

Pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd microsatellietinstabiel colorectaal carcinoom

Inleiding

In Nederland is oxaliplatine met 5-FU-bevattende chemotherapie – meestal de combinatie van capecitabine met oxaliplatine, al dan niet in combinatie met bevacizumab – de eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom (mCRC), ongeacht lokalisatie van de primaire tumor of het moleculaire subtype. De waarde van bevacizumab toegevoegd aan de eerstelijnsbehandeling van mCRC is in 2012 door commissie BOM herbeoordeeld.¹ Bij ziekteprogressie tijdens of binnen 6 maanden na beëindiging van eerstelijnsbehandeling wordt bij de indicatie voor tweedeelijnsbehandeling meestal gekozen voor irinotecan, hetzij als monotherapie, hetzij in combinatie met een 5-FU-preparaat. Patiënten met een tumor zonder RAS-mutaties (RAS-wildtype) kunnen in de derde lijn behandeld worden met een EGFR-remmer (panitumumab of cetuximab) als monotherapie. Combinatiebehandelingen met chemotherapie en EGFR-remmers zijn ook geregistreerd; deze kunnen in eerdere lijnen gegeven worden. Bij fitte mCRC-patiënten kan, op basis van de TRIBE2-studie², gekozen worden voor de tripletcombinatiebehandeling FOLFOXIRI plus bevacizumab als eerstelijnsbehandeling.

Bij ongeveer 15 procent van alle colorectale carcinomen is er sprake van *mismatch repair*-deficiëntie (MMR-deficiëntie). Grotendeels gaat het om sporadische oorzaken, zoals methylatie van de MLH1-genpromotor, terwijl er bij ongeveer 3 procent van alle patiënten sprake is van een kiembaanmutatie in een van de MMR-genen. Het gevolg van kiembaan-

en somatische afwijkingen in deze genen is een hoog aantal mutaties in de tumor en microsatellietinstabiliteit (MSI). Colorectale carcinomen met deze eigenschappen reageren minder goed op conventionele chemotherapie. In een fase II-studie repondeerden patiënten met dergelijke carcinomen op PD-1-blokkade na eerdere chemotherapie.³

In de hier te bespreken KEYNOTE-177-studie wordt eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab vergeleken met standaardchemotherapie bij patiënten met een gemetastaseerd MSI-hoog of MMR-deficiënt (MSI-H of dMMR) colorectaal carcinoom.⁴

De EMA heeft pembrolizumab in januari 2021 goedgekeurd als eerstelijnsmonotherapie voor gemetastaseerd MSI-H of dMMR colorectaal carcinoom.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

In deze studie werd eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab onderzocht bij patiënten met een gemetastaseerd MSI-H of dMMR colorectaal carcinoom.

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de KEYNOTE-177-studie wordt eerstelijns palliatieve behandeling met pembrolizumab vergeleken met standaardchemotherapie bij patiënten met een gemetastaseerd MSI-H of dMMR colorectaal carcinoom. In Nederland wordt meestal oxaliplatine met 5-FU-bevattende chemotherapie, al dan niet in combinatie met bevacizumab, gegeven. →

3. Methode en kwaliteit van de studie

KEYNOTE-177 is een gerandomiseerde fase III-multicenterstudie voor patiënten met een gemetastaseerd MSI-H of dMMR colorectaal carcinoom. 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. Patiënten mochten eerder behandeld zijn met adjuvante chemotherapie, mits die behandeling ten minste 6 maanden voor randomisatie was afgerond.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met pembrolizumab (200 mg i.v. elke 3 weken) of standaardchemotherapie naar keuze van de behandelaar. De standaardchemotherapie kon bestaan uit mFOLFOX6 (oxaliplatine 85 mg/m² i.v. op dag 1, folinezuur 400 mg/m² i.v. op dag 1, 5-FU 400 mg/m² i.v. op dag 1 gevolgd door 2.400 mg/m² i.v. gedurende 48 uur), mFOLFOX6 met bevacizumab (5 mg/kg i.v. op dag 1), mFOLFOX6 met cetuximab (400 mg/m² i.v. bij de eerste gift, gevolgd door wekelijks 250 mg/m² i.v.), FOLFIRI (irinotecan 180 mg/m² i.v. op dag 1, folinezuur 400 mg/m² op dag 1, 5-FU 400 mg/m² i.v. bolus op dag 1 gevolgd door 2.400 mg/m² i.v. gedurende 48 uur), FOLFIRI met bevacizumab of FOLFIRI met cetuximab. Alle chemotherapieschema's werden tweeweekelijks gegeven. De keuze voor het chemotherapieschema werd voorafgaand aan de randomisatie bepaald. De behandeling werd gecontinueerd tot een maximum van 35 cycli pembrolizumab of tot aan ziekteprogressie, het ontwikkelen van onacceptabele bijwerkingen, of het verzoek tot stoppen door de patiënt of behandelaar. Na ziekteprogressie konden patiënten die behandeld waren met chemotherapie alsnog pembrolizumab krijgen (maximaal 35 cycli). Metastectomie met curatieve intentie mocht tijdens de studie plaatsvinden.

De MMR-status van de tumor werd lokaal bepaald aan de hand van immunohistochemie van de MLH1-, MSH2-, MSH6- en PMS2-eiwitten. Hoge MSI werd bepaald door een lokale PCR-analyse.

De twee primaire eindpunten van de studie waren progressievrije overleving (PFS) en overleving (OS). Secundaire eindpunten waren centraal beoordeelde responskans (compleet en partieel) en veiligheid.

Een CT-scan voor evaluatie werd voor start van de behandeling gemaakt en vervolgens elke 9 weken. Onafhankelijke

centrale beoordeling vond plaats op basis van de RECIST-criteria versie 1.1. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *CTC-AE v4.0*. Data over vervolghandelingen zijn wel verzameld in deze studie.

Na de start van de studie is het ontwerp nog 10 keer geamendeerd. Er werden twee interim-analyses en een finale analyse gepland. Voor de hier gepresenteerde tweede interim-analyse, de finale analyse voor PFS, waren er 300 patiënten en 209 events nodig of 24 maanden verstreken na randomisatie van de laatste patiënt om met ongeveer 98 procent power en een eenzijdige alfa van 1,25 procent een superieure PFS in de pembrolizumab-groep ten opzichte van de chemotherapie-groep vast te kunnen stellen met een *hazard ratio* (HR) van 0,55. Voor de finale OS-analyse zijn 190 overlijdens nodig of zijn er 12 maanden verstreken na de tweede interim-analyse om met ongeveer 85 procent power en een eenzijdige alfa van 1,25 procent een HR van 0,62 (pembrolizumab te opzichte van chemotherapie) voor overlijden vast te kunnen stellen.

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

Tussen februari 2016 en februari 2018 werden 852 patiënten gescreend door 192 centra in 23 landen. Van de 852 patiënten konden er 307 gerandomiseerd worden: 153 patiënten in de pembrolizumab-groep en 154 patiënten in de controlegroep. In de controlegroep zijn 11 patiënten nooit met chemotherapie gestart. Er wordt niet beschreven waarom 545 personen niet aan de inclusiecriteria voldeden. De mediane follow-up bedroeg 32,4 maanden. De uitgangskarakteristieken in beide behandelgroepen waren vergelijkbaar: de mediane leeftijd was 63 jaar, iets minder dan de helft was man, de helft had een performansstatus van 0, twee derde van de patiënten had een rechtszijdig coloncarcinoom, 50 procent had synchron gemetastaseerde ziekte, en minder dan een kwart van de patiënten had adjuvante chemotherapie ondergaan.

Het primaire eindpunt PFS in de *intention to treat*-populatie was statistisch significant beter in de pembrolizumab-groep dan in de controlegroep (HR: 0,60 [95%-BI: 0,45-0,80]; $P = 0,0002$). De mediane PFS bedroeg 16,5 maanden (95%-BI: 5,4-32,4) in de pembrolizumab-groep en 8,2 maanden (95%-BI: 6,1-10,2) in de controlegroep. De geschatte

Palliatief, effectiviteit • primaire eindpunt: PFS • primair eindpunt: OS	16,5 versus 8,2 maanden HR: 0,60 (95%-BI: 0,45-0,80); P = 0,0002 immature data		+ + -
ESMO-MCBS-gradering			?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken van de behandeling eerste lijn	<i>Pembrolizumab</i> 4% 56% ? ?	<i>Chemotherapie</i> 6% 78% ? ?	+ + ? ?
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	niet gemeten		?
Impact van behandeling • acceptabele behandelast	bij fitte patiënten (PS 0-1)		+
Level of evidence	1 fase III-studie		+
Medicijnkosten • kosten per 21 dagen • totale behandelkosten	€ 5.721,12 per cyclus pembrolizumab € 97.259 voor pembrolizumab		

Resultaten KEYNOTE-177-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

1-jaars-PFS was 55,3 procent in de pembrolizumab-groep en 37,3 procent in de controlegroep. De PFS was beter in de pembrolizumab-groep dan in de controlegroep in alle vooraf gespecificeerde subgroepen (onder andere leeftijd, geslacht, performansstatus, moleculair subtype) behalve in de groep met een *KRAS*-/*NRAS*-mutatie. De responskans was 43,8 procent in de pembrolizumab-groep en 33,1 procent in de controlegroep, waarvan respectievelijk 11 en 4 procent een complete respons betraf. De mediane behandelduur was 11,1 maanden (0-30,6) in de pembrolizumab-groep en 5,7 maanden (0,1-39,6) in de controlegroep. In totaal hebben 57 patiënten (37 procent) het maximum van 35 cycli pembrolizumab gekregen. Op het moment van de *data-cutoff*

werden nog 2 patiënten in de pembrolizumab-groep en 6 patiënten in de controlegroep behandeld.

De OS-data zijn nog niet matuur. Op het moment van *data-cutoff* voor deze analyse werden 56 patiënten (36 procent) in de controlegroep na ziekteprogressie behandeld met pembrolizumab. Daarnaast werden 35 patiënten (23 procent) uit de controlegroep buiten deze studie behandeld met een anti-PD1- of anti-PD-L1-antilichaam. De auteurs stellen dat deze cross-over de analyse van het primaire eindpunt OS kan beïnvloeden.

In totaal 14 patiënten (9 procent) in de pembrolizumab-groep en 13 patiënten (8 procent) in de controlegroep ondergingen metastasectomie met curatieve intentie. →

In totaal hadden 86 patiënten (56 procent) in de pembrolizumab-groep en 111 patiënten (78 procent) in de controlegroep ten minste één bijwerking van graad 3 of hoger. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 en hoger waren diarree (6 versus 11 procent), anemie (5 versus 10 procent) en moeheid (4 versus 9 procent). In de pembrolizumab-groep overleden 6 patiënten (4 procent) en in de controlegroep 7 patiënten (6 procent) aan bijwerkingen van de behandeling.

Discussie

In de KEYNOTE-177-studie wordt een statistisch significant voordeel aangetoond voor het primaire eindpunt PFS van eerstelijns palliatieve behandeling met pembrolizumab ten opzichte van standaardchemotherapie bij patiënten met een gemetastaseerd MSI-H of dMMR colorectaal carcinoom (HR: 0,60 [95%-BI: 0,45-0,80]; P = 0,0002).

De resultaten van dit eindpunt voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies. Het tweede primaire eindpunt van deze studie is OS. Cross-over van chemotherapie naar pembrolizumab bij ziekteprogressie was echter toegestaan. Ook is er een significant deel van de controlegroep dat buiten deze studie om vervolgens met een anti-PD-(L)1-antilichaam behandeld is. Het is derhalve de vraag of de OS-data een verschil kunnen gaan tonen. Op dit moment zijn de OS-data nog immatuur.

Opvallend in deze studie is de geïncludeerde populatie: de helft van de patiënten had synchrone metastasen en bij twee derde was er sprake van een rechtszijdig coloncarcinoom. In Nederland is het al gebruikelijk om bij de immunohistologie de vier MMR-eiwitten te bepalen. Derhalve zal het identificeren van patiënten die baat kunnen hebben bij immunotherapie in de dagelijkse praktijk geen problemen opleveren. Opvallend is dat er geen data gegeven worden over welke chemotherapiebehandelingen patiënten in de studie hebben ondergaan en hoeveel kuren er gegeven zijn. Kwaliteit van leven-data zijn niet verzameld.

5. Kosten

De behandeling met pembrolizumab kost 5.721,12 euro per behandelcyclus van 21 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 5 februari 2021). De totale medicatiekosten van 17 cycli (11,1 maanden) komen daarmee op 97.259 euro. In deze studie kreeg 37 procent van de patiënten alle 35 cycli pembrolizumab; voor hen zijn de medicatiekosten 200.239 euro.

De werkelijk te betalen prijs van pembrolizumab voor deze indicatie is niet bekend aangezien deze medicatie door het ministerie van VWS in de zogenaamde sluis is geplaatst.

Conclusie

In de hier besproken KEYNOTE-177-studie wordt bij patiënten met een gemetastaseerd MSI-H of dMMR colorectaal carcinoom na een follow-up van mediaan 32,4 maanden een statistisch significant betere PFS gezien na palliatieve eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab dan na standaard chemotherapeutische behandeling (HR: 0,60 [95%-BI: 0,45-0,80]; P = 0,0002). De OS-data zijn nog immatuur. Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. ←

Referenties

- 1 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Herbeoordeling met nieuwe PASKWIL-criteria van de plaats van bevacizumab in de eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom. *Med Oncol* 2012;15(3):31-7.
- 2 NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). FOLFOXIRI plus bevacizumab als eerstelijnsbehandeling met herinductie bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom. *Med Oncol* 2020;23(10):37-42.
- 3 Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1-19.
- 4 André T, Shiu KK, Kim TW, et al; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in microsatellite-in-stability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207-18.