

Pembrolizumab als monotherapie bij niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom

Introductie

De behandeling van niet-resectabel of gemetastaseerd (gevorderd) melanoom is in de laatste 5 jaar sterk verbeterd door het beschikbaar komen van middelen gericht op het MAPK-sigtaalpad (dabrafenib en vemurafenib) en immunotherapie gericht op de T-cel: de zogenaamde *immune checkpoint-inhibitors* (ipilimumab en nivolumab).

Pembrolizumab is evenals nivolumab een antilichaam gericht op de PD-1-receptor (*programmed death 1*).

Nivolumab werd voor de toepassing bij het melanoom recentelijk positief beoordeeld door de commissie BOM.¹

Pembrolizumab blokkeert de binding van de PD-1-receptor met *programmed death ligand 1* (PD-L1) en *programmed death ligand 2* (PD-L2) en onderbreekt hiermee een negatief regulerend signaal voor T-celactivatie en -proliferatie.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Pembrolizumab is in Europa geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van gevorderd melanoom. De aanbevolen dosis is 2 mg/kg elke 3 weken.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

Medicamenteuze standaardbehandelopties zijn ipilimumab, dacarbazine of nivolumab en – indien er sprake is van een BRAF-V600-mutatie – dabrafenib of vemurafenib. De inzet en volgorde van deze behandelopties wordt bepaald door de uitgebreidheid van het melanoom, de hoogte van het LDH en de BRAF-mutatiestatus.

3. Methode en kwaliteit van de studies

In twee gepubliceerde vergelijkende studies (een grote fase II-studie en een fase III-studie) is gekeken naar de waarde van pembrolizumab bij de behandeling van gevorderd melanoom. In de Keynote-002-studie is pembrolizumab vergeleken met chemotherapie bij patiënten met progressie van ziekte na behandeling met ipilimumab.² In de Keynote-006-studie is pembrolizumab vergeleken met ipilimumab.³

Pembrolizumab versus chemotherapie na ipilimumab

Keynote-002 is een 3-armige, gerandomiseerde fase II-studie (multicenter) waarin 1:1:1 werd gerandomiseerd tussen 2 doseringen pembrolizumab (2 mg/kg en 10 mg/kg elke 3 weken) en chemotherapie naar keus van de lokale onderzoeker (paclitaxel en/of carboplatine, dacarbazine of temozolomide). Randomisatie werd gestratificeerd naar ECOG-performancestatus, LDH en BRAF-mutatiestatus. De randomisatie tussen pembrolizumab en chemotherapie was open-label (geblindeerd bij centrale beoordeling). De dosis pembrolizumab (2 mg/kg of 10 mg/kg) was dubbel geblindeerd. Geïnccludeerd werden patiënten met een goede performance (ECOG PS 0-1), progressieve ziekte na eerdere behandeling met ipilimumab (binnen 24 weken na de laatste gift) en (indien geïndiceerd) progressie na behandeling met een BRAF- en/of MEK-remmer. Geëxcludeerd werden patiënten met actieve hersenmetastasen, een actieve auto-immuunziekte, een actieve infectie met indicatie voor systemische behandeling, een HIV-infectie, een actieve →

hepatitis B- of C- infectie, of graad 4 of langdurige graad 3 toxiciteit op ipilimumab.

Responseevaluatie vond plaats na 12 weken, vervolgens elke 6 weken tot week 48 en daarna elke 12 weken. Behandeling werd gecontinueerd tot aan het optreden van ziekteprogressie volgens RECIST 1.1 of onacceptabele toxiciteit. Patiënten behandeld met pembrolizumab bij wie bij evaluatie na 12 weken ziekteprogressie werd aangetoond, mochten worden doorbehandeld tot aan bevestiging van progressie op een vervolgscaan. Patiënten behandeld met chemotherapie bij wie op enig moment ziekteprogressie werd aangetoond, mochten worden overgezet op pembrolizumab. Deze patiënten werden dubbelblind gerandomiseerd voor één van de twee onderzochte doseringen.

Primair eindpunt van Keynote-002 bij de nog uit te voeren finale analyse is overleving (OS). De hier besproken publicatie betreft een interim-analyse en heeft progressievrije overleving (PFS) bij centrale onafhankelijke beoordeling als primair eindpunt. PFS werd ook bepaald op basis van evaluaties uitgevoerd door de onderzoekers en werd gebruikt voor sensitiviteitanalyses. Secundaire eindpunten waren responskans, responsduur, tijd van beste respons tot ziekteprogressie en veiligheid. Kwaliteit van leven wordt een exploratief eindpunt genoemd. Toxiciteit werd gescoord volgens de NCI-CTC-criteria (versie 4.0) en kwaliteit van leven volgens de EORTC QLQ-C30-vragenlijst.

De grootte van de studie werd gebaseerd op de aanname van een overleving van 6 maanden in de chemotherapie-arm en een *hazard ratio* voor overleving tussen pembrolizumab en chemotherapie van 0,65. Om dit verschil aan te tonen met 90 procent power en een eenzijdige alfa van 2 procent moesten in elke groep 170 patiënten worden geïncludeerd. De hier besproken tweede interim-analyse was volgens protocol gepland na 210 overlijdens met een verwacht aantal recidieven of overlijdens van 270. De studie heeft dan een power van 92 procent om een *hazard ratio* van 0,55 voor PFS met een alfa van 0,25 procent aan te tonen tussen pembrolizumab en chemotherapie.

Pembrolizumab versus ipilimumab

Keynote-006 is een fase III-studie (multicenter) waarin 1:1:1 werd gerandomiseerd tussen pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken, pembrolizumab 10 mg/kg elke 2 weken en 4 giften ipilimumab 3 mg/kg elke 3 weken. Randomisatie werd

gestratificeerd naar ECOG-performancestatus, PD-L1-status en lijn van behandeling. Geïncludeerd werden patiënten met een gevorderd melanoom, een goede performance (ECOG 0-1) en een bekende BRAF-mutatiestatus. Eén eerdere behandellijn was toegestaan. Geëxcludeerd werden patiënten die eerder waren behandeld met een CTLA-4-, PD-1- of PD-L1-remmer, een uveamelanoom, actieve hersenmetastasen of ernstig beloop van een auto-immuunziekte in de voorgeschiedenis.

Responseevaluatie werd gepland na 12 weken en vervolgens elke 6 weken. Pembrolizumab werd gecontinueerd tot ziekteprogressie volgens RECIST 1.1 of onacceptabele bijwerkingen, maximaal gedurende 24 maanden. Bij een complete respons mocht pembrolizumab worden gestaakt na het toedienen van nog ten minste 2 giften na het vaststellen van de complete respons en minimaal 6 maanden behandeling. Patiënten met radiologisch progressieve, maar klinisch stabiele ziekte mochten worden doorbehandeld tot aan bevestiging van progressie op een vervolgscaan 4 weken later. Toxiciteit werd gescoord volgens de NCI-CTC-criteria (versie 4.0). Primaire eindpunten van de studie waren PFS en OS. Secundaire eindpunten waren responskans, responsduur en veiligheid.

In de hier beschreven publicatie worden de resultaten beschreven van twee vooraf gedefinieerde interim-analyses. De eerste interim-analyse werd verricht na progressie van ziekte of overlijden bij ten minste 260 patiënten en een follow-up van elke andere patiënt van minimaal 6 maanden en had een eenzijdige alfa van 0,002 voor het vaststellen van een superieure PFS van één van de pembrolizumab-armen vergeleken met ipilimumab. De tweede evaluatie werd verricht na het overlijden van ten minste 290 patiënten en een minimale follow-upduur van 12 maanden en had een

Pembrolizumab	
Zorginstituut Nederland	nog niet beoordeeld
Add-on	ja
Totale behandelkosten	€ 8.051 per 28 dagen

Palliatief, effectiviteit • winst progressievrije overleving (> 8 weken e/o HR < 0,7) • winst totale overleving (> 8 weken e/o HR < 0,7)	mediaan: 4,1 vs 2,8 maanden HR: 0,58; 95% BI: 0,47-0,72; P < 0,001 mediaan: niet bereikt HR: 0,69; 95% BI: 0,52-0,90; P = 0,0036	- + ? +
Bijwerkingen (verschil tussen de behandelarmen) • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend	< 1% 10% onbekend	+ + ?
Kwaliteit van leven • gevalideerde tests verricht	in vergelijking met chemotherapie minder verslechtering volgens EORTC QLQ-C30-vragenlijst dan in controlearm	+
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie met een niet-geregistreerde dosis	+/-
Medicijnkosten • kosten i.v.m. standaardbehandeling	€ 8.051 per 28 dagen (2 mg/kg) mediane behandelduur: onbekend	

Tabel 1. Resultaten Keynote-006-studie (dosering 10 mg/kg; dit is niet de geregistreerde dosis).

eenzijdige alfa van 0,005 voor het vaststellen van een superieure OS van één van de pembrolizumab-armen vergeleken met ipilimumab. De gepresenteerde OS-data zijn afkomstig van de tweede interim-analyse; alle andere data zijn afkomstig van de eerste interim-analyse.

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

Pembrolizumab versus chemotherapie na ipilimumab

Tussen november 2012 en november 2013 werden 540 patiënten geïncludeerd in de Keynote-002-studie: 180 patiënten in de arm met pembrolizumab 2 mg/kg, 181 in de

arm met pembrolizumab 10 mg/kg en 179 in de arm met chemotherapie. De uitgangskarakteristieken van de behandelgroepen waren vergelijkbaar. Van de geïncludeerde patiënten had 83 procent stadium M1c en 40 procent een verhoogd LDH. Een kwart van de patiënten was voorbehandeld met een BRAF- en/of MEK-remmer. Op moment van analyse was er een mediane follow-up van 10 maanden. Van de 179 patiënten in de chemotherapie-arm waren 86 patiënten (48 procent) na progressie overgezet op pembrolizumab. De mediane PFS was significant langer in de arm met pembrolizumab 2 mg/kg (2,9 maanden; HR: 0,57; 95% BI: 0,45-0,73; P < 0,0001) en de arm met pembrolizumab 10 mg/kg (2,9 maanden; HR: 0,50; 95% BI: 0,39-0,64; →

$P < 0,0001$) ten opzichte van de chemotherapie-arm (2,7 maanden). De PFS na 6 maanden was respectievelijk 34 procent (27-41 procent), 38 procent (31-45 procent) en 16 procent (10-22 procent). De studie was niet gepowered om een verschil in PFS tussen de twee pembrolizumab-armen aan te tonen. De superioriteit van pembrolizumab ten opzichte van chemotherapie met betrekking tot PFS werd bevestigd wanneer deze werd beoordeeld door de onderzoekers en werd aangetoond in alle vooraf gedefinieerde subgroepen. Respons werd vastgesteld na onafhankelijke centrale beoordeling bij 38 patiënten (21 procent) in de arm met pembrolizumab 2 mg/kg, bij 46 patiënten (25 procent) in de arm met pembrolizumab 10 mg/kg en bij 8 patiënten (4 procent) in de chemotherapie-arm.

De incidentie van graad 3-4 toxiciteit was lager bij patiënten behandeld met pembrolizumab (respectievelijk 11 en 14 procent voor de groepen behandeld met 2 mg/kg en 10 mg/kg) dan bij patiënten behandeld met chemotherapie (26 procent). De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie van graad 1-4 toxiciteit hoger dan 8 procent) bij pembrolizumab waren: moeheid, jeuk, huiduitslag, misselijkheid, verminderde eetlust en diarree. Bij 8 procent van de patiënten behandeld met pembrolizumab (beide armen) moest de behandeling tijdelijk worden onderbroken vanwege bijwerkingen. De behandeling werd definitief gestaakt vanwege bijwerkingen bij 3 procent van de patiënten met 2 mg/kg pembrolizumab en 7 procent van de patiënten met 10 mg/kg pembrolizumab. Immuungemedieerde bijwerkingen waren zeldzaam en goed te hanteren.

Bij start van de behandeling waren de kwaliteit van levenscores in de 3 behandelarmen vergelijkbaar. In week 12 waren de kwaliteit van levenscores verslechterd in alle drie de behandelarmen, maar significant minder verslechterd in de pembrolizumab-armen dan in de chemotherapie-arm.

Pembrolizumab versus ipilimumab

Tussen september 2013 en maart 2014 werden 834 patiënten geïncludeerd in de Keynote-006-studie: 279 patiënten in de arm met tweewekelijks pembrolizumab, 277 in de arm met driewekelijks pembrolizumab en 278 in de arm met ipilimumab. De uitgangskarakteristieken van de behandelgroepen waren vergelijkbaar. Van de geïncludeerde patiënten had 65,8 procent niet eerder systeemtherapie voor melanoom

ontvangen, 65,3 procent had stadium M1c en 32,4 procent een verhoogd LDH. Bij 36,2 procent van de patiënten was een BRAF-V600-mutatie vastgesteld; ongeveer de helft hiervan was eerder behandeld met een BRAF-remmer.

De mediane PFS bij de eerste interim-analyse was significant langer in de tweewekelijkse pembrolizumab-arm (5,5 maanden; HR: 0,58; 95% BI: 0,46-0,72; $P < 0,001$) en in de driewekelijkse pembrolizumab-arm (4,1 maanden; HR: 0,58; 95% BI: 0,47-0,72; $P < 0,001$) dan in de ipilimumab-arm (2,8 maanden). De PFS na 6 maanden was respectievelijk 47,3 procent, 46,4 procent en 26,5 procent. Op het moment van de tweede interim-analyse waren 289 patiënten overleden. De mediane OS werd in geen van de studie-armen bereikt. De 1-jaarsoverleving was significant langer in de tweewekelijkse pembrolizumab-arm (74,1 procent; HR: 0,63; 95% BI: 0,47-0,83; $P < 0,0005$) en driewekelijkse pembrolizumab-arm (68,4 procent; HR: 0,69; 95% BI: 0,52-0,90; $P = 0,0036$) dan in de ipilimumab-arm (58,2 procent). Meerwaarde voor zowel PFS als OS van de twee pembrolizumab-armen ten opzichte van ipilimumab werd gevonden in alle vooraf gedefinieerde subgroepen. De incidentie van graad 3-5 toxiciteit was lager in de beide pembrolizumab-armen (13,3 en 10,1 procent) dan in de ipilimumab-arm (19,9 procent). Ook het aandeel patiënten dat definitief stopte met de behandeling vanwege bijwerkingen was lager in de pembrolizumab-armen (4,0 en 6,9 procent) dan in de ipilimumab-arm (9,4 procent). De meest voorkomende bijwerkingen (elke graad) in de pembrolizumab-armen waren vermoeidheid, diarree, huiduitslag en jeuk. De meest voorkomende immuungerelateerde bijwerkingen in de pembrolizumab-armen waren hypothyreoïdie (8,7-10,1 procent), hyperthyreoïdie (3,2-6,5 procent), colitis (1,8-3,6 procent) en hepatitis (1,1-1,8 procent).

Discussie

Bij patiënten met een reeds met ipilimumab behandeld gevorderd melanoom geeft pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken in vergelijking met chemotherapie een 0,2 maanden langere mediane PFS en een 18 procent betere PFS na 6 maanden (HR: 0,57; 95% BI: 0,45-0,73; $P < 0,0001$) met minder toxiciteit.

Deze resultaten zijn afkomstig van de Keynote-002-studie, die is aangeduid als een fase II-studie. Keynote-002 is zodanig opgezet dat een betrouwbare vergelijking op

effectiviteit en toxiciteit tussen de armen met pembrolizumab en de arm met chemotherapie mogelijk is. Echter: omdat het een fase II-studie betreft, kan deze studie formeel niet volgens de PASKWIL-criteria worden beoordeeld.

In de Keynote-006-studie geeft pembrolizumab (10 mg/kg elke 3 weken) in vergelijking met ipilimumab een significant langere PFS (mediaan: 4,1 versus 2,8 maanden; HR: 0,58; 95% BI 0,47-0,72; $P < 0,001$) en OS (mediaan: niet bereikt; HR: 0,69; 95% BI: 0,52-0,90; $P = 0,0036$). Behandeling met pembrolizumab leidt tot minder toxiciteit dan behandeling met ipilimumab. Deze uitkomsten kunnen worden beoordeeld volgens de PASKWIL-criteria en leiden tot een positief advies.

Echter: de European Medicines Agency (EMA) heeft op grond van retrospectief geformuleerde en uitgevoerde analyses van de hier besproken Keynote-002-studie en Keynote-006-studie, de hier niet beschreven fase I-studie Keynote-001 en aanvullende, door de fabrikant aangeleverde analyses geconcludeerd dat er geen klinisch relevant verschil is in effectiviteit tussen een dosering van 2 mg/kg en 10 mg/kg. De door de EMA aanbevolen dosering is 2 mg/kg elke 3 weken.⁴ De in Keynote-006 gebruikte dosering pembrolizumab was 5 tot 8 keer hoger. Het is opvallend dat de EMA met betrekking tot de toe te dienen dosis pembrolizumab enerzijds concludeert dat een dosis-responsrelatie ontbreekt over een zeer breed interval, maar anderzijds wel adviseert om te doseren op gewicht (waarmee lijkt te worden aangegeven dat er wel een dosis-responsrelatie is). Er zijn geen resultaten gepubliceerd van een studie waarin deze aanbevolen dosering pembrolizumab wordt vergeleken met ipilimumab. Het is daarom dus niet mogelijk om de klinische meerwaarde van pembrolizumab 2 mg/kg elke 3 weken ten opzichte van ipilimumab te beoordelen volgens de PASKWIL-criteria.

5. Kosten

De behandeling met pembrolizumab 2 mg/kg kost bij een gewicht van 70 kg (totaal 140 mg, 3 flacons à 50 mg) 6.038 euro per behandelcyclus van 21 dagen (8.051 euro per 28 dagen) (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 6 december 2015). De mediane behandelduur is niet bekend. Patiënten die responderen worden gedurende maximaal 24 maanden behandeld.

Conclusie

Pembrolizumab resulteert bij patiënten met niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom na eerdere behandeling met ipilimumab in vergelijking met chemotherapie in een toegenomen progressievrije overleving (mediaan: 0,2 maanden; HR: 0,57; 95% BI: 0,45-0,73; $P < 0,0001$). Deze resultaten zijn afkomstig uit een fase II-studie en kunnen daarom formeel niet worden beoordeeld conform de PASKWIL-criteria.

Pembrolizumab 10 mg/kg elke 3 weken resulteert in vergelijking met ipilimumab bij patiënten met een gevorderd melanoom in een toegenomen progressievrije overleving (mediaan: 1,3 maanden; HR: 0,58; 95% BI: 0,47-0,72; $P < 0,001$) en overleving (mediaan: niet bereikt; HR: 0,69; 95% BI: 0,52-0,90; $P = 0,0036$). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies, maar de onderzochte dosering pembrolizumab (10 mg/kg) komt niet overeen met de bij registratie aanbevolen dosering pembrolizumab (2 mg/kg). De waarde van pembrolizumab voor de bij registratie aanbevolen dosering van 2 mg/kg elke 3 weken in vergelijking met ipilimumab is niet onderzocht en kan derhalve niet worden beoordeeld conform de PASKWIL-criteria. ←

Referenties

- 1 Kerst JM, Eskens FALM, Beerepoot LV, et al; NVM0-commissie BOM. Nivolumab als monotherapie bij niet-resectabel of gemetastaseerd melanoom. *Med Oncol* 2015;18(6):43-6.
- 2 Ribas A, Puzanov I, Dummer R, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):908-18.
- 3 Robert C, Schachter J, Long GV, et al; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32.
- 4 European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) for Keytruda. Londen, juli 2015 (www.emea.europa.eu).