

Kenmerk: ZN-SP-2023-000
Betreft: Standpunt inzake verzoek aan ZIN voor beoordeling
pembrolizumab bij TNBC
Datum: 21-04-2023

=====

De CieBAG heeft het Zorginstituut Nederland verzocht tot een duiding van pembrolizumab bij TNBC (neoadjuvant en adjuvant). Voor dit middel is recent een positief CieBOM advies gepubliceerd, verder heeft de NVMO een advies gepubliceerd om pembrolizumab bij TNBC alleen neo-adjuvant toe te passen. De CieBAG kan het Zorginstituut verzoeken tot een duiding indien zij zelf niet tot een oordeel komt. Onderstaand argumenten waarom de CieBAG niet tot een conclusie is gekomen:

1. De controle-arm is inferieur aan de huidige standard of care:
Aan patiënten zonder pCR wordt in adjuvante setting nog 6-8 cycli capecitabine gegeven, hetgeen leidt tot een toename van de 5-jaars ziektevrije overleving (*event free survival*, EFS) van 13,7 procent (van 56,1 procent naar 69,8 procent) en een toename van de overleving van 8,5 procent (van 70,3 procent naar 78,8 procent). Inmiddels worden er ook *dose dense* AC kuren gegeven neoadjuvant.
In de studie werd de toevoeging van neo-adjuvante en adjuvante pembro niet vergeleken met de dose-dense AC kuren en/of capecitabine adjuvant, de huidige standaard.
2. KEYNOTE-522 is gestart in 2016 en 2 jaar later (in 2018) is de 'sample size' verhoogd van 855 naar 1150. O.a. EMA schrijft: "an amendment was required to adjust the control EFS rate and drop-out rate after surgery to account for the potential impact of not allowing the use of adjuvant capecitabine."
De controle-arm was dus onder de SoC. Omdat meer mensen uitvallen is de sample size vergroot.
Het zou kunnen de het effect in EFS in deze studie dus gedragen wordt door patiënten zonder pCR die ook geen capecitabine hebben gekregen: met dus slechtere prognose dan de standard of care.
3. De number needed to treat (voor het uitstellen van recurrence bij één patiënt zonder garantie voor een langere overleving) in de gehele studie is 13.3 (95% BHI: 8.1-38.2): om 1 event uit te stellen/te voorkomen, dat is aanzienlijk
4. Er kan alleen de neoadjuvante setting niet gekomen worden tot positief oordeel in de ogen van de CieBAG:
 - a. De kans op pCR in de neo-adjuvante setting wordt 9,2% groter door het geven van pembrolizumab: van 54,7% pCR in de NACT+placebo-groep, naar 64% in de NACT+pembro groep (volgens EPAR). Dat lijkt veelbelovend, maar:
 - i. Het is onduidelijk hoeveel pCR er bereikt wordt na neo-adjuvante dose-dense behandeling en of pembrolizumab hier iets aan toevoegt.
 - ii. Het is onduidelijk wat de toevoeging van capecitabine adjuvant doet vs. pembro neo-adjuvant.
 - iii. Het verschil in EFS voor patiënten met pCR na NACT+pembro en NACT+placebo is niet significant verschillend (HR 0.73 (95%CI 0.39-1.36))

- iv. De correlatie tussen pCR en EFS of OS is niet aangetoond. Uit EPAR: "There has been no correlation established between the magnitude of difference in pCR between treatment arms and long-term outcomes as assessed by EFS and OS at the study level (Huang, 2020). Further, the relationship between pCR and long-term outcomes for immunotherapy is currently unknown. [Keytruda; INN-pembrolizumab \(europa.eu\)](#)
 - b. Het door de NVMO gepubliceerde opinieadvies werd niet met cijfers onderbouwd. Hoewel CieBAG het eens is dat het effect van pembro adjuvant niet apart te beoordelen is, geldt datzelfde voor het effect van alleen de neo-adjuvante toevoeging van pembrolizumab. Met andere woorden: de neoadjuvante en adjuvante setting zijn onmogelijk apart te beoordelen in de ogen van de CieBAG.
5. Winst in algehele overleving is niet aangetoond terwijl dit voor de vergelijkende behandeling wel het geval is (dose-dence AC/capecitabine)