

Pembrolizumab bij gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied

Inleiding

Patiënten met een gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied hebben een slechte prognose. Palliatieve chemotherapie kan worden overwogen bij een goede WHO-performancestatus en een meetbare tumor of evalueerbare klachten ten gevolge van tumorgroei of als er op korte termijn dergelijke klachten te verwachten zijn. Alleen voor platinumbevattende therapie in combinatie met cetuximab is een beperkte overlevingswinst van ongeveer 2,3 maanden aangetoond.¹ Recentelijk bracht de commissie BOM een positief advies uit voor nivolumab als tweedelijns behandeling bij het gemetastaseerd platinum-resistent plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied.²⁻³ In de hier te bespreken KEYNOTE-040-studie wordt behandeling met pembrolizumab vergeleken met methotrexaat, docetaxel of cetuximab bij patiënten met een gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied en ziekteprogressie tijdens of na platinumbevattende chemotherapie.⁴ De EMA heeft pembrolizumab als monotherapie geregistreerd voor de behandeling van patiënten met een gerecidiveerd of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied bij tumoren met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger volgens de *tumor proportion score* (TPS; het percentage tumorcellen met membraneuze PD-L1-kleuring) en met ziekteprogressie tijdens of na platinumbevattende chemotherapie.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

In de KEYNOTE-040-studie werd bij patiënten met een gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied en ziekteprogressie tijdens of na platinumbevattende chemotherapie behandeling met pembrolizumab vergeleken met een behandeling naar keuze van de onderzoeker. Deze behandeling kon bestaan uit methotrexaat, docetaxel of cetuximab.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland wordt aan patiënten met een gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied en ziekteprogressie tijdens of na platinumbevattende chemotherapie sinds kort nivolumab als tweedelijns behandeling gegeven. Ten tijde van de studie was monotherapie met methotrexaat of alleen palliatieve zorg een optie.

3. Methode en kwaliteit van de studie

KEYNOTE-040 is een gerandomiseerde fase III-multicenterstudie waarin patiënten met een gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied konden deelnemen indien zij ziekteprogressie hadden tijdens of na platinumbevattende chemotherapie voor gerecidiveerde of gemetastaseerde ziekte of indien er ziekteprogressie was tussen 3 en 6 maanden na eerdere chemoradiatie voor lokaal gevorderde ziekte. Patiënten mochten niet meer dan 2 eerdere lijnen van behandeling voor gerecidiveerde of gemetastaseerde ziekte gehad hebben. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn en een ECOG-performancestatus van 0-1 te hebben, meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1*, en indien het een orofarynxcarcinoom betrof, moest de HPV-p16-status bekend zijn. Bij alle patiënten moest de PD-L1-expressiestatus bekend zijn.

Orofaryngeale p16-status werd als surrogaatmarker gezien voor HPV-associatie en gemeten met de assay *CINtec p16 Histology* (Ventana Medical Systems) met een afkappunt voor positiviteit bij 70 procent van de cellen. PD-L1-expressie werd centraal bepaald op (op formaline gefixeerde) tumorbipten die in de screeningsperiode verkregen waren met gebruik van de assay *PD-L1 IHC 22C3 pharmDx* (Agilent Technologies). PD-L1-expressie werd gecategoriseerd volgens de TPS, gedefinieerd als het percentage tumorcellen met →

membraneuze PD-L1-kleuring, en volgens de *combined positive score* (CPS), gedefinieerd als het aantal PD-L1-positieve cellen (tumorcellen, lymfocyten en macrofagen) gedeeld door het aantal tumorcellen maal 100. De CPS wordt gerapporteerd als een dimensieloos getal.

Exclusiecriteria waren een recidief of metastasen binnen 3 maanden na het beëindigen van de behandeling voor lokaal gevorderde ziekte of eerdere immuuncheckpointbehandeling. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met pembrolizumab 200 mg intraveneus elke 3 weken en standaardbehandeling naar keuze van de onderzoeker: methotrexaat 40 tot 60 mg/m² intraveneus elke week of docetaxel 75 mg/m² intraveneus elke 3 weken, of cetuximab 250 mg/m² intraveneus elke week na een eenmalige oplaaddosis van 400 mg/m². De randomisatie werd gestratificeerd naar ECOG-performancestatus (0 versus 1), p16-status voor orofarynxcarcinoom (positief versus negatief) en PD-L1-expressie volgens de TPS (≥ 50 versus < 50 procent).

De behandeling werd gecontinueerd tot ziekteprogressie, onaanvaardbare bijwerkingen, intrekken van *informed consent* of door het besluit van de behandelaar. De maximale duur van behandeling met pembrolizumab was 24 maanden.

Dosisaanpassing en behandelonderbreking van pembrolizumab en standaardbehandeling was toegestaan. De behandeling met pembrolizumab werd gestaakt indien deze vanwege toxiciteit meer dan 12 weken onderbroken moest worden of indien er ten derde male toxiciteit optrad.

Het primaire eindpunt van de studie was overleving (OS) in de totale studiestudiepopulatie. Secundaire eindpunten waren OS in de populatie met een PD-L1-expressie van 1 of hoger volgens de CPS, en zowel in de totale populatie als in de populatie met een PD-L1-expressie van 1 of hoger volgens de CPS de volgende eindpunten: veiligheid, progressievrije overleving (PFS), objectieve respons na centrale onafhankelijke beoordeling en tijd tot progressie.

Beeldvorming van de tumor werd verricht voorafgaand aan de start van de behandeling, na 9 weken, daarna elke 6 weken gedurende het eerste jaar en elke 9 weken daarna. Patiënten werden tijdens de follow-upperiode elke 12 weken gevolgd om de overlevingscijfers te evalueren.

Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd gedurende de behandeling en 30 dagen erna (90 dagen voor ernstige bijwerkingen en pembrolizumab-gerelateerde

bijwerkingen) en geëvalueerd volgens de *CTC-AE v 4.0*. Data over vervolgbehandelingen zijn verzameld.

In het ontwerp van de studie waren er 466 patiënten en 340 events (overlijden) nodig om met 90 procent power en een eenzijdige alfa van 2,5 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,70 voor overlijden vast te kunnen stellen voor vergelijking van de overleving van de pembrolizumab-groep versus de controlegroep in de totale populatie. Er hadden voorafgaand aan deze finale analyse twee geplande interim-analyses plaatsgevonden.

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

Tussen 24 december 2014 en 13 mei 2016 werden er 495 patiënten geïncludeerd in 97 centra in 20 landen: 247 patiënten werden gerandomiseerd voor behandeling met pembrolizumab en 248 patiënten werden gerandomiseerd voor standaardbehandeling (methotrexaat [n = 64], docetaxel [n = 99] of cetuximab [n = 71]). De uitgangskarakteristieken in beide behandelgroepen waren vergelijkbaar. Ruim 80 procent was man, ruim 70 procent had een ECOG-performancescore van 1, de PD-L1-expressie volgens de TPS was bij bijna 75 procent lager dan 50 procent en bijna 80 procent had een PD-L1-expressie van 1 of hoger volgens de CPS. Bijna een kwart van de patiënten had een HPV-p16-positief orofarynxcarcinoom. Ook het aantal rokers (> 70 procent), het aantal lijnen voorbehandeling, inclusief het percentage patiënten dat eerder met cetuximab was behandeld, was gelijk verdeeld.

Ten tijde van de analyse bedroeg de mediane follow-up 7,5 maanden in de pembrolizumab-groep en 7,1 maanden in de controlegroep. Tijdens de *data cut-off* werden 22 patiënten in de pembrolizumab-groep en 2 patiënten in de controlegroep nog behandeld.

Het primaire eindpunt OS in de *intention to treat*-populatie (ITT-populatie) was langer in de pembrolizumab-groep dan in de controlegroep (HR: 0,80 [95%-BI: 0,65-0,98]; P = 0,0161). De mediane OS bedroeg 8,4 maanden (95%-BI: 6,4-9,4) in de pembrolizumab-groep en 6,9 maanden (95%-BI: 5,9-8,0) in de controlegroep.

In de vooraf gespecificeerde subgroep van 129 patiënten met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger volgens de TPS overleden 41 (64 procent) van de 64 patiënten in de pembrolizumab-groep en 56 (86 procent) van de 65 patiënten in de

Palliatief, effectiviteit • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	totale overleving totale groep: 8,4 versus 6,9 maanden HR: 0,80 (95%-BI: 0,65-0,98); P = 0,0161 subgroep PD-L1-expressie ≥ 50% volgens TPS: 11,6 versus 6,6 maanden HR: 0,53 (95%-BI: 0,35-0,81); P = 0,0014		- - + +
ESMO-MCBS-gradering	onbekend		?
Bijwerkingen • lethaal < 5% verschil • acuut, ernstig < 25% verschil • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>Pembrolizumab-groep</i> 2% 13% 6%	<i>Controlegroep</i> < 1% 36% 5%	+ + +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	niet verricht		
Impact van behandeling • acceptabele behandellast	zoals verwacht bij immuuntherapie		
Level of evidence	1 fase III-studie		
Medicijnkosten • kosten per cyclus • totale behandelkosten	€ 5.721,12 € 22.884,48		

Resultaten KEYNOTE-040-studie afgezet tegenover de PASKWIL-criteria.

controlegroep (HR: 0,53 [95%-BI: 0,35-0,81]; P = 0,0014). De mediane OS in deze subgroep bedroeg 11,6 maanden (95%-BI: 8,3-19,5) in de pembrolizumab-groep en 6,6 maanden (95%-BI: 4,8-9,2) in de controlegroep. De responskans in de ITT-populatie bedroeg in de pembrolizumab-groep 14,6 procent en in de controlegroep 10,1 procent. Vervolgbehandelingen na ziekteprogressie werden gegeven aan 34 procent van de patiënten in de pembrolizumab-groep en aan 41 procent van de patiënten in de controlegroep.

Van de 247 patiënten in de pembrolizumab-groep ontvingen 246 patiënten ten minste 1 cyclus pembrolizumab; hiervan staakten 15 patiënten (6 procent) de behandeling voortijdig vanwege bijwerkingen. In de controlegroep staakten 12 patiënten (5 procent) de behandeling vanwege bijwerkingen. Bijwerkingen van graad 3 of hoger traden op bij 13 procent van de patiënten in de pembrolizumab-groep en bij 36 procent van de patiënten in de controlegroep. In de pembrolizumab-groep overleden 4 patiënten en in →

de controlegroep 2 patiënten aan bijwerkingen van de behandeling. Oorzaken waren Stevens-Johnson-syndroom, darmperforatie, progressieve ziekte en ongespecificeerde oorzaak in de pembrolizumab-groep en pneumonie en progressieve ziekte in de controlegroep. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of hoger in de pembrolizumab-groep waren huidafwijkingen (2 procent), moeheid (2 procent) en diarree (2 procent).

Discussie

In de KEYNOTE-040-studie wordt een statistisch significant voordeel aangetoond voor het primaire eindpunt OS van behandeling met pembrolizumab ten opzichte van standaardbehandeling bij patiënten met een gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied en progressie tijdens of na platinumbevattende chemotherapie. De mediane OS bedroeg 8,4 maanden (95%-BI: 6,4-9,4) in de pembrolizumab-groep en 6,9 maanden (95%-BI: 5,9-8,0) in de controlegroep (HR: 0,80 [95%-BI: 0,65-0,98]; $P = 0,0161$). Dit resultaat voldoet niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

De vooraf gespecificeerde subgroep van patiënten met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger volgens de TPS voldoet aan de voorwaarden voor beoordeling volgens de PASKWIL-criteria voor subgroepanalyses. Van deze 129 patiënten (26 procent van de totale populatie) overleden 41 van 64 patiënten (64 procent) in de pembrolizumab-groep en 56 van de 65 patiënten (86 procent) in de controlegroep. De HR voor overlijden in deze subgroep was 0,53 (95%-BI: 0,35-0,81; $P = 0,0014$). De mediane OS van deze subgroep bedroeg 11,6 maanden (95%-BI: 8,3-19,5) in de pembrolizumab-groep en 6,6 maanden (95%-BI: 4,8-9,2) in de controlegroep. De OS-resultaten in deze subgroep voldoen wel aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

De bijwerkingen zijn zoals bekend van immuuntherapie. Voor patiënten met een gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcarcinoom van het hoofd-halsgebied zijn er nu twee opties voor tweedelijns behandeling met immuuncheckpointremmers. Nivolumab is zonder biomarker geregistreerd en pembrolizumab alleen voor patiënten met een hoge PD-L1-expressie volgens de TPS (> 50 procent). Een verschil in effectiviteit van deze middelen is op basis van de registratiestudies niet te maken.

5. Kosten

De behandeling met pembrolizumab kost 5.721,12 euro per behandelcyclus van 21 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 25 november 2019). De totale medicatiekosten bij een mediane behandelduur van 2,8 maanden bedragen 22.884,48 euro.

Conclusie

In de hier besproken KEYNOTE-040-studie wordt bij patiënten met een gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied en progressie tijdens of na platinumbevattende chemotherapie een statistisch significant langere overleving gezien na palliatieve behandeling met pembrolizumab dan na standaardbehandeling (HR: 0,80 [95%-BI: 0,65-0,98]; $P = 0,0161$). Dit resultaat voldoet niet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling.

In een vooraf gespecificeerde subgroep van patiënten met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger volgens de TPS was de HR voor overlijden 0,53 (95%-BI: 0,35-0,81; $P = 0,0014$). De mediane OS in deze subgroep bedroeg 11,6 maanden (95%-BI: 8,3-19,5) in de pembrolizumab-groep en 6,6 maanden (95%-BI: 4,8-9,2) in de controlegroep. De resultaten van deze subgroep voldoen wel aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. ←

Referenties

- 1 Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27.
- 2 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Nivolumab bij gerecidiveerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied. *Med Oncol* 2017;20(5):47-50.
- 3 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Update: nivolumab bij gerecidiveerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied. *Med Oncol* 2018;21(5):53-5.
- 4 Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al; KEYNOTE-040 investigators. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393(10167):156-67.