

HERBEOORDELING KEYNOTE-054-STUDIE

Adjuvant pembrolizumab bij stadium III melanoom

1. Samenvatting eerder advies

In april 2019 beoordeelde cieBOM de waarde van adjuvante behandeling met pembrolizumab bij een complete resectie van een stadium III melanoom.¹ In de KEYNOTE-054-studie werden patiënten met stadium IIIa (lymfekliermetastase ten minste > 1 mm in grootste diameter), IIIb of IIIc cutaan melanoom zonder in-transit metastasen (volgens *AJCC Cancer Staging Manual* editie 7) 1:1 gerandomiseerd tussen pembrolizumab 200 mg elke 3 weken of placebo gedurende een maximale behandelduur van 1 jaar.² Het primaire eindpunt van de studie was ziektevrije overleving (DFS) in de *intention-to-treat*-populatie en in de subgroep patiënten met een PD-L1-positieve tumor.

Afstandsmetastasevrije overleving en overleving (OS) waren secundaire eindpunten, die hiërarchisch getest zouden worden. Tussen augustus 2015 en november 2016 werden 1019 patiënten geïncludeerd; 514 in de pembrolizumabgroep en 505 in de placebogroep. Na een mediane follow-upduur van 15,1 maanden werd een geplande interim-analyse verricht, die door de DSMB als de finale analyse voor DFS is bestempeld en waarop het cieBOM-advies is gebaseerd. Op het moment van deze analyse hadden 351 van de geplande 409 patiënten een recidief of waren overleden.

Het primaire eindpunt DFS was significant langer in de pembrolizumabgroep dan in de controlegroep (HR: 0,57 [98,4%-BI: 0,43-0,74]; $p < 0,001$). De mediane DFS werd niet bereikt in beide groepen. De DFS na 12 maanden bedroeg 75,4 procent (95%-BI: 71,3-78,9) in de pembrolizumabgroep en 61,0 procent (95%-BI: 56,5-65,1) in de placebogroep; na 18 maanden was dit 71,4 procent (95%-BI: 66,8-75,4) en 53,2 procent (95%-BI: 47,9-58,2). PD-L1-expressie bleek geen predictieve marker voor DFS. Overlevingsdata waren nog niet bekend. De bijwerkingen waren acceptabel.

Deze resultaten voldeden aan de destijds geldende PASKWIL-criteria voor adjuvante studies voor een voorlopig positief advies.

2. Update van de resultaten

Er zijn na de finale DFS-analyse meerdere updates van de KEYNOTE-054 verschenen. Op het moment van de finale analyse voor DFS uit 2018 was het tevoren geplande aantal van 409 patiënten met recidief of overlijden nog niet bereikt. Bij de volgende analyse bij een follow-upduur van 3 jaar bedroeg het aantal geobserveerde patiënten met een recidief of overlijden 473 en op dat moment was de HR voor DFS 0,56 (95%-BI: 0,47-0,68).³ Overlevingsdata zijn nog niet bekend bij nog onvoldoende events. In deze studie kregen alle patiënten bij recidief of progressie behandeling met pembrolizumab aangeboden. Na het eerste recidief zijn 111 van de 179 patiënten

in de placebogroep tot nu toe behandeld met anti-PD-(L)1-therapie.⁴

3. Bespreking

De finale DFS-analyse van de KEYNOTE-054-studie bij een follow-upduur van 15,6 maanden liet een statistisch significante verbetering zien van de DFS bij behandeling met pembrolizumab gedurende 1 jaar na complete resectie van een stadium III melanoom (HR: 0,57 [98,4%-BI: 0,43-0,74]; $p < 0,001$). De post-hoc-analyses die hierna verschenen zijn^{4,5} worden niet meegenomen in het beoordelen van de studie volgens de PASKWIL-criteria. Er wordt namelijk uitgegaan van de finale of per-protocolanalyse waar de studie op ontworpen is. cieBOM kan niet bij elke volgende analyse een herbeoordeling uitvoeren, hetgeen tot een inconsistent beleid in de dagelijkse praktijk zou kunnen leiden.

De resultaten van de KEYNOTE-054-studie voldoen hiermee aan de PASKWIL2023-criteria voor een voorlopig positief advies. In het studieprotocol wordt genoemd dat de finale analyse van de OS-data gaat plaatsvinden nadat 380 patiënten zijn overleden. De verwachting was dat dit aantal na een follow-up van ongeveer 7 jaar (eind 2022) bereikt zou gaan worden, maar door een lager aantal events, mogelijk door de toegenomen behandelmogelijkheden in de gemetastaseerde setting, zijn momenteel nog geen mature overlevingscijfers bekend. Alle patiënten kregen bij het ontwikkelen van een recidief behandeling met pembrolizumab aangeboden, hetgeen impact kan hebben op de OS-analyse, maar wel een goede afspiegeling geeft van de dagelijkse praktijk. Zodra de OS-data beschikbaar zijn zal de definitieve beoordeling plaatsvinden.

4. Kosten

De kosten voor de behandeling met pembrolizumab bedragen 5.721 euro per patiënt per cyclus van 21 dagen en 102.980 euro voor een jaar (18 cycli) (bron: medicijnkosten.nl, 24 oktober 2023).

5. Conclusie

In de KEYNOTE-054-studie werd een statistisch significante toename van DFS aangetoond bij patiënten met een complete resectie van een stadium III melanoom met adjuvante behandeling met pembrolizumab. Deze resultaten voldeden destijds aan de PASKWIL-criteria voor een voorlopig positief advies. Bij herbeoordeling voldoet deze studie aan de nieuwe PASKWIL2023-criteria voor adjuvante studies voor een voorlopig positief advies op basis van een verschil in DFS met een HR van 0,57 (98,4%-BI: 0,43-0,74; $p < 0,001$).

Adjuvant, effectiviteit • primair eindpunt • mediane follow-upduur • voorlopige beoordeling: winst ziektevrije overleving (HR < 0,60) • definitieve beoordeling: winst overleving (≥ 3 jaar follow-up, 5% of > 3% en HR < 0,70)	DFS, secundair OS 15,6 maanden HR: 0,57 [98,4%-BI: 0,43-0,74]; p < 0,001 niet matuur		+
ESMO-MCBS-gradering			A
Number needed to treat	DFS na 18 maanden		6
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>pembrolizumabgroep</i> 0,2% 14,7% 13,6%	<i>placebogroep</i> 0% 3,4% 2,2%	+ +
Kwaliteit van leven • kwaliteit-van-levenanalyse	geen verschil gerapporteerd		+
Impact van behandeling • behandellast	acceptabele behandellast		+
Bewijskracht	fase III-studie		
Medicijnkosten • kosten per 21 dagen • totale behandelkosten per patiënt	€ 5.721 € 102.980		

Resultaten van de KEYNOTE-054-studie afgezet tegen de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante behandeling.

Referenties

¹ NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Adjuvant pembrolizumab bij stadium III melanoom. MedOncol 2019; 22(2):41-4.

² Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N Engl J Med 2018;378(19):1789-801.

³ Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage iii melanoma: updated results from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. J Clin Oncol 2020; 38(33): 3925-36.

⁴ Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, et al. Five-year analysis of adjuvant pembrolizumab or placebo in stage III melanoma. NEJM Evid 2022;1(11) DOI: 10.1056/EVIDoa2200214.

⁵ Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021;22(5):643-54.