

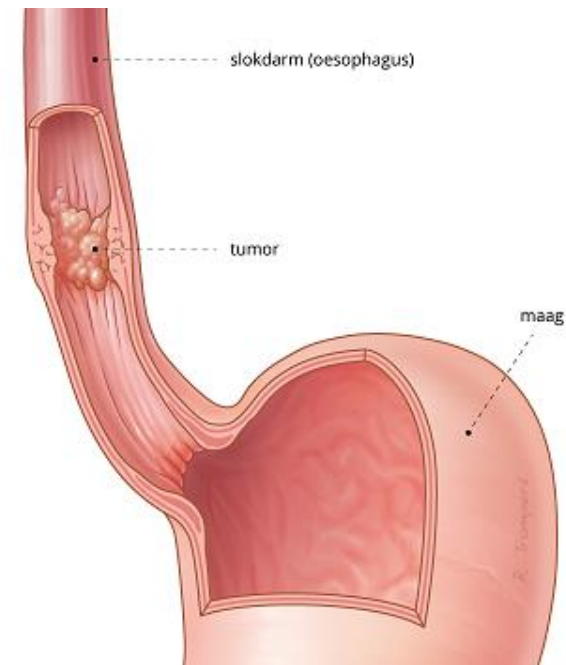
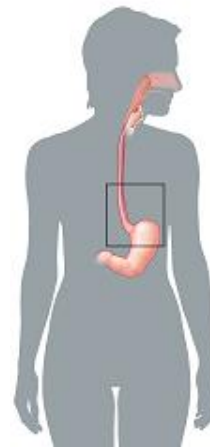
Ontwikkeling  
gemetastasee



ogelijkheden bij  
maagcarcinoom

# Jan Keizer Symposium

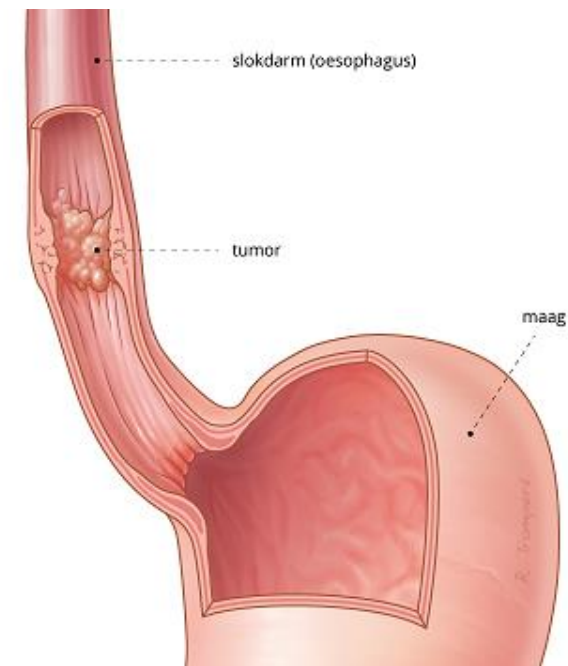
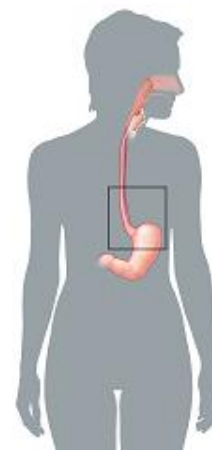
Marije Slingerland



# De behandeling van slokdarmkanker

## Jan Keizer Symposium

Marije Slingerland



# Disclosures

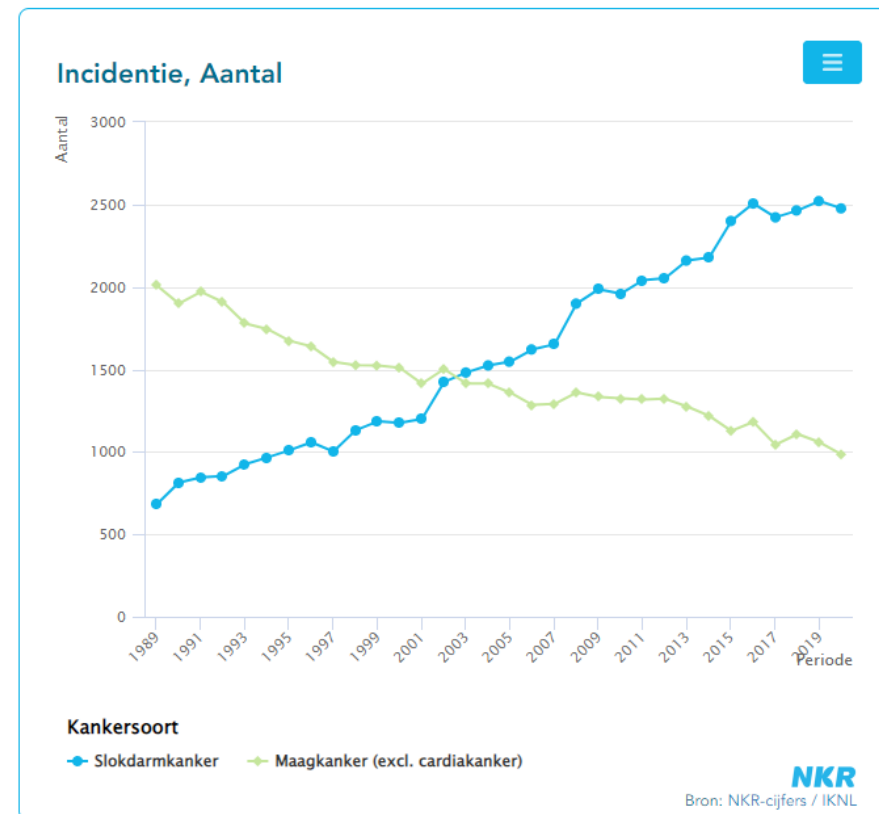
Advisory board: Lilly, Astra Zeneca en BMS

# Slokdarmkanker (1)

Hoge incidentie wereldwijd (10<sup>e</sup> plaats)

Vooral stijging adenocarcinomen slokdarm

Stijging incidentie mannen > vrouwen



## Slokdarmkanker (2)

Persisterend hoge mortaliteit: 5-jaarsoverleving gevorderd stadium <15 %

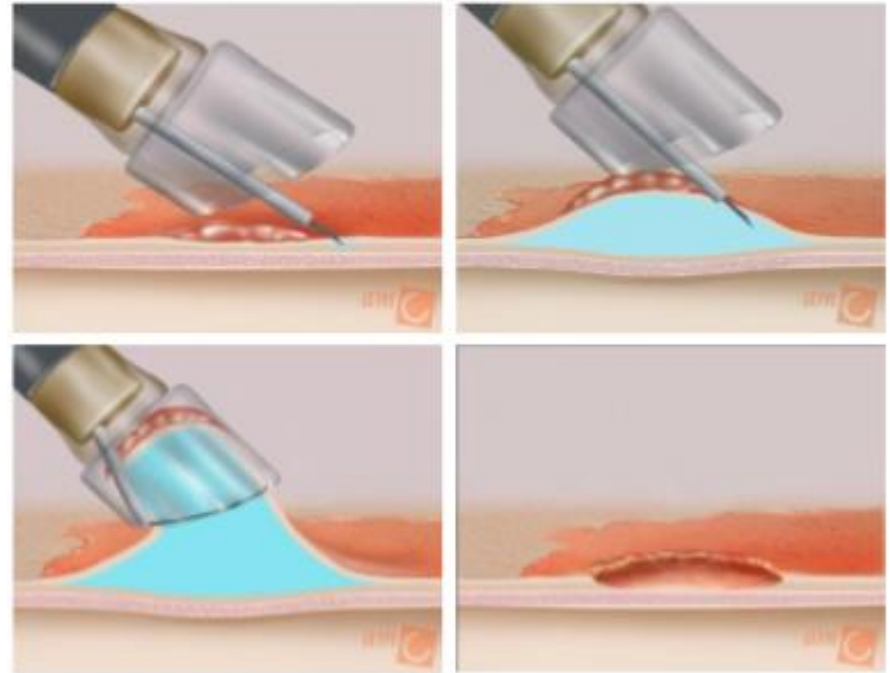
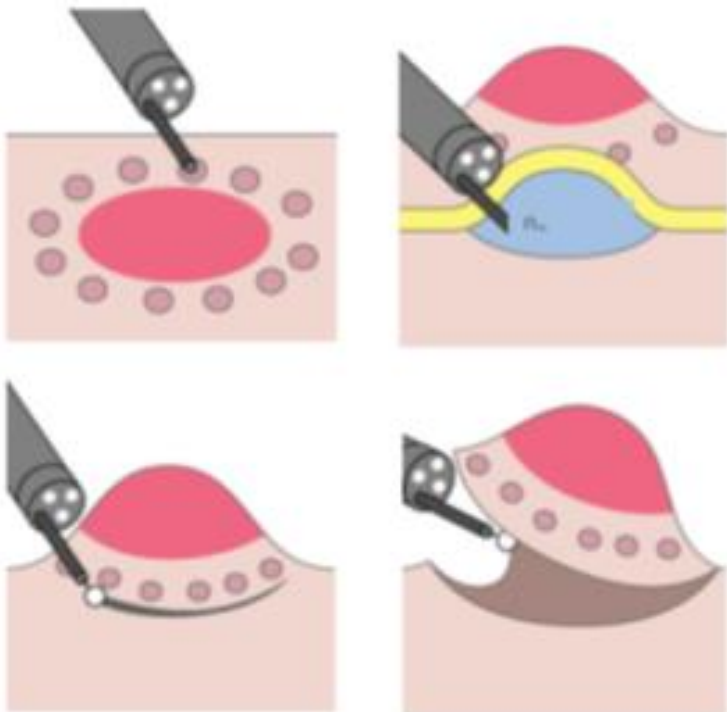
Behandelopties: endoscopische/ chirurgische resectie, chemotherapie, radiotherapie, moleculair-gerichte therapie en immunotherapie

Helpt patiënten bij start behandeling vitaal (WHO 0 of 1)

20% toename overleving sinds 1990

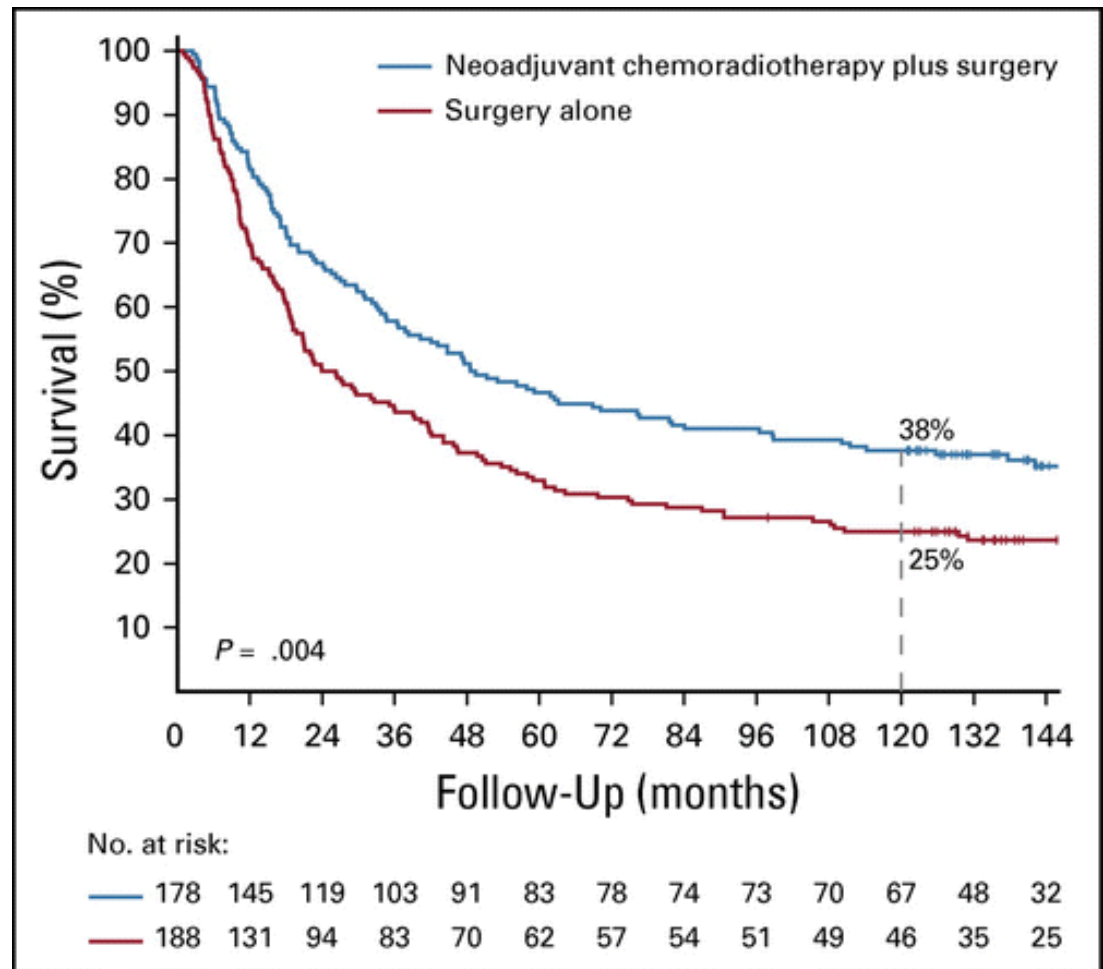
# Curatieve behandeling

Lokale behandeling: EMR/ ESD



# Curatieve behandeling (1)

Paclitaxel/ carboplatin (5 kuren) icm radiotherapie 41.4 Gy in 23 dagen gevolgd door een buismaagresectie



*Eyck et al, JCO, 2021*

## SANO studie

Bij deel van de patiënten complete pathologische respons in resectiepreparaat

Buismaagresectie bij patiënten met een klinisch complete respons na neoadjuvante chemoradiatie behandeling achterwege laten?

Surgery As Needed for Oesophageal cancer

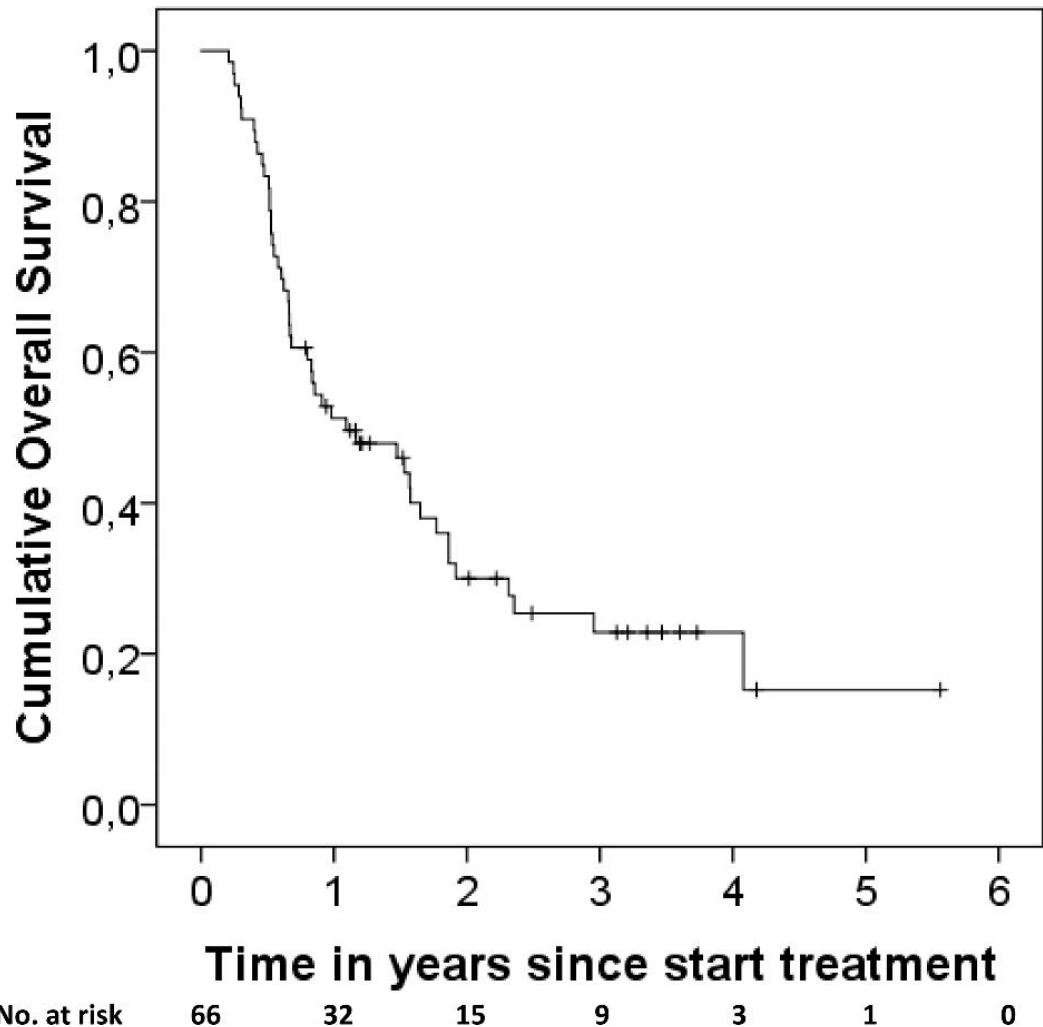


SANO



## Curatieve behandeling (2)

Paclitaxel/carboplatin (6 kuren) icm radiotherapie 50.4 Gy in 28 dagen



*Ruler et al, Dis Esophagus, 2017*

# Langdurige locale controle slokdarmkanker

Definitieve radiotherapie



# Palliatieve systemische behandeling

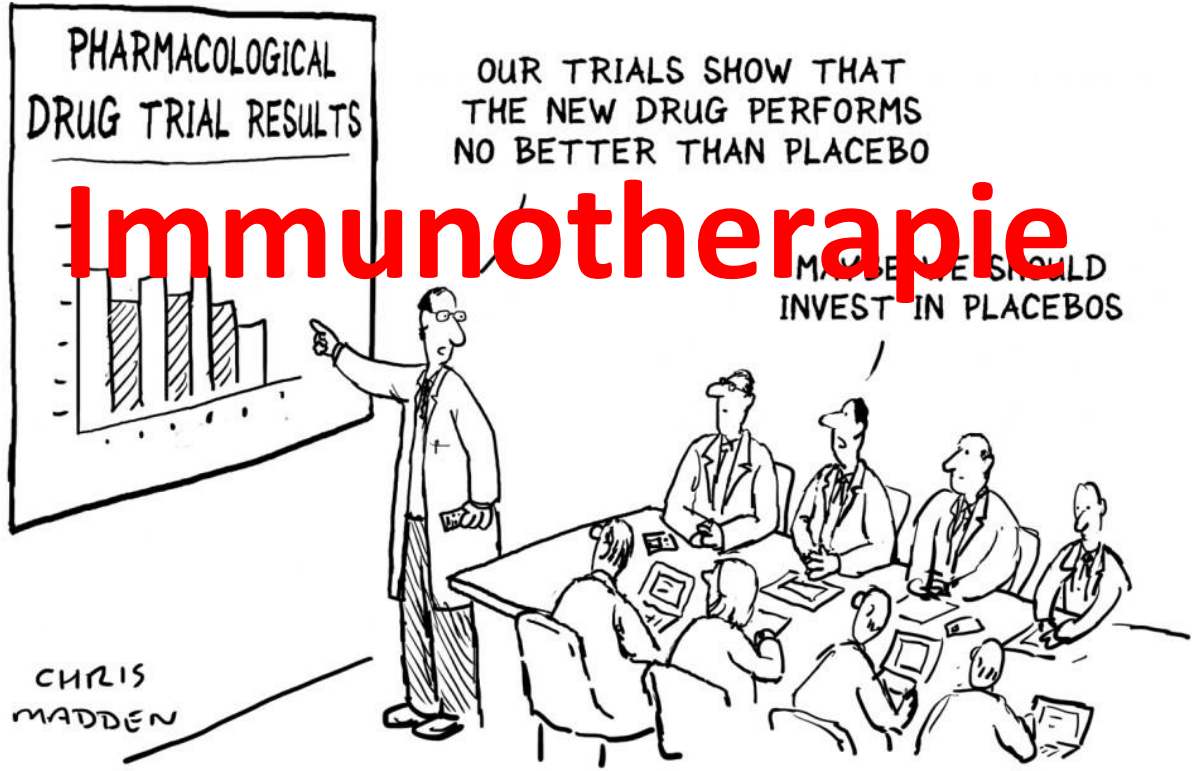
Gelimiteerd:

Eerste lijn

- Platinum- en fluoropyrimidine-based chemotherapie
- Trastuzumab toevoegen bij HER2-positief adenocarcinoom van de distale slokdarm
- Nivolumab/ pembrolizumab toevoegen bij gevoeligheid voor immunotherapie

Tweede lijn

- Paclitaxel met ramucirumab bij adenocarcinoom van de distale slokdarm



PHARMACOLOGICAL  
DRUG TRIAL RESULTS

OUR TRIALS SHOW THAT  
THE NEW DRUG PERFORMS  
NO BETTER THAN PLACEBO

**Immunotherapie**

MAYBE WE SHOULD  
INVEST IN PLACEBOS

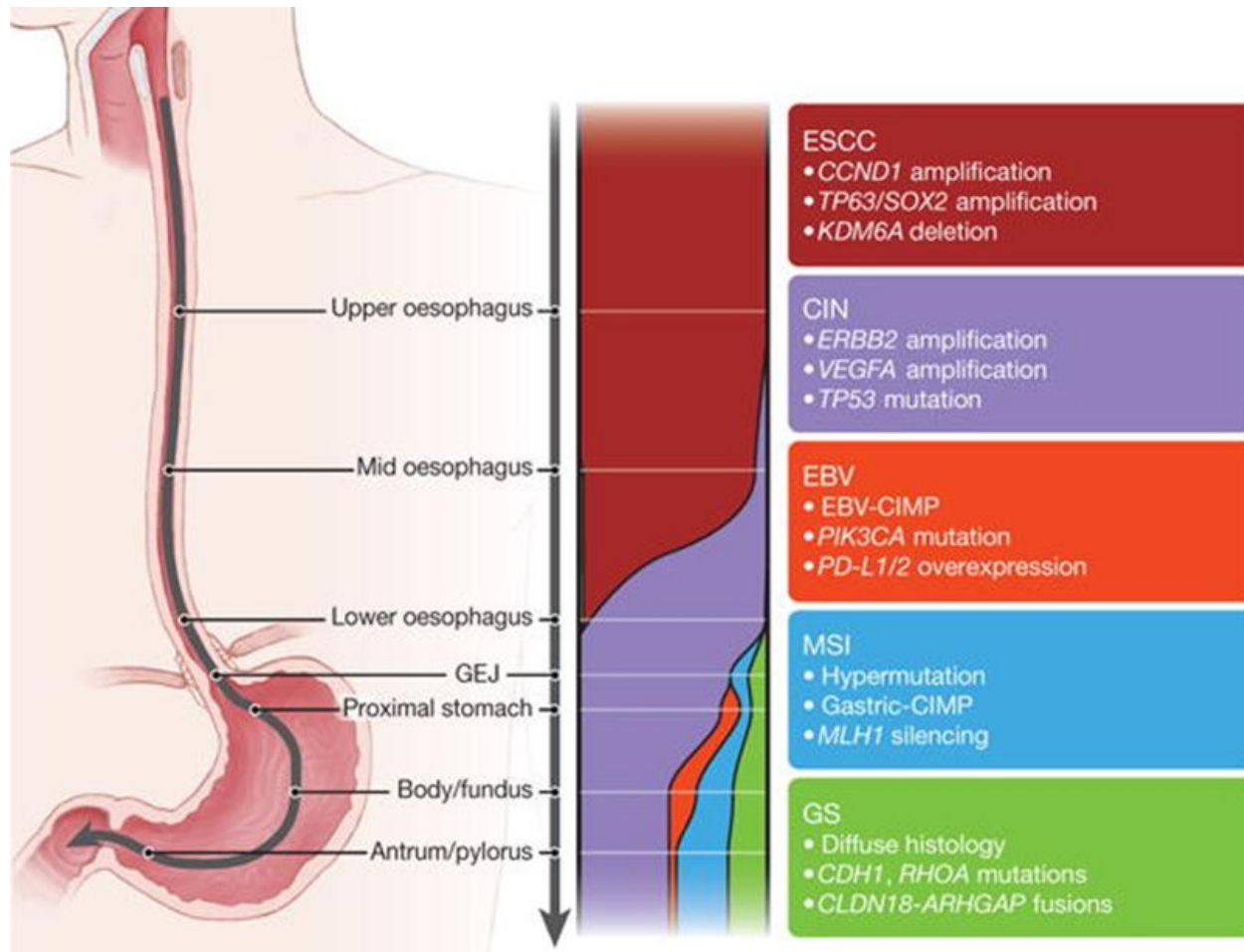
CHRIS  
MADDEN

# Immunotherapie hoge tractus digestivus tumoren

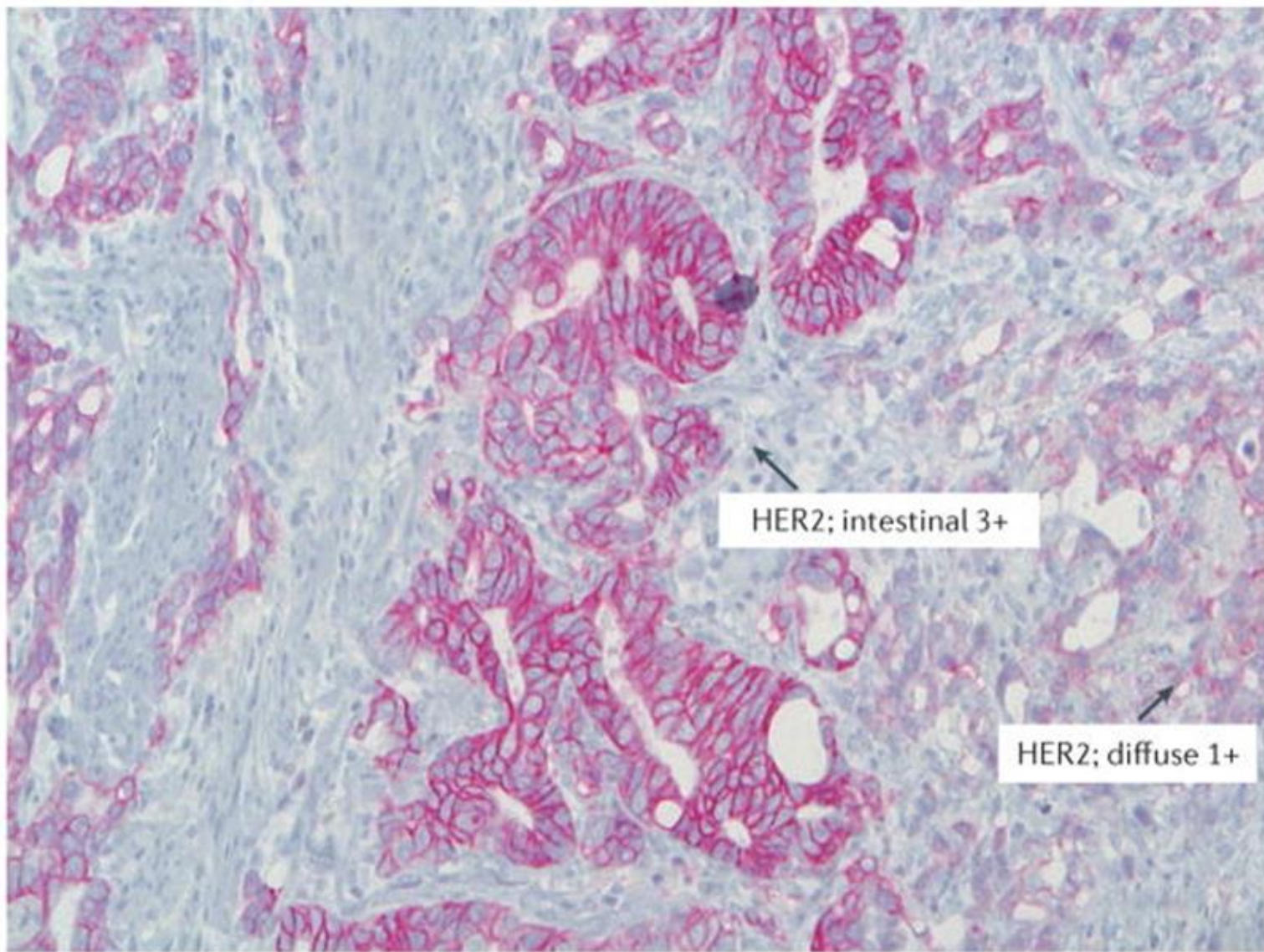
Lang achtergebleven

- Heterogene ziekte
- Tumorheterogeniteit
- Complexe immuunsuppressieve mechanismen

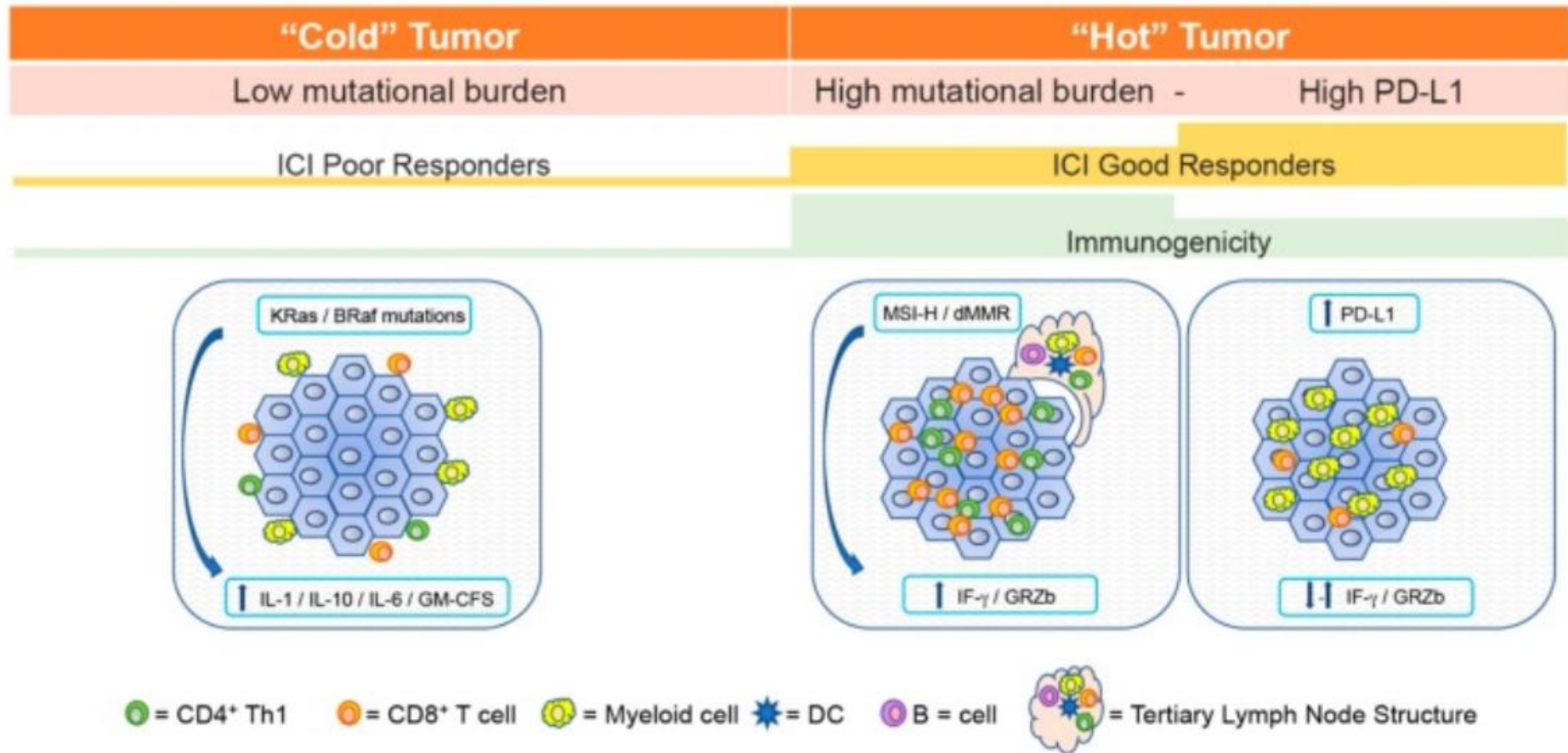
# Heterogene ziekte



# Intratumor variatie



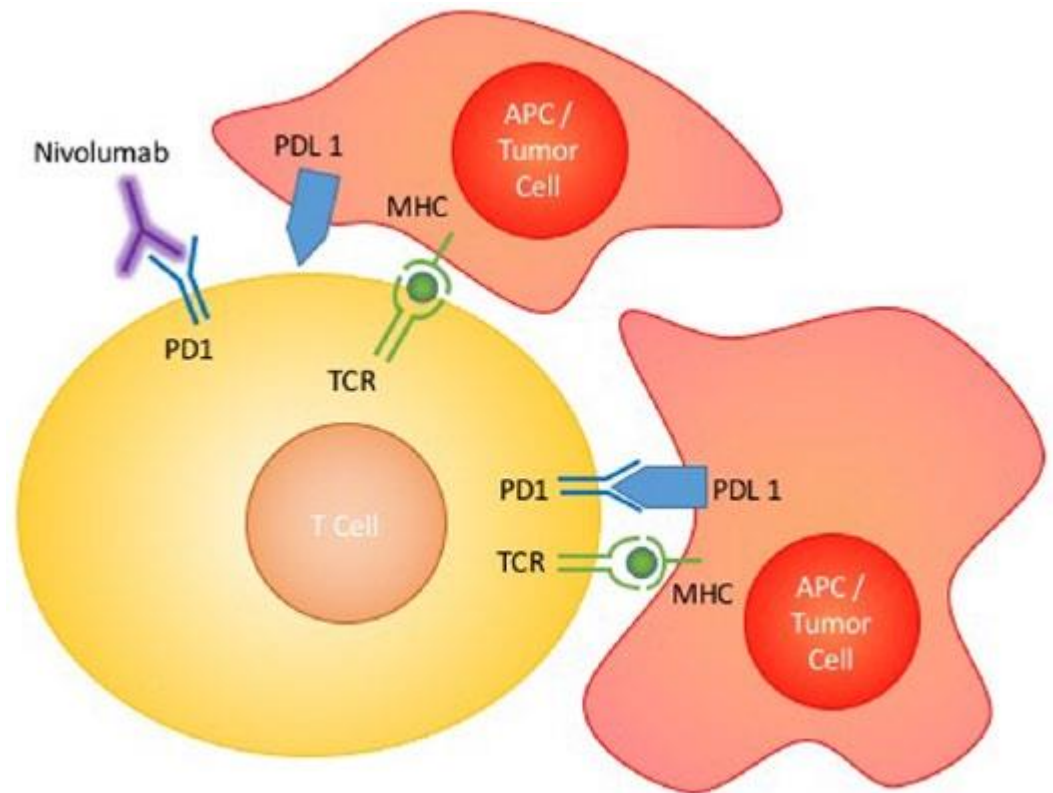
# Immunogeniciteit wisselend





# Checkmate-577

Adjuvant nivolumab bij het oesofaguscarcinoom of carcinoom van de gastro-oesofageale overgang na neoadjuvante chemoradiatie en resectie



### Key eligibility criteria

- Stage II/III EC/GEJC
- Adenocarcinoma or squamous cell carcinoma
- Neoadjuvant CRT + surgical resection (R0,<sup>b</sup> performed within 4-16 weeks prior to randomization)
- Residual pathologic disease –  $\geq$  ypT1 or  $\geq$  ypN1
- ECOG PS 0-1

### Stratification factors

- Histology (squamous vs adenocarcinoma)
- Pathologic lymph node status ( $\geq$  ypN1 vs ypN0)
- Tumor cell PD-L1 expression ( $\geq$  1% vs  $<$  1%)<sup>c</sup>

N = 794

R  
2:1

n = 532

**Nivolumab**  
240 mg Q2W  $\times$  16 weeks  
then 480 mg Q4W

n = 262

**Placebo**  
Q2W  $\times$  16 weeks  
then Q4W

**Total treatment duration of up to 1 year<sup>d</sup>**

### Primary endpoint:

- DFS<sup>e</sup>

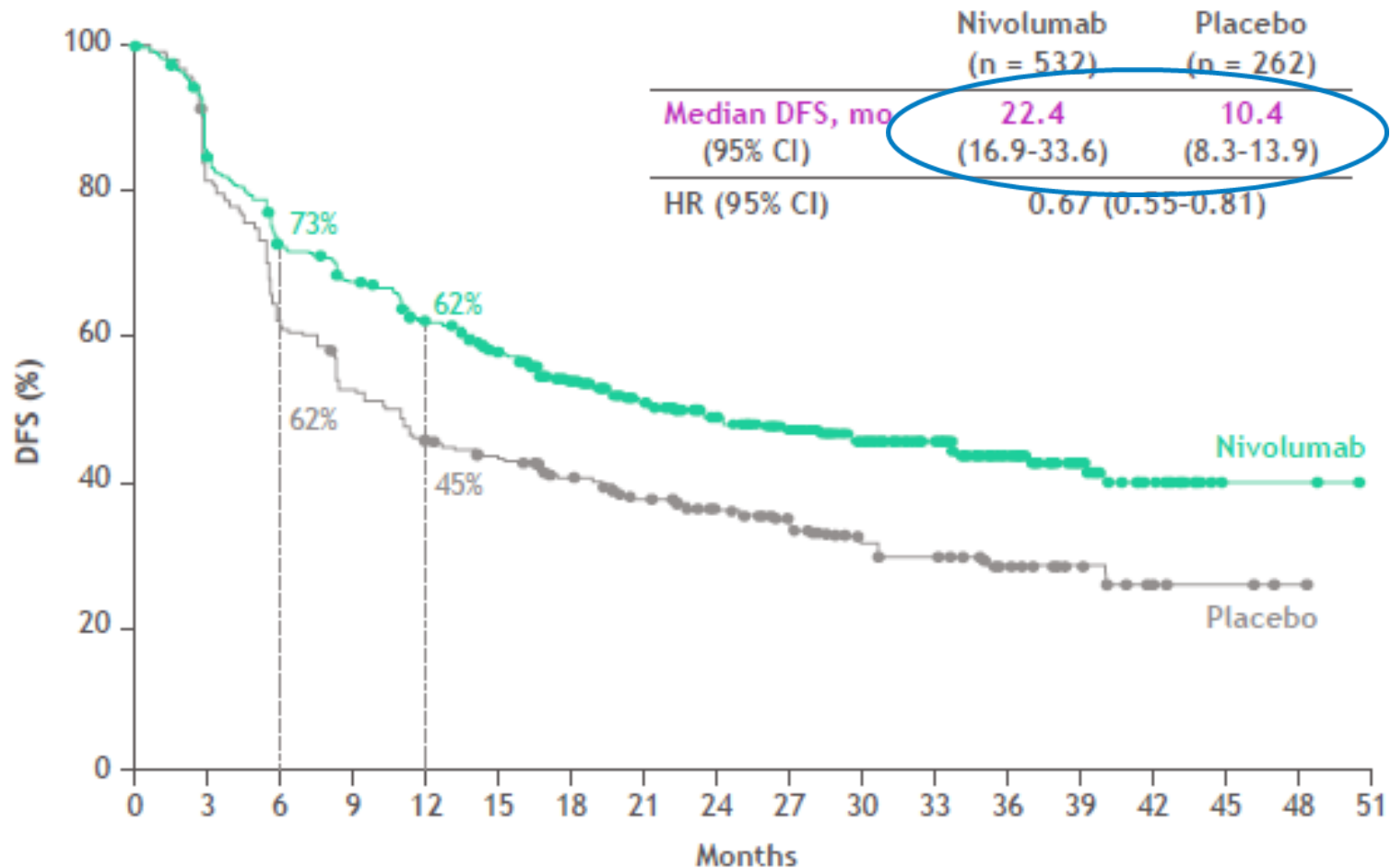
### Secondary endpoints:

- OS<sup>f</sup>
- OS rate at 1, 2, and 3 years

### Exploratory endpoints included:

- DMFS<sup>g</sup>
- Safety

# Ziektevrije overleving



No. at risk

Nivolumab	532	433	371	342	307	272	228	194	160	137	106	84	57	34	19	4	4	0
Placebo	262	211	158	134	114	107	88	73	62	50	33	30	18	11	5	3	1	0

\*Per investigator assessment.  
mo, months.

# Veiligheid

Patients, n (%)	Nivolumab <sup>a</sup> (n = 532)		Placebo <sup>a</sup> (n = 260)	
	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
<b>Any AEs<sup>b,c</sup></b>	513 (96)	186 (35)	243 (93)	84 (32)
Serious AEs <sup>c</sup>	160 (30)	109 (20)	80 (31)	53 (20)
AEs leading to discontinuation <sup>d</sup>	71 (13)	39 (7)	21 (8)	16 (6)
<b>Any TRAEs<sup>b</sup></b>	379 (71)	74 (14)	122 (47)	16 (6)
Serious TRAEs	41 (8)	31 (6)	7 (3)	3 (1)
TRAEs leading to discontinuation	49 (9)	26 (5)	8 (3)	7 (3)
<b>TRAEs in ≥10% of treated patients in either arm<sup>b</sup></b>				
Fatigue	92 (17)	6 (1)	29 (11)	1 (< 1)
Diarrhea	89 (17)	2 (< 1)	39 (15)	2 (< 1)
Pruritus	53 (10)	2 (< 1)	9 (3)	0
Rash	51 (10)	4 (< 1)	10 (4)	1 (< 1)
Hypothyroidism	51 (10)	0	4 (2)	0

# Goedkeuring cie BOM

NVMO

Cie BOM: beoordeelt het klinische belang van nieuw geregistreerde oncologische geneesmiddelen

*Registratie betekent nog geen indicatie*

PASKWIL-criteria (**P**alliatief, **A**djuvant, **S**pecifieke bijwerkingen, **KW**aliteit van leven, **I**mpact van de behandeling en **L**evel of evidence)



# CheckMate 577

## Adjuvant, er

- primair eir
- winst tota (> 12 weke
- winst ziek (> 12 weke

## ESMO-MCB:

## Bijwerkinge

- lethaal < 5
- acuut, ern
- chronisch

## Kwaliteit va

- QoL-analy

## Impact van

- behandell

## Bewijskrach

## Medicijnkos

- kosten per
- totale beh

Voorlopige re



-

+  
+

A

+  
+  
?

+

+

+

## En dan....

Met een positieve cieBOM advies kan het Zorginstituut Nederland de aanspraakstatus voor een middel voor een bepaalde indicatie op “JA” zetten waardoor er een add-on ofwel bekostigingscode beschikbaar komt zodat patiënten behandeld kunnen gaan worden



# Nieuwe PASKWIL criteria

## PASKWIL-criteria 2023: adjuvante behandeling

Primaire eindpunt	<ul style="list-style-type: none"><li>• het primaire eindpunt van de studie is van belang</li><li>• in de adjuvante setting is totale overleving (OS) het meest relevante eindpunt</li></ul>	
Ziektevrije overleving (DFS)	<ul style="list-style-type: none"><li>• beoordeling op basis van DFS is mogelijk; dit leidt tot een voorlopig advies met een herbeoordeling zodra gegevens over totale overleving (OS) beschikbaar zijn, maar na een maximale mediane follow-up van 10 jaar van de studie. Als er dan nog geen OS-verschil (bekend) is, wordt het voorlopig positieve advies omgezet in een negatief advies</li><li>• een eerder op basis van DFS-gegevens uitgebracht (voorlopig) advies kan worden ingetrokken</li></ul>	
Winst totale overleving (OS)	minstens 3 jaar mediane follow-up > 5% > 3% en HR < 0,70	+ +
Ziektevrije overleving (DFS)	HR < 0,60	+
	Reeds gegeven voorlopig positieve adviezen kunnen aan de hand van de nieuwe vastgestelde PASKWIL-criteria (2023) herbeoordeeld worden.	



# CheckMate 577

<b>Adjuvan</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• prima</li><li>• media</li><li>• voorlo</li><li>(HR &lt;</li><li>• definiti</li><li>(≥ 3 ja</li></ul>
<b>ESMO-I</b>
<b>Numbe</b>
<b>Bijwerk</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• lethaa</li><li>• acuut</li><li>• chron</li><li>• dosis</li><li>• stake</li></ul>
<b>Kwalite</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• kwalit</li></ul>
<b>Impact</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• behar</li></ul>
<b>Bewijsk</b>
<b>Medicij</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• koste</li><li>• totale</li></ul>
<b>Resultat</b>



-
A
6
+
+
+
+/-

## CheckMate 577

Bij herbeoordeling voldoet deze studie **niet** aan de nieuwe PASKWIL2023-criteria voor adjuvante studies

Per 1-1-2024 **geen** vergoeding meer

Patiënten waarbij de behandeling voor 31-12-23 gestart is gaan door



# Toekomst

Immunotherapie in combinatie met Her2 blokkade

Immunotherapie neoadjuvant

Immunotherapie in 2e lijn en beyond

Targeted therapy

Financiering

