

Pembrolizumab als eerstelijns behandeling voor PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom

Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 12.000 patiënten longcarcinoom vastgesteld, waarvan ongeveer 10.000 patiënten een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) hebben. Bij diagnose komt meer dan 50 procent van de patiënten niet meer in aanmerking voor een in opzet curatieve behandeling. Daarnaast krijgt 40 tot 50 procent van de patiënten die eerder in opzet curatief waren behandeld in de loop van de tijd afstandsmetastasen. Voor deze patiënten (WHO-PS 0-2) bestaat standaard eerstelijns behandeling uit platinumbevattende chemotherapie. Doel van de behandeling is verlenging van overleving (OS) met behoud van kwaliteit van leven.

De hier te bespreken gerandomiseerde fase III-studie (open label) betreft de vergelijking van het effect van pembrolizumab ten opzichte platinumbevattende chemotherapie bij patiënten met stadium IV, PD-L1-positief (≥ 50 procent van de tumorcellen) NSCLC.¹ Pembrolizumab is een gehumaniseerd, monoklonaal IgG4-antilichaam tegen PD-1.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken internationale, gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) betreft eerstelijns behandeling van fitte patiënten (PS 0-1) met PD-L1-positief (≥ 50 procent van de tumorcellen) gemetastaseerd NSCLC waarbij de effectiviteit van pembrolizumab wordt vergeleken met platinumbevattende chemotherapie (onderzoekerskeuze).

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De Nederlandse richtlijn voor NSCLC stelt dat patiënten met NSCLC zonder EGFR-mutatie of ALK-translocatie met WHO-PS 0-2 in aanmerking komen voor eerstelijns behandeling met platinumbevattende combinatiechemotherapie. Het is aangetoond dat hiermee de OS wordt verlengd (level of evidence I). In Nederland is het gebruikelijk om 4 kuren te geven. Voor patiënten met een niet-plaveiselcelcarcinoom die geen progressie hebben na 4 kuren chemotherapie wordt onderhoudsbehandeling met pemetrexed aanbevolen.

3. Methoden en kwaliteit van de studie

KEYNOTE-024 is een internationale, gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) waarin 1.934 patiënten werden gescreend, waarvan 1.729 op PD-L1-expressie. Van 1.653 patiënten kon de PD-L1-score worden bepaald; bij 500 patiënten (30,2 procent) was de PD-L1-tumorproportiescore (TPS) ≥ 50 procent. Tussen september 2014 en oktober 2015 werden 305 van deze 500 patiënten gerandomiseerd tussen pembrolizumab 200 mg ($n = 154$) en chemotherapie ($n = 151$). Het meest gebruikte chemotherapieschema was pemetrexed-carboplatine ($n = 67$) en 46 patiënten kregen een onderhoudsbehandeling met pemetrexed. Patiënten van 18 jaar of ouder, met een ECOG-performancestatus (ECOG-PS) 0-1, met stadium IV NSCLC zonder EGFR-mutatie of ALK-translocatie en TPS ≥ 50 procent kwamen in aanmerking voor de studie. Tumorweefsel →

moest worden ingestuurd voor centrale bepaling van de PD-L1-expressie (*PD-L1 IHC 22C3 pharmDx* van Dako). De belangrijkste exclusiecriteria waren onbehandelde hersenmetastasen, actieve auto-immuunziekte waarvoor behandeling met systemische corticosteroïden in de afgelopen 2 jaar, actieve interstitiële longziekten en behandeling met systemische corticosteroïden.

De behandeling met pembrolizumab werd gecontinueerd tot maximaal 35 kuren. Patiënten in de chemotherapiegroep werden behandeld met 4 tot 6 kuren platinumbevattende chemotherapie, waarbij er voor randomisatie door de eigen behandelaar kon worden gekozen uit 5 verschillende schema's: pemetrexed-carboplatine/cisplatine, gemcitabine-carboplatine/cisplatine, paclitaxel-carboplatine. Pemetrexed was alleen toegestaan voor patiënten met een niet-plaveiselcelcarcinoom en deze patiënten konden doorgaan met onderhoudsbehandeling pemetrexed. De patiënten werden behandeld tot het aantal aangegeven kuren, ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit, of er werd gestopt op advies van de behandelaar of op verzoek van de patiënt. Patiënten in de chemotherapiegroep met ziekteprogressie (bevestigd door onafhankelijke centrale radiologische review) konden overstappen naar behandeling met pembrolizumab. Indien er ziekteprogressie was na pembrolizumab mochten patiënten chemotherapie krijgen; dit werd niet in het protocol gespecificeerd. De randomisatie was gestratificeerd voor ECOG-PS (0 versus 1), histologie (plaveiselcarcinoom versus niet-plaveiselcelcarcinoom) en regio (oost-Azië versus niet-oost-Azië). Het was in beide groepen toegestaan om door te gaan met behandeling na ziekteprogressie bij stabiele klinische situatie. Het primaire eindpunt van de studie was progressievrije overleving (PFS). Secundaire eindpunten waren OS, objectieve responskans (ORR) en veiligheid. De tumorrespons werd elke 9 weken bepaald volgens RECIST 1.1 door een onafhankelijke centrale beoordeling. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens CTCAE 4.0. PD-L1-expressie werd bepaald op gearchiveerd of vers tumormateriaal (*Clone 22C3* van Merck) en werd als positief beschouwd als de TPS \geq 50 procent was. De studie was gebaseerd op events en zou naar verwachting 300 patiënten randomiseren. Het primaire eindpunt PFS

zou worden geanalyseerd bij 175 PFS-events; de studie heeft dan 97 procent power om een HR van 0,55 met een alfa van 2,5 procent (eenzijdig) te detecteren.

De analyse was dus gebaseerd op events met een type I fout van 2,5 procent (eenzijdig), met 1 analyse voor ORR, 1 voor PFS en 2 geplande analyses voor OS.

ORR werd geanalyseerd nadat de eerste 191 gerandomiseerde patiënten een follow-up hadden van 6 maanden (alfa 0,5 procent, eenzijdig). PFS werd geanalyseerd na 175 PFS-events (alfa 2,5 procent als ORR-positief en alfa 2,0 procent als ORR-negatief). OS wordt alleen getest als PFS-data positief zijn en dan op dezelfde wijze getest als PFS. De uiteindelijke OS-analyse wordt gedaan bij 170 OS-events. Hierbij wordt rekening gehouden met spenderen van alfa bij multiële analyse.

De secundaire interim-analyse werd verricht op 6 mei 2016 na 189 PFS-events en 108 OS-events. Omdat op dat moment de studie voordeel van pembrolizumab liet zien ten opzichte van chemotherapie voor OS met de vooraf bepaalde alfa van 1,18 procent, heeft de externe DSMC geadviseerd de studie voortijdig te stoppen om patiënten die met chemotherapie werden behandeld over te laten stappen op pembrolizumab.

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

Van de 1.653 patiënten waarvan tumormateriaal geschikt was voor PD-L1-test hadden 500 patiënten een TPS \geq 50 procent. Hiervan werden er 305 gerandomiseerd. Belangrijkste reden voor uitval was de aanwezigheid van hersen-

Pembrolizumab bij PD-L1-positief NSCLC	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	sluismedicament; formeel niet beschikbaar

Palliatief, effectiviteit • winst progressievrije overleving (primair eindpunt) • winst totale overleving (secundair eindpunt)	10,3 vs 6,0 maanden HR: 0,50; 95%-BI: 0,37-0,68; P < 0,001 mediaan niet bereikt HR: 0,60; 95%-BI: 0,41-0,89; P = 0,005	+ + +
ESMO-MCBS-gradering	onbekend	?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch < 10%		+ + +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse		?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast		+
Level of evidence	1 fase III-studie	+
Medicijnkosten	onbekend (sluismedicament)	

Tabel 1. Resultaten KEYNOTE-024-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria

metastasen (n = 59), aangetoonde EGFR-mutatie of ALK-translocatie (n = 30) of ECOG-PS 2-3 (n = 27). Op het aantal patiënten dat nooit gerookt had (12,6 procent in de chemotherapiegroep versus 3,2 procent in de pembrolizumab-groep) en het aantal patiënten met hersenmetastasen (11,7 procent in de pembrolizumab-groep versus 6,6 procent in de chemotherapiegroep) na waren de klinische patiëntkarakteristieken tussen de studiegroepen vergelijkbaar. De mediane follow-up was 11,2 maanden (range: 6,3-19,7). De mediane duur van behandeling was 7,0 maanden in de pembrolizumab-groep en 3,5 maanden in de chemotherapiegroep. In de chemotherapiegroep werd 43,7 procent van de patiënten na progressie behandeld met pembrolizumab. De mediane PFS was significant langer met pembrolizumab

dan met chemotherapie: 10,3 maanden (95%-BI: 6,7-niet bereikt) en 6,0 maanden (95%-BI: 4,2-6,2) (HR: 0,50; 95%-BI: 0,37-0,68; P < 0,001). Het voordeel was aanwezig voor alle onderzochte subgroepen.

Ten tijde van de tweede interim-analyse waren 108 patiënten overleden. De mediane OS was in beide groepen nog niet bereikt. De OS was significant langer in de pembrolizumab-groep dan in de chemotherapie-groep (HR: 0,60; 95%-BI: 0,41-0,89; P = 0,005).

De objectieve responskans was 44,8 procent (95%-BI: 36,8-53,0 procent) in de pembrolizumab-groep en 27,8 procent in de chemotherapiegroep (95%-BI: 20,8-35,7 procent). De mediane tijd tot respons was 2,2 maanden in beide groepen. Graad 3-5 bijwerkingen kwamen voor bij 26 procent in de →

pembrolizumab-groep en 53 procent in de chemotherapie-groep. Respectievelijk 7,1 en 10,7 procent van de patiënten stopte de behandeling vanwege een bijwerking. Er overleden 4 patiënten ten gevolge van de behandeling: 1 patiënt in de pembrolizumab-groep (plotse dood met onbekende oorzaak) en 3 patiënten in de chemotherapie-groep (pulmonale sepsis, pulmonale bloeding, plotse dood met onbekende oorzaak). De meest voorkomende bijwerkingen in de pembrolizumab-groep waren diarree (14,3 procent), moeheid (10,4 procent), koorts (10,4 procent) en in de chemotherapie-groep anemie (44 procent), misselijkheid (43 procent) en moeheid (28,7 procent). Immuungerelateerde bijwerkingen kwamen voor bij 29,2 procent van de patiënten. Graad 3-4 immunotherapiegerelateerde bijwerkingen kwamen bij 9,7 procent van de patiënten voor, waarvan de belangrijkste huidreactie, pneumonitis en colitis waren.

Discussie

De KEYNOTE-024-studie toont dat bij patiënten met gemetastaseerd NSCLC (uitgezonderd tumoren met aangetoonde EGFR-mutatie of ALK-translocatie), goede ECOG-PS (0-1) en een hoge PD-L1-expressie (TPS \geq 50 procent) eerstelijns behandeling met pembrolizumab 200 mg *flat-dose* een ruim 4 maanden langere PFS (10,3 versus 6,0 maanden; HR: 0,50; 95%-BI: 0,37-0,68; $P < 0,001$) geeft dan behandeling met platinumbevattende chemotherapie. De resultaten van dit primaire eindpunt voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Er is ook een significant effect op het secundaire eindpunt OS, hoewel in beide studiegroepen de mediane OS nog niet was bereikt (HR: 0,60; 95%-BI: 0,41-0,89; $P = 0,005$). Van de gescreende patiënten met PD-L1-expressie had 30,2 procent een TPS \geq 50 procent. Pembrolizumab geeft minder graad 3-5 toxiciteit dan chemotherapie.

5. Kosten

Pembrolizumab wordt elke 3 weken intraveneus gegeven in de dosering 200 mg tot progressie. Dit kost dit per 3 weken 7.791 euro (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 23 maart 2017). De mediane behandelduur in deze studie was 10,5 toedieningen. De totale medicijnkosten van pembrolizumab bedragen daarmee 81.805 euro. De feitelijke medicijnkosten kunnen echter momenteel niet worden vastgesteld aangezien pembrolizumab in de sluis is geplaatst door het ministerie van VWS.

Conclusie

Bij patiënten met een gemetastaseerd NSCLC met een hoge PD-L1-expressie (TPS \geq 50) en ECOG-PS 0-1 geeft eerstelijns behandeling met pembrolizumab 200 mg *flat-dose* een significante verlenging van het primaire eindpunt PFS van ruim 4 maanden: 10,3 maanden versus 6,0 maanden (HR: 0,50; 95%-BI: 0,37-0,68; $P < 0,001$). De mediane OS werd in beide groepen nog niet bereikt. Er was echter op dit secundaire eindpunt eveneens een significant voordeel voor pembrolizumab (HR: 0,60; 95%-BI: 0,41-0,89; $P = 0,005$). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Pembrolizumab geeft minder graad 3-5 bijwerkingen dan chemotherapie. Ernstige immuungerelateerde bijwerkingen komen weinig voor. ←

Referentie

¹ Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33.