Dit advies is eerder op 30 april 2020
gepubliceerd op www.nvmo.org en
www.medischeoncologie.nl.

site.print_copyright

Pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling bij gerecidiveerd of gemetastaseerd plaveiselcel-carcinoom van het hoofd-halsgebied

Inleiding

Patiënten met een gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (HNSCC) hebben een slechte prognose. Bij patiënten met een goede WHO-performancestatus kan palliatieve chemotherapie worden overwogen indien er sprake is van een meetbare tumor, er evalueerbare klachten ten gevolge van tumorgroei zijn of als er op korte termijn dergelijke klachten zijn te verwachten. Alleen voor platinumbevattende therapie in combinatie met cetuximab is een beperkte overlevingswinst aangetoond van ruim 2,5 maanden.[1] Recentelijk zijn door de commissie BOM voor platinumresistent HNSCC twee middelen positief beoordeeld: nivolumab (zonder dat er eisen zijn aan biomarkers) en pembrolizumab voor patiënten met een *tumor proportion score* (TPS) van 1 of hoger.[2-3]
In de hier te bespreken driearmige KEYNOTE-048-studie wordt eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab-monotherapie vergeleken met chemotherapie met een platinumderivaat en 5-fluorouracil en cetuximab of dezelfde chemotherapie met pembrolizumab bij patiënten met een irresectabel recidief of gemetastaseerd HNSCC.[4]
De EMA heeft een positieve beoordeling gegeven voor pembrolizumab, als monotherapie of in combinatie met chemotherapie met een platinumderivaat en 5-fluorouracil, voor de eerstelijnsbehandeling van volwassenen met een irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd HNSCC bij wie de tumoren PD-L1-expressie vertonen met een *combined positive score* (CPS) van 1 of hoger.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Behandeling met pembrolizumab-monotherapie of pembrolizumab en chemotherapie of chemotherapie en cetuximab werd onderzocht bij patiënten met irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd HNSCC als eerstelijns-behandeling.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland wordt aan patiënten met een irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd HNSCC systemische behandeling met cisplatine, of carboplatine, 5-fluouracil en cetuximab gegeven indien zij voldoende fit zijn. Door de aanzienlijke toxiciteit van deze behandeling komen veel patiënten niet hiervoor in aanmerking. De controlegroep in de studie komt overeen met de behandeling die in Nederland ook gegeven wordt.

3. Methode en kwaliteit van de studie

KEYNOTE-048 is een gerandomiseerde fase III-multi-centerstudie voor patiënten met een irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd HNSCC. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn en een ECOG-performancestatus van 0 of 1 te hebben. Geëxcludeerd werden patiënten met progressie binnen 6 maanden na met curatieve intentie gegeven systemische behandeling voor lokaal uitgebreide ziekte, met symptomatische hersenmetastasen, een voorgeschiedenis met →

site.print_copyright

niet-infectieuze pneumonitis waarvoor steroïden nodig waren of actieve auto-immuunziekten. Patiënten werden 1:1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met pembrolizumab-monotherapie, pembrolizumab en chemotherapie (platinum en 5-fluorouracil) of chemotherapie (platinum en 5-fluorouracil) en cetuximab (controlegroep).
Pembrolizumab werd als monotherapie of in combinatie met chemotherapie gegeven in een dosis van 200 mg i.v. iedere 3 weken tot aan progressie, onacceptabele bijwerkingen of besluit van patiënt of arts, tot maximaal 35 cycli. Patiënten met een geconfirmeerde complete respons, minstens 24 weken na start van de behandeling, en 2 cycli pembrolizumab na het vaststellen van complete respons, mochten met pembrolizumab stoppen. Als er na het stoppen met pembrolizumab gedurende de studie opnieuw progressie optrad, dan konden zij de behandeling met pembrolizumab hervatten. Cetuximab werd gegeven met een oplaaddosis van 400 mg/m² i.v., gevolgd door 250 mg/m² i.v. per week. De chemotherapie bestond uit 6 cycli carboplatine (AUC 5) of cisplatine (100 mg/m² i.v.) in combinatie met 5-fluorouracil (1.000 mg/m² i.v. per dag gedurende 4 dagen) iedere 3 weken.
De behandeling werd gestratificeerd naar het percentage tumorcellen met PD-L1-expressie (≥ 50 versus < 50 procent), p16-status voor orofaryngeale tumoren (positief versus negatief, patiënten met non-orofaryngeale tumoren werden als p16-negatief beschouwd) en ECOG-performancestatus (0 versus 1).
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 indien ten minste 70 procent van de cellen positief kleurde. PD-L1-expressie werd centraal bepaald met (op formaline gefixeerde) tumorbiopten 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 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.
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. In het eerste jaar werd bij elk follow-upbezoek ook kwaliteit van leven gemeten met de vragenlijsten *EuroQol EQ-5D*, *EORTC QLQ-C30* en *EORTC QLQ-H&N35*. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens de *CTC-AE v 4.0*.
De coprimaire eindpunten waren totale overleving en progressievrije overleving in de *intention to treat*-populatie. Er waren 14 primaire hypothesen: superioriteit van pembrolizumab-monotherapie en van pembrolizumab met chemotherapie versus chemotherapie met cetuximab voor PFS en OS in de PD-L1-positieve groep met een CPS van 20 of hoger, een CPS van 1 of hoger, en totale populatie en niet-inferioriteit van pembrolizumab-monotherapie en pembrolizumab met chemotherapie versus chemotherapie met cetuximab voor OS in de totale populatie. De beide groepen met pembrolizumab werden niet onderling vergeleken.
De definitieve uitkomsten voor elke hypothese werden verkregen toen de statistische toetsing voor die hypothese was voltooid; dit gebeurde bij de tweede tussentijdse analyse voor 11 hypothesen en bij de definitieve analyse voor 3 hypothesen. Het uiteindelijke protocol voorzag in 2 interim-analyses en 1 definitieve analyse. De tweede interim-analyse gold als definitieve analyse voor PFS en werd gepland 17 maanden nadat de laatste patiënt was geïncludeerd.
De uiteindelijke analyse werd gepland 44 maanden na inclusie van de eerste patiënt. De pembrolizumab-chemotherapiegroep was tijdelijk niet beschikbaar vanwege onderzoek naar toxiciteit. In de vergelijkingen waar deze groep een rol speelt werd voor de *intention to treat* alleen gebruikgemaakt van patiënten die gelijktijdig gerandomiseerd zijn.
Secundaire eindpunten waren veiligheid, objectieve respons, deel van de patiënten met PFS na 6 en 12 maanden, kwaliteit van leven en tijd tot aan verslechtering van de kwaliteit van leven.
In het ontwerp van de studie was men uitgegaan van een mediane OS van 10 maanden van de controlegroep (chemotherapie en cetuximab), een inclusieperiode van 21 maanden, een follow-upduur van 23 maanden en een jaarlijkse drop-out van 2 procent. Met 222 events (overlijden) kan met 90,5 procent power en een eenzijdige alfa van 0,007 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,60 voor overlijden vastgesteld worden voor de vergelijking van de overleving van de pembrolizumab-groep of de pembrolizumab-chemotherapiegroep versus de controlegroep in de populatie met een CPS-score van 20 of hoger. De studie was niet gepowerd om de pembrolizumab-groep te vergelijken met de pembrolizumab-chemotherapiegroep.

site.print_copyright

Palliatief, effectiviteit • coprimaire eindpunten • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	totale overleving en progressievrije overleving *Pembrolizumab-monotherapie* OS bij PD-L1-positief met CPS ≥ 20: 14,9 versus 10,7 maanden HR: 0,61 (95%-BI: 0,45-0,83); P = 0,0007 *Pembrolizumab en chemotherapie* OS bij PD-L1-positief met CPS ≥ 1: 13,6 versus 10,4 maanden HR: 0,65 (95%-BI: 0,53-0,80); P < 0,0001 OS bij totale groep: 13,0 versus 10,7 maanden HR: 0,77 (95%-BI: 0,63-0,93); P = 0,0034			 + + + + - -
ESMO-MCBS-gradering	onbekend			?
Bijwerkingen • lethaal < 5% verschil • acuut, ernstig < 25% verschil • chronisch beperkend	*Pembrolizumab* 1% 55%	*Pembrolizumab en chemotherapie* 4% 85%	*Chemotherapie en cetuximab* 3% 83%	 + +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	volgt			?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast	aanzienlijk voor combinaties met chemotherapie			+
Level of evidence	1 fase III-studie			
Medicijnkosten • kosten per cyclus van 21 dagen • totale behandelkosten	*Pembrolizumab* € 5.721,12 € 28.605	*Pembrolizumab en chemotherapie* € 5.865,12 € 48.921	*Chemotherapie en cetuximab* € 3.390 € 24.237	

Resultaten KEYNOTE-048-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

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

Tussen 20 april 2015 en 17 januari 2017 werden 1.228 patiënten gescreend en 882 geïncludeerd door 200 centra in 37 landen: 301 patiënten in de pembrolizumab-groep, 281 patiënten in de pembrolizumab-chemotherapiegroep en 300 patiënten in de controlegroep. De mediane follow-up bedroeg 11,5 maanden in de pembrolizumab-groep, 13 maanden in de pembrolizumab-chemotherapiegroep en 10,7 maanden in de controlegroep. De uitgangskarakteristieken in de behandelgroepen waren vergelijkbaar voor geslacht (ruim 80 procent man), performancestatus (PS) (PS 0: 39 procent; PS 1: 61 procent), rookstatus (bijna 80 procent rokers), p16-positiviteit van orofaryngeale tumoren (22 procent), PD-L1-expressie (CPS ≥ 1: 85 procent; CPS ≥ 20: ruim 40 procent), tumorlocatie, en gebruik van carboplatine (bijna 60 procent) dan wel cisplatine (ruim 40 procent). Pembrolizumab-monotherapie verbeterde de totale over- →

site.print_copyright

leving versus controlebehandeling in de groep met een CPS van 20 of hoger. De mediane OS bedroeg in de pembrolizumab-monotherapiegroep 14,9 maanden en in de controlegroep 10,7 maanden (HR: 0,61 [95%-BI: 0,45-0,83]; P = 0,0007).
Pembrolizumab-monotherapie verbeterde de overleving versus de controlebehandeling in de groep met een CPS van 1 of hoger. De mediane OS bedroeg in de pembrolizumab-monotherapiegroep 12,3 maanden en in de controlegroep 10,3 maanden (HR: 0,78 [95%-BI: 0,64-0,96]; P = 0,0086).
Pembrolizumab-monotherapie was niet inferieur (maar niet superieur) met betrekking tot overleving versus controlebehandeling in de totale groep. De mediane OS bedroeg in de pembrolizumab-monotherapiegroep 11,5 maanden en in de controlegroep 10,7 maanden (HR: 0,83 [95%-BI: 0,70-0,99]; P = 0,0199).
Pembrolizumab en chemotherapie verbeterde de overleving ten opzichte van controlebehandeling in de groep met een CPS van 20 of hoger. De mediane OS bedroeg in de pembrolizumab-chemotherapiegroep 14,7 maanden en in de controlegroep 11,0 maanden (HR: 0,60 [95%-BI: 0,45-0,82]; P = 0,0004).
Pembrolizumab en chemotherapie verbeterde de overleving ten opzichte van controlebehandeling in de groep met een CPS van 1 of hoger. De mediane OS bedroeg in de groep met een CPS van 1 of hoger 13,6 maanden en in de controlegroep 10,4 maanden (HR: 0,65 [95%-BI: 0,53-0,80], P < 0,0001).
Pembrolizumab en chemotherapie verbeterde de overleving ten opzichte van controlebehandeling in de totale groep. De mediane OS bedroeg in de pembrolizumab-chemotherapiegroep 13,0 maanden en in de controlegroep 10,7 maanden (HR: 0,77 [95%-BI: 0,63-0,93], P = 0,0034).
De mediane PFS was voor alle populaties tijdens behandeling met pembrolizumab-monotherapie 2,3 tot 3,4 maanden, voor pembrolizumab met chemotherapie 4,9 tot 5,8 maanden en tijdens de controlebehandeling 5,0 tot 5,2 maanden.
Van de 301 patiënten in de pembrolizumab-groep ontvingen 300 patiënten ten minste 1 cyclus pembrolizumab; hiervan staakten 269 patiënten (90 procent) de behandeling voortijdig vanwege klachten (meestal vanwege progressie). Staken vanwege bijwerkingen gebeurde bij 36 patiënten (12 procent). In totaal 31 patiënten (10 procent) maakten de volledige behandeling met 35 cycli af.
Van de 281 patiënten in de pembrolizumab-chemotherapiegroep ontvingen 276 patiënten ten minste 1 cyclus pembrolizumab; hiervan staakten 249 patiënten (90 procent) de behandeling voortijdig vanwege klachten (meestal vanwege progressie). Staken van de behandeling vanwege bijwerkingen gebeurde bij 90 patiënten (33 procent). In totaal 27 patiënten (10 procent) maakten de volledige behandeling met 35 cycli af.
Van de 300 patiënten in de controlegroep ontvingen 287 patiënten ten minste 1 cyclus cetuximab-chemotherapie. Hiervan staakten 278 patiënten (97 procent) de behandeling voortijdig vanwege klachten (meestal vanwege progressie). Staken van de behandeling vanwege bijwerkingen gebeurde bij 79 patiënten (28 procent).
Bijwerkingen van graad 3 of hoger traden op bij 55 procent van de patiënten in de pembrolizumab-groep, bij 85 procent van de patiënten in de pembrolizumab-chemotherapiegroep en bij 83 procent van de patiënten in de controlegroep. Bijwerkingen van de behandeling leidden in de pembrolizumab-groep bij 25 patiënten (8 procent) tot overlijden. In de pembrolizumab-chemotherapiegroep en de controlegroep overleden respectievelijk 32 en 28 patiënten (12 en 10 procent) ten gevolge van bijwerkingen. Hiervan overleden 3 patiënten (1 procent) in de pembrolizumab-groep, 11 patiënten (4 procent) in de pembrolizumab-chemotherapiegroep en 8 patiënten (3 procent) in de controlegroep aan therapiegerelateerde oorzaken.
De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 en hoger in de pembrolizumab-groep waren gastro-intestinale bijwerkingen (8 procent) en anemie (5 procent). De meest voorkomende bijwerkingen in de pembrolizumab-chemotherapiegroep waren gastro-intestinale bijwerkingen (25 procent), anemie (25 procent) en neutropenie (18 procent). In de controlegroep waren de meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 en hoger neutropenie (21 procent), anemie (17 procent) en gastro-intestinale bijwerkingen (19 procent). Analyses van kwaliteit van leven zullen door de onderzoekers in een andere wetenschappelijke publicatie worden beschreven.

Discussie

In deze fase III-studie bij patiënten met een irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd HNSCC is de statistiek bij interim-analyses herhaaldelijk gewijzigd, hetgeen volgens de daarvoor geldende regels is uitgevoerd. Ook de biomarker is tijdens de studie gewijzigd van TPS naar CPS. De CPS-scoringswijze is inmiddels landelijk ingevoerd door de pathologen.
Pembrolizumab-monotherapie verbetert de totale overleving versus controlebehandeling in de groep met een CPS

site.print_copyright

van 20 of hoger (mediane OS: 14,9 versus 10,7 maanden; HR: 0,61 [95%-BI: 0,45-0,83]; P = 0,0007). De resultaten van pembrolizumab-monotherapie versus controlebehandeling bij patiënten met een CPS van 20 of hoger voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.
De overlevingswinst van pembrolizumab-monotherapie versus de controlebehandeling in de groep met een CPS van 1 of hoger en in de totale populatie voldoen niet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.
De overlevingswinst van pembrolizumab-chemotherapie versus controlebehandeling voor patiënten met een CPS van 1 of hoger – met een mediane OS van 13,6 versus 10,4 maanden (HR: 0,65 [95%-BI: 0,53-0,80]; P < 0,0001) – voldoet aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. De overlevingswinst van pembrolizumab en chemotherapie versus controlebehandeling voor de totale groep voldoet niet aan de PASKWIL-criteria.
Het lijkt daarmee dat bij patiënten met een CPS van 20 of hoger pembrolizumab-monotherapie te verkiezen is, bij patiënten met een CPS van 1 of hoger pembrolizumab met chemotherapie te verkiezen is en bij patiënten met een CPS lager dan 1 controlebehandeling te verkiezen is.
De studie laat zien dat het optreden van een respons met pembrolizumab-monotherapie later kan optreden dan met chemotherapie in combinatie met pembrolizumab in de eerste 6 maanden. Dit kan bij symptomatische patiënten met *bulky disease* een overweging zijn om ondanks hoge PD-L1-expressie (CPS ≥ 20) toch voor de pembrolizumab met chemotherapie te kiezen.

5. Kosten

De behandeling met pembrolizumab kost 5.721,12 euro per behandelcyclus van 21 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 9 februari 2020). De mediane behandelduur met pembrolizumab-monotherapie was 3,5 maanden. Daarmee zijn de behandelkosten in de pembrolizumab-monotherapiegroep 28.605 euro. De behandelduur in de pembrolizumab-chemotherapiegroep was mediaan 5,8 maanden. De kosten voor pembrolizumab in deze groep zijn daarmee 48.057,41 euro.
De kosten voor chemotherapie met cisplatine en 5-fluorouracil bij een lichaamsoppervlak van 2,0 m² bedragen circa 144 euro per kuur; 6 cycli kosten derhalve 864 euro.
De behandeling met chemotherapie met cetuximab kost bij een behandelduur van 4,9 maanden aan chemotherapie 864 euro en aan cetuximab totaal 23.373 euro (1 oplaaddosis à 1.733 euro en 20 wekelijkse giften à 1.082 euro).

Conclusie

In de hier besproken KEYNOTE-048-studie wordt bij patiënten met onbehandeld irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd HNSCC met een CPS van 20 of hoger een statistisch significant langere overleving gezien na behandeling met pembrolizumab-monotherapie dan na standaardbehandeling met chemotherapie en cetuximab: mediaan 14,9 versus 10,7 maanden (HR: 0,61 [95%-BI: 0,45-0,83]; P = 0,0007). Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling.
In de groep met een CPS van 1 of hoger was de HR na behandeling met pembrolizumab samen met chemotherapie versus controlebehandeling 0,65 (95%-BI: 0,53-0,80; P < 0,0001) en de mediane totale overleving 13,6 maanden (95%-BI: 10,7-15,5) versus 10,4 maanden (9,1-11,7). Dit resultaat voldoet ook aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling.
Op basis van de waargenomen werkzaamheid en veiligheid is pembrolizumab in combinatie met platinum en 5-fluorouracil een geschikte eerstelijnsbehandeling voor een irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd HNSCC met een CPS van 1 of hoger en is pembrolizumab-monotherapie een geschikte eerstelijnsbehandeling voor PD-L1-positief (CPS > 20) irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd HNSCC. Voor patiënten zonder PD-L1-expressie blijft chemotherapie met cetuximab de standaardbehandeling. ←

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). Update: nivolumab bij gerecidiveerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied. Med Oncol 2018;21(5):53-5.
3 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Pembrolizumab bij gerecidiveerd en/of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied. Med Oncol 2019;21(10):31-4.
4 Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al; KEYNOTE-048 Investigators. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019;394(10212):1915-28.