

Pembrolizumab en chemotherapie als eerstelijnsbehandeling bij het lokaal irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd tripelnegatief mammapcarcinoom

Inleiding

Van alle patiënten met een mammapcarcinoom heeft ongeveer 15 procent een tripelnegatief mammapcarcinoom. Bij een gemetastaseerd tripelnegatief mammapcarcinoom is de mediane overleving 12 tot 15 maanden.¹ De standaardbehandeling bij deze patiëntengroep is in Nederland chemotherapie met een taxaan, een antracyclinebevattend regime of capecitabine.

Pembrolizumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de *immune checkpoint programmed death-1 receptor* (PD-1-receptor) met aangetoonde antitumoractiviteit bij diverse kankersoorten.

In de KEYNOTE-355-studie werd de meerwaarde van pembrolizumab naast chemotherapie bij patiënten met een lokaal irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd tripelnegatief mammapcarcinoom onderzocht.²

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De EMA heeft pembrolizumab, gecombineerd met chemotherapie, geregistreerd als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met een lokaal irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd tripelnegatief mammapcarcinoom met tumoren met een PD-L1-expressie met een *combined positivity score* (CPS) van 10 of hoger.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de KEYNOTE-355-studie wordt pembrolizumab met chemotherapie vergeleken met placebo met chemotherapie als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met een lokaal irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd tripelnegatief mammapcarcinoom. De chemotherapie bestond uit nab-paclitaxel, paclitaxel of gemcitabine met carboplatine. In Nederland is de standaardbehandeling een taxaan, een antracyclinebevattend regime, capecitabine of eventueel gemcitabine met carboplatine. Nab-paclitaxel is in Nederland niet geregistreerd als behandeling voor het gemetastaseerd mammapcarcinoom.

3. Methode en kwaliteit van de studie

Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn en een ECOG-performancesstatus van 0 of 1 te hebben. Ze hadden een lokaal recidief of gemetastaseerd tripelnegatief (oestrogeen-, progesteron- en HER2-negatief) mammapcarcinoom, hadden nog niet eerder systeemtherapie in de gemetastaseerde setting ontvangen en er was tumorweefsel beschikbaar voor centraal uitgevoerde PD-L1-bepaling (bij voorkeur van de metastase en anders van gearcheveerd weefsel van de primaire diagnose). →

Eerdere adjuvante behandeling met chemotherapie of radiotherapie met curatieve intentie was toegestaan met een interval van minimaal 6 maanden; patiënten die een taxaan, gemcitabine of platinabevattende neoadjuvante of adjuvante behandeling hadden ondergaan, mochten hetzelfde middel krijgen indien het interval 12 maanden of langer was. Alle patiënten hadden een adequate orgaan- en beenmergfunctie en meetbare ziekte (volgens *RECIST 1.1*).

Patiënten die eerder behandeld werden met chemotherapie of doelgerichte therapie voor gemetastaseerde ziekte werden geëxcludeerd. Andere exclusiecriteria waren onder meer onbehandelde metastasen van het centraal zenuwstelsel (inclusie van patiënten met asymptomatische metastasen van het centraal zenuwstelsel, eventueel na lokale behandeling, was toegestaan), auto-immuunziekte waarvoor systemische behandeling in de afgelopen 2 jaar, pneumonitis, interstitiële longziekte, eerdere behandeling met checkpointremmers of behandeling met immuunregulerende middelen minder dan 1 week voor start van behandeling.

De PD-L1-expressie werd centraal bepaald met behulp van immunohistochemie middels de assay *PD-L1 IHC 22C3 pharmDx*. Patiënten konden onafhankelijk van PD-L1-status geïnccludeerd worden.

Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd tussen pembrolizumab met chemotherapie of placebo met chemotherapie. De dosering pembrolizumab was 200 mg elke 3 weken. De chemotherapie bestond uit nab-paclitaxel 100 mg/m² op dag 1, 8 en 15 elke 4 weken, paclitaxel 90 mg/m² op dag 1, 8 en 15 elke 4 weken of gemcitabine 1.000 mg/m² met carboplatine *area under the curve 2* op dag 1 en 8 elke 3 weken (naar keuze van behandelaar). Alle middelen werden intraveneus toegediend (pembrolizumab en placebo waren geblindeerd, de chemotherapie was niet geblindeerd). Pembrolizumab werd maximaal 35 keer toegediend; de chemotherapie kon worden gecontinueerd op basis van de keuze van de behandelaar.

De randomisatie werd gestratificeerd naar soort chemotherapie tijdens de studie (taxaan versus gemcitabine-carboplatine), PD-L1-expressie van tumor (CPS ≥ 1 versus CPS < 1) en eerdere behandeling met chemotherapie (ja versus nee). Cross-over tussen behandelgroepen was niet toegestaan. Radiologische beeldvorming voor responsevaluatie werd in de eerste 24 weken elke 8 weken verricht, daarna elke 9 weken en na het eerste jaar elke 12 weken. Complete respons en partiële respons moesten bevestigd worden met nieuwe beeldvorming na minimaal 4 weken.

De twee coprimaire eindpunten van de studie waren centraal bepaalde progressievrije overleving (PFS) en overleving (OS) in de groep met een CPS van 10 of hoger, in de groep met een CPS van 1 of hoger en in de *intention to treat*-populatie (ITT-populatie). In deze publicatie worden alleen de PFS-data gepresenteerd. Oorspronkelijk was er geen aparte groep met een CPS van 10 of hoger gedefinieerd voor deze eindpunten, maar na inclusie van alle patiënten en na de eerste interim-analyse werd deze onderverdeling op basis van de resultaten van andere studies toegevoegd. Een cut-off van de CPS van 10 was dus geen stratificatiefactor; PD-L1-negatieve tumoren werden gedefinieerd als tumoren met een CPS lager dan 1. Secundaire eindpunten waren bijwerkingen vastgesteld volgens de *CTCAE v4.0*, *objective response rate* (ORR), duur van respons (DoR) en *disease control rate* (DCR). Volgens het ontwerp van de studie waren 828 patiënten en 634 events nodig om met 89 procent power en een eenzijdige alfa van 0,111 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,7 voor het primaire eindpunt PFS in de ITT-populatie vast te kunnen stellen middels een gestratificeerde logranktest. PFS werd hiërarchisch getest: eerst bij patiënten met een CPS van 10 of hoger, daarna bij patiënten met een CPS van 1 of hoger en vervolgens in de ITT-groep. In de groep patiënten met een CPS van 10 of hoger waren 235 events nodig om met 86 procent power en een eenzijdige alfa van 0,411 procent een HR van 0,6 voor het primaire eindpunt PFS vast te stellen.

Palliatief, effectiviteit • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst ziektevrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	totale overleving en progressievrije overleving data nog niet matuur PD-L1-expressie met CPS \geq 10: 9,7 versus 5,6 maanden HR: 0,65 (95%-BI: 0,47-0,86); P = 0,0012		? + +
ESMO-MCBS-gradering			3
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>Pembrolizumab-groep</i> 2 (0,4%) 78% ?	<i>Controlegroep</i> 0 74% ?	+ +
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	nog niet gerapporteerd		?
Impact van behandeling • acceptabele behandellast	ja		+
Level of evidence	1 fase III-studie		
Medicijnkosten • kosten per cyclus (3 weken voor pembrolizumab) • totale behandelkosten pembrolizumab (mediane behandelduur 8 cycli)	€ 5.721 € 45.768		

Resultaten KEYNOTE-355-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

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

Tussen januari 2017 en juni 2018 werden 847 patiënten geïncludeerd door 209 centra in 29 landen: 566 patiënten in

de pembrolizumab-groep en 281 patiënten in de controlegroep. De uitgangskarakteristieken in de beide behandelgroepen waren vergelijkbaar: de mediane leeftijd was 53 jaar, het merendeel had een ECOG-performancestatus →

0 en 64 procent was eerder behandeld met chemotherapie in de (neo)adjuvante setting, waarvan ruim 50 procent een behandeling met een taxaan en ruim 50 procent een antracyclinebevattende therapie had ondergaan. In totaal 30 procent van de patiënten had primair gemetastaseerde ziekte, 20 procent van de patiënten had een interval van korter dan 12 maanden na beëindiging van de curatieve therapie en 50 procent van de patiënten had een interval van 12 maanden of meer na beëindiging van de curatieve therapie.

Van alle patiënten hadden 211 patiënten (25 procent) een PD-L1-expressie met een CPS lager dan 1, 636 patiënten (75 procent) een PD-L1-expressie met een CPS van 1 of hoger en 323 patiënten (38 procent) een PD-L1-expressie met een CPS van 10 of hoger. De uitgangskarakteristieken van deze subgroepen waren vergelijkbaar met de uitgangskarakteristieken van de ITT-populatie.

De mediane follow-up bedroeg 25,9 maanden in de pembrolizumab-groep en 26,3 maanden in de controlegroep. Behandeling werd gestart bij 843 patiënten. In totaal 777 patiënten (92 procent) beëindigden de behandeling voortijdig en 21 patiënten (2 procent) maakten de volledige studiebehandeling af (*cut-off date*: 11 december 2019).

In de groep met een PD-L1-expressie met een CPS van 10 of hoger was de mediane PFS 9,7 maanden in de pembrolizumab-groep en 5,6 maanden in de controlegroep (HR: 0,65 [95%-BI: 0,49-0,86]; eenzijdige $P = 0,0012$). Deze uitkomst voldoet aan de vooraf voor deze analyse gestelde eis voor statistische significantie.

In de groep met een PD-L1-expressie met een CPS van 1 of hoger was de mediane PFS 7,6 maanden in de pembrolizumab-groep en 5,6 maanden in de controlegroep (HR: 0,74 [95%-BI: 0,61-0,90]; eenzijdige $P = 0,0014$). De P -waarde van 0,0014 was hoger dan de voor deze analyse geplande alfa van 0,0011 en wordt daarom als niet-statistisch significant beschouwd. Alhoewel de PFS in de ITT-populatie formeel niet meer getest zou worden, omdat de analyse in het cohort met een

PD-L1-expressie met een CPS van 1 of hoger niet statistisch significant was, zijn de data wel gepubliceerd. De mediane PFS was 7,5 maanden in de pembrolizumab-groep en 5,6 maanden in de controlegroep (HR: 0,82 [95%-BI: 0,69-0,97]). Data betreffende het tweede coprimeaire eindpunt – OS – werden nog niet gerapporteerd.

Het mediane aantal gegeven cycli pembrolizumab of placebo was 8 (mediane behandelduur respectievelijk 24 en 22 weken). In de pembrolizumab-groep was de mediane behandelduur respectievelijk 23, 22 en 22 weken voor nab-paclitaxel, paclitaxel en gemcitabine-carboplatine. In de controlegroep was de mediane behandelduur respectievelijk 18, 17 en 23 weken voor nab-paclitaxel, paclitaxel en gemcitabine-carboplatine. In beide groepen was de meest voorkomende reden om de behandeling te staken progressie van ziekte. Bijwerkingen van graad 3-5 werden gerapporteerd bij 438 patiënten (78 procent) in de pembrolizumab-groep en bij 207 patiënten (74 procent) in de controlegroep. In beide groepen waren de meest voorkomende bijwerkingen van alle graderingen anemie (ongeveer 48 procent), neutropenie (40 procent), misselijkheid (40 procent) en alopecia (33 procent). Immungemedieerde bijwerkingen van graad 3-5 werden in de pembrolizumab-groep gerapporteerd bij 29 patiënten (5 procent), waaronder huidtoxiciteit bij 10 patiënten (2 procent) en pneumonitis bij 6 patiënten (1 procent). In de pembrolizumab-groep waren 2 therapiegerelateerde sterfgevallen: 1 patiënt overleed aan acuut nierfalen en 1 patiënt aan een pneumonie. In de controlegroep werden geen therapiegerelateerde sterfgevallen gerapporteerd.

Discussie

KEYNOTE-355 toont een statistisch significante verlenging van de mediane PFS aan bij patiënten met een lokaal irresectabel gerediveerd of gemetastaseerd tripelnegatief mammacarcinoom en een PD-L1-expressie met een CPS van 10 of hoger (HR: 0,65 [95%-BI: 0,47-0,86]; $P = 0,0012$).

De mediane PFS nam in deze groep toe van 5,6 naar 9,7 maanden. Immuungerelateerde bijwerkingen kwamen vaker voor in de pembrolizumab-groep maar waren in het algemeen hanteerbaar. De resultaten van dit eindpunt voor deze groep voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een voorlopig positief advies. De reden voor een voorlopig positief advies is dat er sprake is van coprimaire eindpunten. In dat geval wordt volgens de PASKWIL-criteria het hiërarchisch zwaarstwegende eindpunt genomen voor de beoordeling. Dit is de OS. Op dit moment zijn de overlevingsdata echter nog niet bekend. Dat betekent dat het advies definitief wordt zodra over de OS is gerapporteerd.

In de groep patiënten met een CPS van 1 of hoger en in de ITT-populatie werd geen statistisch significante verbetering van de PFS gezien. Bij de oorspronkelijke opzet van de studie werd alleen onderscheid gemaakt in patiënten met een CPS lager dan 1 en patiënten met een CPS van 1 of hoger. Pas na inclusie van alle patiënten werd de studie geamendeerd met onderscheid in PD-L1-negatieve patiënten (CPS < 1) en PD-L1-positieve patiënten met onderscheid in een CPS van 1 of hoger en een CPS van 10 of hoger.

Het merendeel van de patiënten (55 procent) kreeg als chemotherapie gemcitabine-carboplatine, 32 procent kreeg nab-paclitaxel en 13 procent kreeg paclitaxel. In zowel de ITT-groep als de groep patiënten met een CPS van 10 of hoger lijkt de winst in PFS het kleinst in de groep patiënten die gemcitabine-carboplatine kregen. Dit valt deels te verklaren omdat deze groep ook in het geval van placebo-chemotherapie een langere mediane PFS hadden vergeleken met de andere chemotherapie-groepen. De *BRCA*-mutatiestatus van patiënten is niet vermeld. De keuze betreffende de soort chemotherapie was aan de behandelaar; de patiënten die combinatiechemotherapie in de vorm van gemcitabine-carboplatine kregen, waren mogelijk fitter met minder uitgebreide ziekte. De subgroepen zijn echter te klein om hier conclusies uit te kunnen trekken.

5. Kosten

De behandeling met pembrolizumab kost bij de eerder genoemde dosering van 200 mg 5.721 euro per cyclus van 3 weken (bron: medicijnkosten.nl d.d. 15 november 2021). De kosten van 8 cycli (mediane behandelduur) bedragen daarmee 45.768 euro.

Conclusie

In de hier besproken KEYNOTE-355-studie bij patiënten met een lokaal irresectabel gerediveerd of gemetastaseerd tripelnegatief mammacarcinoom en een PD-L1-expressie met een CPS van 10 of hoger geeft behandeling met pembrolizumab-chemotherapie in vergelijking met placebo-chemotherapie een statistisch significante verlenging van de PFS (HR: 0,65 [95%-BI: 0,47-0,86]; P = 0,0012). De mediane PFS nam toe van 5,6 naar 9,7 maanden. Immuungerelateerde bijwerkingen kwamen vaker voor in de pembrolizumab-groep maar waren in het algemeen hanteerbaar. De resultaten van dit eindpunt voor deze groep voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een voorlopig positief advies. Er zijn nog geen data over de OS – het coprimaire eindpunt van de studie – bekend. ←

Referenties

- ¹ Nederlandse Kankerregistratie (cijfersoverkanker.nl).
- ² Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1817-28.