht voor randomisatie. Naast de PD-L1 status werd ook *tumor mutational burden* (TMB) bepaald, net als het beloop van circulerend tumor DNA (ctDNA).

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen nivolumab 360 mg met een platinumbevattend doublet chemotherapie of platinumbevattend doublet chemotherapie alleen, gedurende 3 cycli van 3 weken. De chemotherapie mocht bestaan uit carboplatine AUC 5 of 6 of cisplatine 75 mg/m² met daarbij pemetrexed, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel of

vinorelbine in de gangbare doseringen. De operatie moest binnen 6 weken na de laatste chemotherapie plaatsvinden. Na resectie was adjuvante behandeling met chemotherapie, radiotherapie of allebei in beide groepen toegestaan. Er werd gestratificeerd op geslacht, PD-L1 ($<1\%$ /niet evalueerbaar versus $\geq 1\%$) en tumor stadium (IB-II versus IIIA).

Er waren twee primaire eindpunten. Het eerste was gebeurtenisvrije overleving (EFS) volgens centrale, geblindeerde beoordeling, tellend vanaf randomisatie tot aan het event. Events waren progressie (zowel voor operatie waardoor patiënten irresectabel waren als progressie na resectie) of dood. Gegevens van patiënten met vervolgetherapie werden gecensored op het laatste moment voor óf bij start van vervolgetherapie. Bij een tweede definitie van EFS werden vervolgetherapieën niet gecensored.

Het tweede primaire eindpunt was complete pathologische respons (0% vitaal tumorweefsel in primaire tumor en lymfeklieren) beoordeeld door geblindeerde onafhankelijke pathologen. Secundaire eindpunten waren major pathologische respons ($\leq 10\%$ vitaal tumorweefsel), tijd tot overlijden of afstandsmetastasen en overleving (OS). EFS2 (tijd vanaf randomisatie tot progressie na vervolgetherapie) was een exploratief eindpunt. Kwaliteit van leven werd wel bepaald maar is niet gerapporteerd.

Het primaire eindpunt pathologische complete respons werd getest nadat alle patiënten (kans op) resectie hadden gehad. Er werd gesteld dat alleen chemotherapie een pathologische complete respons (pCR) oplevert in naar verwachting 10% van de patiënten. Om 90% power te verkrijgen om een verbetering van pCR aan te tonen met een tweezijdige alpha van 0,01 waren er 350 gerandomiseerde patiënten nodig uitgaande van een odds ratio van 3,857. Als de p-waarde voor verschil in pCR groter zou zijn geweest dan 0,01, dan zou voor EFS een alpha van 0,04 aangehouden worden. Indien het verschil in pathologische complete respons (pCR) tussen beide groepen significant was op significantieniveau 0,01, werd vervolgens die 0,01 overgedragen aan de test voor de EFS, en kon die worden berekend met een tweezijdige alpha van 0.05. Hiermee was er bij 185 events 82% power om een verbetering in EFS aan te tonen onder aanname van een hazard ratio (HR) van 0,65, met interim analyses

op 80% en 90% van het totaal aantal events. Wanneer ook het verschil in EFS significant was werd vervolgens de OS hiërarchisch getest. De p waarden voor EFS en OS bij de eerste interim analyse, die hier besproken wordt, werden respectievelijk gesteld op 0,0262 en 0,0033 volgens de Lan-DeMets alpha spending.

Effectiviteitsanalyse gebeurde met alle gerandomiseerde patiënten. Pathologische respons werd vergeleken met de gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel test (om rekening te houden met de stratificatiefactoren). Patiënten die geen resectie ondergingen of waarvan het weefsel niet beschikbaar was werden geteld als niet-hebbende een respons. EFS en OS werden berekend met de gestratificeerde log-rank test. De resultaten van de eerste, vooraf vastgestelde interim analyse op 20 oktober 2021 worden hier gepresenteerd, net als de OS update uit 2023.

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

Tussen maart 2017 en november 2019 werden 773 patiënten gescreend, waarvan 505 gerandomiseerd werden. 147 patiënten werden toegewezen aan de armen die buiten de laatste versie van het studieprotocol vielen. Dit resulteerde erin dat uiteindelijk in beide groepen 179 patiënten werden geïnccludeerd, de effectiviteit werd dan ook bepaald in twee groepen van 179 patiënten. In beide groepen ontvingen 3 patiënten niet de toegewezen behandeling.

De patiënten karakteristieken waren gelijk in beide groepen en representatief voor de doelgroep. De mediane leeftijd was 64 (nivolumab-groep) en 65 jaar (controlegroep), 71% was man, met een ECOG van 0 in 65% en 69% respectievelijk. Zo'n 25% van de patiënten kwam uit Noord-Amerika, rond de 20% uit Europa en rond de 50% uit Azië. Stadium IB-II was aanwezig in ongeveer 35%, stadium IIIA in 65%. Ongeveer de helft had een plaveiselcelcarcinoom, de andere helft non-plaveiselcelcarcinoom, en 89% was ex-roker. Ongeveer 70% ontving cisplatine als chemotherapie. De PD-L1 expressie was goed verdeeld tussen beide groepen, <1% in 43% en ≥1% in 49%. Hiervan had ongeveer 27% PD-L1 1-49% en

ongeveer 22% \geq 50%. In 6% van de patiënten kon de PD-L1 niet bepaald worden.

Bij de interim analyse was de neoadjuvante therapie afgerond in alle patiënten, waarbij 93,8% van de patiënten in de nivolumab-groep de hele behandeling hadden afgerond, en 84,7% in de controlegroep. In de nivolumab-groep werd in 15,6% van de patiënten afgezien van resectie (6,7% in verband met progressie, de rest in verband met adverse events, weigering patiënt of te slechte longfunctie) waardoor uiteindelijk 149 patiënten werden geopereerd. In de chemotherapie groep werd in 20,7% van de patiënten afgezien van operatie, in 9,5% door progressie waardoor uiteindelijk 135 patiënten werden geopereerd. Het percentage patiënten waarbij de resectie moest worden uitgesteld was gelijk in beide groepen, met mediaan 2 weken uitstel in beide groepen. De patiënten in de nivolumab-groep hadden numeriek een kortere operatietijd (30 minuten korter), iets vaker een minimaal invasieve ingreep (22% versus 30%), lager thoracotomie percentage van 59 % vs 63%) en 8% minder pneumonectomien. Dit leidde tot een complete resectie in 83,2% in de nivolumab groep en 77,8% in de alleen chemotherapie groep. In de nivolumab groep ontvingen de patiënten postoperatief nog tot 4 cycli adjuvante chemotherapie in 11,9%, radiotherapie in 5,1% en de combinatie in 2,8%. Dit was in de chemotherapie groep 22,2%, 6,8% en 2,8% respectievelijk.

Bij de eerste interim analyse met een minimale follow up van 21 maanden was de mediane EFS in de nivolumab groep 31,6 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval 30,2–niet bereikt) en 20,8 maanden in de chemotherapie groep (95% BI 14,0–26,7, met een HR van 0,63 (97% BI 0,43–0,91), $p=0.005$). De tweejaars EFS was 63,8% en 45,3% respectievelijk. Dit verschil in EFS blijft bestaan na correctie voor adjuvante therapie (chemotherapie en/of radiotherapie, in 20–30% van de patiënten) met een HR van 0,65 (95% BI 0,47–0,90). Het verschil in EFS was consistent in de meeste exploratieve subgroepen, waarbij wel stadium IIIA een lagere HR had (0.54; 95% BI 0.37–0.80) dan stadium IB-II (0.87; 95%BI 0.48–1.56) en de groep met een PD-L1 \geq 1% ook een hogere HR had (0,41; 95% BI 0.24–0.70) dan de groep met PD-L1 <1% (0.85; 95% BI 0.54–1.32).

Het tweede primaire eindpunt complete pathologische respons was in de nivolumab/chemotherapie groep 24% (95%BI 18,0-31,0) en 2,2% (95% BI 0,6-5,6) in de alleen chemotherapie groep, met een Odds ratio van 13,94 (99% BI 3,49-55,75 $p < 0.0001$). Ook dit was zichtbaar in de meeste exploratieve subgroepen. Het percentage major pathologische respons was 36,9% versus 8,9% respectievelijk, met een Odds ratio van 5,7 (95% BI 3,16-10,26). Het percentage patiënten met een complete of major pathologisch response op nivolumab/chemotherapie was $n=43$, 30,5% en $n=66$, 46,8% en bij chemotherapie groep $n=4$, 3,2% en $n=16$, 12,7% wanneer dit alleen bepaald werd in de geopereerde patiënten. Deze toename in respons was zichtbaar in alle subgroepen, met name ook de groep met PD-L1 $< 1\%$ waarin de pCR toenam van 2,6% tot 16,7%.

Bij een mediane follow up van 41.4 maanden was voor de hele groep de mediane overleving nog niet bereikt. De 3 jaars overleving in de nivolumab groep was 78%, in de alleen chemotherapie groep 64%, met een HR van 0,62 (99,34% BI 0.36-1.05; $p=0.0124$).

Voor de door de EMA gedefinieerde subgroep van stadium II-IIIa en en PD-L1 $\geq 1\%$ was verschil in overleving 20%, met een HR van 0,43 (95% BI 0,22-0,83) (gegevens uit de SmPC).

In de exploratieve analyse leek de EFS langer in patiënten met een pathologische complete respons dan in patiënten zonder een complete pathologisch respons, in beide groepen. In patiënten zonder een complete pathologisch respons leek de mediane EFS langer in de groep met nivolumab, 26,6 versus 18,4 maanden, 95% BI 0,61-1,17). ctDNA kon serieel bepaald worden in 89 patiënten, en hierin leek de ctDNA klaring beter in de nivolumab groep (56% versus 35%), met ook een betere EFS en grotere kans op pathologische complete respons indien er ctDNA klaring was.

Adverse events traden op in 92,6% in de nivolumab groep en 97,2% in de chemotherapie groep, met in 40,9% en 43,8% respectievelijk een graad 3 of 4 event. De belangrijkste was verminderde neutrofielen in 15,9% en 22,7% respectievelijk. Behandeling gemedieerde toxiciteit waardoor de behandeling gestaakt moest worden trad op in 10,2% versus 9,7%. Immun gemedieerde toxiciteit trad heel weinig op, en meestal lage graad, met rash in 8,5% (1,7% graad 3 of 4) en graad 1 of 2 pneumonitis in 1,1% in de nivolumab groep. Er waren drie

behandeling gerelateerde overlijdens, allen in de chemotherapie groep.

Toxiciteit leidde tot uitstel van de operatie in 3,4% van de patiënten in de nivolumab/chemotherapie groep en 5,1% in de chemotherapiegroep. Uiteindelijk leidde uitstel tot afstel in 1,1% en 0,6% respectievelijk. Chirurgische complicaties traden op in 41,6% van de patiënten in de nivolumab arm en 46,7% in de chemotherapie arm, met graad 3 of 4 complicaties in 11,4% en 14,8% respectievelijk. Er waren twee chirurgie gerelateerde overlijdens, beiden in de nivolumab groep (eenmaal longembolie en eenmaal aorta ruptuur), maar allebei niet beschouwd als nivolumab of chemotherapie geïnduceerd.

5. Bespreking en plaatsbepaling

In de Checkmate 816 studie werd een significant verschil gevonden in EFS (en pathologisch complete respons) in patiënten met een resectabel NSCLC na neo-adjuvante chemotherapie en nivolumab ten opzichte van alleen neo-adjuvante chemotherapie. De OS was een secundair eindpunt maar laat ook een duidelijke verbetering zien in 3 jaars overleving, zowel voor de hele groep als voor de door de EMA bepaalde subgroep van stadium II-IIIa en PD-L1 \geq 1%. De toevoeging van nivolumab leidt niet tot toename van de toxiciteit, en lijkt zelfs betere chirurgische uitkomsten te geven. Overigens had 65% van de patiënten in de studiepopulatie een ECOG van 0 wat meer is dan gemiddeld met daarbij dus het risico op selectiebias. Dit is de eerste fase III-studie waarbij neo-adjuvante immunotherapie in deze setting onderzocht is.

Opvallend was het grote verschil in complete pathologische respons (24% versus 2,2%) tussen de beide groepen. Er waren wel beduidend minder complete responsen op chemotherapie dan verwacht in het statistisch plan (namelijk 10%), maar 10% complete respons op chemotherapie is ook wel erg hoog. Complete pathologische respons lijkt ook in deze studie een goede voorspeller voor EFS, en een goede indicator voor therapeutische effectiviteit. Langere follow up duur in deze en andere neo-adjuvante studies die momenteel lopen zal hier meer duidelijkheid over geven.

Bijna twee-derde van de patiënten had bij diagnose een stadium III-A ziekte volgens 7th

edition van de TNM. Dit is een stadium waarbij in Nederland tot op heden overwegend definitieve chemoradiotherapie gevolgd door adjuvant durvalumab wordt gegeven, gedurende een jaar met maar in een klein deel een primaire resectie danwel uiteindelijk postoperatief unforeseen N2. De 3 jaar OS van deze groep met irresectabel stadium III is 57%⁵. Dat maakt deze Checkmate 816 studie wellicht wat minder extrapoleerbaar naar de Nederlandse situatie, maar laat wel zien dat er meerdere behandelstrategieën zijn voor stadium III-A. Ook wordt inmiddels de 8^{ste} versie van de TNM classificatie gebruikt. Een belangrijk verschil met versie 7 is dat grote tumoren (>5 cm) met ipsilaterale mediastinale klieren inmiddels geclassificeerd worden als stadium IIIB en niet meer IIIA.

De chirurgische resultaten zoals operatieduur, aantal minimaal invasieve ingrepen en aantal pneumonectomien waren numeriek beter in de nivolumab groep, net zoals minder uitstel en afstel van de operatie. Dit laat zien dat, ook omdat de totale toxiciteit niet meer was met toevoeging nivolumab, dat neo-adjuvante chemotherapie en immunotherapie een goed verdragen behandelmodaliteit is. Ook opvallend was dat er in 11-22% van de patiënten na de neo-adjuvante chemotherapie ook nog adjuvante chemotherapie werd gegeven. De reden hiervoor wordt niet genoemd in de studie. Na correctie hiervoor blijft het verschil in EFS echter bestaan.

Recent is de eerste adjuvante immunotherapie (atezolizumab) na complete resectie positief beoordeeld (cieBOM augustus 2022), echter alleen voor subset van stadium II-IIIa met een PD-L1 >50%. Neo-adjuvante immunotherapie is echter door de korte duur, de lagere kosten en de goede verdraagbaarheid van de behandeling een aantrekkelijke optie, ook omdat de kansen op resectie niet afnemen in de wachttijd tot de operatie.

6. Kosten

De behandeling met nivolumab 360 mg kost 3.973,31 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 13-9-2023). Dit komt bij 3 cycli uit op 11.919,93 euro, als toename van de kosten ten opzichte van alleen chemotherapie.

7. Conclusie en visie NVALT

In de hier besproken Checkmate 816 studie werd een significante verlenging van het primaire eindpunt EFS gezien van mediaan 20,8 naar 31,6 maanden (HR 0,63) door toevoeging van 3 giften neo-adjuvante nivolumab aan doublet chemotherapie voor resectabel stadium IB-IIIa NSCLC. Ook het percentage complete pathologisch respons nam met 21,8% toe. De drie jaars OS data zijn zowel voor de hele populatie als voor de door de EMA goedgekeurde subgroep (stadium II-IIIa en PD-L1 \geq 1%) significant hoger in de immunotherapiegroep, met respectievelijk 14% en 20% verschil. De kosten voor 3 giften immunotherapie zijn nog steeds hoog, maar beduidend minder dan een langere adjuvante behandelduur zoals de veelgebruikte 1 jaar durvalumab, met daarbij ook nog de niet onaanzienlijke kosten van radiotherapie indien gekozen wordt voor resectie in plaats van chemoradiotherapie.

De resultaten van deze studie zijn dermate positief dat de NVALT meent dat neo-adjuvante chemo-immunotherapie bestaande uit 3 cycli nivolumab en platina doublet chemotherapie gangbare praktijk zou moeten zijn bij een technisch resectabel stadium II-IIIa NSCLC en een PD-L1 TPS $>$ 1%. Deze behandelstrategie voldoet volgens de NVALT aan de stand van wetenschap en praktijk. Dit zal ook een gedeeltelijke verschuiving betekenen van chemo-radiotherapie gevolgd door 1 jaar durvalumab naar meer resecties voorafgegaan door drie kuren chemo-immunotherapie.

Vriendelijke groet,



Dr. L.M. van den Toorn,
voorzitter NVALT-bestuur

Referenties

1. Cascone T, William WN Jr, Weissferdt A, et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable nonsmall cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. *Nat Med* 2021; 27: 504-14.
2. Provencio M, Nadal E, Insa A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1413-22.
3. Forde PM, Spicer J, Lu S et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *NEJM* 2022;386:1973-85.
4. Forde PM, Spicer J, Girard N et al. Neoadjuvant nivolumab plus platinum-doublet chemotherapy for resectable NSCLC: 3-year update from CheckMate 816. *ELCC 2023*, presentation 840.
5. Gray JE, Villegas A, Daniel D et al. Three-Years overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. Update from PACIFIC. *JTO* 2020;15:288-93
Spigel DR, Faivre-Finn C et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 2022;40:1301-11.