

GEMETASTASEERDE NSCLC MET PD-L1 TPS \geq 50% ZONDER EGFR/ALK-MUTATIE

5-jaars overleving bijna verdubbeld onder
pembrolizumab

Prof. Johan Vansteenkiste licht de 5-jaars overlevingsdata van de KEYNOTE-024 studie toe en geeft zijn interpretatie van de impact van deze gegevens in de klinische praktijk voor de niet-ongecodeerde gemetastaseerde niet-kleincellige longkankerpatiënt.

Geactualiseerde gegevens op vijf jaar van de KEYNOTE-024 studie bevestigen zonder meer de superioriteit van pembrolizumab in vergelijking met platinumbevattende chemotherapie bij patiënten met een gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker met een PD-L1 TPS \geq 50% en zonder EGFR-mutatie of ALK-translocatie. Deze resultaten zullen waarschijnlijk de manier waarop we patiënten behandelen, veranderen: de globale overleving is bijna verdubbeld, er is een significante verbetering van de progressievrije overleving, de responstijd is bijna vermenigvuldigd met vijf en ook de levenskwaliteit is behouden, in combinatie met een aanvaardbaar veiligheidsprofiel. We blikken hierbij 5 jaar terug in de tijd, een primeur in niet-kleincellige longkanker. Prof. Johan Vansteenkiste, pneumo-oncoloog en diensthoofd van de afdeling Respiratoire Oncologie en van de "Clinical Trial Unit" in het UZ Leuven Gasthuisberg: "Vandaag zien we in de KEYNOTE-024 studie resultaten die niemand ooit had verwacht in 2014, zo indrukwekkend zijn ze".¹

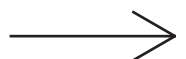


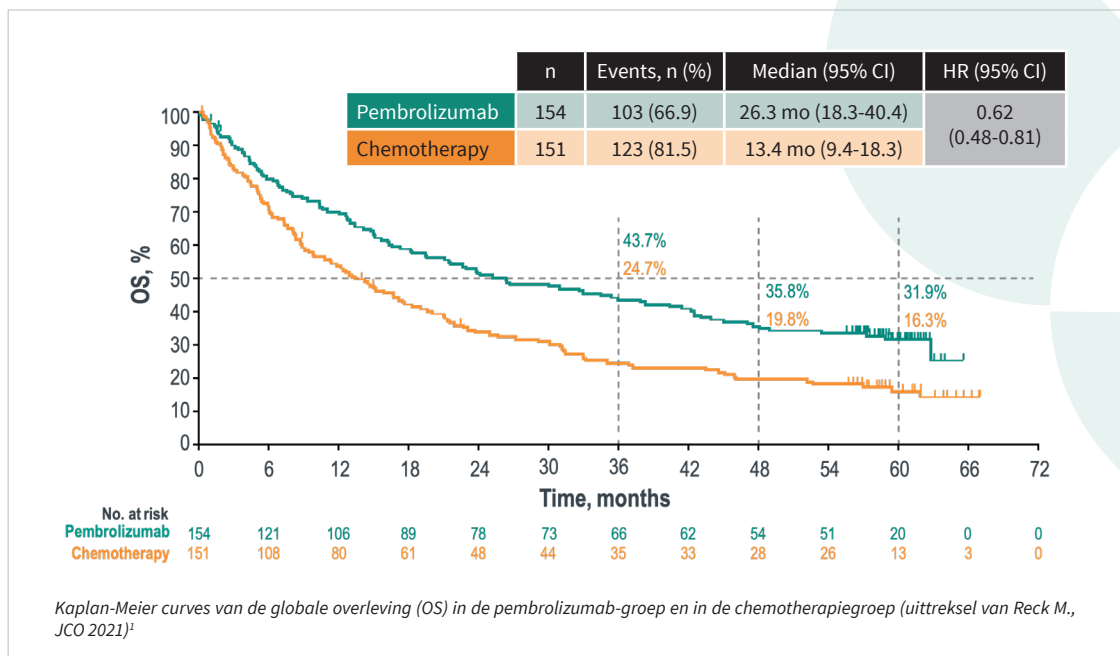
De achterliggende gedachte van KEYNOTE-024

Tot in 2016 was de prognose voor een patiënt met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) behandeld met chemotherapie eerder somber, met een overleving op vijf jaar $<$ 5%. Geleidelijk aan bracht immunotherapie hier verandering in. "In die periode", herinnert Prof. Vansteenkiste zich nog, "toonden de eerste studies de superioriteit van immunotherapie over chemotherapie in de tweede lijn. Aangezien de resultaten van de behandeling met tweedelijns chemotherapie eerder slecht waren, was het niet moeilijk om beter te doen." In die context zag de KEYNOTE-024 studie het daglicht. De onderzoekers legden van bij het begin de lat heel hoog: ze wilden deze keer een superioriteit aantonen van immunotherapie over chemotherapie als eerstelijnsbehandeling, bij patiënten met NSCLC met een PD-L1 \geq 50%. Waarom dit criterium? Voor Prof. Vansteenkiste gebeurde dit op basis van de resultaten van de KEYNOTE-001 studie, die een veelbelovende progressievrije overleving (PFS) en globale overleving (OS) had aangetoond bij eerstelijnsbehandeling van NSCLC zonder oncogene driver mutaties en een PD-L1 TPS \geq 50%. **Bij de voorstelling van de resultaten tijdens het ESMO 2016 congres sprak men toen al over een aardbeving in de behandeling van gemetastaseerd NSCLC.**^{1,2}

Een derde van de patiënten nog in leven na 5 jaar

De voorstelling van de geactualiseerde gegevens op vijf jaar gebeurde tijdens ESMO 2020 en via de publicatie in het Journal of Clinical Oncology (JCO). KEYNOTE-024 is een fase III open label studie waarin 305 PD-L1 positieve patiënten (TPS \geq 50%) met een gemetastaseerde NSCLC en zonder oncogene afhankelijkheid (80% van de kankers) werden geïnccludeerd. Patiënten werden gerandomiseerd naar een eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab (200 mg elke 3 weken tot 35 cycli) (n = 154) of naar een chemotherapie op basis van platinum (n = 151). **Tweederde van de patiënten (66%) met een progressie van de aandoening onder chemotherapie kon overstappen naar pembrolizumab. Op vijf jaar bedroeg de mediane globale overleving 26,3 maanden versus 13,4 maanden (HR = 0,62), en de globale overleving 31,9% versus 16,3% onder respectievelijk pembrolizumab en chemotherapie.** De mediane progressievrije overleving was 7,7 maanden onder pembrolizumab versus 5,5 maanden onder chemotherapie (HR = 0,50).^{1,3}





De mediane progressievrije overleving is ook langer onder pembrolizumab versus chemotherapie: 24,1 maanden versus 8,5 maanden (HR = 0,51). Prof. Vansteenkiste: “**Het is ongezien dat een derde van de patiënten nog steeds in leven is na vijf jaar, hoewel de studie werd opgezet om pembrolizumab te beperken tot twee jaar.** Tijdens deze periode kregen 39 van de 151 patiënten in de pembrolizumab arm de 35 cycli pembrolizumab toegediend, wat neerkomt op 25,8% van de patiënten in de pembrolizumab arm. In totaal is 82,1% van die 39 patiënten nog steeds in leven na vijf jaar, **wat er zou kunnen op wijzen dat NSCLC kan worden genezen in de metastatische setting**”¹

Veranderen deze resultaten de dagelijkse praktijk?

Volgens Prof. Vansteenkiste “is de communicatie met de patiënt volledig veranderd. Aan de start van de behandeling leggen we uit dat de behandelingen en de prognoses de laatste tien jaar verbeterd zijn omdat er aan de chemotherapie nu ook immuuntherapie of gerichte behandelingen worden toegevoegd. Artsen maken de keuze van de behandeling op basis van biomarkers: en dit leidt vaak tot de behandeling met tyrosinekinaseremmers voor tumoren met genetische afwijkingen, of met immuuncheckpoint remmers (al dan niet in combinatie met chemotherapie) voor tumoren zonder genetische afwijkingen. In de praktijk kiezen we pembrolizumab als monotherapie (of in combinatie met een chemotherapie) afhankelijk van de PD-L1-expressie, zijnde $\geq 50\%$ (KEYNOTE-024) of $< 50\%$. Een patiënt die ons vragen stelt over de levenskwaliteit bij een behandeling met immuuntherapie antwoorden we dat de levenskwaliteit beter zal zijn dan met chemotherapie.” Dit onderwerp kwam aan bod tijdens het WCLC 2016 congres via het gebruik van de EORTC QLQ-C30 vragenlijst voor de levenskwaliteit en de QLQ-LC13 vragenlijst voor de symptomen (hoest, dyspneu, thoraxpijn) en de duur tot de verergering. **We merken dat er een verbetering is van de levenskwaliteit onder behandeling met pembrolizumab in vergelijking met chemotherapie, dat een kleiner deel van de patiënten hun symptomen verergeren onder pembrolizumab en dat het eveneens een langere tijd duurt voor er een verergering optreedt.** Voor Prof. Vansteenkiste “**verlengt immuuntherapie het leven en verbetert het bovendien de levenskwaliteit**”^{1,4}

Is dit het einde van het verhaal?

Volgens Prof. Vansteenkiste “**is dit niet het einde van het verhaal.** We behaalden een overwinning met de KEYNOTE-024 studie die de behandeling van patiënten met een gemetastaseerde NSCLC met een hoge PD-L1 expressie (TPS $\geq 50\%$) en zonder oncogene verslaving verandert. We kunnen misschien nog betere resultaten behalen door pembrolizumab te combineren met een ander kankergeneesmiddel, wetende dat er een risico is dat de combinatie toxischer is dan een monotherapie. **In afwachting hiervan hebben we vandaag de dag een gevalideerde eerstelijnsbehandeling die effectief is en een goede tolerantie heeft, en die geïndiceerd is voor een derde van de patiënten met longkanker in alle stadia**”¹

Referenties: 1. Reck M, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50 . J Clin Oncol. 2021 Jul 20;39(21):2339-2349. 2. Garon EB, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results from the Phase 1 KEYNOTE-001 Study. J Clin Oncol. 2019 Oct 1; 37(28):2518-2527. 3. Brahmer JR, et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$. Slide deck presented at: European Society for Medical Oncology Virtual Congress; 2020 Sep 19–21; #LBA51. 4. Brahmer JR, et al. Health-Related Quality of Life for Pembrolizumab vs Chemotherapy in Advanced NSCLC with PD-L1 TPS $\geq 50\%$: Data from KEYNOTE-024. Abstract presented at the 17th World Conference on Lung Cancer (WCLC); 2016 Dec 4–7; #PL04a.01

Afkortingen: ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment Quality of Life Questionnaire; ESMO: European Society for Medical Oncology; GFR: Epithelial Growth Factor Receptor; HR: Hazard Ratio; JCO: Journal of Clinical Oncology; N: number; NSCLC: Non-small cell lung cancer; OS: Overall Survival; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; PFS: Progression-Free Survival; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; TPS: Tumor Proportion Score; WCLC: World Conference on Lung Cancer

BE-LAM-00072 Datum van laatste herziening: 11/2021

Dit artikel is tot stand gekomen met de steun van MSD. De standpunten in dit artikel weerspiegelen de ervaring en meningen van de sprekers en niet noodzakelijk die van MSD. Gelieve de volledige wetenschappelijke bijsluiter te raadplegen vooraleer voor te schrijven of af te leveren.

MSD Belgium BV – Lynx Binnenhof 5 – 1200 Brussel

