

# Pembrolizumab als tweedelijns behandeling bij het urotheelcelcarcinoom

## Inleiding

Patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom (UCC) hebben een slechte prognose. Standaard eerstelijns behandeling is platinabevattende chemotherapie (bij voorkeur met cisplatine). Voor patiënten die deze behandeling niet kunnen ondergaan of voor patiënten met progressie tijdens of na platinabevattende chemotherapie is er geen standaardbehandeling.

Atezolizumab, nivolumab en pembrolizumab – monoklonale antilichamen gericht tegen de *immune-checkpoint programmed death-1 receptor* (PD-1-receptor) op T-cellen of tegen zijn ligand PD-L1 – hebben aangetoond antitumor-effect in diverse tumortypes. Atezolizumab, nivolumab en pembrolizumab zijn recentelijk door de EMA positief beoordeeld voor tweedelijns behandeling van patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd UCC na platinabevattende chemotherapie.

Atezolizumab en nivolumab zijn door EMA beoordeeld op basis van niet-gerandomiseerde fase II-studies.<sup>1, 2</sup>

In de literatuur zijn geen gerandomiseerde fase II- of fase III-studies bij UCC beschreven. Het is daarom niet mogelijk om voor deze indicatie de klinische meerwaarde van deze middelen te beoordelen volgens de PASKWIL-criteria.

Beide middelen zullen in deze publicatie verder niet worden besproken.

Pembrolizumab is geregistreerd mede op basis van de resultaten van de KEYNOTE-045-studie. In deze gerandomiseerde fase III-studie wordt pembrolizumab vergeleken met chemotherapie naar keuze van de onderzoeker als tweedelijns behandeling.<sup>3</sup>

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

Pembrolizumab is onderzocht bij patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd UCC na platinabevattende chemotherapie.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de KEYNOTE-045-studie wordt pembrolizumab vergeleken met monochemotherapie naar keuze van de onderzoeker: paclitaxel, docetaxel of vinflunine. Geen van deze behandelingen in de controle-arm heeft aangetoonde klinische meerwaarde bij platinaresistent UCC. De Nederlandse referentiebehandeling zou een palliatief ondersteunend beleid zijn.

## 3. Methoden en kwaliteit van de studie

KEYNOTE-045 is een gerandomiseerde fase III-studie (open label) voor patiënten met een gerecidiveerd of gemetastaseerd, platinaresistent (ziekteprogressie binnen 12 maanden na platinabevattende chemotherapie in adjuvante, neoadjuvante of gemetastaseerde setting) UCC. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten een goede ECOG-performancescore (0-2) en ten minste één meetbare laesie te hebben. Patiënten mochten maximaal 2 lijnen systemische chemotherapie hebben gehad. Patiënten met een performancescore 2 en één of meer ongunstige prognostische factoren voor tweedelijns behandeling (Hb < 6,2 mmol/l, levermetastasen of chemotherapie binnen 3 maanden voor inclusie) werden geëxcludeerd. Van elke patiënt werd tumormateriaal opgevraagd voor centrale bepaling van de PD-L1-expressie- →

score, gedefinieerd als het aantal PD-L1-postieve tumorcellen en infiltrerende immuuncellen ten opzichte van het totaal aantal tumorcellen. Bepaling van de PD-L1-expressiescore was een voorwaarde voor inclusie.

Geïnccludeerde patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen intraveneus, één keer per 3 weken, 200 mg pembrolizumab (vaste dosis) of chemotherapie naar keus van de behandelaar (paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> of vinflunine 320 mg/m<sup>2</sup>). De randomisatie werd gestratificeerd naar performansescore (0-1 versus 2), aanwezigheid van levermetastasen (ja versus nee), Hb-concentratie (< versus ≥ 6,2 mmol/l) en tijd sinds de laatste dosis chemotherapie (< versus ≥ 3 maanden).

De twee coprimaire eindpunten van de studie waren overleving (OS) en progressievrije overleving (PFS). Secundaire eindpunten waren responskans (ORR) en responsduur. De eindpunten werden bepaald in de totale populatie en in de populatie patiënten met een PD-L1-expressiescore in de tumor van 10 procent of meer. Ook veiligheid in de totale populatie was een secundair eindpunt.

Respons werd centraal beoordeeld op basis van RECIST 1.1. Responsevaluatie vond plaats na 9 weken en vervolgens elke 6 weken gedurende het eerste jaar en elke 12 weken daarna. Patiënten werden behandeld tot aan ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Patiënten in de pembrolizumab-arm werden maximaal 2 jaar behandeld. Het was toegestaan om patiënten in de pembrolizumab-arm die klinisch voordeel hadden na ziekteprogressie door te behandelen. Patiënten in de pembrolizumab-arm met een complete respons mochten de behandeling stoppen na ten minste 24 weken behandeling en ten minste 2 doses na het vaststellen van de complete respons. Cross-over bij ziekteprogressie was niet toegestaan. Patiënten werden elke 12 weken vervolgd voor overleving tot aan hun overlijden. Bijwerkingen werden geëvalueerd volgens CTCAE 4.0.

Er waren 470 patiënten nodig om met een eenzijdige alfa van 2,5 procent en met 88 procent power een *hazard ratio* (HR) van 0,781 voor overlijden in de totale populatie – en met 86 procent power een HR van 0,625 in de populatie met een PD-L1-expressiescore van 10 procent of meer – tussen de pembrolizumab-arm en de chemotherapie-arm vast te kunnen stellen.

Er werden twee interim-analyses gepland. De studie werd voortijdig beëindigd na de tweede interim-analyse. De gerapporteerde data zijn afkomstig van de tweede interim-analyse.

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

Tussen november 2014 en november 2015 werden 542 patiënten geïnccludeerd vanuit 120 centra in 29 landen. Daadwerkelijk gestart met behandeling zijn 266 van de 270 patiënten in de pembrolizumab-arm en 255 van de 272 patiënten in de chemotherapie-arm (84 docetaxel, 84 paclitaxel, 87 vinflunine). De uitgangskarakteristieken van de behandelgroepen waren grotendeels vergelijkbaar. In totaal 164 patiënten (30,3 procent) hadden een tumor-PD-L1-expressiescore van 10 procent of meer.

De mediane follow-up was 14,1 maanden. De mediane behandelduur was 3,5 maanden in de pembrolizumab-arm en 1,5 maanden in de chemotherapie-arm. Ten tijde van de *data cut-off* werden 49 patiënten (18,4 procent) in de pembrolizumab-arm en 3 patiënten (1,2 procent) in de chemotherapie-arm nog behandeld met studiemedicatie.

In de pembrolizumab-arm kregen 68 patiënten (25,2 procent) een vervolgbehandeling en in de chemotherapie-arm 91 patiënten (33,5 procent).

De mediane OS bedroeg 10,3 maanden (95%-BI: 8,0-11,8) in de pembrolizumab-arm en 7,4 maanden (95%-BI: 6,1-8,3) in de chemotherapie-arm (HR: 0,73; 95%-BI: 0,59-0,91; P = 0,002). De geschatte 1-jaarsoverleving bedroeg

Pembrolizumab voor lokaal uitgebreid of gemetastaseerd, platinaresistent urotheelcelcarcinoom van de urinewegen na platinabevattende chemotherapie	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	formeel niet beschikbaar

<b>Palliatief, effectiviteit</b> • winst totale overleving (> 12 weken of HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken of HR < 0,7)	10,3 vs 7,4 maanden (verschil: 12,6 weken) HR: 0,73; 95%-BI: 0,59-0,91 2,1 vs 3,3 maanden HR: 0,98; 95%-BI: 0,81-1,19	+ - - -
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>	nog niet bekend	?
<b>Bijwerkingen</b> • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend	minder graad 3-5 toxiciteit: 15,0% vs 49,4%	+ + ?
<b>Kwaliteit van leven</b> • QoL-analyse		+
<b>Impact van behandeling</b> • acceptabele behandellast		+
<b>Level of evidence</b>	1 fase III-studie	+
<b>Medicijnkosten</b>	onbekend (sluismedicament)	

Tabel 1. Resultaten KEYNOTE-045-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria: pembrolizumab versus monochemotherapie.

43,9 procent (95%-BI: 37,8-49,9) in de pembrolizumab-arm en 30,7 procent (95%-BI: 25,0-36,7) in de chemotherapie-arm. In de coprimaire populatie van patiënten met tumor-PD-L1-expressiescore van 10 procent of meer bedroeg de mediane OS 8,0 maanden (95%-BI: 5,0-12,3) in de pembrolizumab-arm en 5,2 maanden (95%-BI: 4,0-7,4) in de chemotherapie-arm (HR: 0,57; 95%-BI: 0,37-0,88;  $P = 0,005$ ). De PFS in de pembrolizumab-arm en de chemotherapie-arm verschilde niet significant (HR: 0,98; 95%-BI: 0,81-1,19;  $P = 0,42$ ). De mediane PFS bedroeg 2,1 maanden (95%-BI: 2,0-2,2) in de pembrolizumab-arm en 3,3 maanden (95%-BI: 2,3-3,5) in de chemotherapie-arm. De ORR was significant hoger in de pembrolizumab-arm (21,1 procent; 95%-BI: 16,4-26,5) dan in de chemotherapie-arm (11,4 procent; 95%-BI: 7,9-15,8). Het geschatte

percentage patiënten met een responsduur van ten minste 12 maanden was 68 procent in de pembrolizumab-arm en 35 procent in de chemotherapie-arm. In de subgroep van patiënten met een tumor-PD-L1-expressiescore van 10 procent of meer werden vergelijkbare resultaten gevonden.

In de pembrolizumab-arm werd minder behandelingsgerelateerde toxiciteit (60,9 versus 90,2 procent) en minder behandelingsgerelateerde graad 3-5 toxiciteit (15,0 versus 49,4 procent) geregistreerd dan in de chemotherapie-armen. In beide behandelarmen overleden 4 patiënten als gevolg van de behandeling. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen (graad 1-4) in de pembrolizumab-arm waren jeuk (19,5 procent), vermoeidheid (13,9 procent) en misselijkheid (10,9 procent).

→

## Discussie

Bij patiënten met een platinaresistent UCC geeft pembrolizumab in vergelijking met monochemotherapie met paclitaxel, docetaxel of vinflunine een significant langere OS (verschil in mediane OS: 12,6 weken; HR: 0,73; 95%-BI: 0,59-0,91;  $P = 0,002$ ). Een verschil in PFS wordt niet aangetoond.

Behandeling met pembrolizumab geeft minder toxiciteit dan behandeling met chemotherapie. De thans gepresenteerde resultaten van de KEYNOTE-045-studie voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Er wordt in de hier besproken publicatie geen analyse van kwaliteit van leven gerapporteerd, maar deze gegevens zijn wel recentelijk gepresenteerd (2017 *Genitourinary Cancers Symposium*) en toonden aan dat kwaliteit van leven substantieel beter was in de pembrolizumab-arm dan in de chemotherapie-arm.<sup>4</sup> De kans op respons door behandeling met pembrolizumab is beperkt (ORR: 21,1 procent), maar patiënten met respons hebben vaak een langdurige respons: 68 procent van de patiënten met respons heeft een responsduur van meer dan 12 maanden. PD-L1-expressiescore is geen marker voor respons, PFS of OS. De uitkomsten bij patiënten met een tumor met een PD-L1-expressiescore van meer dan 10 procent zijn vergelijkbaar met die van de totale populatie.

## 5. Kosten

De behandeling met 200 mg pembrolizumab kost 6.712 euro per behandelcyclus van 21 dagen (bron: [www.receptprijs.nl](http://www.receptprijs.nl) d.d. 9 augustus 2017). De mediane behandelduur is 3,5 maanden (4,7 cycli). De totale kosten bij deze mediane behandelduur bedragen daarmee 31.546 euro.

De werkelijk te betalen prijs van pembrolizumab in Nederland is niet openbaar omdat er per juni 2017 een overeenkomst bestaat tussen het ministerie van VWS en de fabrikant, waarbij een openbare prijsverlaging van 17,5 procent en een vertrouwelijke kostenreductie werd afgesproken.

## Conclusie

Bij patiënten met een niet-resectabel of gemetastaseerd UCC geeft pembrolizumab in vergelijking met monochemotherapie (paclitaxel, docetaxel of vinflunine) na eerder platinabevattende chemotherapie een significant langere

OS (HR: 0,73; 95%-BI: 0,59-0,91;  $P = 0,002$ ). Het verschil in mediane overleving bedraagt 12,6 weken (10,3 versus 7,4 maanden). Een verschil in progressievrije overleving wordt niet aangetoond (HR: 0,98; 95%-BI: 0,81-1,19;  $P = 0,42$ ). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

De klinische meerwaarde van nivolumab en van atezolizumab voor deze indicatie kan niet worden beoordeeld met behulp van de PASKWIL-criteria bij ontbreken van een vergelijkende fase II- of fase III-studie. Daarom is op basis van de huidige beschikbare gegevens voor deze indicatie pembrolizumab de behandeling van keus. ←

## Referenties

- 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, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387(10031):1909-20.
- Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (Checkmate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312-22.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015-26.
- Vaughn DJ, Bellmunt J, de Wit R, et al. Health-related quality of life of pembrolizumab vs chemotherapy for previously treated advanced urothelial cancer in KEYNOTE-045. *J Clin Oncol* 2017;35:282.