

De NVALT25-ELDAPT-studie: selectie van de optimale behandeling voor de oudere patiënt met stadium III niet-kleincellig longcarcinoom

The NVALT25-ELDAPT trial: selection of the optimal treatment for the older patient with stage III non-small cell lung cancer

drs. E.J.M. Driessen¹, prof. dr. M.L.G. Janssen-Heijnen^{2,3}, dr. H.A. Maas³, prof. dr. A-M.C. Dingemans⁴ en dr. J.G.M. van Loon⁵

SAMENVATTING

Gelijktijdige chemoradiotherapie (CHRT) is de standaardbehandeling voor patiënten met stadium III niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Deze intensieve behandeling geeft bij patiënten met een goede 'performance status' de grootste kans op langdurige ziektecontrole en overleving, maar kan gepaard gaan met ernstige acute en late toxiciteit. Er is echter weinig informatie over een adequate selectie van CHRT, het effect van de behandeling en bijwerkingen bij de oudere patiëntenpopulatie. Om te voorspellen welke oudere patiënten voordeel kunnen hebben bij een intensieve behandeling met CHRT zijn betrouwbare instrumenten nodig. Hiermee kan mogelijk een subgroep van medisch fitte ouderen worden onderscheiden van kwetsbare patiënten. Het doel van de NVALT25-ELDAPT-studie (NCT02284308) is tweeledig: ten eerste wordt beoogd een betrouwbaar en klinisch toepasbaar screeningsinstrument te ontwikkelen om voor de individuele patiënt de beste behan-

deling te selecteren op basis van gradatie van fitheid. Hiervoor worden alle patiënten met stadium III NSCLC ≥ 75 jaar gevraagd deel te nemen aan een uitgebreid geriatrisch assessment (deel 1 van de studie). Het tweede doel is om voor patiënten die op basis van het assessment als fit genoeg worden beoordeeld om intensieve behandeling te ondergaan, te onderzoeken welke behandeling met CHRT de meest optimale is. Alle andere patiënten worden in het observationele deel van de studie behandeld naar inzicht van de behandelend arts en wensen van de patiënt. Daarnaast wordt voor alle deelnemende patiënten de overleving gecorrigeerd voor kwaliteit van leven per fitheids categorie en de behandelstrategie in kaart gebracht. De NVALT25-ELDAPT-studie beoogt met haar resultaten de behandelselectie te optimaliseren en hiermee de best mogelijke uitkomst te bereiken voor de individuele oudere patiënt.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2017;14:151-5)

¹epidemioloog, afdeling Klinische Epidemiologie, VieCuri MC, ²klinisch epidemioloog, afdeling Klinische Epidemiologie, VieCuri MC, ³klinisch epidemioloog, afdeling Epidemiologie, GROW school for Oncology and Developmental Biology, Maastricht Universitair Medisch Centrum, ⁴klinisch geriatr, afdeling Geriatrie, Elisabeth-Tweesteden Ziekenhuis, ⁵longarts, afdeling Longzieken, Maastricht Universitair Medisch Centrum, ⁶radiotherapeut-oncoloog, MAASTRO Clinic. Correspondentie graag richten aan mw. dr. J.G.M. van Loon, radiotherapeut-oncoloog, MAASTRO Clinic, Doctor Tanslaan 12, 6229 ET Maastricht, tel.: 088 445 56 66, e-mailadres: judith.vanloon@maastro.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de NVALT25-ELDAPT-studie (NCT02284308) is gesubsidieerd door Alpe d'HuZes-KWF Kankerbestrijding (MAC2013-6251).

Trefwoorden: chemoradiotherapie, geriatrisch assessment, longkanker, ouderen, 'randomized controlled trial'

Keywords: chemo-radiotherapy, elderly, geriatric assessment, lung cancer, randomized controlled trial

SUMMARY

Concurrent chemoradiotherapy (CHRT) is the standard treatment for patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). In patients with a good performance status, this intensive treatment option can provide the greatest chance of long-term disease control and survival. However, serious acute and late toxicities occur more often. Especially in the older population, scientific evidence is scarce regarding effectiveness and toxicity. In order to predict which older patient benefits from intensive treatment with CHRT, reliable selection techniques are needed. The first aim of the NVALT25-ELDAPT trial (NCT02284308) is to develop a reliable and clinically applicable screening tool to distinguish medi-

cally fit from frail patients. All patients diagnosed with stage III NSCLC ≥ 75 years are invited to undergo an extensive geriatric assessment (part 1). The second aim is to examine which treatment of CHRT is most optimal for patients fit enough to undergo intensive treatment based on the geriatric assessment (part 2). All other patients are treated according to the physician's discretion and patient wishes in the observational part of the study. Also, overall survival adjusted for quality of life is described for each category of fitness and treatment strategy. With the results of the NVALT25-ELDAPT trial, treatment selection can be optimized and the best possible outcomes for each individual older patient can be achieved.

INLEIDING

Bijna 30% van alle patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) is 75 jaar of ouder.¹ Hiervan presenteert 35% zich met lokaal gevorderde ziekte (stadium III).² Gelijktijdige chemoradiotherapie (CHRT) is de standaardbehandeling voor patiënten met een goede 'performance status' en resulteert in de beste locoregionale controle en langetermijnoverleving vergeleken met sequentiële CHRT (driejaarsoverleving respectievelijk 24% en 18%).^{3,4} Deze overlevingswinst gaat echter gepaard met een significant verhoogde toxiciteit.^{3,5} Bij toenemende leeftijd wordt een afname van behandeling met (gelijktijdige) CHRT gezien, namelijk van $\geq 50\%$ in de leeftijdsgroep 60-69 jaar tot 5% in de groep 80-plussers. Sequentiële CHRT wordt de laatste jaren echter vaker toegepast bij de oudere patiënt, evenals het percentage patiënten dat louter met radiotherapie wordt behandeld.^{6,7}

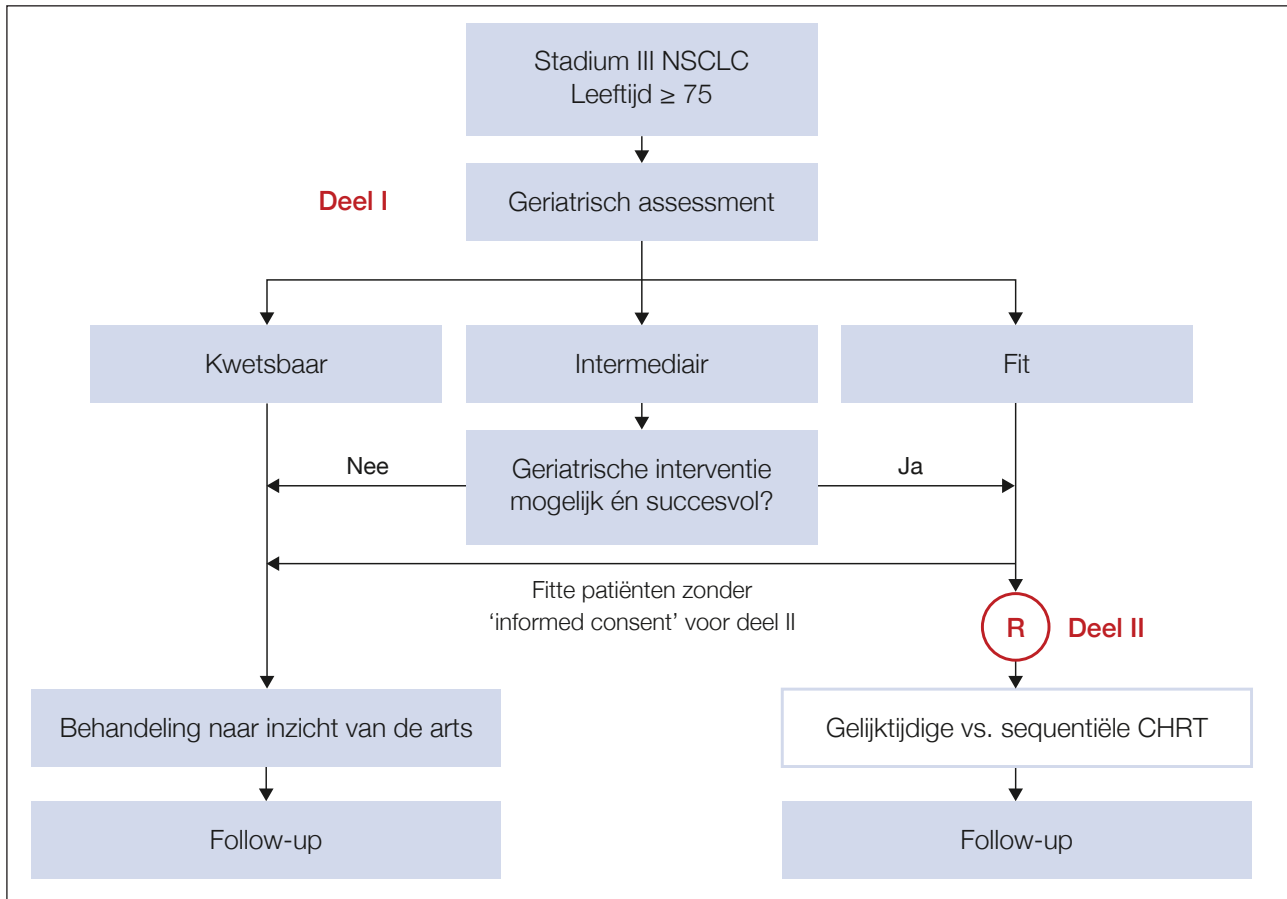
Verschillen in behandelkeuze tussen patiënten met NSCLC kunnen voortkomen uit een gebrek aan wetenschappelijk bewijs betreffende de meerwaarde van behandeling of onduidelijkheid welke subgroep ouderen gebaat is bij de diverse behandel mogelijkheden. De toegevoegde waarde van informatie rondom bijkomende ziekten, zelfredzaamheid, conditie en activiteitsniveau voor behandelkeuze is tot op heden vrij onbekend. De uitdaging is om deze heterogene groep oudere patiënten op zodanige wijze te analyseren dat valide uitspraken kunnen worden gedaan over de meest passende behandeling. Bij hoogrisicobehandelingen op hogere leeftijd kan een uitgebreid geriatrisch onderzoek inzicht bieden in leeftijdgerelateerde proble-

men en cognitieve beperkingen.^{8,9} Hierdoor kan een beter beeld van de kwetsbaarheid worden verkregen en een betere inschatting van de impact van behandeling, wat meer aansluit bij de alledaagse patiëntenpopulatie dan de populaties in studies. Ouderen doen namelijk vaak niet mee aan studies en degenen die wel worden geïncludeerd zijn waarschijnlijk niet representatief voor de gemiddelde oudere patiënt in de dagelijkse praktijk.¹⁰ Het is dan ook onduidelijk voor deze groep ouderen of (al dan niet) gelijktijdige CHRT de optimale behandeling is.

Er is dus dringend behoefte aan onderzoek specifiek voor de oudere patiënt met longkanker, toegepast in de klinische praktijk en gebruikmakend van beoordelings technieken die een inschatting kunnen geven van de 'fitheid' van oudere patiënten om de beste behandelstrategie te bepalen. De NVALT25-ELDAPT-studie (Nederlandse Vereniging Artsen van Longziekten en Tuberculose trial 25 - Elderly with locally advanced Lung cancer: Deciding through geriatric Assessment on the optimal Treatment strategy, NCT02284308) beoogt door de ontwikkeling van een betrouwbare en klinisch toepasbare beoordelingswijze de behandelselectie en resultaten te optimaliseren voor de individuele oudere patiënt. Bovendien wordt de meerwaarde van gelijktijdige en sequentiële chemoradiotherapie bij fitte ouderen onderzocht in een gerandomiseerd deel van de studie.

OPZET VAN DE STUDIE

Om wetenschappelijk bewijs te verzamelen over deze oudere patiëntgroep, is gekozen voor een tweeledige studieopzet (zie *Figuur 1*). Alle patiënten van 75 jaar en



FIGUUR 1. Globale opzet van deel 1 en 2 van de NVALT25-ELDAPT-studie.

NSCLC='niet-kleincellig longcarcinoom', R=randomisatie, CHRT=chemoradiotherapie, QAS=overleving gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven.

ouder met stadium III NSCLC worden gevraagd deel te nemen aan deel 1 van de studie: een uitgebreide geriatrische assessment met follow-up door middel van vragenlijsten tijdens en na de behandeling. Het geriatrische assessment omvat de domeinen fysieke fitheid en functioneren (SPPB, Katz-ADL, IADL), comorbiditeit (ACE-27), cognitief functioneren (MoCA), angst en depressie (HADS), voedingsstatus (MNA) en sociale situatie. Op basis van deze uitkomsten wordt de patiënt geclassificeerd als fit, intermediair of kwetsbaar (zie Tabel 1 op pagina 154). Patiënten die fit zijn bevonden direct na het geriatrische assessment, na herbeoordeling van de geriater, of na aanvullende geriatrische interventie, worden gevraagd voor deelname aan deel 2 van de studie. In deel 2 worden fitte patiënten gerandomiseerd in de groepen gelijktijdige CHRT of sequentiële CHRT. Hierbij wordt naast de 'quality-adjusted survival' (QAS) tevens de ruwe en progressievrije overleving, algemene en longkankerspecifieke kwaliteit van leven, bijwerkingen en kosteneffectiviteit in kaart

gebracht. Het primaire eindpunt voor alle patiënten die 'informed consent' voor deel 1 van deze studie hebben gegeven, is om overleving gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven (QAS) in kaart te brengen. Fitte patiënten ontvangen tijdens en na behandeling de vragenlijsten over algemene, longkankerspecifieke en ouderenspecifieke kwaliteit van leven (EQ-5D, ICECAP-O, QLQ-C30/LC13 en QLQ-ELD14) via Data Centre MAASTRO. Kwetsbare patiënten ontvangen de EQ-5D en ICECAP-O. Deze vragenlijsten worden regelmatig verstuurd tijdens behandeling met radiotherapie en chemotherapie en tot 60 maanden na behandeling. Andere eindpunten die in deze studie worden onderzocht, zijn het ontwikkelen van een klinisch toepasbaar geriatrisch screeningsinstrument, toxiciteit en de mate van onafhankelijkheid. Patiënten die na een uitgebreide geriatrische assessment als intermediair zijn geclassificeerd, worden verwezen naar de geriater voor een consult. De geriater beoordeelt de patiënt en schat in of door middel van een geriatrische interventie de

TABEL 1. Afkapwaarden van het uitgebreide geriatrische assessment en classificatie van fitte, intermediaire en kwetsbare oudere patiënten die deelnemen aan de NVALT25-ELDAPT-studie.

Domein	Aangedaan bij score
Katz Activities of Daily Living (ADL)	<5
Katz Instrumental Activities of Daily Living (IADL)	<10
Montreal Cognitive Assessment (MoCa)	<26/30
27-item Adult Comorbidity Evaluation (ACE-27)	≥3
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-score)	>8/21
Mini Nutritional Assessment (MNA)	<24/30

Classificatie: 0-1 aangedaan domein: *fit*, 2-3 aangedane domeinen: *intermediair*, ≥4 aangedane domeinen kwetsbaar.
Short Physical Performance Battery (SPPB)-score: 10-12: *fit*, 4-9: *intermediair*, ≤3: *kwetsbaar*.

fitheid zodanig kan worden geoptimaliseerd dat CHRT een haalbare behandeling zal zijn. De patiënten die na herbeoordeling door de geriaters als onvoldoende fit worden bevonden voor CHRT, ontvangen evenals kwetsbare patiënten een behandeling naar inzicht van de behandelend arts en wensen van de patiënt. Dit kan CHRT, RT of geen behandeling zijn. Dit geldt tevens voor fitte patiënten die geen aanvullende toestemming geven voor deelname aan deel 2 van de studie. Van alle patiënten die toestemming hebben gegeven voor deel I zal de QAS in kaart worden gebracht.

BEOOGDE RESULTATEN

We beogen met de resultaten van de NVALT25-ELDAPT-studie een wetenschappelijk gegronde en individuele behandelkeuze te kunnen maken voor oudere patiënten met NSCLC, waarbij een optimale balans tussen kwaliteit van leven en overleving kan worden bereikt.

Door een uitgebreide geriatrische assessment uit te voeren wordt inzicht verkregen welke elementen voorspellend zijn voor overleving, kwaliteit van leven en toxiciteit, en dus een rol kunnen spelen in de behandelselectie voor CHRT. Deze uitkomsten vormen de grondslag voor de ontwikkeling van een klinisch toepasbaar geriatrisch screeningsinstrument, waardoor intensieve therapie selectief kan worden aangeboden aan de patiënt die er baat bij heeft en bespaard blijft voor kwetsbare patiënten die er geen baat bij hebben. Kwaliteit van leven is een zeer belangrijke maar nauwelijks onderzochte uitkomstmaat in deze heterogene oudere patiëntengroep. In de

NVALT25-ELDAPT-studie wordt zowel tijdens als lange tijd na behandeling de kwaliteit van leven in kaart gebracht voor alle behandelstrategieën voor zowel fitte als kwetsbare patiënten. Hierdoor wordt bijgedragen aan kennis over de haalbaarheid en veiligheid van intensief behandelen gedurende en na therapie. Ook wordt inzicht verkregen in de effecten van gelijktijdige en sequentiële CHRT bij fitte oudere patiënten. Door randomisatie toe te passen, kan worden bekeken of gelijktijdige CHRT ook voor fitte ouderen een haalbare en veilige standaardbehandeling is.

Met de beoogde resultaten van de NVALT25-ELDAPT-studie wordt bijgedragen aan het verkrijgen van hoognodig wetenschappelijk bewijs in de groeiende, heterogene en oudere patiëntenpopulatie met NSCLC. In de toekomst kunnen deze doelen en onderzoeksopzet tevens worden toegepast bij andere tumorsoorten in oudere patiëntenpopulaties.

De studie is momenteel open voor inclusie in zeven centra. Naar verwachting zal de studie binnen enkele maanden in zes aanvullende centra open gaan.

Geïnteresseerd in deelname?

Raadpleeg de website www.eldapt.org of neem contact op via eldapt@maastro.nl voor meer informatie.

REFERENTIES

1. Incidence of non-small cell lung cancer in the Netherlands in 2015 according to 15-year age groups. Netherlands Cancer Registry, 2016. Te raadplegen via http://cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_1/img587ccec79cb09, bekeken op 16 januari 2017.

2. Survival of non-small cell lung cancer in the Netherlands according to stage (TNM 7th edition) (2010-2012). Comprehensive Cancer Center the Netherlands (IKNL) © 2011-2016 2012. Te raadplegen via http://cijfersoverkanker.nl/selecties/dataset_2/img587cd056a9dba, bekeken op 16 januari 2017.
3. Aupérin A, Péchoux Le C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2181-90.
4. Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO consensus conference in lung cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015;26(8):1573-88.
5. Driessen EJ, Bootsma GP, Hendriks LE, et al. Stage III non-small cell lung cancer in the elderly: patient characteristics predictive for tolerance and survival of chemoradiation in daily clinical practice. *Radiother Oncol* 2016;121(1):26-31.
6. Damhuis RA, Burgers JA, Dickhoff C, et al. Kankerzorg in beeld - de oudere patiënt. IKNL, 2016.
7. Driessen EJ, Aarts MJ, Bootsma GP, et al. Trends in treatment and relative survival among non-small cell lung cancer patients in the Netherlands (1990-2014): disparities between younger and older patients. *Lung Cancer* 2017;108:198-204.
8. Puts MT, Santos B, Hardt J, et al. An update on a systematic review of the use of geriatric assessment for older adults in oncology. *Ann Oncol* 2014;25(2):307-15.
9. Handforth C, Clegg A, Young C, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol* 2015;26(6):1091-101.
10. Schulkes KJ, Nguyen C, Van den Bos F, et al. Selection of patients in ongoing clinical trials on lung cancer. *Lung* 2016;194(6):967-74.

ONTVANGEN 9 MEI 2017, GEACCEPTEERD 11 MEI 2017.

MabThera[®] SC
Rituximab Subcutaneous



Verkorte samenvatting van de productkenmerken van MabThera[®] bij de behandeling van non-hodgkinlymfoom en chronische lymfatische leukemie

Samenstelling: MabThera (rituximab) is beschikbaar als intraveneuze toediening (100 mg/10ml en 500 mg/50ml concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie) of als subcutane injectie (1400 mg oplossing voor subcutane injectie). **Werking:** Rituximab is een chimerisch muis/humaan monoklonaal antilichaam dat specifiek bindt aan CD20, voorkomend op pre-B- en volwassen B-cellen, en medieert daarmee cellulose. **Indicaties*:** MabThera i.v. en s.c. zijn geïndiceerd voor: nog niet eerder behandelde patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom in combinatie met chemotherapie; onderhoudstherapie voor patiënten met folliculair lymfoom die reageren op inductietherapie; in combinatie met CHOP (R-CHOP) voor de behandeling van patiënten met CD20-positief diffuus grootcellig B-cel non-hodgkinlymfoom (NHL). MabThera i.v. is tevens geïndiceerd voor: de behandeling van patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom, chemoresistent of met een tweede of volgend recidief na chemotherapie; voor de behandeling van patiënten met onbehandelde en recidiverende/refractaire chronische lymfatische leukemie (CLL) in combinatie met chemotherapie. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor één van de hulpstoffen, voor muriene eiwitten of hyaluronidase (bij MabThera s.c.). Actieve, ernstige infecties. Ernstig immuungecompromiteerde patiënten. **Waarschuwingen:** Het gebruik van MabThera zou geassocieerd kunnen worden met een verhoogd risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op nieuwe of verslechterde neurologische symptomen of signalen die mogelijk op PML kunnen wijzen. MabThera wordt in verband gebracht met infusiegerelateerde reacties. Ernstig 'cytokine release syndrome' kan binnen 1 à 2 uur na het begin van de eerste infusie optreden en kan samengaan met tumorlysis-syndroom. Patiënten met een hoge tumorlast of met $\geq 25 \times 10^9/l$ circulerende tumorcellen hebben een hoger risico op een ernstig 'cytokine release syndrome' en moeten nauwgezet gevolgd worden tijdens de eerste infusie. Hypotensie kan optreden tijdens de infusie. Patiënten met een cardiale aandoening in de anamnese en/of cardiotoxische chemotherapie moeten nauwgezet gevolgd worden. Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een laag aantal neutrofielen en/of bloedplaatjes. Ernstige infecties, waaronder met fatale afloop, kunnen optreden. Artsen moeten voorzichtig zijn bij de overweging MabThera te gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van terugkerende of chronische

infecties, of met onderliggende aandoeningen die patiënten mogelijk vatbaar maken voor ernstige infecties. Hepatitis B-reactivatie is gemeld, waaronder plotseling optredende hepatitis met fatale afloop, vooral bij patiënten die blootgesteld waren aan cytotoxische chemotherapie. Het screenen op hepatitis B-virus voorafgaand aan de start van de behandeling moet plaatsvinden bij alle patiënten. De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins, volgend op de behandeling met MabThera, is niet onderzocht bij NHL- en CLL-patiënten en wordt daarom niet aanbevolen. Patiënten behandeld met MabThera kunnen niet-levende vaccinaties krijgen. De responsnelheid op deze vaccins kan echter verminderd zijn. Ernstige huidreacties zijn gemeld, zoals toxische epidermale necrolyse (Jyell-syndroom) en Stevens-johnsonsyndroom, waarvan sommige met een fatale afloop. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve contraceptie toepassen tijdens en gedurende 12 maanden na de behandeling. Niet toedienen aan zwangere vrouwen tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het potentiële risico. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven tijdens en gedurende 12 maanden na de behandeling. **Bijwerkingen:** Het veiligheidsprofiel van MabThera s.c. is vergelijkbaar met dat van MabThera i.v. met uitzondering van lokale reacties op de injectieplaats, waaronder pijn, zwelling, verharding, bloeding, erytheem, pruritus en huiduitslag. De meest frequent waargenomen bijwerkingen waren infusiegerelateerde reacties (inclusief cytokine release syndroom/tumorlysis-syndroom), infecties (bacteriële en virale infecties, bronchitis) en cardiovasculaire bijwerkingen. Andere ernstige bijwerkingen zijn hepatitis B-activatie en PML. Andere zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn neutropenie, leukopenie, febriële neutropenie, trombocytopenie, angio-oedeem, misselijkheid, pruritus, uitslag, alopecia, koorts, rillingen, asthenie, hoofdpijn en verlaagde IgG-spiegels. **Afleverstatus:** U.R. Op verstrekkung van dit geneesmiddel bestaat aanspraak krachtens de zorgverzekeringwet. Bezoek onze website www.roche.nl voor de uitgebreide en meest recente productinformatie. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. 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:** 09/2016 (v2.1).

**MabThera is ook geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige actieve reumatoïde artritis en voor de inductie van remissie bij volwassen patiënten met ernstige, actieve GPA en MPA. Raadpleeg voor deze indicaties de volledige productinformatie.*