

# Pembrolizumab met chemotherapie als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de long

## Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij ongeveer 12.000 mensen een longcarcinoom vastgesteld, waarvan ongeveer 10.000 mensen een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) hebben. 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 waren behandeld in de loop van de tijd afstandsmetastasen. Ongeveer 25 procent van deze patiënten heeft een plaveiselcelcarcinoom. Voor deze patiënten (WHO-PS 0-2) bestaat standaard eerstelijns behandeling uit platinumbevattende chemotherapie. Voor fitte patiënten (WHO-PS 0-1) met een hoge PD-L1-expressie (*tumor proportion score* [TPS]  $\geq 50$ ) bestaat de standaard eerstelijns behandeling uit pembrolizumab. Doel van de behandeling is verlenging van overleving (OS), met behoud van kwaliteit van leven.

De hier te bespreken studie betreft de vergelijking van het effect van pembrolizumab toegevoegd aan een behandeling met carboplatine en paclitaxel of nab-paclitaxel bij patiënten met een gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de long.<sup>1</sup> Pembrolizumab is een gehumaniseerd monokonaal IgG4-antilichaam gericht tegen PD-1.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken internationale dubbelblind gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (KEYNOTE-407) betreft eerstelijns behandeling van fitte patiënten (PS 0-1) met gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de long. In de studie werd het effect van toevoegen van pembrolizumab aan chemotherapie met carboplatine en (nab-)paclitaxel onderzocht.

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

De Nederlandse richtlijn voor NSCLC (herzien in 2015) stelt dat patiënten met een plaveiselcelcarcinoom van de long met een WHO-PS 0-2 in aanmerking komen voor eerstelijns behandeling met platinumbevattende combinatiechemotherapie; dit kan zowel cisplatine als carboplatine zijn. In Nederland wordt meestal een combinatiebehandeling met gemcitabine gegeven, maar paclitaxel is ook een optie. Nab-paclitaxel wordt in Nederland niet vergoed voor deze indicatie. Het is aangetoond dat met platinumbevattende chemotherapie de OS wordt verlengd. In Nederland is het gebruikelijk om 4 kuren te geven. In 2017 heeft de commissie BOM een positieve beoordeling gegeven over eerstelijns behandeling met pembrolizumab voor fitte patiënten (WHO-PS 0-1) met een gevorderd of gemetastaseerd NSCLC en een hoge PD-L1-expressie (TPS  $\geq 50$  procent); dit betreft ongeveer een derde van de patiënten.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

In de KEYNOTE-407-studie werden patiënten gerandomiseerd tussen behandeling met chemotherapie samen met pembrolizumab en behandeling met chemotherapie. Patiënten (leeftijd  $\geq 18$  jaar, ECOG-performancestatus 0-1) met stadium IV plaveiselcelcarcinoom van de long, zonder voorafgaande behandeling met systeemtherapie voor gemetastaseerde ziekte en met meetbare ziekte volgens *RECIST 1.1* kwamen in aanmerking voor de studie. Tumorweefsel moest ingestuurd worden voor centrale bepaling van de PD-L1-expressie (met assay *22C3 pharmDx*); de uitslag hiervan werd niet gedeeld met onderzoekers en patiënt. De belangrijkste exclusiecriteria waren symptomatische hersenmetastasen, actieve →

auto-immuunziekte, voorgeschiedenis van niet-infectieuze pneumonitis (waarvoor behandeling met corticosteroiden nodig was) en behandeling met systemische immuno-suppressiva. Vanwege verhoogd risico op pneumonitis werden patiënten die binnen 6 maanden voor randomisatie op de long bestraald waren met een dosis hoger dan 30 Gy uitgesloten van deelname.

De behandeling bestond uit pembrolizumab 200 mg i.v. of placebo i.v. elke 3 weken, en werd gecontinueerd tot maximaal 35 giften. Alle patiënten kregen 4 cycli carboplatine AUC 6 op dag 1 met paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) op dag 1 of nab-paclitaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) op dag 1, 8 en 15 i.v. elke 3 weken. De patiënten die behandeld werden met paclitaxel kregen als premedicatie een glucocorticoïd en antihistaminicum volgens de lokale richtlijn; patiënten die met nab-paclitaxel behandeld werden kregen dit niet. De patiënten werden behandeld tot radiologisch bevestigde ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit, of de behandeling werd gestopt op advies van de behandelaar of op verzoek van de patiënt. Als toxiciteit duidelijk was gerelateerd aan een medicament, dan werd alleen dit medicament gestaakt. Patiënten met radiologische ziekteprogressie die klinisch stabiel waren mochten doorgaan met de behandeling tot progressie bevestigd was op een scan minimaal 28 dagen na de scan waarop progressie te zien was. Patiënten in de placebo-arm met ziekteprogressie (bevestigd door onafhankelijke centrale beoordeling) konden overstappen naar behandeling met pembrolizumab. Patiënten in de pembrolizumab-arm waarvan gedacht werd dat ze klinisch voordeel hadden van de behandeling, ondanks bevestigde radiologische progressie, mochten doorgaan met pembrolizumab (open label). De randomisatie was gestratificeerd voor PD-L1-expressie (TPS  $\geq 1$  versus  $< 1$  procent), taxaan (paclitaxel versus nab-paclitaxel) en geografische regio (Oost-Azië versus de rest van de wereld). De studie had 2 coprimaire eindpunten: OS en progressievrije overleving (PFS), bepaald door onafhankelijke beoordeling. Secundaire eindpunten waren responskans, responsduur (beide bepaald door onafhankelijke beoordeling) en veiligheid. Vooraf bepaalde exploratieve eindpunten waren onder meer de predictieve waarde van PD-L1-expressie ten aanzien van OS, PFS en responskans. De tumorrespons werd bepaald in week 6, 12 en 18 en daarna elke 9 weken tot week 45 en daarna elke 12 weken volgens *RECIST 1.1* door onafhankelijke centrale beoordeling. Bijwerkingen werden gegradeerd volgens *CTCAE 4.03*. De studie had 90 procent power om een *hazard ratio* (HR) van 0,70 voor PFS met een eenzijdige alfa van 0,01 (gebaseerd

op 415 events) en 85 procent power om een HR van 0,70 voor OS met een eenzijdige alfa van 0,01 (gebaseerd op 361 overlijdens) vast te stellen. Het geplande aantal patiënten voor inclusie was 560. Als een significant voordeel werd gevonden voor een van de eindpunten, dan werd de alfa gebruikt voor het andere eindpunt.

Er waren 2 interim-analyses gepland en 1 finale analyse waarbij gecontroleerd werd voor type I-fout. Om ook naar langtermijneffecten te kunnen kijken werd de trial geamendeerd om 3 interim-analyses en 1 finale analyse te verrichten. De tweede interim-analyse was gepland na inclusie van alle patiënten en ongeveer 332 PFS-events, waarbij de aanname was dat er op dat moment ongeveer 212 overlijdens zouden zijn. Op 3 april 2018 waren er 349 PFS-events en 205 OS-events. De eenzijdige alfa voor PFS was op dat moment 0,008; voor OS was dat 0,0029. Deze resultaten werden beoordeeld door de externe monitoringcommissie, die concludeerde dat de eindpunten voor zowel PFS als OS bereikt waren. De trial werd gecontinueerd voor additionele follow-updata. De hier gepresenteerde data berusten op de tweede interim-analyse.

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

In de KEYNOTE-407-studie werden tussen augustus 2016 en december 2017 779 patiënten gescreend, waarvan 559 patiënten 1:1 gerandomiseerd zijn tussen chemotherapie met pembrolizumab (n = 278) en chemotherapie met placebo (n = 281). Het meestgebruikte chemotherapieschema was carboplatine-paclitaxel (60,8 procent in de pembrolizumab-arm en 59,7 procent in de placebo-arm). De redenen waarom 220 gescreende patiënten niet werden gerandomiseerd waren erg divers, zoals diagnose plaveiselcelcarcinoom kon niet worden bevestigd (n = 31), er was geen tumormateriaal aanwezig om op te sturen (n = 29) en ECOG-PS  $> 1$  (n = 28). De klinische patiëntkarakteristieken waren vergelijkbaar tussen de studiegroepen, de mediane leeftijd van de patiënten was 65 jaar en de meerderheid was man (81 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 7,8 maanden (range: 0,1-19,1). De gemiddelde duur van behandeling bedroeg 6,3 maanden in de pembrolizumab-arm en 4,7 maanden in de placebo-arm. In totaal 78,7 procent van de patiënten in de pembrolizumab-arm kreeg de 4 geplande cycli carboplatine; in de placebo-arm was dat bij 73,2 procent van de patiënten het geval. Bij de met paclitaxel behandelde

<b>Palliatief, effectiviteit</b>	totale overleving en progressievrije overleving		
• primaire eindpunten	15,9 versus 11,3 maanden		+
• winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	HR: 0,64 (95%-BI: 0,49-0,85); P < 0,001		+
• winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	6,4 versus 4,8 maanden		-
	HR: 0,56 (95%-BI: 0,45-0,70); P < 0,001		+
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>	onbekend		?
<b>Bijwerkingen</b>	<i>Interventie</i>	<i>Comparator</i>	
• lethaal < 5%	8,3%	6,4%	+
• acuut, ernstig (graad 3-5) < 25%	69,8%	68,2%	+
• chronisch beperkend	?	?	?
• dosisreductie	22,7%	17,5%	
• staken van de behandeling	13,3%	6,4%	
<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	€ 5.721,12 (sluismedicament)		
• totale behandelkosten	€ 45.768,96 (sluismedicament) + € 4.282 (chemotherapie)		

Resultaten KEYNOTE-407-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

patiënten kreeg 78,7 procent van de patiënten in de pembrolizumab-arm en 71,3 procent van de patiënten in de placebo-arm de 4 cycli paclitaxel. Bij de met nab-paclitaxel behandelde groep kreeg 22,9 procent van de patiënten in de pembrolizumab-groep alle 12 giften en 21,2 procent in de placebo-arm. Ten tijde van de analyse kreeg 43,5 procent van de patiënten in de pembrolizumab-arm nog de hen voorgeschreven behandeling tegenover 25,7 procent van de patiënten in de placebo-arm. In totaal werd 31,7 procent van de 281 patiënten met progressie in de placebo-arm na progressie behandeld met pembrolizumab of immuuntherapie buiten deze studie.

De mediane OS bedroeg 15,9 maanden (95%-BI: 13,2-niet bereikt) in de pembrolizumab-arm en bedroeg 11,3 maanden in de placebo-arm (95%-BI: 9,5-14,8) (HR: 0,64 [95%-BI:

0,49-0,85]; P < 0,001). Het voordeel was aanwezig in alle onderzochte subgroepen inclusief de groep met een PD-L1-expressie lager dan 1 procent. Er was geen verschil in uitkomsten tussen de groep patiënten die behandeld werden met paclitaxel en die behandeld werden met nab-paclitaxel. De mediane PFS bedroeg 6,4 maanden (95%-BI: 6,2-8,3) in de pembrolizumab-arm en 4,8 maanden (95%-BI: 4,3-5,7) in de placebo-arm (HR: 0,56 [95%-BI: 0,45-0,70]; P < 0,001). Het voordeel was aanwezig in alle onderzochte subgroepen, maar bij patiënten met een PD-L1-expressie hoger dan 50 procent werd het grootste voordeel van de combinatie met pembrolizumab gezien.

De objectieve responskans bedroeg 57,9 procent (95%-BI: 51,9-63,8) in de pembrolizumab-arm en 38,4 procent in de placebo-arm (95%-BI: 32,7-44,4). De mediane →

responsduur was 7,7 maanden in de pembrolizumab-arm en 4,8 maanden in de placebo-arm.

Bijwerkingen van graad 3-5 kwamen voor bij 69,8 procent van de patiënten in de pembrolizumab-arm en bij 68,2 procent van de patiënten in de placebo-arm. Dosisreductie vanwege bijwerkingen vond plaats bij 22,7 procent van de patiënten in de pembrolizumab-arm en bij 17,5 procent van de patiënten in de placebo-arm. Staken van een van de medicamenten kwam voor bij 23,4 procent van de patiënten in de pembrolizumab-arm en bij 11,8 procent van de patiënten in de placebo-arm. Respectievelijk 13,3 procent van de patiënten in de pembrolizumab-arm en 6,4 procent van de patiënten in de placebo-arm stopte met alle geneesmiddelen uit de gecombineerde behandeling vanwege een bijwerking. In de pembrolizumab-arm overleed 8,3 procent van de patiënten door een bijwerking en in de placebo-arm 6,4 procent, waarbij 3,6 versus 2,1 procent van het overlijden werd toegewezen aan de medicatie. De meestvoorkomende bijwerkingen in beide groepen waren alopecia, anemie en neutropenie. Diarree en rash kwamen vaker voor in de pembrolizumab-arm. Bijwerkingen van graad 3 of hoger die bij minimaal 10 procent van de patiënten werden gezien waren anemie (15,5 en 20,4 procent) en neutropenie (22,7 en 24,6 procent). Immuuntherapiegerelateerde bijwerkingen kwamen voor bij 28,8 procent van de patiënten in de pembrolizumab-arm en bij 8,6 procent van de patiënten in de placebo-arm. Immuuntherapiegerelateerde bijwerkingen van graad 3 of hoger kwamen voor bij 10,8 procent van de patiënten in de pembrolizumab-arm en bij 3,2 procent van de patiënten in de placebo-arm. In elke groep overleed 1 patiënt ten gevolge van een immuuntherapiegerelateerde bijwerking (pneumonitis).

## Discussie

KEYNOTE-407 toont dat bij patiënten met een gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de long en met een goede WHO-PS (0-1) de toevoeging van pembrolizumab aan eerstelijns behandeling met carboplatine-taxaan een significante verlenging geeft van het coprimaire eindpunt OS van meer dan 4 maanden (15,9 versus 11,3 maanden; HR: 0,64 [95%-BI: 0,49-0,85];  $P < 0,001$ ). Er is ook een beperkt, maar significant effect op het coprimaire eindpunt PFS: 6,4 maanden (95%-BI: 6,2-8,3) in de pembrolizumab-arm versus 4,8 maanden (95%-BI: 4,3-5,7) in de placebo-arm (HR: 0,56 [95%-BI: 0,45-0,70];  $P < 0,001$ ). 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 de 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, van meerwaarde is. Er werden meer immuuntherapiegerelateerde bijwerkingen gezien in de pembrolizumab-arm, met uiteindelijk 7 procent meer bijwerkingen van graad 3 of hoger.

## 5. Kosten

Pembrolizumab wordt elke 3 weken intraveneus gegeven in de dosering 200 mg tot progressie. De kosten voor 1 gift pembrolizumab 200 mg is 5.721,12 euro (bron: [www.medicijnkosten.nl](http://www.medicijnkosten.nl) d.d. 14 mei 2019). In deze studie was het mediane aantal toedieningen van pembrolizumab 8. De totale medicijnkosten van pembrolizumab bedragen daarmee 45.768,96 euro. Voor de totale medicijnkosten van de combinatiebehandeling met carboplatine-paclitaxel moet 4.282 euro daarbij opgeteld worden. De feitelijke medicijnkosten kunnen momenteel niet worden vastgesteld aangezien pembrolizumab een 'sluismedicament' is.

## Conclusie

Bij patiënten met een gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de long en WHO-PS 0-1 geeft toevoeging van pembrolizumab aan eerstelijns behandeling met carboplatine-taxaan een significante verlenging van het coprimaire eindpunt OS van meer dan 4 maanden (HR: 0,64 [95%-BI: 0,49-0,85];  $P < 0,001$ ). De combinatiebehandeling geeft eveneens een beperkte, maar significante verlenging van het tweede coprimaire eindpunt PFS van 1,6 maanden (HR: 0,56 [95%-BI: 0,45-0,70];  $P < 0,001$ ). Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Ernstige immuuntherapiegerelateerde bijwerkingen komen weinig voor. ←

## Referentie

- 1 Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(21):2040-51.