

**VOORBLAD**
**Datum:** december 2024

Indicatieaanvraag/studie pembrolizumab bij klassiek/endemisch Kaposi sarcoom (niet HIV geassocieerd) (CKS)

|                                                                                                                                                                 | Ja/Nee        | Toelichting                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EMA-goedkeuring voor andere indicatie?                                                                                                                          | Ja            | <a href="https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/pembrolizumab#indicaties">https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/pembrolizumab#indicaties</a><br>meerdere solide tumoren al dan niet MSIhigh of CPS/TPS positief met cutoff afhankelijk van tumortype/studieopzet |
| Patentduur <2 jaar of reeds verlopen?                                                                                                                           | 2028          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Er loopt voor deze specifieke indicatie geen prospectieve studie. ( <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search">https://clinicaltrials.gov/ct2/search</a> ) | Nee           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Zijn er data uit peer-reviewed publicaties?                                                                                                                     | ja            | Lancet Oncol 2022; 23: 491–50                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Is er een unmet need aanwezig?                                                                                                                                  | Ja            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Is er een biologische rationale?                                                                                                                                | Ja            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Indicatie tekst <a href="#">FarmaTEC</a>                                                                                                                        | Geen aanwezig |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## VOORBLAD

**Datum:** december 2024

Beoordeling door CieOOM mogelijk: ja, (NB patent verloopdatum 2028)

Beoordeling voorleggen aan CieBOM: indien gewenst want NRS fase 2 met ORR rapportage

Is er volgens CieOOM een gerandomiseerde studie mogelijk: nee; gezien zeldzaamheid; 0,02-1,6/100.000, extreme rare

Waar hoort beoordeling thuis:

- Lijn-/indicatieverschuiving

Huidige standaard: radiotherapie/lokale behandeling, paclitaxel, off-label gepegyleerd liposomaal doxorubicine

**Lijn-/indicatieverschuiving**

| <b>Tumortype, behandelijn en argumenten voor lijn-/indicatieverschuiving</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pembrolizumab in 1 <sup>e</sup> lijn bij CKS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Medicament/middelen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 200 mg intraveneus pembrolizumab elke 3 weken gedurende 6 maanden (acht cycli) of tot ernstige toxiciteit.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Indicatie (EMA) en huidige indicatietekst (op Farmatec)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Zie eerder                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Korte bespreking van de studie(s)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><b>Achtergrond Kaposi Sarcoma</b><br/>Zie ook dossier liposomaal doxorubicine</p> <p><b>Bespreking literatuur behandeling Classic Kaposi Sarcoma (CKS) 1<sup>e</sup> (of 2<sup>e</sup>) lijn pembrolizumab</b></p> <p>Fase 2 studie in Frankrijk. N=17. Patienten met CKS (47%) en ook endemisch KS (53%) 47-74 jaar, man 88%. Systemische voorbehandeling: chemotherapie 65% (n=11). N=11 alleen cutaan N=4 lymfogene metastasen.<br/>inclusie ong 3 jaar</p> <p>ITT analyse: iedere patient die minimaal 1 behandeling kreeg werd meegenomen in analyse. 30 screened en 1 voor start afgevallen ivm anemie en transfusiebehoefte.</p> <p>De tumorrespons werd beoordeeld door onderzoekers die de aangepaste AIDS Clinical Trial Groepsriteria (ACTG) volgden, door lichamelijk onderzoek en foto's gemaakt bij elk bezoek, op basis van het totale aantal Kaposi-sarcoom huidlaesies; beoordeling van de grootte, nodulariteit en kleur van ten minste vier doel huid laesies; en aanwezigheid, ernst en topografie van Kaposi sarcoom-geassocieerd oedeem;</p> <p>Daarnaast werd een PGA score (physician based assessment) gebruikt voor kwantificering met een schaal van 0-6;<br/> @0 betekent 100% verbetering, volledige respons<br/> @1 betekent substantiële verbetering (90-99%)<br/> @2 betekent substantiële verbetering (75-90%)<br/> @ 3 betekent gematigde verbetering (50-75%)<br/> @4 betekent lichte verbetering (25-50%)<br/> @5 betekent stabiliteit (≤25% verbetering of verslechtering)<br/> @6 betekent verslechtering van Kaposi-sarcoom met ≥25%, progressieve ziekte.</p> <p>Daarnaast ook CT, PET of ander onderzoek zoals scopie afhankelijk van de locatie van de ziekte bij baseline</p> |
| <b>Effectiviteit</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                          |                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Primair eindpunt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ORR investigator assessed best response<br>Ook PFS bijgehouden           | ACTG PGA (zie boven)                                                |
| Responskans (ORR)/responsduur (DoR)<br><br>ORR-ondergrens (95% CI van mediaan);<br>DoR>40%/>4mnd;<br>>30%/>8mnd;<br>>20%/>12mnd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | ACTG CR/PR<br>PGA 0/1-3; CR/PR<br><br>DoR: Do of response mediaan 23,4 m | Best overall respons:<br>12/59% → ook na 6 m<br>24/47% → ook na 6 m |
| Progressievrije overleving (PFS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Mediane tijd tot progressie                                              | 24 m (95% CI 15-NE)                                                 |
| Overleving (OS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | NR                                                                       |                                                                     |
| Andere eindpunten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                          |                                                                     |
| <b>Bijwerkingen (totaal / gerelateerd aan de behandeling)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                          |                                                                     |
| Lethaal                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0 %                                                                      |                                                                     |
| Acuut, ernstig (graad 3-4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 2/17 = 12%                                                               |                                                                     |
| Staken van de behandeling i.v.m. bijwerkingen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2/17 = 12%                                                               |                                                                     |
| <b>Kwaliteit van leven</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                          |                                                                     |
| Kwaliteit van leven analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | na                                                                       |                                                                     |
| <b>Beperkingen van de studie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                          |                                                                     |
| CKS patiënten zijn zeldzaam, het betreft een kleine maar redelijk homogene groep.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                          |                                                                     |
| <b>Referentie(s)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                          |                                                                     |
| Diagnosis and treatment of Kaposi's sarcoma: European consensus-based interdisciplinary guideline (EDF/EADO/EORTC) Lebbe et al. European Journal of Cancer, 2019-06-01, Volume 114, Pages 117-127<br>Lancet Oncol 2022; 23: 491–50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          |                                                                     |
| <b>Discussie / advies / wanneer herbeoordelen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                          |                                                                     |
| Het betreft een goed uitgevoerde en gedocumenteerde studie binnen de CKS populatie. Zowel systemisch naïeve als chemotherapie voorbehandelde patiënten zijn geïnccludeerd.<br>Geen subgroep die meer of minder benefit lijkt te hebben<br><br>Gezien zeldzaamheid ( <b>0,02-1,6/100.000, extreme rare</b> ) en de geobserveerde effectiviteit in deze single arm studie die voldoet aan PASKWIL NRS criteria, voldoen deze resultaten voor een positief oordeel voor off label toepassing voor CKS met een DoR ruim boven de, vermits het patent van pembrolizumab in 2028 verloopt. |                                                                          |                                                                     |
| <b>Conclusie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                          |                                                                     |
| Op basis van de verwachte patentduur van pembrolizumab heeft cieOOM een uitspraak gedaan over de off-label indicatie van pembrolizumab voor het endemisch of klassiek Kaposi sarcoom. Op basis van de resultaten van kleine studies voldoet pembrolizumab aan de NRS criteria en ondersteunt cieOOM deze aanvraag.                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                          |                                                                     |

|                                          |
|------------------------------------------|
|                                          |
| <b>Datum besproken vergadering</b>       |
| 4-december 2024, herbesproken 14-10-2025 |