

## HERBEOORDELING RESULTATEN KEYNOTE-355-STUDIE

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

In december 2021 besprak de commissie BOM de resultaten van de KEYNOTE-355-studie, waarin pembrolizumab-chemotherapie werd vergeleken met placebo-chemotherapie als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met een lokaal irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd tripelnegatief mammacarcinoom.<sup>1-2</sup> In deze studie werden 847 patiënten met een ECOG-performancestatus van 0 of 1 gerandomiseerd in een 2:1 verhouding tussen pembrolizumab (200 mg elke 3 weken) met chemotherapie of placebo met chemotherapie. De chemotherapie bestond uit nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, 8 en 15 elke 4 weken, paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, 8 en 15 elke 4 weken of gemcitabine 1.000 mg/m<sup>2</sup> met carboplatine *area under the curve* 2 op dag 1 en 8 elke 3 weken (naar keuze van behandelaar). Pembrolizumab werd maximaal 35 keer toegediend en de chemotherapie kon worden gecontinueerd op basis van de keuze van de behandelaar. Van alle patiënten hadden 211 patiënten (25 procent) een PD-L1-expressie met een *combined positivity score* (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 EMA heeft pembrolizumab – gecombineerd met chemotherapie – geregistreerd als eerstelijnsbehandeling voor patiënten met een lokaal irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd tripelnegatief mammacarcinoom met een PD-L1-expressie met een CPS van 10 of hoger.

## Eindpunten studie

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 de oorspronkelijke studieopzet 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 subgroep op basis van de resultaten van andere studies toegevoegd. Een CPS-cut-off van 10 of hoger was dus geen stratificatiefactor; PD-L1-negatieve tumoren werden gedefinieerd als een CPS lager dan 1.

## Eerdere conclusie

Op basis van de PFS-data na een mediane follow-up van 26 maanden concludeerde de commissie BOM eerder als volgt over de resultaten van deze studie:

*In de hier besproken KEYNOTE-355-studie bij patiënten met een lokaal irresectabel gerecidiveerd 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. Immungereleerde 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.*

## Update studie

Tijdens het *ESMO Congress 2021* presenteerden de KEYNOTE-355-onderzoekers een update over de eindanalyse van het coprimaire eindpunt OS na een mediane follow-up van 44 maanden.<sup>3</sup> De mediane OS in de groep patiënten met een CPS van 10 of hoger was 23,0 maanden in de pembrolizumab-groep versus 16,1 maanden in de placebogroep (HR: 0,73 [95%-BI: 0,55-0,95]; P = 0,0093). Dit resultaat voldoet aan de vooraf gestelde grenswaarde van 0,0113 voor de P-waarde.

|   |  |   |                  |
|---|--|---|------------------|
| <b>Palliatief, effectiviteit</b><br>• primair eindpunt<br><br>• winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)<br><br>• winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) | progressievrije overleving en totale overleving (PD-L1-expressie met CPS ≥ 10)<br>23,0 versus 16,1 maanden<br>HR: 0,73 (95%-BI: 0,55-0,95); P = 0,0093<br>9,7 versus 5,6 maanden<br>HR: 0,65 (95%-BI: 0,47-0,86); P = 0,0012 |   | +<br>-<br>+<br>+ |
| <b>ESMO-MCBS-gradering</b>  |  |   | 3                |
| <b>Bijwerkingen</b><br>• lethaal < 5%<br>• acuut, ernstig < 25%<br>• chronisch beperkend<br>• dosisreductie<br>• staken behandeling vanwege bijwerkingen                            | <i>Pembrolizumab-chemotherapie</i><br>2 (0,4%)<br>78%<br>?   | <i>Placebo-chemotherapie</i><br>0<br>74%<br>? | +<br>+           |
| <b>Kwaliteit van leven</b><br>• QOL-analyse   | geen verschil tussen de behandelgroepen <sup>4</sup>   |   | +                |
| <b>Impact van behandeling</b><br>• acceptabele behandellast   | ja   |   | +                |
| <b>Bewijskracht</b>   | 1 fase III-studie  |   |                  |
| <b>Medicijnkosten</b><br>• kosten per cyclus<br>• totale behandelkosten   | € 5.721 (3 weken voor pembrolizumab)<br>€ 45.768 (mediane behandelduur 8 cycli pembrolizumab)  |   |                  |

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

## Conclusie

In de hier besproken KEYNOTE-355-studie bij patiënten met een lokaal irresectabel gerecidiveerd 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 OS (HR: 0,73 [95%-BI: 0,55-0,95]; P = 0,0093). De mediane OS nam toe van 16,1 naar 23,0 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 positief advies. ←

## Referenties

- <sup>1</sup> NVMO-commissie BOM. Pembrolizumab en chemotherapie als eerstelijns-behandeling bij het lokaal irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd tripel-negatief mammacarcinoom. Med Oncol 2021;10(24):31-5.
- <sup>2</sup> Cortés 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.
- <sup>3</sup> Cortés J, Cescon DW, Rugo HS, et al. KEYNOTE-355: final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC. Ann Oncol 2021;32(S5):S1289-90.
- <sup>4</sup> Cescon DW, Schmid P, Rugo HS, et al. Health-related quality of life (HRQoL) with pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as 1L treatment for advanced triple-negative breast cancer (TNBC): results from KEYNOTE-355. Ann Oncol 2022;33(suppl\_3):S194-S223.