

# Adjuvant pembrolizumab bij stadium III melanoom

## Inleiding

In het afgelopen decennium hebben immuuntherapie met checkpointremmers en doelgerichte therapie met een combinatie van BRAF- en MEK-remmers een vaste plaats gekregen in de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd melanoom.<sup>1</sup> Deze beide behandelmodaliteiten komen nu ook beschikbaar in de adjuvante setting.<sup>2</sup> Zowel nivolumab als dabrafenib gecombineerd met trametinib hebben recentelijk een (voorlopig) positief advies van de commissie BOM gekregen voor de behandeling van patiënten met respectievelijk stadium IIIb tot IV en stadium IIIa tot IIIc BRAF-V600-gemuteerd melanoom.<sup>3-4</sup> In de hier te bespreken KEYNOTE-054-studie wordt adjuvante behandeling met pembrolizumab vergeleken met placebo bij patiënten met een geresecteerd stadium III melanoom.<sup>5</sup>

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

Adjuvant pembrolizumab werd onderzocht bij patiënten met een stadium III melanoom na volledige chirurgische resectie.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de KEYNOTE-054-studie, ook bekend als de EORTC 1325-MG-studie, werd adjuvante behandeling met pembrolizumab vergeleken met placebo. In Nederland was ten tijde van deze studie het advies om patiënten met melanoom geen systemische adjuvante behandeling buiten onderzoeksverband te geven.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

KEYNOTE-054 is een dubbelblind gerandomiseerde fase III-studie voor patiënten met een stadium IIIa (lymfekliermetastase ten minste > 1 mm in grootste diameter), IIIb of IIIc cutaan melanoom zonder in-transit metastasen volgens de zevende editie van de *AJCC Cancer Staging Manual*. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn en een ECOG-performancescore van 0 of 1 te hebben. Randomisatie moest plaatsvinden binnen 13 weken na complete regionale lymfeklierdissectie. Patiënten met een autoimmuunziekte, ongecontroleerde →

infecties, systemisch gebruik van corticosteroïden of eerdere systemische behandeling van een melanoom werden geëxcludeerd. PD-L1-expressie op tumormateriaal van een aangedane lymfeklier werd centraal bepaald met immunohistochemie (22C3-antilichaam). PD-L1-positiviteit werd gedefinieerd als aankleuring van meer dan 1 procent van de cellen.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen pembrolizumab 200 mg of placebo elke 3 weken, gedurende maximaal 18 doses (ongeveer 1 jaar) of tot recidiefziekte, onacceptabele bijwerkingen of intrekken van toestemming. De randomisatie werd gestratificeerd naar ziektestadium (stadium IIIa, stadium IIIb, stadium IIIc met 1-3 positieve klieren of stadium IIIc met 4 of meer positieve klieren) en geografische regio (17 regio's met elk 1-3 landen).

Het primaire eindpunt van de studie was ziektevrije overleving (RFS) in de *intention-to-treat*-populatie en in de subgroep patiënten met een PD-L1 positieve tumor. Secundaire eindpunten waren afstandsmetastasevrije overleving, overleving (OS), veiligheid en bijwerkingenprofiel en kwaliteit van leven. Bij vaststelling van recidiefziekte werd cross-over of herhaalde behandeling met pembrolizumab toegestaan. Evaluatie voor recidiefziekte werd in de eerste 2 jaar na randomisatie elke 12 weken, daarna elke 6 maanden tot 5 jaar na randomisatie en daarna jaarlijks verricht met behulp van CT, MRI of beide. Recidiefziekte werd, indien mogelijk, histologisch bevestigd. Bijwerkingen werden geëvalueerd volgens *CTCAE 4.0*. Immuungerelateerde bijwerkingen werden geïdentificeerd met behulp van een lijst van de Medical Dictionary for Regulatory Activities (MeDRA).

In het ontwerp van de studie waren er 900 patiënten nodig voor 409 events om met 92 procent power en een eenzijdige alfa van 1,4 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,70 voor overlijden of recidiefziekte vast te kunnen stellen. Dit komt overeen met een 1-jaars-RFS van 58,3 procent in de placebo-arm en 68,5 procent in de pembrolizumab-arm en een 3-jaars-RFS van 35,3 procent in de placebo-arm en 48,3 procent in de pembrolizumab-arm. Wanneer het resultaat in de *intention-to-treat*-populatie aan de criteria voor significantie voldeed, dan werd analyse van de RFS in de subgroep van patiënten met een PD-L1-positieve tumor verricht met een eenzijdige alfa van 2,5 procent.

In juli 2017 werden de resultaten van de CheckMate 238-studie – waarin adjuvant nivolumab en ipilimumab werden vergeleken – bekendgemaakt, waarbij een HR van 0,65 voor RFS werd gezien.<sup>6</sup> Als gevolg hiervan werd in augustus 2017 in een protocol-amendement besloten tot het verrichten van een interim-analyse voor RFS op basis van 1.019 geïncludeerde patiënten en 351 events met een aangepaste eenzijdige alfa van 0,8 procent. Gebaseerd op de data van deze interim-analyse op RFS werd deze benoemd tot finale analyse. De twee secundaire eindpunten zullen te zijner tijd hiërarchisch worden geanalyseerd; eerst afstandsmetastasevrije overleving en dan OS.

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

Tussen augustus 2015 en november 2016 werden 1.019 patiënten geïncludeerd vanuit 123 centra in 23 landen. In totaal 1.011 patiënten zijn behandeld: 509 patiënten met pembrolizumab en 502 patiënten kregen behandeling met placebo. De uitgangskarakteristieken van de behandelgroepen waren grotendeels vergelijkbaar. Iets minder dan 85 procent van de melanomen was PD-L1-positief. Van de patiënten had 16 procent stadium IIIa ziekte. Ten tijde van de *data-cutoff* was de mediane follow-up 15,1 maanden. Het mediaan aantal toegediende doses was voor pembrolizumab 18 (IQ-range: 9-18) en voor placebo 18 (IQ-range: 8-18). In totaal 282 patiënten (55,4 procent) in de pembrolizumab-arm en 294 patiënten (58,6 procent) in de placebo-arm hebben de volledige adjuvante behandeling toegediend

Pembrolizumab als adjuvante behandeling bij stadium III melanoom	
Zorginstituut Nederland	niet beoordeeld
add-on	beschikbaar
totale behandelkosten	€ 102.978

<b>Adjuvant, effectiviteit</b> • winst totale overleving (> 5% of > 3% én HR < 0,7) • winst ziektevrije overleving (HR < 0,7)	nog onvoldoende follow-up  15 maanden follow-up HR: 0,57 (98,4%-CI: 0,43-0,74); P < 0,001	?  +
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>	onbekend	?
<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> • kosten per cyclus • behandelduur	€ 5.721 per cyclus van 21 dagen € 102.978 voor 1 jaar behandeling (18 cycli)	

Tabel 1. Resultaten KEYNOTE-054-studie (EORTC 1325-MG-studie) afgezet tegen PASKWIL-criteria.

gekregen. In de pembrolizumab-arm stopten 70 patiënten (13,8 procent) voortijdig met de behandeling vanwege bijwerkingen en in de placebogroep was dit 2,2 procent. Staken van de behandeling in verband met recidiefziekte kwam voor bij 109 patiënten (21,4 procent) in de pembrolizumab-arm en bij 179 patiënten (35,7 procent) in de placebo-arm. Het primaire eindpunt RFS was significant langer in de pembrolizumab-arm dan in de placebo-arm (HR: 0,57 [98,4%-BI: 0,43-0,74]; P < 0,001). De mediane RFS werd niet bereikt in beide armen. De RFS na 12 maanden bedroeg 75,4 procent (95%-BI: 71,3-78,9) in de pembrolizumab-arm en 61,0 procent (95%-BI: 56,5-65,1) in de placebo-arm; na

18 maanden was dit 71,4 procent (95%-BI: 66,8-75,4) en 53,2 procent (95%-BI: 47,9-58,2). Pembrolizumab was effectiever dan placebo bij zowel patiënten met een PD-L1-positieve tumor (HR: 0,54 [95%-BI: 0,42-0,69]; P < 0,001) als bij patiënten met een PD-L1-negatieve tumor (HR: 0,47; 95%-BI: 0,26-0,85; P = 0,01). OS-data zijn nog niet bekend. Behandelgerelateerde bijwerkingen traden op bij 77,8 procent van de patiënten in de pembrolizumab-arm en bij 66,1 procent van de patiënten in de placeboarm. Bijwerkingen van graad 3-5 gerelateerd aan de studiemedicatie kwamen voor bij respectievelijk 14,7 procent en 3,4 procent van de patiënten. Een totaal van 43 immuungerelateerde bij- →

werkingen van graad 3-4 trad op bij 36 patiënten (7,1 procent) in de pembrolizumab-arm (endocrien 1,8 procent, colitis 2,0 procent). In totaal 34 van de 43 immuungerelateerde bijwerkingen van graad 3-4 (79 procent) waren reversibel. Eén patiënt in de pembrolizumab-arm is overleden ten gevolge van de behandeling (myositis).

### Discussie

Bij patiënten met een stadium III melanoom na volledige chirurgisch behandeling geeft adjuvante behandeling met pembrolizumab een significant langere RFS dan behandeling met placebo (HR: 0,57 [98,4%-CI: 0,43-0,74];  $P < 0,001$ ). De gepresenteerde data betreffen een na een amendement geplande interim-analyse (en naar later besloten ook finale analyse van RFS) na een follow-up van mediaan 15,1 maanden. PD-L1-expressie bleek geen onderscheidende predictieve marker.

OS-data zijn nog niet bekend. In de statistiekparagraaf van het studieprotocol wordt genoemd dat de finale analyse van de OS-data gaat plaatsvinden nadat 380 patiënten zijn overleden. De verwachting is dat dit aantal na een follow-up van ongeveer 7 jaar (eind 2022) bereikt gaat worden. Het in deze studie beschreven bijwerkingenprofiel van pembrolizumab komt overeen met wat bekend is vanuit de gemetastaseerde setting. De behandeling wordt over het algemeen goed verdragen. Data over kwaliteit van leven zijn gepresenteerd op het *ESMO 2018 Congress* en laten geen relevant verschil tussen de beide behandelarmen zien.<sup>7</sup>

### 5. Kosten

De behandeling met pembrolizumab 200 mg kost 5.721 euro per behandelcyclus van 21 dagen (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 6 januari 2019). De mediane behandelduur is 1 jaar (18 cycli). De totale medicatiekosten van 1 jaar adjuvant pembrolizumab komen daarmee op 102.978 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 stadium III melanoom na volledige chirurgisch behandeling geeft adjuvante behandeling met pembrolizumab na een mediane follow-up van 15,1 maanden een significant langere RFS dan behandeling met placebo (HR: 0,57 [98,4%-BI: 0,43-0,74];  $P < 0,001$ ). OS-data zijn nog niet bekend. De huidige resultaten voldoen aan de criteria voor een (voorlopig) positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling. Zodra OS-gegevens bekend worden, zullen deze door de commissie BOM worden beoordeeld. ←

### Referenties

- 1 Werkgroep Melanoom van de Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (WIN-O). Behandeling van het gemetastaseerd melanoom anno 2016. *Med Oncol* 2016;19(1):32-4.
- 2 Werkgroep Melanoom van de Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (WIN-O). Adjuvante behandeling van het hoogrisicomelanoom. *Med Oncol* 2018;21(9):57.
- 3 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Adjuvant dabrafenib in combinatie met trametinib bij stadium III melanoom. *Med Oncol* 2018;21(9):47-50.
- 4 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Adjuvant nivolumab bij stadium IIIb, IIIc of IV melanoom na volledige chirurgische resectie. *Med Oncol* 2018;21(9):53-6.
- 5 Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378(19):1789-801.
- 6 Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1824-35.
- 7 Coens C, Bottomley A, Blank CU, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 trial: An international randomized double-blind phase III trial. *Ann Oncol* 2018;29(suppl 8):viii456.