

# Pembrolizumab met chemotherapie als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom

## Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 12.000 mensen longcarcinoom gediagnosticeerd. Een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) wordt bij ongeveer 10.000 mensen uit deze groep vastgesteld. Bij diagnose komt meer dan 50 procent van de patiënten niet meer in aanmerking voor een curatieve behandeling. Daarnaast krijgt 40 tot 50 procent van de patiënten die eerder in opzet curatief behandeld waren in de loop van de tijd afstandsmetastasen.

Voor deze patiënten (WHO-PS 0-2) bestaat standaard eerstelijns behandeling bij afwezigheid van een EGFR-mutatie of ALK-herschikking uit platinumbevattende chemotherapie. Voor de patiënten met een hoge PD-L1-expressie (*tumor proportion score* [TPS]  $\geq$  50 procent) en afwezigheid van een EGFR-mutatie of ALK-herschikking bestaat de standaard eerstelijns behandeling uit pembrolizumab.<sup>1</sup> Doel van de behandeling is verlenging van overleving (OS) met behoud van kwaliteit van leven.

De hier te bespreken dubbelblind gerandomiseerde fase III-studie betreft de vergelijking van het effect van pemetrexed-platinum in combinatie met pembrolizumab met pemetrexed-platinum zonder pembrolizumab bij patiënten met gemetastaseerd niet-plaveiselcellig NSCLC zonder EGFR-mutatie of ALK-herschikking.<sup>2</sup>

Pembrolizumab is een gehumaniseerd, monoklonaal IgG4-antilichaam gericht tegen PD-1.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken internationale, dubbelblind gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (KEYNOTE-189) betreft eerstelijns behandeling van fitte patiënten (PS 0-1) met gemetastaseerd niet-plaveiselcellig NSCLC zonder EGFR-mutatie of ALK-herschikking. In de studie werd het effect van toevoegen van pembrolizumab aan pemetrexed-platinum onderzocht.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

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

In 2017 heeft de commissie BOM een positieve beoordeling gegeven over eerstelijns behandeling met pembrolizumab voor patiënten met gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met een hoge PD-L1-expressie (TPS  $\geq$  50 procent). Dit betreft ongeveer een derde van de patiënten.

## 3. Methoden en kwaliteit van de studie

KEYNOTE-189 is een internationale, dubbelblind gerandomiseerde fase III-multicenterstudie waarin 965 patiënten werden gescreend. Van deze groep werden 616 patiënten 2:1 gerandomiseerd tussen chemotherapie (pemetrexed-platinum) met pembrolizumab (n = 410) en chemotherapie met placebo (n = 206). Het meest gebruikte chemotherapie-schema was pemetrexed-carboplatine (297 patiënten in de pembrolizumab-groep en 148 patiënten in de placebogroep). Patiënten (leeftijd  $\geq$  18 jaar, ECOG-performancestatus 0-1) met stadium IV niet-plaveiselcellig NSCLC zonder EGFR-mutatie of ALK-herschikking zonder voorafgaande behandeling met systeemtherapie voor gemetastaseerde ziekte en met meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1* kwamen in aanmerking voor de studie. Tumorweefsel moest worden ingestuurd voor centrale bepaling van de PD-L1-expressie (met de assay *PD-L1 IHC 22C3 pharmDx*); de uitslag →

hiervan werd niet gedeeld met onderzoekers en patiënten. De belangrijkste exclusiecriteria waren symptomatische hersenmetastasen, actieve auto-immuunziekte, voorgeschiedenis van niet-infectieuze pneumonitis en behandeling met systemische immunosuppressiva. Vanwege een verhoogd risico op pneumonitis werden patiënten die binnen 6 maanden voor randomisatie op de long met meer dan 30 Gy waren bestraald uitgesloten van deelname. De behandeling met pembrolizumab of placebo (200 mg pembrolizumab of placebo i.v. elke 3 weken) werd gecontinueerd tot maximaal 35 giften. Alle patiënten kregen 4 cycli pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) en platinum (carboplatine AUC 5 of cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup>) i.v. elke 3 weken gevolgd door onderhoudsbehandeling met pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> elke 3 weken. De patiënten werden behandeld tot ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit, of er werd gestopt op advies van behandelaar of op verzoek van patiënt. Als toxiciteit duidelijk was gerelateerd aan een medicament, dan werd alleen dit medicament gestaakt. Patiënten in de placebo-arm met ziekteprogressie (bevestigd door onafhankelijke centrale radiologiereview) konden overstappen naar behandeling met pembrolizumab. De randomisatie was gestratificeerd voor PD-L1-expressie (TPS  $\geq$  1 procent versus < 1 procent), platinumderivaat (cisplatine versus carboplatine) en rookgeschiedenis (nooit gerookt versus ex-roker of roker). De studie had twee coprime eindpunten – OS en progressievrije overleving (PFS) – bepaald door onafhankelijke review. Secundaire eindpunten waren responskans, responsduur (beide bepaald door onafhankelijke review) en veiligheid. Exploratieve eindpunten waren de predictieve waarde van PD-L1-expressie en *patient-reported outcomes* (PROM'S). De tumorrespons werd bepaald volgens *RECIST 1.1* door onafhankelijke centrale beoordeling in week 6 en 12, daarna elke 9 weken tot week 48 en daarna elke 12 weken. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens *CTCAE 4.0*. De studie had 90 procent power om een *hazard ratio* (HR) van 0,70 voor PFS met een eenzijdige alfa van 0,0095 (gebaseerd op 468 events) en een HR van 0,70 voor OS met een eenzijdige alfa van 0,0155 (gebaseerd op 416 events) vast te stellen. Het geplande aantal patiënten voor inclusie was 570. Als een significant voordeel werd gevonden voor een van de eindpunten, dan werd de alfa gebruikt voor het andere eindpunt.

Er waren twee interim-analyses gepland en één finale analyse waarbij werd gecontroleerd voor type I-fout. De eerste interim-analyse was gepland na inclusie van alle patiënten en 370 PFS-events. Op 8 november 2017 waren er 410 PFS-events en 235 OS-events. De eenzijdige alfa voor PFS was op dat moment 0,00559 en voor OS 0,00128. Deze resultaten werden beoordeeld door de externe monitoringcommissie die concludeerde dat zowel voor PFS als OS de eindpunten waren bereikt. De trial werd gecontinueerd voor additionele follow-updata. De hier gepresenteerde data berusten op de eerste interim-analyse.

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

Tussen februari 2016 en maart 2017 werden van de 965 gescreende patiënten 616 patiënten gerandomiseerd. De belangrijkste redenen waarom patiënten niet werden gerandomiseerd waren de aanwezigheid van een EGFR-mutatie of ALK-herschikking (n = 65), ECOG-PS > 1 (n = 55) en geen beschikbaar materiaal voor PD-L1-test (n = 53). De klinische patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen de studiegroepen, behalve dat er iets meer mannen in de pembrolizumab-groep zaten (62,0 versus 52,9 procent). In totaal 63 procent van de patiënten had een tumor met een PD-L1-expressie van 1 procent of hoger. De mediane follow-up bedroeg 10,5 maanden (range: 0,2-20,4). De mediane duur van behandeling bedroeg 7,4 maanden in de pembrolizumab-groep en 5,4 maanden in de placebo-groep. In totaal 82,5 procent van de patiënten in de pembrolizumab-groep kreeg de 4 geplande cycli chemotherapie. In de placebogroep was dat bij 74,3 procent van de patiënten

Pembrolizumab in combinatie met pemetrexed-platinum bij niet-plaveiselcelig NSCLC	
Zorginstituut Nederland	in behandeling
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	formeel niet beschikbaar (sluismedicament)

<b>Palliatief, effectiviteit</b>		
• winst progressievrije overleving (coprimair eindpunt)	8,8 versus 4,9 maanden HR: 0,52 (95%-BI: 0,43-0,64); P < 0,001	+
• winst totale overleving (coprimair eindpunt)	mediaan niet bereikt versus 11,3 maanden HR: 0,49 (95%-BI: 0,38-0,64); P < 0,001	?
		+
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>		4
<b>Bijwerkingen</b>		
• lethaal < 5%		+
• acuut, ernstig < 25%		+
• chronisch beperkend		+
<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-189-studie afgezet tegen de PASKWIL-criteria.

het geval. Ten tijde van de analyse kreeg 33,8 procent van de patiënten in de pembrolizumab-groep nog de hen voorgeschreven behandeling tegenover 17,8 procent van de patiënten in de placebogroep. In totaal 30,5 procent van de patiënten in de pembrolizumab-groep en 46,6 procent van de patiënten in de placebogroep heeft ten tijde van de analyse tweedelijns behandeling ontvangen. In de placebogroep is 32,5 procent van de patiënten na progressie behandeld met pembrolizumab en 8,7 procent van de patiënten in de placebogroep kreeg immuuntherapie buiten de trial, waarmee uiteindelijk ruim 41 procent een feitelijke cross-overbehandeling kreeg.

De mediane OS was niet bereikt in de pembrolizumab-groep en bedroeg 11,3 maanden in de placebogroep (95%-BI: 8,7-15,1) (HR: 0,49 [95%-BI: 0,38-0,64]; P < 0,001). Het voordeel was aanwezig in alle onderzochte subgroepen, inclusief die met een TPS lager dan 1 procent.

De mediane PFS bedroeg 8,8 maanden (95%-BI: 7,6-9,2) in de pembrolizumab-groep en 4,9 maanden (95%-BI: 4,7-5,5) in de placebogroep (HR: 0,52 [95%-BI: 0,43-0,64]; P < 0,001). Het voordeel was aanwezig in alle onderzochte subgroepen, hoewel de bovengrens van het BI de 1,00 kruist voor de subgroep van patiënten met een tumor met een TPS lager dan 1 procent en de subgroep patiënten van 65 jaar of ouder. De objectieve responskans bedroeg 47,6 procent (95%-BI: 42,6-52,5) in de pembrolizumab-groep en 18,9 procent in de placebogroep (95%-BI: 13,8-25,0). De mediane responsduur was 11,2 maanden in de pembrolizumab-groep en 7,8 maanden in de placebogroep.

Graad 3-5 bijwerkingen kwamen voor bij 67 procent van de patiënten in de pembrolizumab-groep en bij 66 procent van de patiënten in de placebogroep. Respectievelijk 14 procent van de patiënten in de pembrolizumab-groep en 8 procent van de patiënten de placebogroep stopte de gecombineerde →

behandeling vanwege een bijwerking; 20 procent van de patiënten stopte met pembrolizumab en 10 procent van de patiënten met placebo. De meest voorkomende bijwerkingen in beide groepen waren misselijkheid, anemie en moeheid. Diarree en rash kwamen vaker voor in de pembrolizumab-groep. Graad  $\geq 3$  bijwerkingen die bij minimaal 10 procent van de patiënten werden gezien, waren anemie (16,3 en 15,3 procent) en neutropenie (15,8 en 11,9 procent). De enige graad  $\geq 3$  bijwerking die vaker voorkwam in de pembrolizumab-groep was neutropenie.

Graad  $\geq 3$  nierinsufficiëntie werd gezien bij 8 patiënten in de pembrolizumab-groep en was reden om de behandeling te staken. Graad  $\leq 3$  nierinsufficiëntie werd gezien bij 19 patiënten en herstelde bij 9 patiënten.

Immuungerelateerde bijwerkingen kwamen voor bij 23 procent van de patiënten in de pembrolizumab-groep en bij 12 procent van de patiënten in de placebogroep. Graad  $\geq 3$  immuuntherapiegerelateerde bijwerkingen kwamen voor bij 9 procent van de patiënten in de pembrolizumab-groep en bij 5 procent van de patiënten in de placebogroep. In totaal 3 van deze immuuntherapiegerelateerde bijwerkingen leidden tot overlijden; het betrof 3 episodes van graad  $\geq 3$  pneumonitis in de pembrolizumab-groep. Respectievelijk 7 procent van de patiënten in de pembrolizumab-groep en 6 procent van de patiënten in de placebogroep overleed ten gevolge een *adverse event*.

## Discussie

KEYNOTE-189 toont dat bij patiënten met een gemetastaseerd niet-plaveiselcelig NSCLC zonder aangetoonde EGFR-mutatie of ALK-herschikking en met een goede WHO-PS (0-1) de toevoeging van pembrolizumab aan eerstelijns behandeling met pemetrexed-platinum een significante verlenging van het coprimaire eindpunt PFS van bijna 4 maanden geeft (8,8 versus 4,9 maanden; HR: 0,52 [95%-BI: 0,43-0,64];  $P < 0,001$ ). Er is ook een significant effect op het coprimaire eindpunt OS (mediane overleving in de pembrolizumab-groep nog niet bereikt versus 11,3 maanden; HR: 0,49 [95%-BI: 0,38-0,64];  $P < 0,001$ ). De resultaten van deze coprimaire eindpunten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Het gunstige effect van pembrolizumab was onafhankelijk van PD-L1-expressie, al lijkt het effect minder aanwezig in de PD-L1-negatieve groep (TPS  $< 1$  procent). Deze studie kan

niet de vraag beantwoorden of voor NSCLC-patiënten met een TPS hoger dan 50 procent (een derde van de patiënten) het toevoegen van chemotherapie aan pembrolizumab, hetgeen als monotherapie sinds enige tijd voor deze patiënten de standaardbehandeling is, toegevoegde waarde heeft. Er is iets meer toxiciteit in de pembrolizumab-groep, waarbij vooral de hogere kans op nierinsufficiëntie een punt van aandacht is.

## 5. Kosten

Pembrolizumab wordt elke 3 weken intraveneus gegeven in de dosering 200 mg tot progressie. De kosten per 3 weken zijn 5.564 euro (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 9 september 2018). Het mediaan aantal toedieningen in deze studie van pembrolizumab was 10. De totale medicijnkosten van pembrolizumab bedragen daarmee 55.640 euro. De feitelijke medicijnkosten kunnen echter momenteel niet worden vastgesteld aangezien pembrolizumab door het ministerie van VWS in de sluis is geplaatst.

## Conclusie

Bij patiënten met een gemetastaseerd niet-plaveiselcelig NSCLC en een ECOG-PS 0-1 geeft toevoeging van pembrolizumab aan eerstelijns behandeling met pemetrexed-platinum een significante verlenging van het coprimaire eindpunt PFS van bijna 4 maanden (HR: 0,52 [95%-BI: 0,43-0,64];  $P < 0,001$ ). De combinatiebehandeling geeft eveneens een significante verlenging van het tweede coprimaire eindpunt OS (HR: 0,49 [95%-BI: 0,38-0,64];  $P < 0,001$ ). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. De combinatie van pemetrexed-platinum met pembrolizumab geeft iets meer graad 3-5 bijwerkingen dan chemotherapie alleen. Ernstige immuungerelateerde bijwerkingen komen weinig voor. ←

## Referenties

- 1 Eskens FALM, Wymenga ANM, Beerepoort LV, et al; NVMO commissie BOM. Pembrolizumab als eerstelijns behandeling voor PD-L1-positief niet-kleincellig longcarcinoom. *Med Oncol* 2017;20(3):51-4.
- 2 Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078-92.