

RESULTATEN KEYNOTE-671-STUDIE BEOORDEELD

Perioperatieve behandeling met pembrolizumab en chemotherapie bij het resectabel niet-kleincellig longcarcinoom

Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij bijna 13.000 patiënten de diagnose niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) gesteld. Bij diagnose is er bij 2 procent van de patiënten sprake van stadium IIA, 6 procent IIB, 9 procent IIIA en 3 procent IIIB ziekte (2019, DLCA). Stadia IA tot en met IIB (kleine tumoren zonder of met aangedane hilus lymfeklieren) zijn primair resectabel en worden in de meerderheid geopereerd, net zoals stadium IIIA zonder aangedane mediastinale klieren. Voor stadium IIIA en IIIB met aangedane mediastinale klieren is in Nederland de aangewezen behandeling chemoradiotherapie met nadien bij een sterk geselecteerde groep patiënten alsnog een resectie, al dan niet met adjuvante immuuntherapie. In sommige landen is de primaire behandeling van stadium IIIA echter chirurgisch, gevolgd door adjuvante behandeling.

Voor patiënten met een complete resectie van stadium II-III A NSCLC is adjuvante platinumbevattende chemotherapie aanbevolen; dit kan overwogen worden bij geselecteerde patiënten met stadium IB (tumor > 4 cm). Ook neoadjuvante chemotherapie wordt toegepast, met vergelijkbare winst in overleving als adjuvante chemotherapie (5 procent) en bij ongeveer 4 procent van de patiënten een complete pathologische respons.¹ Eerder gaf cieBOM een voorlopig positief advies af voor adjuvante behandeling met atezolizumab voor patiënten met een PD-L1-expressie > 50 procent, na complete resectie van stadium II of IIIA NSCLC en na adjuvante chemotherapie.² Ondanks al deze behandelingen blijft het risico op een recidief na complete resectie hoog, met een 5-jaars overleving van 73 procent voor patiënten met stadium IB en 41 procent voor patiënten met stadium IIIA ziekte.

Per 1 december 2023 behoort de neoadjuvante behandeling met

chemotherapie en nivolumab in Nederland tot vergoede zorg op basis van de resultaten van de CheckMate 816-studie bij patiënten met stadium IIIA NSCLC (7^e IASLC TNM) met een TPS PD-L1 ≥ 1 procent zonder mutaties. Bij deze patiëntengroep is de 3-jaars ziektevrije overleving 72 procent.¹

In de hier te bespreken KEYNOTE-671-studie wordt het effect van neoadjuvante behandeling met pembrolizumab toegevoegd aan chemotherapie, gevolgd door 13 kuren pembrolizumab na resectie vergeleken met placebo toegevoegd aan neoadjuvante chemotherapie gevolgd door resectie en vervolgens adjuvante behandeling met placebo, bij patiënten met stadium II-III B NSCLC.³

EMA heeft pembrolizumab goedgekeurd neoadjuvant in combinatie met platinumbevattende chemotherapie en adjuvant gecontinueerd als monotherapie voor resectabel NSCLC goedgekeurd voor patiënten met een hoog risico op recidief.

1. Kankersoort en lijn van behandeling

De perioperatieve behandeling met pembrolizumab in combinatie met platinumbevattende chemotherapie werd onderzocht bij patiënten met een resectabel stadium II-III B NSCLC (8^e editie IASLC TNM).

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland is neoadjuvante immuuntherapie met chemotherapie sinds 1 december 2023 een standaardbehandeling. Ten tijde van de studie was immuuntherapie voor deze indicatie echter nog niet beschikbaar en was neoadjuvante chemotherapie gevolgd door resectie de standaardbehandeling voor deze patiëntengroep. Adjuvante

behandeling met immuuntherapie was destijds ook nog geen standaardbehandeling. De controlegroep is dan ook vergelijkbaar met de Nederlandse situatie ten tijde van de studie.

3. Methode en kwaliteit van de studie

De KEYNOTE-671 is een gerandomiseerde, internationale multicenter, open-label fase III-studie voor patiënten met een resectabel NSCLC. De belangrijkste inclusiecriteria waren: leeftijd boven de 18 jaar, ECOG-performancestatus van 0 of 1, histologisch bewezen stadium II-IIIb ziekte (8^e IASLC TNM) en geen eerdere antitumortherapie. Voor start van de behandeling moest tumormateriaal beschikbaar zijn voor het bepalen van de PD-L1-status. De aanwezigheid van een EGFR- of ALK-mutatie was geen exclusiecriteria. Verdachte mediastinale klieren dienden pathologisch onderzocht te worden voor start van de behandeling. Beeldvorming van de hersenen was verplicht voor randomisatie. Patiënten met sulcus-superiortumoren, grootcellige neuro-endocriene tumoren en tumoren met sarcomatoïde differentiatie werden geëxcludeerd.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen pembrolizumab 200 mg met een platinumbevattend doublet chemotherapie of platinumbevattend doublet chemotherapie met placebo, gedurende 4 cycli van 3 weken. De chemotherapie bestond uit cisplatine 75 mg/m² met daarbij gemcitabine 1000 mg/m² bij plaveiselcelhistologie van de tumor, en anders cisplatine 75 mg/m² met pemetrexed 500 mg/m². De operatie moest binnen 20 weken plaatsvinden na de eerste gift neoadjuvante therapie. De adjuvante behandeling bestond uit 13 driewekelijkse cycli van pembrolizumab 200 mg of placebo en moest tussen 4 en 12 weken na de resectie starten. Er werd gestratificeerd op tumorstadium (II versus III), PD-L1-expressie (< 50 procent versus ≥ 50 procent), histologie (plaveiselcel versus niet plaveiselcel) en geografische regio (Oost-Azië versus rest van de wereld).

Er waren twee primaire eindpunten. Het eerste was gebeurtenisvrije overleving (EFS) volgens centrale, geblindeerde beoordeling, tellend vanaf randomisatie tot een van de volgende gebeurtenissen: lokale progressie waardoor operatie niet mogelijk was, een irresectabele tumor, progressie of recidief volgens RECIST 1.1, of overlijden. Het tweede primaire eindpunt was overleving (OS).

Secundaire eindpunten waren *major* pathologische respons (mPR; gedefinieerd als ≤ 10 procent vitaal tumorweefsel in primaire tumor en lymfklieren), pathologische complete respons (pCR; 0 procent vitaal tumorweefsel in primaire tumor en

lymfeklieren [ypTo/Tis ypNo]) beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke patholoog en veiligheid. Kwaliteit van leven werd wel bepaald maar is niet gerapporteerd.

Om 90 procent power te verkrijgen om een *hazard ratio* (HR) < 0,7 aan te tonen met een eenzijdige alfa van 0,01 waren 416 EFS-events bij 786 gerandomiseerde patiënten nodig. Er waren 3 interim-analyses (IA) en 1 finale analyse gepland in de studie: de eerste IA1 bij 326 EFS-events (analyse van mPR en cPR, en interim EFS-analyse [84 procent target EFS-events] en interim-OS-analyse). De 2^e interim-analyse vond plaats bij 416 EFS-events (finale EFS-analyse en interim-OS-analyse). De 3^e interim-analyse en finale analyse hadden als doel finale OS-analyse. De alfa over de verschillende eindpunten wordt gecontroleerd op 0,025 (eenzijdig). Een eenzijdige alfa van 0,01 procent werd initieel toegewezen aan het mPR-aantal, 0,01 procent aan het pCR-aantal, 1,0 procent aan EFS en 1,48 procent aan OS. De grafische methode van Maurer en Bretz wordt toegepast om alfa opnieuw toe te wijzen tussen de hypothesen voor mPR-aantal, pCR-aantal, EFS en OS.

De effectiviteit werd beoordeeld in de *intention-to-treat*-populatie. Veiligheid werd beoordeeld in de met systeemtherapie behandelde populatie. De hier gerapporteerde data zijn afkomstig van de eerste interim-analyse (afkapdatum 29 juli 2022). Op basis van het waargenomen aantal gebeurtenissen waren de aangepaste meervoudige eenzijdige alfaniveaus bij deze analyse 0,00462 voor EFS, 0,0001 voor mPR en 0,0001 voor pCR. Op het ESMO 2023-congres werden de resultaten van de 2^e interim-analyse gepresenteerd. De alfa voor OS was bij deze analyse 0,00543.⁴

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

Tussen april 2018 en december 2021 werden 1364 patiënten gescreend, waarvan 797 gerandomiseerd werden. In de pembrolizumabgroep werden 397 patiënten en in de controlegroep 400 patiënten geïnccludeerd. De mediane follow-up ten tijde van de analyse voor EFS was 25 maanden. De patiëntkarakteristieken waren goed vergelijkbaar in beide groepen en representatief voor de doelgroep. De mediane leeftijd was ongeveer 64 jaar, 70 procent was man, en 87 procent was (ex)roker, met een ECOG-performancestatus van 0 in ruim 60 procent en 31 procent van de patiënten kwam uit Azië. Het betrof stadium II ziekte bij ongeveer 30 procent van de patiënten, stadium III bij 70 procent (waarvan 16 procent stadium IIIb had). De histologie was plaveiselcelcarcinoom in 43 procent van de

Adjuvant, effectiviteit • primair eindpunt • mediane follow-upduur	EFS en OS 25 maanden (EFS), 36,6 maanden (OS) ⁵		
voorlopige beoordeling • winst ziektevrije overleving HR < 0,60	HR: 0,58 (95%-BI: 0,46-0,72) ⁵		+
definitieve beoordeling • winst overleving (≥ 3 jaar follow-up) > 5% of > 3% en HR < 0,70	3-jaars OS: 71,3% vs. 64,0%, verschil 7,3% (HR: 0,72 [95%-BI: 0,56-0,93]; p = 0,00517) ⁵		+
ESMO-MCBS-gradering			A
Number needed to treat	OS na 3 jaar		14
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • geen chirurgie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>pembrolizumabgroep</i> 1,0% 44,9% 17,9% 12,6%	<i>controlegroep</i> 0,8% 37,3% 20,5% 5,3%	+ +
Kwaliteit van leven • kwaliteit-van-levenanalyse	niet gerapporteerd		
Impact van behandeling • behandellast	acceptabele behandellast		+
Bewijskracht	fase III-studie		
Medicijnkosten • totale behandelkosten	pembrolizumab € 97.259,04		

Resultaten KEYNOTE-671-studie afgezet tegen PASKWIL2023-criteria voor adjuvante behandeling.

patiënten, ongeveer een derde van de patiënten had een TPS PD-L1 > 50 procent, EGFR-mutaties kwamen voor in ongeveer 4 procent en ALK-translocaties in ongeveer 3 procent van de patiënten.

In totaal kregen 344 patiënten (43,2 procent) een EFS-event; de meest voorkomende events waren ziekteprogressie of recidief (23,7 procent in de pembrolizumabgroep en 38,8 procent in de

controlegroep). Het geschatte percentage patiënten dat na 24 maanden nog in leven was zonder een event was 62,4 procent (95%-BI: 56,8-67,5) in de pembrolizumabgroep en 40,6 procent (95%-BI: 34,8-46,3) in de controlegroep. De mediane EFS werd niet bereikt (95%-BI: 34,1 maanden-niet bereikt) in de pembrolizumabgroep en was 17,0 maanden (95%-BI: 14,3-22,0) in de controlegroep (HR voor EFS: 0,58 [95%-BI: 0,46-0,72];

$p < 0,001$). Het voordeel in EFS met pembrolizumab was over het algemeen consistent in alle onderzochte subgroepen, hoewel minder evident bij de patiënten met een PD-L1-negatieve tumor. Bij de update op de ESMO 2023 met data van de OS-analyse was de mediane follow-upduur 36,6 maanden. Ten tijde van deze analyse waren 254 patiënten overleden, 110 in de pembrolizumabgroep (28 procent) en 144 in de controlegroep (36 procent). De mediane OS in de controlegroep was 52,4 maanden (95%-BI: 45,7-niet bereikt) en voor de pembrolizumabgroep niet bereikt (95%-BI: niet bereikt-niet bereikt). De corresponderende HR hierbij was 0,72 (95%-BI: 0,56-0,93) met een significante p-waarde van 0,00517. Na 3 jaar was 71,3 procent van de patiënten in de pembrolizumabgroep nog in leven en 64,0 procent in de controlegroep (verschil 7,3 procent).⁵

Een mPR trad op bij 120 patiënten (30,2 procent) in de pembrolizumabgroep en bij 44 patiënten (11,0 procent) in de controlegroep ($p < 0,0001$). Een cPR trad op bij 72 patiënten (18,1 procent) in de pembrolizumabgroep en bij 16 patiënten (4,0 procent) in de controlegroep ($p < 0,0001$).

Na progressie of recidief ontving 17,1 procent van de patiënten in de pembrolizumabgroep en 37,2 procent van de patiënten in de controlegroep ten minste 1 daaropvolgende systemische antikankertherapie, waarvan respectievelijk 5,0 procent en 21,2 procent immuuntherapie.

In de pembrolizumabgroep ontvingen 396 patiënten ten minste 1 dosis neoadjuvante pembrolizumab met chemotherapie. In de controlegroep ontvingen 399 patiënten ten minste 1 dosis neoadjuvante placebo met chemotherapie. In totaal hadden 178 (44,9 procent) van de 396 behandelde patiënten in de pembrolizumabgroep en 149 (37,3 procent) van de 399 behandelde patiënten in de controlegroep behandeling-gerelateerde bijwerkingen van graad 3 of hoger. De meest voorkomende behandeling-gerelateerde events van graad 3 of hoger was neutropenie (bij respectievelijk 20,7 en 19,5 procent). Potentieel immuungerelateerde bijwerkingen van graad 3 of hoger traden op bij 23 patiënten (5,8 procent) in de pembrolizumabgroep en bij 6 patiënten (1,5 procent) in de controlegroep. De meest voorkomende potentieel immuungerelateerde bijwerkingen van elke graad waren hypothyreoïdie (11,1 procent), hyperthyreoïdie (5,6 procent), pneumonitis (5,6 procent) en colitis (1,3 procent). Behandeling-gerelateerde bijwerkingen leidden tot de dood van 4 patiënten (1,0 procent) in de pembrolizumabgroep (door

immuungerelateerde pneumonitis, longontsteking, plotselinge hartdood en atriumfibrilleren) en bij 3 patiënten (0,8 procent) in de controlegroep (door acuut coronair syndroom, longontsteking en longbloeding). Behandeling-gerelateerde bijwerkingen leidden tot stopzetting van alle behandelingen bij 50 patiënten (12,6 procent) in de pembrolizumabgroep en bij 21 patiënten (5,3 procent) in de controlegroep.

Van de behandelde patiënten in de pembrolizumabgroep ondergingen 325 (82,1 procent) een operatie en 290 patiënten (73,2 procent) kregen ten minste 1 dosis adjuvante pembrolizumab. Bij 71 patiënten (17,9 procent) werd afgezien van resectie, bij 17 patiënten (4,3 procent) vanwege progressie, bij 25 patiënten (6,3 procent) vanwege bijwerkingen en in de overige gevallen vanwege de beslissing van de arts of patiënt. 18 patiënten kregen radiotherapie in plaats van resectie. In de controlegroep ondergingen 317 patiënten (79,4 procent) chirurgie, en 267 (66,9 procent) kregen ten minste 1 dosis adjuvante placebo. Bij 82 patiënten (20,5 procent) werd afgezien van resectie, bij 26 patiënten (6,5 procent) in verband met progressie en bij 17 patiënten (4,2 procent) vanwege bijwerkingen. 35 patiënten (8,8 procent) kregen radiotherapie. De meest voorkomende chirurgische procedure was een lobectomie (in de pembrolizumabgroep bij 79 procent, in de controlegroep bij 75 procent), en een pneumectomie was noodzakelijk bij respectievelijk 11 en 12 procent. Van de patiënten die tijdens de studie een operatie ondergingen, had 92,0 procent in de pembrolizumabgroep en 84,2 procent in de controlegroep een volledige (R0) resectie.

Van de patiënten die een operatie ondergingen, overleden 6 patiënten (1,8 procent) in de pembrolizumabgroep en 2 patiënten (0,6 procent) in de controlegroep binnen 30 dagen na de operatie; nog eens respectievelijk 7 patiënten (2,2 procent) en 3 patiënten (0,9 procent) overleden binnen 31 tot 90 dagen na de operatie.

5. Discussie

In de KEYNOTE-671-studiewerd een statistisch significant voordeel gevonden in EFS bij patiënten met een resectabel NSCLC na neoadjuvante chemotherapie en pembrolizumab ten opzichte van neoadjuvante chemotherapie met placebo. Bij de 2^e interim-analyse van de studie werd een statistisch significant overlevingsvoordeel aangetoond met een HR 0,72 (95%-BI: 0,56-0,93), $p = 0,00517$. Na 3 jaar waren 7,3 procent meer patiënten in leven in de pembrolizumabgroep dan in de

controlegroep. De toevoeging van pembrolizumab leidt niet tot significante toename van de toxiciteit, en lijkt betere chirurgische uitkomsten te geven. Dit is de eerste fase III-studie waarbij perioperatieve immuuntherapie in deze setting onderzocht is. Het effect op de overleving lijkt niet anders te zijn bij patiënten met een leeftijd boven de 65 jaar, patiënten uit Oost-Azië en bij een TPS PD-L1 < 50 procent.

Sinds de start van de KEYNOTE-671-studie is het behandelandschap voor niet-gemetastaseerd longcarcinoom veranderd. Met name de introductie van nivolumab met platinum doublet (schema CheckMate 816) in de neoadjuvante setting bij patiënten met een stadium II-III NSCLC heeft tot een verbetering van de EFS geleid.⁴ De 3-jaars OS in de KEYNOTE-671 voor de immuuntherapiearm is 71 procent en dit was 78 procent in de CheckMate 816-studie. Ook het aantal pCR was vergelijkbaar tussen deze twee studies (18 vs. 24 procent). Het optreden van een pCR is voor het NSCLC een belangrijke voorspeller voor het risico op recidief.⁶ De KEYNOTE-671 laat hetzelfde beeld zien, met een risico op recidief bij 24 maanden van 5 procent voor pembrolizumab en 14 procent voor placebo bij patiënten met een pCR versus 44 en 61 procent bij patiënten zonder een pCR. Of het geven van pembrolizumab in adjuvante setting bij patiënten met een pCR van toegevoegde waarde is, is gezien de beperkte absolute winst in geschatte 2-jaars EFS uiterst twijfelachtig. Voor de patiënten zonder pCR kan adjuvante behandeling met pembrolizumab overwogen worden.

Daarbij lijdt een perioperatieve behandeling tot extra toxiciteit door meer bijwerkingen en tijd in het ziekenhuis bij de patiënt en financiële toxiciteit voor de samenleving. Het regime van de CheckMate 816 is goedgekeurd voor alle tumoren met een PD-L1 ≥ 1 procent, de KEYNOTE-671 voor alle tumoren onafhankelijk van PD-L1-status, al lijkt ook hier de groep met een TPS PD-L1 < 1 procent minder baat te hebben van de behandeling.

De resultaten laten van de KEYNOTE-671-studie een toename van EFS en OS zien bij patiënten met een stadium II-IIIB (N2) resectabel NSCLC die behandeld worden met pembrolizumab toegevoegd aan neoadjuvante chemotherapie en adjuvant als monotherapie vergeleken met placebo met neoadjuvante chemotherapie. De toename in OS van ruim 7 procent na 3 jaar voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante behandeling. Welke patiënten het meeste baat zullen hebben bij deze intensieve en zeer kostbare behandeling zal toekomstig onderzoek moeten uitwijzen.

6. Kosten

De behandeling met pembrolizumab 200 mg kost 5721,12 euro (bron: medicijnkosten.nl d.d. 5-5-2024). Dit komt bij 17 cycli uit op 97.259 euro als toename van de kosten ten opzichte van alleen chemotherapie.

7. Conclusie

In de hier besproken KEYNOTE-671-studie wordt bij patiënten met een stadium II-IIIB NSCLC na een follow-upduur van 36,6 maanden een statistisch significante verbetering gezien van de overleving bij behandeling met pembrolizumab toegevoegd aan neoadjuvante chemotherapie en als monotherapie adjuvant vergeleken met placebo met neoadjuvante chemotherapie en placebo adjuvant (3-jaars overleving 71,3 procent versus 64,0 procent; HR 0,72 [95%-BI: 0,56-0,93]; p = 0,00517). Hiermee voldoet deze studie aan de PASKWIL2023-criteria voor adjuvante studies voor een positief advies.

Het is met deze studie echter niet aangetoond of postoperatieve immuuntherapie nog een voordeel heeft na neoadjuvante chemo-immuuntherapie, en zo ja in welke subgroep. Hier zijn verdere studies voor nodig. De kosten voor 4 giften neoadjuvante immuuntherapie zijn acceptabel.

Referenties

- ¹ Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1973-85.
- ² NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Adjuvante behandeling met atezolizumab na adjuvante chemotherapie bij patiënten met een stadium IB-IIIA NSCLC. *Med Oncol* 2022;25(6):27-32.
- ³ Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2023;389:491-503.
- ⁴ Spicer JD, Gao S, Liberman M et al. Overall survival in the KEYNOTE-671 study on perioperative pembrolizumab for early-stage NSCLC; ESMO2023 interim analysis 2
- ⁵ Forde PM, Spicer J, Girard N, et al. Neoadjuvant nivolumab plus platinum-doublet chemotherapy for resectable NSCLC: 3-year update from CheckMate 816. Oral presentation at ELCC 2023. Abstract 840.
- ⁶ Deutsch JS, Cimino-Mathews A, Thompson E, et al. Association between pathologic response and survival after neoadjuvant therapy in lung cancer. *Nat Med* 2024;30(1):218-28.