



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2023054045

Datum 23 mei 2024
Betreft Advies pembrolizumab (Keytruda®) als perioperatieve behandeling voor patiënten met vroegstadium, hoog-risico triple-negatieve borstkanker (TNBC)

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2023054045

Geachte mevrouw Dijkstra,

Hierbij zendt het Zorginstituut u de beoordeling van pembrolizumab (Keytruda®) voor de peri-operatieve behandeling van 'volwassenen met lokaal gevorderd of vroegstadium triple-negatief mammacarcinoom met een hoog risico op een recidief en voor de neo-adjuvante behandeling van vroegstadium hoog-risico triple-negatief mammacarcinoom.'

Aanleiding voor deze duiding van het verzekerde pakket vormde het verzoek van de zorgverzekeraars aan het Zorginstituut om de adjuvante immunotherapieën in de oncologie risicogericht te beoordelen. Daarbij werd deze indicatie van pembrolizumab genoemd als voorbeeld. Veel indicaties van immunotherapieën (zo ook voor adjuvante behandelingen) kunnen zonder beoordeling door het Zorginstituut het pakket instromen omdat het ministerie van VWS hiervoor een breed financieel arrangement heeft afgesloten. De beoordeling van 'de stand van de wetenschap en praktijk' is daarmee aan de zorgverzekeraars, waarna de indicatie kan instromen. Het Zorginstituut heeft deze beoordeling opgepakt uit het oogpunt van risicogericht pakketbeheer omdat hierbij diverse relevante vraagstukken spelen m.b.t. (neo)adjuvante behandeling met immunotherapieën.

Claim registratiehouder

De registratiehouder claimt een therapeutische meerwaarde voor de peri-operatieve behandeling van TNBC met pembrolizumab (Keytruda®) ten opzichte van de huidige standaardbehandeling met alleen een combinatie van chemotherapieën gevolgd door chirurgie en observatie.

Plaatsbepaling beroepsgroep

Er is in februari 2023 (op basis van de toen geldende PASKWIL criteria) een positief cieBOM advies gegeven over de peri-operatieve behandeling bij deze indicatie. Bij het cieBOM advies verscheen een plaatsbepaling van landelijke borstkanker experts die adviseerden om pembrolizumab alleen neo-adjuvant voor te schrijven. Het Zorginstituut heeft daarom ook deze krappere indicatie beoordeeld.

Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Het Zorginstituut adviseert u om pembrolizumab niet op te nemen in het basispakket voor de peri-operatieve (neo-adjuvant plus adjuvant) indicatie. Het voldoet bij deze indicatie niet aan het wettelijke criterium 'stand van de wetenschap en praktijk'. Het Zorginstituut adviseert u om het gebruik van pembrolizumab in de neo-adjuvante setting onder voorwaarden voorlopig wel op te nemen in het basispakket. De totstandkoming van ons pakketadvies wordt hieronder nader toegelicht.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
23 mei 2024

Onze referentie
2023054045

Het Zorginstituut heeft bij de beoordeling advies gevraagd aan de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling. De belanghebbende partijen zijn tijdens het beoordelingsproces geconsulteerd.

Effectiviteit

Stand van de wetenschap en praktijk

Ongeveer 15% van de borstkankers behoren tot de zogeheten triple-negatieve borstkankers (TNBC). Deze kenmerken zich door afwezigheid van oestrogeen- en progesteroneenreceptor en van HER2 overexpressie. Een TNBC komt vaker voor op jonge leeftijd, is vaak hooggradig en bij presentatie aanzienlijk in omvang en gemetastaseerd naar de oksellymfeklieren. De prognose is sterk afhankelijk van het stadium van borstkanker bij diagnose: de 10-jaarsoverleving varieert tussen de 96% voor stadium I en 64% voor stadium III, terwijl dit voor patiënten met uitgezaaide borstkanker 12% is.

Het belangrijkste behandeldoel in een vroeg stadium van TNBC is curatie. Bij deze specifieke patiëntenpopulatie is er nog altijd een on vervulde medische behoefte aan een klinisch effectievere behandeling. In dit kader is de effectiviteit en veiligheid van pembrolizumab onderzocht in een multicenter, fase III, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij patiënten met vroegstadium, hoog-risico TNBC (KEYNOTE-522-studie). In deze studie werd pembrolizumab toegevoegd aan neo-adjuvante chemotherapie én in adjuvante setting als monotherapie gegeven. De primaire eindpunten van de studie waren pathologische complete respons en ziektevrije overleving (EFS). Belangrijke secundaire eindpunten waren algehele overleving (OS), kwaliteit van leven (KvL) en ongunstige effecten.

Peri-operatieve setting (neo-adjuvant plus adjuvant)

Op basis van de studieresultaten na een mediane vervolgdur van ca. 3 jaar concludeert het Zorginstituut dat het op dit moment zeer onzeker is of vroege behandeling van TNBC in de neo-adjuvante plus adjuvante setting (de geregistreerde indicatie) met pembrolizumab toegevoegd aan de standaardbehandeling leidt tot overlevingswinst, omdat de data nog immatuur zijn. Ook werd geen klinisch relevant effect op EFS gevonden als surrogaatuitkomstmaat voor overleving. Hierbij is het Zorginstituut, zoals gebruikelijk bij zijn beoordeling van oncologische geneesmiddelen, uitgegaan van de door de beroepsgroep vastgestelde PASKWIL-criteria (2023). Daarnaast kwamen ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling 1,5 keer vaker voor bij pembrolizumab dan bij placebo en patiënten stakten 2,5 keer vaker de behandeling met pembrolizumab ten opzichte van placebo. Vier sterfgevallen waren volgens de onderzoekers gerelateerd aan de behandeling.

Neo-adjuvante setting

Daarnaast heeft het Zorginstituut onderzocht of de inzet van pembrolizumab alleen in de neo-adjuvante setting, conform het standpunt van de landelijke borstkankerexperts, een toegevoegde waarde heeft voor de patiënt. Daarbij is het van belang op te merken dat de studie niet is ontworpen om de neo-adjuvante behandeling apart te onderzoeken. Het behandeldoel in de neo-adjuvante setting is het bereiken van een zo hoog mogelijke kans op een complete pathologische respons (pCR). Voor de individuele patiënt is de pCR een belangrijke prognostische variabele. Bij de laatst beschikbare interimanalyse hadden de patiënten die werden behandeld met pembrolizumab 7,5% vaker een pCR vergeleken met de patiënten in de placeboarm. Er zijn geen klinische relevantiegrenzen (Paskwil criteria) beschikbaar voor de neo-adjuvante setting. Het effect voldoet niet aan de default klinische relevantiegrenzen voor een matig tot redelijk effect die het Zorginstituut in een dergelijk geval hanteert. Daar komt bij dat het nog onduidelijk is in hoeverre de pCR bij behandeling met immunotherapie, zoals pembrolizumab, een betrouwbare surrogaatuitkomst is voor overleving en of het gevonden verschil van 7,5% uiteindelijk zal leiden tot een klinisch relevante overlevingswinst (volgens de PASKWIL criteria na minimaal 3 jaar follow up > 5% verschil of > 3 % verschil gecombineerd met een HR <0,70).

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

23 mei 2024

Onze referentie

2023054045

Advies

Op grond van bovenstaande overwegingen concludeert het Zorginstituut dat pembrolizumab niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten met TNBC en een hoog risico op een recidief. Dit geldt zowel voor de inzet conform de geregistreerde indicatie, oftewel neoadjuvant en gecontinueerd adjuvant, als voor de neoadjuvante inzet alleen.

Het Zorginstituut vindt dat de toepassing van immunotherapie in de neoadjuvante setting als veelbelovend kan worden gezien. Het Zorginstituut adviseert om die reden deze neo-adjuvante toepassing bij patiënten met hoog-risico TNBC verder te onderzoeken en binnen een voorwaardelijke toelating (VT) beschikbaar te stellen. De bestaande VT regeling biedt daar op dit moment echter geen mogelijkheid toe omdat deze uitsluitend openstaat voor weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals. Het Zorginstituut adviseert VWS desondanks om (vooruitlopend op de evaluatie van de VT) deze indicatie toch voorwaardelijk toe te laten tot de verzekerde zorg. De voorwaardelijkheid van de toelating maakt het mogelijk om op een later moment opnieuw de stand van de wetenschap en praktijk te kunnen bepalen en de behandeling eventueel te laten uitstromen wanneer deze daar niet aan blijkt te voldoen.

We willen benadrukken dat vergelijkbare situaties als deze in de (nabije) toekomst veel vaker zullen voorkomen en dat het Zorginstituut op dit moment beleidsinstrumenten mist om in een onderzoekssetting veelbelovende behandelingen beschikbaar te maken.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport pembrolizumab (Keytruda®) als neoadjuvante en adjuvante behandeling bij hoog-risico triple-negatieve borstkanker

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Datum 8 december 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2023019446
Volgnummer	2023028839
Contactpersoon	Mevr. drs. J.E. de Boer, arts niet praktiserend JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. dr. F. Diemer
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 13

2.1 Vraagstelling 13

2.2 Zoekstrategie 14

2.3 Selectiecriteria 15

3 Resultaten 17

3.1 Resultaten literatuursearch 17

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 17

3.3 Gunstige effecten interventie 19

3.4 Ongunstige effecten 25

3.5 Ervaring 27

3.6 Toepasbaarheid 28

3.7 Gebruiksgemak 29

4 Eindbeoordeling 31

4.1 Bespreking relevante aspecten 31

4.2 Eindconclusie 32

Bijlage 1: Zoekstrategie 33

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 35

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 37

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 39

Bijlage 5: Baseline tabel 41

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 43

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 45

Literatuur 47

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
AC	Doxorubicine-cyclofosfamide
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CieBOM	Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DFS	Disease-free survival
EFS	Event-free survival
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HER2	Humane epidermale groeifactorreceptor
HR	Hazard ratio
IA	Interimanalyse
ITT	Intention-to-treat
MID	Minimaal relevant verschil (<i>minimal important difference</i>)
MK-3475	Pembrolizumab
NABON	Nationaal Borstkanker Overleg Nederland
NNT	Number needed to treat
NVMO	Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie
OS	<i>Overall survival</i> ; algehele overleving
pCR	Pathologische complete respons
PFS	Progressievrije overleving
QoL	<i>Quality of life</i> ; kwaliteit van leven
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatief risico (<i>risk ratio</i>)
SAE	Ernstig ongunstig effect
SMD	Gestandaardiseerd gemiddelde verschil (<i>standardized mean difference</i>)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TNBC	Triple-negatieve borstkanker

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van pembrolizumab (Keytruda®) als perioperatieve behandeling van vroegstadium, hoog-risico triple-negatieve borstkanker (TNBC). Pembrolizumab is daarbij vergeleken met placebo, beiden toegevoegd aan de standaardbehandeling, op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

In de eerste plaats onderzoekt het Zorginstituut de inzet van pembrolizumab conform de geregistreerde indicatie en de claim van de registratiehouder, d.w.z. in de neoadjuvante én adjuvante setting. Inzet alleen in de neoadjuvante setting wordt in de tweede plaats onderzocht, conform de plaatsbepaling van de beroepsgroep.

Op basis van de resultaten van de gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde fase III studie, KEYNOTE-522, kan geconcludeerd worden dat het effect van pembrolizumab toegevoegd aan standaardbehandeling op de kans op de algehele overleving (OS) zeer onzeker is bij patiënten met vroegstadium, hoog-risico TNBC en een mediane follow-up duur van ruim 3 jaar (37,8 maanden). Gegevens met betrekking tot de algehele overleving zijn nog immatuur. Het effect van pembrolizumab op de surrogaatuitkomstmaat gebeurtenisvrije overleving (EFS) is volgens de onlangs aangescherpte PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling niet klinisch relevant. De behandeling met pembrolizumab toegevoegd aan de standaardbehandeling resulteert in een klinisch relevante verhoging van de ernstige ongunstige effecten (SAE) gerelateerd aan de behandeling en een klinische relevante toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten. Kwaliteit van leven bleef behouden ondanks de toevoeging van pembrolizumab.

Het Zorginstituut is van mening dat de inzet van pembrolizumab in de neoadjuvante én adjuvante setting weinig tot geen toegevoegde waarde heeft voor deze patiëntenpopulatie:

- Pembrolizumab resulteerde (nog) niet in een klinisch relevant langere EFS als surrogaatuitkomstmaat voor OS.
- Gegevens met betrekking tot de OS zijn nog te onzeker om te beoordelen of pembrolizumab resulteert in een klinisch relevant langere OS.
- In patiënten die een pathologische complete respons (pCR) hebben bereikt na neoadjuvante therapie en resectie lijkt pembrolizumab in een post-hoc analyse nauwelijks iets toe te voegen in termen van EFS rate. In patiënten die residuale ziekte hebben (non-pCR), lijkt pembrolizumab van waarde te zijn. Echter, deze patiënten krijgen in de Nederlandse praktijk capecitabine, hetgeen niet was toegestaan in de studie. Het blijft derhalve onduidelijk of adjuvant pembrolizumab wat toevoegt ten opzichte van adjuvant capecitabine.
- Ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling kwamen 1,5 keer vaker voor bij pembrolizumab dan bij placebo en patiënten staakten 2,5 keer vaker de behandeling met pembrolizumab dan met placebo. Vier sterfgevallen waren volgens de onderzoekers gerelateerd aan de behandeling. Gezien er sprake is van weinig tot geen toegevoegde waarde met betrekking tot de gunstige effecten zijn de ongunstige effecten onacceptabel.

In de tweede plaats onderzocht het Zorginstituut de inzet van pembrolizumab in

alleen de neoadjuvante setting. Ook hierbij is de toegevoegde waarde van pembrolizumab nog onvoldoende aangetoond:

- De KEYNOTE-522 studie is niet ontworpen om de neoadjuvante inzet van pembrolizumab apart te onderzoeken. Alle patiënten werden, in beginsel, ook adjuvant behandeld. Dat maakt het interpreteren van de neoadjuvante inzet op de OS data onmogelijk, ook wanneer deze voldoende matuur zijn.
- Patiënten in de pembrolizumab arm hadden 7,5% vaker een pCR dan patiënten in de placebo arm. Het is niet duidelijk of dit een klinisch relevant verschil is, omdat criteria vanuit de beroepsgroep voor deze uitkomstmaat ontbreken. Het effect voldoet niet aan de default klinische relevantiegrens van het Zorginstituut voor een matig tot redelijk effect (berekende RR voor pCR is 0,83; klinische relevantiegrens is $RR < 0,75$).
- Om voldoende vertrouwen te hebben dat het verschil van 7,5% in pCR zich zal vertalen in overlevingswinst, moet de pCR een betrouwbare surrogaatuitkomstmaat zijn voor OS. Hoewel een belangrijke prognostische variabele voor de een individuele patiënt, is de pCR nog geen bewezen surrogaatuitkomstmaat is voor OS bij behandeling met immunotherapie bij vroegstadium, hoog-risico TNBC.
- Het is onduidelijk of het effect van pembrolizumab uit de studie kan worden doorgetrokken naar de Nederlandse praktijk, waar *dose dense* AC wordt gegeven. De bijwerkingen zijn echter bekend en grotendeels behandelbaar.

Pembrolizumab voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij vroegstadium, hoog-risico TNBC. Dit geldt zowel voor de inzet conform de geregistreerde indicatie, oftewel neoadjuvant en gecontinueerd adjuvant, als voor de neoadjuvante inzet alleen.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 4 december 2023

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van pembrolizumab als neoadjuvante en adjuvante behandeling bij hoog-risico triple-negatieve borstkanker t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam pembrolizumab (Keytruda®) concentraat voor oplossing voor infusie ^[1]

Geregistreerde indicatie:

Pembrolizumab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met lokaal gevorderd of vroegstadium triple-negatief mammacarcinoom met een hoog risico op een recidief. In eerste instantie als neoadjuvante behandeling in combinatie met chemotherapie. Daarna voortgezet als monotherapie als adjuvante behandeling na een operatie.

Claim van de registratiehouder:

Perioperatieve behandeling van vroegstadium triple-negatieve borstkanker met pembrolizumab heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige standaardbehandeling met alleen een combinatie van chemotherapieën gevolgd door chirurgie en observatie.

Doseringsadvies:

Als neoadjuvans in combinatie met chemotherapie 8 doses van 200 mg elke 3 weken of 4 doses van 400 mg elke 6 weken of tot ziekteprogressie die een definitieve operatie uitsluit of tot onaanvaardbare toxiciteit; vervolgens als adjuvans als monotherapie met 9 doses van 200 mg elke 3 weken of 5 doses van 400 mg elke 6 weken of tot recidief of onaanvaardbare toxiciteit.

Samenstelling:

Eén injectieflacon met 4 ml concentraat bevat 100 mg pembrolizumab.

Werkingsmechanisme:

Pembrolizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat bindt aan de programmed cell death-1 (PD-1) receptor en blokkeert de interactie hiervan met de PD-L1 en PD-L2 liganden. De PD-1 receptor is een negatieve regulator van T-cel activiteit waarvan is aangetoond dat het betrokken is bij de controle van de T-cel immuunresponsen. Pembrolizumab versterkt de T-cel responsen, inclusief de antitumorresponsen, door blokkade van de PD-1 binding aan PD-L1 en PD-L2, die door antigeenpresenterende cellen tot expressie worden gebracht en mogelijk ook door tumorcellen en andere cellen tot expressie worden gebracht in de tumor micro-omgeving.

Bijzonderheden:

Pembrolizumab is niet in de sluis geplaatst. De voorliggende beoordeling vindt plaats in het kader van risicogericht pakketbeheer. Zorgverzekeraars Nederland heeft in mei 2023 het Zorginstituut verzocht de voorliggende indicatie-uitbreiding van pembrolizumab te duiden vanwege onzekerheden over de effectiviteit. ^[2]

Het huidige financieel arrangement van pembrolizumab is verlengd tot 1 januari 2024. Het verlengde financieel arrangement heeft betrekking op alle toekomstig bewezen effectieve indicaties van pembrolizumab. ^[3]

1.2 Achtergronden

1.2.1 *Aandoening*

Borstkanker ontwikkelt zich in de melkbuisjes (ductuli) of de melklieren (lobuli) van de borst. Er kan onderscheid gemaakt worden tussen een carcinoma in situ, waarbij het carcinoom beperkt blijft tot de ductuli of lobuli, en het invasieve carcinoom, waarbij de tumor het omliggende weefsel aantast. Tumorcellen kunnen vervolgens lymfevaten en bloedvaten penetreren, waardoor metastasering kan plaatsvinden. [4]

Triple-negatief

Ongeveer 15% van de borstkankers kenmerken zich door de afwezigheid van oestrogeenreceptor, progesteronreceptor en HER2 overexpressie en zijn zogeheten triple-negatieve borstkankers (TNBC). [5]

Vroege borstkanker

Borstkanker wordt 'vroeg' genoemd indien er geen metastasering op afstand heeft plaats gevonden (stadium I-III). De behandelintentie is curatief. [6]

Hoog risico op een recidief

In het algemeen worden patiënten als hoog risico beschouwd als zij ofwel positieve lymfeklieren hebben (N+) of geen positieve lymfeklieren hebben maar een grote tumor hebben (T2-4N0). Dit komt neer op stadium II of stadium III borstkanker.

1.2.2 *Symptomen en ernst*

De belangrijkste verdachte symptomen bij borstkanker zijn een lokaal palpabele afwijking, veelal door de patiënt zelf ontdekt, lokale pijn of gevoeligheid in een borst, intrekkingen van de huid of tepel, verandering van de contouren van de borst of bruine of bloederige tepeluitvloed. Veel carcinomen worden echter in een vroeg stadium bij screening in het kader van het bevolkingsonderzoek ontdekt voordat deze tot symptomen aanleiding geven. [4]

De prognose is sterk afhankelijk van het stadium van de borstkanker bij diagnose. Bij vroege borstkanker varieert de 10-jaars overleving tussen de 96% voor stadium I en 64% voor stadium III, terwijl dit voor patiënten met uitgezaaide borstkanker 12% is. [7]

Een TNBC komt vaker voor op jonge leeftijd, zijn vaak hooggradig en bij presentatie al aanzienlijk in omvang en gemetastaseerd naar de oksellymfeklieren. De tumoren hebben een slechtere prognose, ook wanneer rekening wordt gehouden met stadium en leeftijd, met snel (binnen 3 jaar) optredende recidieven en een korte overleving na optreden van een recidief. [6]

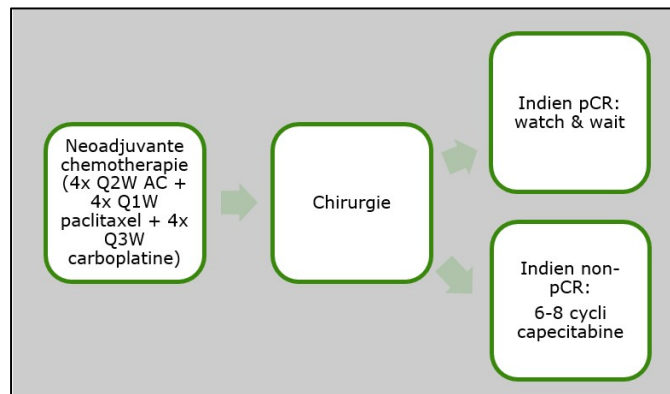
1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen in Nederland. In 2022 kwam de voorlopige 5-jaars prevalentie van invasieve borstkanker neer op bijna 67.000 Nederlandse patiënten. Het aantal nieuw gediagnosticeerde (invasieve) borstkankerpatiënten in Nederland bedraagt 15.000. 95% van deze borstkanker patiënten wordt gediagnosticeerd in een vroeg stadium (stadium I-III). [7] Van deze diagnoses is ongeveer 15-20% triple-negatief. [6]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De richtlijn Borstkanker van het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON) (2020) beschrijft de behandeling van vroege TNBC. [6] Het belangrijkste behandeldoel in de vroege setting is curatie.

In de richtlijn is het advies om hoog-risico TNBC patiënten neoadjuvant te behandelen volgens een chemotherapie schema met een anthracycline, het liefst in een tweewekelijks (*dose dense*) schema, en een taxaan. Bij hoog-risico TNBC wordt aan het antracycline/taxaan bevattende schema tevens carboplatine toegevoegd. Indien patiënten na neoadjuvante chemotherapie en chirurgie residuale ziekte hebben (oftewel, geen pathologische complete respons of non-pCR) wordt adjuvant capecitabine aanbevolen. Radiotherapie kan worden toegepast indien geïndiceerd. Na de adjuvante behandeling is er een periode van actief volgen (Figuur 1).



Figuur 1. Schematische weergave van de huidige behandelopties voor vroegstadium, hoog-risico TNBC.

cieBOM advies pembrolizumab

De Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (cieBOM) van de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) heeft de huidige indicatie-uitbreiding van pembrolizumab beoordeeld in februari 2023. Zij concludeerden dat het behandelresultaat van pembrolizumab voldoet aan de criteria voor een voorlopig positief advies volgens de *toen geldende* PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling. Wel wordt opgemerkt dat de toegevoegde waarde van het geven van pembrolizumab in de adjuvante setting bij patiënten met een pCR twijfelachtig is, gezien de beperkte absolute winst in geschatte 3-jaars EFS. In Nederland kan aan deze patiënten adjuvant capecitabine gegeven worden, waar aangetoond overlevingswinst van is. Er wordt opgemerkt dat toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen welke patiënten het meeste baat zullen hebben bij deze intensieve en zeer kostbare behandeling. [8]

Inmiddels zijn de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling aangescherpt. Reeds gegeven adviezen kunnen aan de hand van de nieuwe criteria worden herbeoordeeld. [9] Voor het voorlopig advies voor pembrolizumab heeft de NVMO aangegeven dit niet tussentijds her te beoordelen, maar de finale resultaten met betrekking tot de algehele overleving af te wachten.

Plaatsbepaling pembrolizumab door Nederlandse Borstkankeroncologen

Naast het cieBOM advies heeft een afvaardiging van Nederlandse borstkankerexperts een standpunt uitgebracht over de plaatsbepaling van pembrolizumab. Van de inzet van pembrolizumab in de neoadjuvante fase zien zij de toegevoegde waarde. Het bereiken van een pCR is namelijk gerelateerd aan een betere prognose. Over de inzet in de adjuvante fase geeft de afvaardiging aan dat het onduidelijk is of pembrolizumab in deze setting iets toevoegt in termen van effectiviteit. Wel is volgens de afvaardiging bekend dat een langere behandelduur gepaard gaat met meer bijwerkingen, meer ziekenhuisbezoeken en meer kosten. Op basis van bovenstaande overwegingen wordt geadviseerd om pembrolizumab alleen

neoadjuvant te geven bij patiënten met stadium II/III TNBC. Bij patiënten die geen pCR bereiken blijft het advies om in adjuvante setting capecitabine te geven. Mochten er in de toekomst nieuwe onderzoeksresultaten beschikbaar komen die aantonen dat pembrolizumab ook in de adjuvante setting effectief is (eventueel in een subgroep van patiënten) dan wordt het huidige standpunt herzien. In het standpunt staat tot slot vermeld dat deze afvaardiging het initiatief wil nemen om een dergelijke doelmatigheidsstudie op te zetten in Nederland. ^[10]

Insteek beoordeling

Zoals hierboven beschreven wijkt de plaats die de borstkankeroncologen zien voor pembrolizumab af van de geregistreerde indicatie van pembrolizumab, namelijk voorlopig alleen neoadjuvant totdat er meer data is over de adjuvante setting ten opzichte van zowel neoadjuvant als adjuvant. De claim van de registratiehouder betreft de inzet van pembrolizumab als neoadjuvante en adjuvante behandeling. Ook de zorgverzekeraars hebben het Zorginstituut verzocht een duiding uit te voeren naar de gehele geregistreerde indicatie.

In het algemeen is de claim van de registratiehouder leidend voor de insteek van het rapport. Derhalve onderzoekt het Zorginstituut in de eerste plaats de inzet van pembrolizumab conform de geregistreerde indicatie. Omdat de beroepsgroep een plek ziet voor pembrolizumab alleen als neoadjuvante behandeling zal dit in de tweede plaats worden onderzocht.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet pembrolizumab (Keytruda®) als neoadjuvante en adjuvante behandeling bij vroegstadium, hoog-risico triple-negatieve borstkanker aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassenen met lokaal gevorderd of vroegstadium triple-negatieve borstkanker met een hoog risico op een recidief 1. Zonder residuale ziekte na resectie (pCR) 2. Met residuale ziekte na resectie (non-pCR)
Interventie	Pembrolizumab als neoadjuvante en adjuvante behandeling toegevoegd aan de standaardbehandeling
Controle-interventie	1. Neoadjuvante chemotherapie en adjuvant watch & wait 2. Neoadjuvante chemotherapie en adjuvant capecitabine
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none">• Algehele overleving• Kwaliteit van leven• Ernstige ongunstige effecten• Stakers vanwege ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	10 jaar ¹
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde klinische trial (RCT) wenselijk en haalbaar is

¹ 10 jaar is een wenselijke follow-up duur gezien de 10-jaarsoverleving (61%) van patiënten met triple-negatieve borstkanker in Nederland. ^[11] Tegelijkertijd houdt het Zorginstituut rekening met de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling van de cieBOM, die een voorlopig oordeel over de klinische relevantie van het verschil in overlevingsduur afgeven na een mediane follow-up duur van 3 jaar.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Algehele overleving

Een cruciale uitkomstmaat voor de effectiviteit is de overlevingsduur. De voorkeur gaat hierbij uit naar het meten van de algehele overleving (OS). Indien de gegevens over OS niet voldoende matuur zijn, kan gekeken worden naar de *event-free survival* (EFS) in de neoadjuvante setting of *disease-free survival* (DFS) in de adjuvante setting als surrogaatuitkomstmaten. Het voornaamste verschil tussen EFS en DFS is dat 'ziekteprogressie waardoor operatieve verwijdering van de tumor niet meer mogelijk is' meetelt als gebeurtenis bij EFS maar niet bij DFS. Voor beiden tellen de tijd van randomisatie tot een lokaal recidief, metastase op afstand, tweede primaire maligniteit (borstkanker of een andere primaire tumor) of overlijden als gebeurtenissen. Indien er bruikbare gegevens met betrekking tot de OS beschikbaar zijn, zal rapportage van EFS of DFS slechts descriptief zijn en niet middels GRADE worden beoordeeld. Ziekteprogressie dient radiologisch te worden bepaald middels de RECIST criteria.

Bij gebrek aan criteria voor een geneesmiddel dat zowel in de neoadjuvante als adjuvante setting wordt ingezet, past de cieBOM in haar advies over pembrolizumab de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling toe. Het Zorginstituut volgt deze werkwijze.

Klinische relevantiegrenzen: de cieBOM hanteert voor adjuvante behandelingen een winst op OS na minstens 3 jaar mediane follow-up van >5% als grens voor een positief advies. Een winst op OS van >3% is ook klinisch relevant als de HR <0,7 is. Voor DFS (of EFS) hanteert de cieBOM als klinische relevantiegrens een HR van <0,6 voor een voorlopig positief advies met een herbeoordeling zodra gegevens over algehele overleving beschikbaar zijn, maar na een maximale mediane follow-up duur van 10 jaar. ^[9]

Kwaliteit van leven (QoL)

Kwaliteit van leven wordt als cruciale uitkomstmaat beschouwd. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar, zoals de EQ-5D. Voor de bepaling van kankerspecifieke kwaliteit van leven zijn ook verschillende instrumenten beschikbaar, zoals de EORTC QLQ-C30 met een borstkankerspecifieke module BR23.

Klinische relevantiegrens: elk instrument kent zijn eigen klinische relevantiegrens. Het minimal important differences (MID) voor de EQ-5D is 0,08 voor kanker op basis van UK-index scores. ^[12] Voor de EORTC QLQ-C30 is de MID 5-10 punten. ^[13]

Ernstige ongunstige effecten

Ernstige ongunstige effecten zijn een cruciale uitkomstmaat. Hiervoor analyseren we de incidentie van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (SAE).

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

Stakers vanwege ongunstige effecten

Het staken van de studie vanwege ongunstige effecten is tevens een cruciale uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: er is geen minimaal klinisch relevant verschil gedefinieerd.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in november 2023 een literatuursearch gedaan naar publicaties over pembrolizumab toegevoegd aan de standaardbehandeling bij vroegstadium, hoog-risico TNBC. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public

Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3

Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

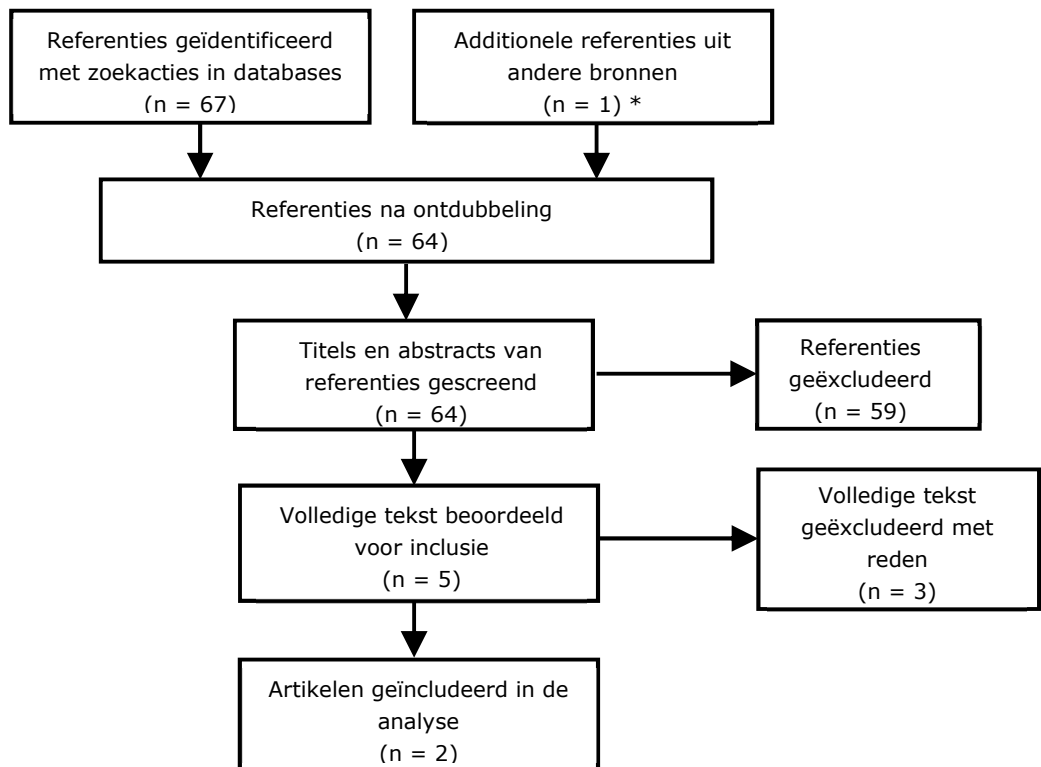
Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:
Gerandomiseerde studies.

Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:
Congresbijdragen of beschouwende artikelen.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 15 (Pubmed) en 52 (Cochrane) referenties, waarvan 1 gepubliceerde studie voldeed aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



*EPAR Keytruda®

Er is 1 artikel geïncludeerd op basis van de literatuursearch:

- KEYNOTE-522 studie: een fase III, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelgeblindeerde studie bij patiënten met vroegstadium, hoog-risico TNBC.^[14]

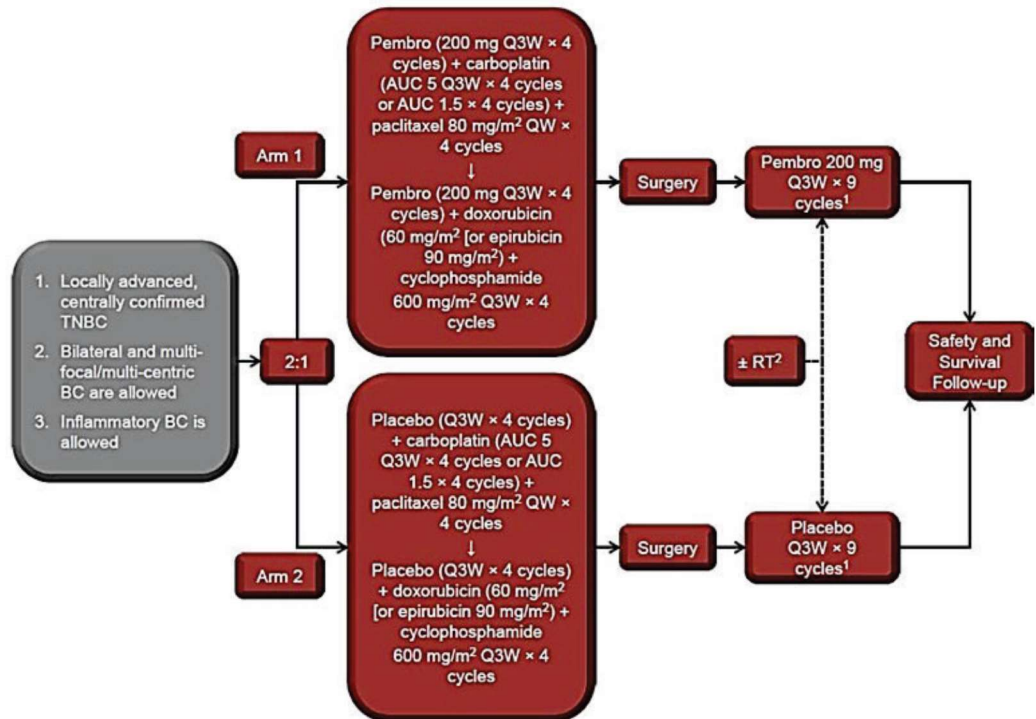
Het EPAR van pembrolizumab (Keytruda®) is additioneel toegevoegd aan de search.^[15]

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

De effectiviteit en veiligheid van pembrolizumab bij patiënten met vroegstadium, hoog-risico TNBC is onderzocht in de KEYNOTE-522-studie: een multicenter, fase III, dubbelblinde studie waarin patiënten 2:1 gerandomiseerd werden naar pembrolizumab of placebo, beiden via intraveneuze infusie. In eerste instantie werd pembrolizumab/placebo neoadjuvant ingezet in combinatie met chemotherapie (wekelijks paclitaxel en carboplatine, gevolgd door een antracycline-cyclofosfamide schema). Binnen 3 tot 6 weken werd het tumorweefsel operatief verwijderd, hetzij

borstsparend hetzij door middel van een ablatie met een schildwachtklieprocedure of okselklierdissectie. Na 1 tot 2 maanden werd pembrolizumab/placebo voortgezet als monotherapie als postoperatief adjuvante behandeling, ongeacht of er sprake was van restziekte (Figuur 2). Adjuvant capecitabine was niet toegestaan. De totale behandelduur met pembrolizumab is ongeveer 1 jaar. Radiotherapie werd postoperatief toegepast als daar een indicatie voor was.



Figuur 2. Schematische weergave studieopzet KEYNOTE-522

AUC=area under the curve; BC=borstkanker; TNBC=triple-negatieve borstkanker; QW=elke week; Q3W=elke 3 weken; RT=radiotherapie

1. Crossover van placebo naar pembrolizumab was niet toegestaan.
2. Bij indicatie voor radiotherapie startte adjuvant pembrolizumab/placebo of tegelijkertijd of 2 weken na radiotherapie.

De belangrijkste inclusiecriteria voor de KEYNOTE-522-studie waren:

- Onbehandelde, lokaalgevorderde, niet-gemetastaseerde primaire borstkanker (T1cN1-N2; T2-4N0-N2);
- Man of vrouw van 18 jaar of ouder;
- ECOG 0-1.

De randomisatie werd gestratificeerd naar lymfeklierstatus (positief versus negatief), tumorgrootte (T1 of T2 versus T3 of T4) en het carboplatine toedieningsschema (wekelijks versus driewekelijks).

De primaire eindpunten van de studie waren pCR en EFS in de *intention to treat* populatie (ITT). pCR werd gedefinieerd als afwezigheid van een invasief carcinoom in de borst en lymfeklieren (ypT0/Tis ypN0). Dit werd beoordeeld door een geblindeerde lokale patholoog op het moment van definitieve operatie. Secundaire eindpunten waren o.a. algehele overleving, kwaliteit van leven en ongunstige effecten.

De primaire hypothese berust op het testen van de superioriteit van pembrolizumab

t.o.v. placebo in hetzij pCR hetzij EFS. De berekening van de groepsgrootte werd gedreven door EFS. Om met een power van 80 procent en een eenzijdige alfa van 0,02 een hazard ratio (HR) van 0,71 voor EFS vast te stellen waren ~1.150 patiënten nodig. De finale EFS analyse zal plaatsvinden na 327 events. Er waren in totaal zeven interim-analyses gepland: de eerste interimanalyse was voor pCR en de andere interim-analyses waren voor EFS en werden verricht op vooraf gespecificeerde tijdstippen. Er werd gecorrigeerd voor meervoudig testen door middel van de O'Brien-Fleming methode. De totale eenzijdige alfa van de studie was 0,025 en werd verdeeld tussen pCR (alfa 0,005) en EFS (alfa 0,02).

Als secundaire hypothese werd de superioriteit van pembrolizumab t.o.v. placebo getest op OS. Hierop werd alleen getest als de nulhypothese voor EFS werd verworpen. De finale OS analyse zal plaatsvinden na 297 events. Naar schatting wordt dit bereikt na ongeveer 102 maanden (~8,5 jaar). Met een eenzijdige alfa van 0,02 en een groepsgrootte van 1.150 patiënten, heeft de studie een power van 79,7%, ervan uitgaande dat de ware HR 0,70 is.

De studie werd als positief beschouwd als één van de eindpunten positief was ten tijde van één van de interimanalyses of de finale analyse.

Tussen maart 2017 en september 2018 werden in totaal 1.174 patiënten geïnccludeerd: 784 patiënten in de pembrolizumab arm en 390 patiënten in de placeboarm.

In de totale studiebevolking was de mediane leeftijd 49 jaar. Bijna alle patiënten waren vrouw, behalve één man in de pembrolizumab arm. De meerderheid van de bevolking was wit (64%). Een ECOG status van 1 werd gezien bij 13% van de patiënten. Ruim de helft van de patiënten was premenopauzaal (56%). Bij 75% van de vrouwen was sprake van een stadium II en bij 25% van een stadium III-mammacarcinoom. Een positieve PD-L1-status gedefinieerd als CPS \geq 1 werd gezien bij 83%. Ongeveer 40% van de patiënten werd neoadjuvant behandeld met een driewekelijks carboplatine regime. Adjuvant radiotherapie werd bij meer dan de helft toegepast (57%), vaker sequentieel dan simultaan met pembrolizumab. Baselinekarakteristieken kwamen overeen tussen beide groepen.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïnccludeerde studies.

3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studie is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

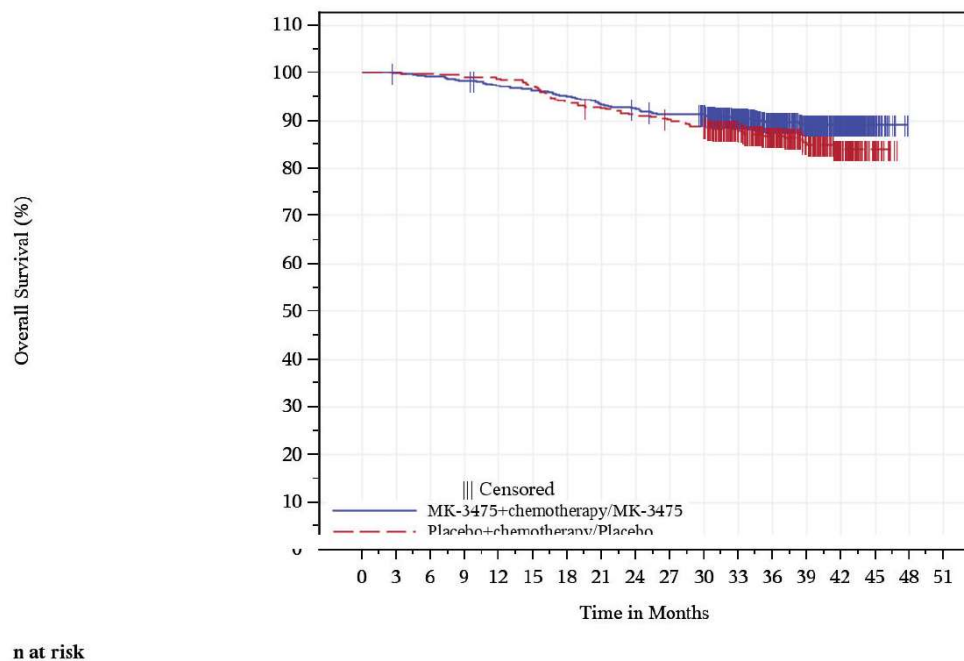
De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag of zeer laag zijn.

Algehele overleving

De resultaten zijn gebaseerd op de vierde vooraf gespecificeerde interimanalyse

(IA4) na een mediane follow-up duur van 37,8 maanden (~3 jaar).¹ Ten tijde van de data cutoff zijn 135 van de 1.174 patiënten (11,5%) overleden, waarvan 80 (10,2%) in de pembrolizumab arm en 55 (14,1%) in de placeboarm. De data van de algehele overleving zijn nog immatuur en betreffen 45% van het geraamde aantal sterfgevallen van 297 OS events.

De mediane algehele overleving was in beide armen nog niet bereikt. Er werd geen statistisch significant verschil in hazard ratio gevonden voor algehele overleving (HR 0,72; 95% BI: 0,51 – 1,02, p=0,03). De geobserveerde eenzijdige p-waarde voldoet niet aan de vooraf vastgestelde p-waarde voor IA4 van 0.00085861, waarbij gecorrigeerd is voor meervoudig testen.



n at risk

MK-3475+chemotherapy/MK-3475	784	782	777	770	759	752	742	729	720	712	701	586	461	323	178	30	0	0
Placebo+chemotherapy/Placebo	390	390	389	386	385	380	366	360	354	350	343	286	223	157	89	17	0	0

Figuur 3. Kaplan-Meier curve van OS in de ITT-populatie MK-3475: pembrolizumab.

EFS als surrogaatuitkomstmaat voor OS

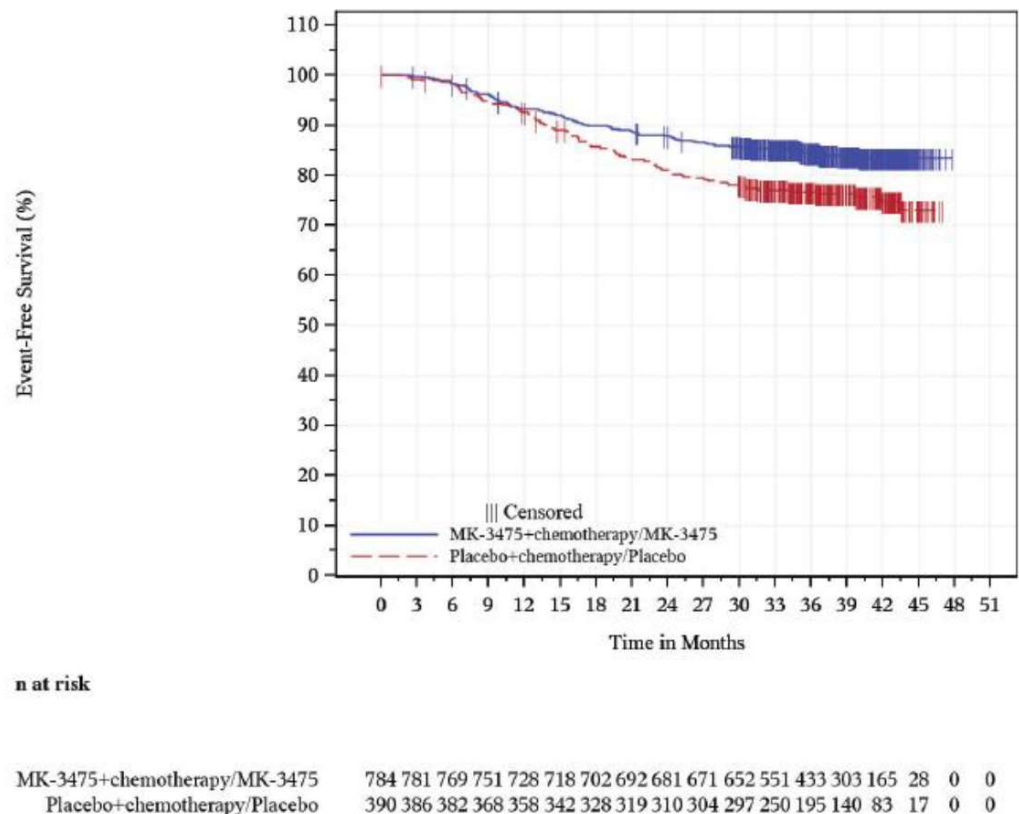
De gegevens over OS zijn nog niet matuur. Finale resultaten van de OS in de KEYNOTE-522 studie worden verwacht na ~8 jaar. Het Zorginstituut kan in dergelijke gevallen kiezen voor het beoordelen van een surrogaatuitkomstmaat voor OS. Volgens de PASKWIL-criteria is beoordeling op basis van DFS (of EFS) mogelijk.

Ten tijde van IA4 zijn er 216 EFS events geweest (van de 327 geraamde events; 66%) bij een mediane follow-up van 37,8 maanden. Er vonden statistisch significant minder EFS events plaats in de pembrolizumab arm vergeleken met placebo (respectievelijk, 123 [15,7%] vs 93 [23,8%], HR 0,63 [95% BI: 0,48 – 0,82], p=0,0003093; Figuur 5). Dit verschil doorkruist de vooraf berekende p-waarde van

¹ In het artikel van Schmid et al. (2022) wordt gesproken over een mediane duur van follow-up van 39,1 maanden ten tijde van de vierde interimanalyse. Er wordt uitgegaan van de follow-up duur besproken in het EPAR van pembrolizumab.

0,00516941. De puntschatter ligt onder de klinische relevantiegrens (HR < 0,60). De mediaan was nog niet bereikt in beide armen. De geschatte 3-jaars EFS was 84,5% (95% BI: 81,7 – 86,9) in de pembrolizumab arm en 76,8% (95% BI: 72,2 – 80,7) in de placebogroep. Bij een recidief was er vaak sprake van afstandsmetastasen, namelijk bij 7,7 procent in de pembrolizumab groep en bij 13,1 procent in de placebogroep.

Gezien de onzekerheid omtrent de (immature) OS gegevens kan genoeg worden genomen met een surrogaatuitkomstmaat. Voorwaarde is hierbij dat de surrogaatuitkomstmaat een goede voorspeller is voor het effect op de cruciale uitkomstmaat OS. Uit de literatuur komt naar voren dat EFS een valide surrogaatuitkomstmaat is voor OS bij vroege TNBC. Vanwege te weinig studies en te immature data kon deze correlatie nog niet worden vastgesteld voor immuuntherapieën. [16] Vanwege onduidelijkheid over de validiteit van EFS bij vroege TNBC binnen de geneesmiddelklasse immuuntherapie is er met 2 levels afgewaardeerd voor indirect bewijs. De GRADE conclusie is gebaseerd op de EFS gegevens, en niet op de OS gegevens. Vanwege verschillen tussen de studie en de Nederlandse praktijk, indirect bewijs vanwege de surrogaatuitkomstmaat en het imprecieze effect is de kwaliteit van het bewijs als zeer laag aangemerkt.



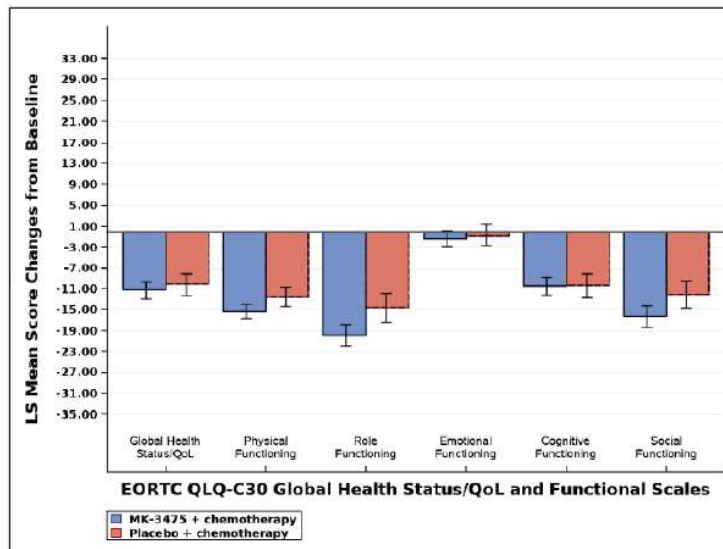
Figuur 4. Kaplan-Meier curve van EFS in de ITT populatie MK-3475: pembrolizumab.

Gradeconclusie: het effect van pembrolizumab toegevoegd aan de standaardbehandeling op de kans op sterfte is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) (gemeten door EFS).

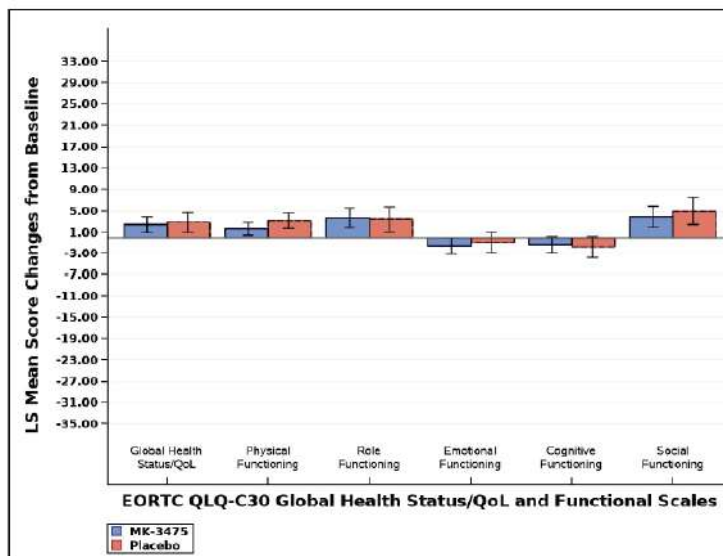
Kwaliteit van leven

De resultaten voor de kwaliteit van leven zijn gebaseerd op de EORTC-QLQ30 en QLQ-B23 vragenlijsten. Kwaliteit van leven werd gemeten in de neoadjuvante fase gemeten tijdens baseline en na 21 weken; en in de adjuvante fase tijdens baseline en na 24 weken. Kwaliteit van leven data waren beschikbaar in meer dan 90% van de patiënten in beide armen.

Tijdens de neoadjuvante fase ervaarden patiënten in beide armen een klinisch relevante verslechtering van hun kwaliteit van leven ten opzichte van baseline. Er was geen sprake van een klinisch relevant verschil tussen pembrolizumab en placebo in beide vragenlijsten (Figuur 5). Tijdens de adjuvante fase ervaarden patiënten in beide armen een (niet klinisch relevante) verbetering in kwaliteit van leven ten opzichte van baseline. Tussen beide armen was er geen sprake van een verschil in kwaliteit van leven (Figuur 6).



Figuur 5. Verschil in kwaliteit van leven tussen baseline en week 21 in de neoadjuvante fase gemeten door EORTC QLQ-C30



Figuur 6. Verschil in kwaliteit van leven tussen baseline en week 24 in de adjuvante fase gemeten door EORTC QLQ-C30

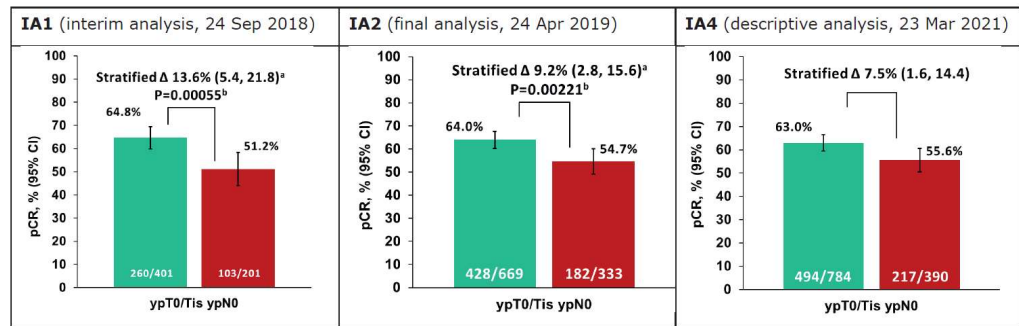
Gradeconclusie: pembrolizumab toegevoegd aan de standaardbehandeling heeft waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen klinisch relevant effect op de kwaliteit van leven.

3.3.1 Overige overwegingen

Pathologische complete respons (pCR)

In de tweede plaats onderzoekt het Zorginstituut de inzet van pembrolizumab in alleen de neoadjuvante setting, conform de plaatsbepaling van landelijke borstkankerexperts. Het behandeldoel in de neoadjuvante setting is het bereiken van een zo hoog mogelijke complete responskans (pCR). [6] In de KEYNOTE-522 was het percentage pCR een van de primaire uitkomstmaten. Figuur 7 laat de resultaten zien per interimanalyse. Het verschil in pCR tussen beide armen werd geschat op 13,6% in IA1 (n=602), 9,2% in IA2 (n=1.002) en 7,5% in IA4 (n=1.174). Naarmate de studie vorderde en meer patiënten werden geïncludeerd nam het verschil in pCR tussen beide armen af. Inmiddels is er een nieuwe (zesde) interimanalyse gepresenteerd op het ESMO congres in oktober 2023 bij een mediane follow-up duur van ruim 5 jaar. Er zijn geen gegevens gerapporteerd over de pCR.

Het verschil van 7,5% komt overeen met een *number needed to treat* (NNT) van afgerond 14 patiënten. De cieBOM hanteert geen klinische relevantiegrenzen voor de pCR. Bij gebrek aan door de beroepsgroep vastgestelde klinische relevantiegrenzen kan het Zorginstituut gebruik maken van de default klinische relevantiegrenzen. Het verschil van 7,5% voldoet niet aan deze grens voor een matig tot redelijk effect (berekende RR 0,83; MID is RR < 0,75).



Figuur 7. Verschil in pCR tussen pembrolizumab en placebo na neoadjuvante therapie en resectie in IA1, IA2 en IA4

De KEYNOTE-522 studie is niet ontworpen om pembrolizumab als neoadjuvans apart te beoordelen. Alle patiënten worden, in beginsel, ook adjuvant behandeld. Het is hierdoor niet mogelijk om op basis van de studie te beoordelen of het verschil in pCR tussen neoadjuvant pembrolizumab en placebo resulteert in een klinisch relevante verlenging van de OS.

Om voldoende vertrouwen te hebben dat het verschil van 7,5% in pCR zich zal vertalen in overlevingswinst, moet de pCR een betrouwbare surrogaatuitkomstmaat zijn voor OS. In de literatuur staat beschreven dat het bereiken van een pCR, hoewel een belangrijke prognostische factor voor de individuele patiënt, op trial level een zwakke correlatie heeft met OS. Het effect van de behandeling op de surrogaatuitkomstmaat, in dit geval pCR, wordt dan niet (geheel) teruggezien op de harde uitkomstmaat, in dit geval OS. [18-20] De relatie van pCR tot

langetermijntuitkomsten zoals OS voor immunotherapieën is (nog) niet bekend. [15, 20]

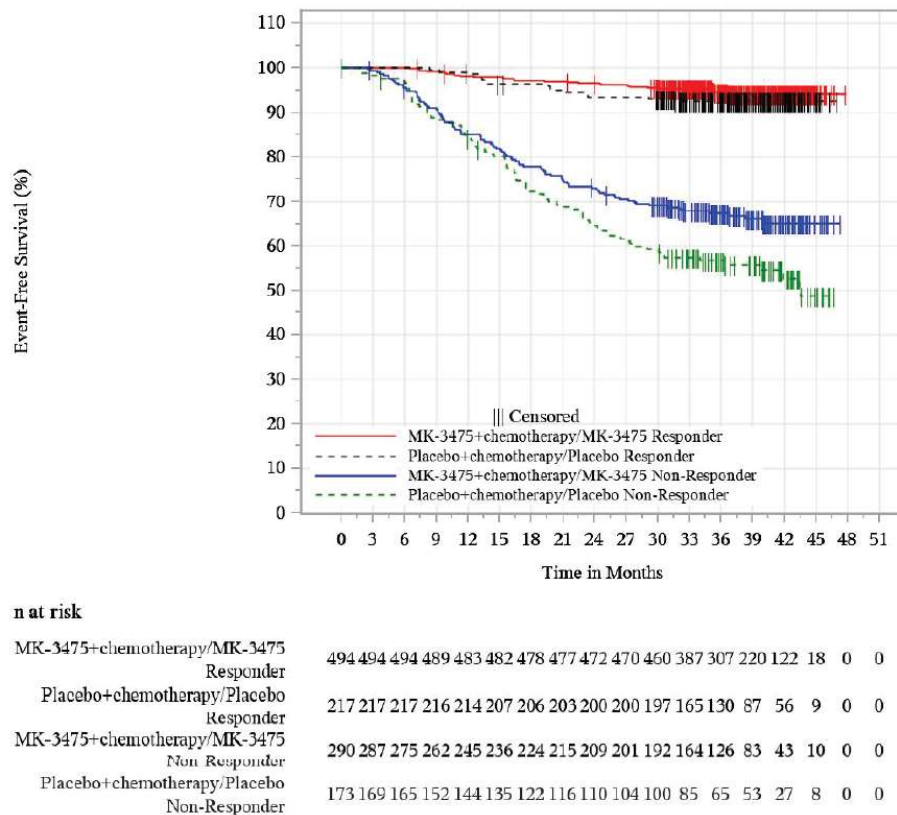
Een extra onzekerheid is dat in de studie neoadjuvant geen *dose dense* AC werd gegeven terwijl dit in Nederland de standaardbehandeling is. Het is onduidelijk of de toegevoegde waarde van pembrolizumab en het verschil in pCR gevonden in de studie kan worden doorgetrokken naar de Nederlandse praktijk.

EFS naar pCR status

In een post-hoc analyse is EFS geanalyseerd naar pCR status (pCR vs non-pCR) na zowel neoadjuvante als adjuvante therapie. [15] Figuur 8 laat zien dat patiënten met een pCR een lager risico hebben op een recidief, progressie of overlijden t.o.v. patiënten met een non-pCR. Dit is in lijn met de literatuur. [21, 22] Een ander signaal dat uit het figuur naar voren komt is dat pembrolizumab vooral toegevoegde waarde in termen van EFS lijkt te hebben bij patiënten zonder pCR. Bij patiënten met een pCR ging de toevoeging van pembrolizumab gepaard met een 2% lagere EFS rate dan in placebo (5,5% vs 7,4%; HR 0,73 [95% BI 0,39 – 1,36]), terwijl dit bij patiënten zonder pCR meer dan 10% was (33,1% vs 44,5%; HR 0,70 [95% BI 0,52 – 0,95]). Dit suggereert dat adjuvant behandelen met name bij patiënten met non-pCR van waarde lijkt. In Nederland wordt adjuvant capecitabine geadviseerd in het geval van een non-pCR. Hoe adjuvant pembrolizumab en adjuvant capecitabine zich tot elkaar verhouden is niet onderzocht. Ten tijde van de studie was capecitabine nog niet een standaardbehandeloptie in de adjuvante setting bij TNBC.

Overigens moeten de resultaten van de post-hoc analyse met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Patiënten zijn niet gerandomiseerd naar pCR status (ondanks dat de EMA dit had geadviseerd aan de registratiehouder)² en mogelijk heeft er selectiebias plaatsgevonden, aangezien niet alle patiënten in de adjuvante fase belandden (bijvoorbeeld vanwege bijwerkingen).

² De registratiehouder licht in zijn reactie toe dat bewust niet gekozen is voor een tweede randomisatie na chirurgie. Dat zou de studiepopulatie nog groter maken om betrouwbare conclusies te kunnen trekken en, omdat de duale primaire eindpunten pCR en EFS waren, zou randomisatie gebaseerd op pCR weinig toevoegen op de beoordeling van het primaire eindpunt EFS.



Figuur 8. Kaplan-Meier curve van de EFS uitgesplitst naar pCR vs non-pCR MK-3475: pembrolizumab.

Na een EFS event kregen de meeste patiënten capecitabine: 30,1% van de patiënten in de pembrolizumab arm en 39,8% in de placeboarm kreeg als volgende lijn capecitabine. Er staat niet gerapporteerd of dit patiënten waren met een non-pCR en of dit in de vroege of gemetastaseerde setting plaatsvond. Andere veel gegeven opties waren verschillende chemotherapiecombinaties en de PD-L1-remmer atezolizumab voor patiënten die gerandomiseerd waren naar de placeboarm. Het lijkt erop dat in beide armen effectieve behandelopties niet zijn onthouden.

Subgroepanalyses

Bij vrijwel alle subgroepen is er een voordeel van pembrolizumab t.o.v. placebo. Alleen voor patiënten met een ECOG score van 1 lijkt de voorkeur uit te gaan naar placebo in plaats van pembrolizumab voor de uitkomstmaat pCR.

3.4

Ongunstige effecten

Pembrolizumab wordt vooral geassocieerd met immuungerelateerde bijwerkingen. De meeste hiervan, inclusief ernstige reacties, verdwenen na het starten van geschikte medische therapie of het stoppen van pembrolizumab. De veiligheid van pembrolizumab in combinatie met chemotherapie is onderzocht in klinische studies bij 3.132 patiënten met verschillende tumortypes die elke 3 weken pembrolizumab 200 mg, 2 mg/kg lichaamsgewicht of 10 mg/kg lichaamsgewicht kregen. Bij deze patiëntenpopulatie waren de meest frequente bijwerkingen anemie (55%), misselijkheid (54%), vermoeidheid (38%), neutropenie (36%), obstipatie (35%), alopecia (35%), diarree (34%), braken (28%) en verminderde eetlust (27%). [1]

Het veiligheidsprofiel van pembrolizumab in de KEYNOTE-522-studie was over het algemeen consistent met het reeds bekende veiligheidsprofiel van PD-L1-remmer

pembrolizumab. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen gemeld.

Tabel 2: Ongunstige effecten van pembrolizumab of placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling bij patiënten met perioperatieve behandeling van vroege, triple-negatieve borstkanker (let op: de ongunstige effecten hoeven niet gerelateerd te zijn aan de interventie) ^[15]

	pembrolizumab toegevoegd aan de standaardbehandeling	placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling
meest frequent (10% of meer)	misselijkheid, alopecia, anemie, neutropenie, vermoeidheid, constipatie, diarree, braken, ALAT verhoogd, hoofdpijn, uitslag, artralgie, pyrexie, asthenie, hoesten, neutrofielen verlaagd, ASAT verhoogd, verminderde eetlust, perifere neuropathie, slapeloosheid, perifere sensorische neuropathie, myalgie, febriële neutropenie, pruritus, stomatitis, dysgeusie, urineweginfectie, duizeligheid, hypothyreoïdie, epistaxis, opvliegers, bestraling gerelateerde huidschade, witte bloedcellen verlaagd, buikpijn, mucosale ontsteking, dyspepsie, trombocytopenie, bovenste luchtweginfectie, dyspnoe, leukopenie, rugpijn, pijn in de extremiteiten, hypokaliëmie, erythema, infusie gerelateerde reactie, bloedplaatjes verminderd	misselijkheid, anemie, alopecia, neutropenie, vermoeidheid, constipatie, diarree, artralgie, asthenie, hoofdpijn, neutrofielen verlaagd, braken, ALAT verhoogd, uitslag, perifere neuropathie, hoesten, ASAT verhoogd, slapeloosheid, myalgie, bestraling gerelateerde huidschade, perifere sensorische neuropathie, pyrexie, opvliegers, trombocytopenie, febriële neutropenie, verminderde eetlust, epistaxis, rugpijn, urineweginfectie, duizeligheid, stomatitis, pruritus, witte bloedcellen verlaagd, nasofaryngitis, leukopenie, dyspepsie, leukopenie, dyspnoe, dysgeusie, buikpijn, mucosale ontsteking, pijn in de extremiteiten, bovenste luchtweginfectie, borstpijn, botpijn, refluxziekte
ernstig (graad 3 of meer; 5% of meer)	neutropenie, anemie, neutrofielentelling verlaagd, febriële neutropenie, witte bloedcellentelling verlaagd, ALAT verhoogd	neutropenie, neutrofielentelling verlaagd, anemie, febriële neutropenie, witte bloedcellentelling verlaagd

Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Van de patiënten in de pembrolizumab arm hadden 267 patiënten (30,1%) interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (SAE) versus 78 (20,1%) in de placebo arm. Het post-hoc berekende relatief risico (RR) is 1,70 (95% BI 1,36 – 2,12). Gelet op de MID van 1,25 is dit klinisch relevant.

Wanneer het aantal interventiegerelateerde SAEs wordt opgesplitst in de neoadjuvante en de adjuvante fase, valt op dat vooral in de neoadjuvante fase veel SAEs zijn (32,4% bij pembrolizumab en 19,8% bij placebo) ten opzichte van de adjuvante fase (3,2% bij pembrolizumab en 0,6 bij placebo). Een groot deel van de SAEs kan worden verklaard door de chemotherapieën die in de neoadjuvante fase worden gegeven.

In de pembrolizumab arm kwam alleen pyrexie significant meer voor ten opzichte van de placebo arm (3,7% vs 0,5%). De meest voorkomende SAE was febriële neutropenie (15,1% vs 12,1%) en lijkt vooral gerelateerd te zijn aan chemotherapie.

Gradeconclusie: pembrolizumab toegevoegd aan de standaardbehandeling resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het percentage patiënten dat de behandeling met pembrolizumab of placebo staakte vanwege ongunstige effecten was substantieel hoger in de pembrolizumab arm (157 [20,1%]) dan in de placebo arm (31 [8,0%]). Patiënten in de pembrolizumab arm staakten ruim 2 keer vaker de behandeling vanwege ongunstige effecten dan patiënten in de placebo arm (post-hoc RR 2,51 [95% BI 1,75 – 3,63]). Gelet op de MID van 1,25 is dit klinisch relevant.

Vooraf in de neoadjuvante setting staakten meer patiënten in de pembrolizumab arm dan in de placeboarm (24,2% versus 14,9%). In de adjuvante setting was het percentage dat de behandeling staakte min of meer gelijk: 12,9% bij pembrolizumab versus 12,3% bij placebo.

De voornaamste ongunstige effecten die leidden tot staken van pembrolizumab, waarbij het voorschild met placebo 1% of meer was, waren ALAT verhoogd (2,8% vs 1,3%), ASAT verhoogd (1,7% vs 0,0%) en febriële neutropenie (1,5% vs 0,5%).

Gradeconclusie: pembrolizumab toegevoegd aan de standaardbehandeling resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van het aantal stakers ten gevolge van ongunstige effecten.

3.4.1

Overige overwegingen

In beide groepen kwam de verwachte graad 3-4 beenmergtoxiciteit (anemie en neutropenie) frequent voor. Een immuungemedieerde bijwerking van elke graad kwam voor bij 33,5% van de patiënten in de pembrolizumab arm en bij 11,3% in de placebo arm, waarvan respectievelijk 12,9 en 1,0% van graad 3 of hoger was.

Van de patiënten behandeld met pembrolizumab en placebo stierven respectievelijk 7 (0,9%) en 1 (0,3%). Van de 7 sterfgevallen in de pembrolizumab arm vonden er 5 plaats in de neoadjuvante fase binnen 6 maanden na randomisatie. Vier van de 7 sterfgevallen waren volgens de onderzoekers gerelateerd aan de behandeling met pembrolizumab.

In de adjuvante fase was het verschil in aantal bijwerkingen minder groot tussen pembrolizumab en placebo dan in de neoadjuvante fase. Dit is gedeeltelijk te verklaren door het feit dat pembrolizumab adjuvant als monotherapie werd ingezet en neoadjuvant werd gecombineerd met verschillende chemotherapieën. Een andere verklaring kan ook zijn dat er sprake is van selectiebias in de adjuvante fase. Ongeveer 75% van de pembrolizumab arm belandde in de adjuvante fase versus 85% in de placebo arm. De belangrijkste oorzaak voor het niet starten met de adjuvante fase was in beide armen een bijwerking. Met andere woorden, patiënten met slechtere prognoses zijn wellicht weg geselecteerd met minder (ernstige) bijwerkingen als gevolg.

3.5

Ervaring

De ervaring met pembrolizumab is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met pembrolizumab vergeleken met de standaardbehandeling

	<i>pembrolizumab</i>	<i>doxorubicine en cyclofosfamide (AC)</i>	<i>carboplatine en paclitaxel</i>	<i>capecitabine</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>				
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	X (2015)			
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		X	X	X

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid van pembrolizumab, aangezien pembrolizumab wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling.

Contra-indicaties

Geen.

Specifieke groepen

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met pembrolizumab en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis pembrolizumab.

Pembrolizumab mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met pembrolizumab vereist.

Interacties

Er zijn met pembrolizumab geen formele farmacokinetische geneesmiddelinteractieonderzoeken uitgevoerd. Omdat pembrolizumab via katabolisme uit de circulatie wordt geklaard, worden geen metabole geneesmiddelinteracties verwacht.

Waarschuwingen en voorzorgen

Immuungerelateerde bijwerkingen, waaronder ernstige gevallen en gevallen met fatale afloop, zijn voorgekomen bij patiënten die pembrolizumab krijgen. De meeste immuungerelateerde bijwerkingen die optraden tijdens de behandeling met pembrolizumab waren reversibel en beheersbaar door onderbrekingen van pembrolizumab, toediening van corticosteroiden en/of ondersteunende zorg. Pembrolizumab moet permanent gestopt worden bij elke graad 3 immuungerelateerde bijwerking die opnieuw optreedt en voor elke graad 4 immuungerelateerde toxiciteitsbijwerking, behalve voor endocrinopathieën die onder controle zijn met hormoonsubstitutie.

Pembrolizumab in combinatie met chemotherapie moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten van 75 jaar en ouder na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's op individuele basis.

Overig

Pembrolizumab heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten zijn duizeligheid en vermoeidheid gemeld na toediening van pembrolizumab.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van pembrolizumab is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van pembrolizumab vergeleken met de standaardbehandeling

	<i>pembrolizumab</i>	<i>doxorubicine en cyclofosfamide (AC)</i>	<i>carboplatine en paclitaxel</i>	<i>capecitabine</i>
Toedieningswijze	intraveneus	intraveneus	intraveneus	oraal
Toedieningsfrequentie	Q3W/Q6W	Q1W/Q2W/Q3W	Q1W/Q3W	elke dag gedurende 14 dagen, gevolgd door 7 dagen rust (één cyclus)

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Op basis van de resultaten van de gerandomiseerde, dubbelgeblindeerde fase III studie, KEYNOTE-522, kan geconcludeerd worden dat het effect van pembrolizumab toegevoegd aan standaardbehandeling op de kans op sterfte (nog) zeer onzeker is bij een mediane follow-up duur van ruim 3 jaar (37,8 maanden). Gegevens met betrekking tot de algehele overleving zijn nog immatuur. Gezien de lange benodigde follow-up duur in deze vroege setting is gekeken naar een mogelijke surrogaatuitkomstmaat voor de algehele overleving, namelijk de gebeurtenisvrije overleving (EFS). Het effect van pembrolizumab op de EFS was volgens de onlangs aangescherpte PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling niet klinisch relevant. Vanuit de literatuur komt niet duidelijk naar voren dat EFS een valide surrogaatuitkomstmaat is voor OS bij vroege TNBC patiënten binnen de geneesmiddelklasse immunotherapie. Of het effect van pembrolizumab op de EFS zich doorvertaalt in een effect op de OS is dan ook onzeker. De kwaliteit van leven van patiënten die behandeld zijn met pembrolizumab toegevoegd aan de standaardbehandeling is vergelijkbaar t.o.v. patiënten die behandeld zijn met placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling.

De behandeling met pembrolizumab toegevoegd aan de standaardbehandeling resulteert in een klinisch relevante verhoging van de ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling en een toename van het aantal stakers vanwege ongunstige effecten. De frequentie en de ernst van de bijwerkingen, en het aantal stakers waren hoger in de neoadjuvante fase dan in de adjuvante fase vanwege de combinatie met verschillende chemotherapieregimes. Ten slotte resulteerde pembrolizumab in 7 doden, waarvan 4 gerelateerd aan de behandeling, t.o.v. van 1 in de placeboarm.

Het Zorginstituut is van mening dat de inzet van pembrolizumab in de neoadjuvante én adjuvante setting weinig tot geen toegevoegde waarde heeft voor vroege TNBC patiënten:

- Pembrolizumab resulteerde niet in een klinisch relevant langere EFS.
- Gegevens met betrekking tot de OS zijn nog te onzeker om te beoordelen of pembrolizumab resulteert in een klinisch relevant langere OS.
- In patiënten die een pCR hebben bereikt na neoadjuvante therapie en resectie lijkt pembrolizumab in een post-hoc subgroepanalyse nauwelijks iets toe te voegen in termen van EFS. In patiënten die een non-pCR hebben, lijkt pembrolizumab van waarde te zijn. Echter, deze patiënten krijgen in de Nederlandse praktijk capecitabine, hetgeen niet was toegestaan in de studie. Het blijft derhalve onduidelijk of adjuvant pembrolizumab wat toevoegt ten opzichte van adjuvant capecitabine.
- Ernstige bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling kwamen 1,5 keer vaker voor bij pembrolizumab dan bij placebo en patiënten staakten 2,5 keer vaker de behandeling met pembrolizumab dan met placebo. Vier sterfgevallen werden door de onderzoekers gerelateerd aan de behandeling met pembrolizumab. Gezien er vooralsnog sprake is van weinig tot geen aangetoonde toegevoegde waarde met betrekking tot de gunstige effecten zijn de ongunstige effecten onacceptabel.

In de tweede plaats onderzocht het Zorginstituut de inzet van pembrolizumab in alleen de neoadjuvante setting, conform de plaatsbepaling van landelijke

borstkankerexperts. Ook bij deze plaatsbepaling is de toegevoegde waarde van pembrolizumab nog onvoldoende aangetoond:

- De KEYNOTE-522 studie is niet ontworpen om de neoadjuvante inzet van pembrolizumab apart te onderzoeken. Alle patiënten werden, in beginsel, ook adjuvant behandeld. Dat maakt het interpreteren van de neoadjuvante inzet op de OS gegevens onmogelijk, ook wanneer deze matuur zijn.
- Patiënten in de pembrolizumab arm hadden ten tijde van de vierde interimanalyse 7,5% vaker een pCR dan patiënten in de placebo arm. Het is niet duidelijk of dit een klinisch relevant verschil is, omdat criteria vanuit de beroepsgroep voor deze uitkomstmaat ontbreken. Het effect voldoet niet aan de default klinische relevantiegrens van het Zorginstituut voor een matig tot redelijk effect (berekende RR voor pCR is 0,83; klinische relevantiegrens is $RR < 0,75$).
- Om voldoende vertrouwen te hebben dat het verschil van 7,5% in pCR zich zal vertalen in overlevingswinst, moet de pCR een betrouwbare surrogaatuitkomstmaat zijn voor OS. Hoewel een belangrijke prognostische variabele voor de individuele patiënt, is de pCR nog geen bewezen surrogaatuitkomstmaat is voor OS bij behandeling met immunotherapie bij vroegstadium, hoog-risico TNBC.
- Het is onduidelijk of het effect van pembrolizumab uit de studie kan worden doorgetrokken naar de Nederlandse praktijk, waar *dose dense* AC wordt gegeven.

Ernstige bijwerkingen traden met name op bij neoadjuvant gebruik, door de combinatie met chemotherapie (13% meer ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan de behandeling; van 19,8% op placebo naar 32,4% op pembrolizumab). De bijwerkingen zijn echter bekend en grotendeels behandelbaar.

De ervaring met pembrolizumab is voldoende en met de verschillende chemotherapieën ruim. Pembrolizumab is breed toepasbaar bij de geïndiceerde populatie. Het gebruiksgemak is grotendeels gelijkwaardig aan dat van de verschillende chemotherapieën.

4.2 **Eindconclusie**

Pembrolizumab voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij vroegstadium, hoog-risico TNBC. Dit geldt zowel voor de inzet conform de geregistreerde indicatie, oftewel neoadjuvant en gecontinueerd adjuvant, als voor de neoadjuvante inzet alleen.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in november 2023 met de volgende zoektermen:

pembrolizumab AND neoadjuvant AND early AND triple-negative AND (breast cancer)

Filter: clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, systematic review

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Schmid, 2022 [14] EPAR pembrolizumab [15] KEYNOTE-522	Multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT F/U duur: mediaan 39,	1.174 patiënten (2:1 gerandomiseerd)	Onbehandelde, lokaalgevorderde, niet-gemetastaseerde TNBC (T1cN1-2; T2-4N0-2)	Pembrolizumab vs placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling	Primair: pCR, EFS Secundair: OS, kwaliteit van leven, ongunstige effecten	Onduidelijk of <i>outcome assessors</i> voor EFS geblindeerd waren.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Schmid, 2020	Resultaten eerste interimanalyse KEYNOTE-522
Schmid, 2020	Dose-finding studie
Nanda, 2020	Includeerde hoofzakelijk vrouwen met HR+HER2- borstkanker

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2023	Samenvatting van de productkenmerken pembrolizumab
EMA / CBG	2022	European Public Assessment Report (EPAR) pembrolizumab
NABON/NIV	2020	Richtlijn Borstkanker
NHG	2021	Standaard Borstkanker

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	Pembrolizumab (n=784)	Placebo (n=390)
Leeftijd mediaan jaren (bereik)	49.0	48.0
Geslacht – n (%)		
Vrouw	783 (99.9)	390 (100)
Man	1 (0.1%)	0 (0%)
ECOG score – n (%)		
0	678 (86.5)	341 (87.4)
1	106 (13.5)	49 (12.6)
Menopauze status		
Premenopauzaal	438 (55.9)	221 (56.7)
Postmenopauzaal	345 (44.0)	169 (43.3)
Behandeld met carboplatine – n (%)		
Q3W	335 (42.7)	167 (42.8)
Wekelijks	444 (56.6)	220 (56.4)
Positieve axillaire lymfeklieren – n (%)		
Ja	405 (51.7)	200 (51.3)
Nee	379 (48.3)	190 (48.7)
Stadium – n (%)		
I	0 (0.0)	1 (0.3)
II	590 (75.3)	291 (74.6)
III	194 (24.7)	98 (25.1)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

<p>Schmid 2022</p> <ul style="list-style-type: none"> Random sequence generation (selection bias) + Allocation concealment (selection bias) + Blinding of participants and personnel (performance bias) + Blinding of outcome assessment (detection bias) + Incomplete outcome data (attrition bias) + Selective reporting (reporting bias) + Other bias + 	<p>Schmid 2022</p> <ul style="list-style-type: none"> Random sequence generation (selection bias) + Allocation concealment (selection bias) + Blinding of participants and personnel (performance bias) + Blinding of outcome assessment (detection bias) ? Incomplete outcome data (attrition bias) + Selective reporting (reporting bias) + Other bias +
--	--

Blinding of outcome assessment: voor de pCR bepaling waren de pathologen geblindeerd. De bepaling van EFS werd gedaan door de onderzoekers. Volgens de registratiehouder waren zij tevens geblindeerd.

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Directe vergelijking pembrolizumab versus placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling bij vroegstadium, hoog-risico TNBC: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	pembrolizumab	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Algehele overleving (OS; follow up: mediaan 37.8 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig ^a	zeer ernstig ^b	niet gevonden	784 aantal deelnemers	390 aantal deelnemers	HR 0.72 (0.51 tot 1.02)	103 meer per 1.000 (van 5 minder tot 227 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
							10.2%	14.1%				
Algehele overleving (gemeten door gebeurtenisvrije overleving [EFS]; follow up: mediaan 37.8 maanden)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	zeer ernstig ^{a,c}	ernstig ^d	niet gevonden	784 aantal deelnemers	390 aantal deelnemers	HR 0.63 (0.48 tot 0.82)	167 meer per 1.000 (van 70 meer tot 264 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
							15.7%	23.8%				
Kwaliteit van leven (gemeten door EORTC QLQ-C30; neoadjuvante fase: baseline en week 21; adjuvante fase: baseline en week 24)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig ^a	niet ernstig ^e	niet gevonden	Neoadjuvant: 762 Adjuvant: 539	Neoadjuvant: 383 Adjuvant: 308	Neoadjuvant: -1.04 (-3.46, 1.38) Adjuvant: -0.41 (-2.60, 1.77)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL	
Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (SAE)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	784 aantal deelnemers	390 aantal deelnemers	RR 1.70 (1.36 tot 2.12)	140 meer per 1.000 (van 72)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	pembrolizumab	placebo	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
							34.1%	20.1%		meer tot 225 meer)		

Stakers ten gevolge van ongunstige effecten

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	20.1%	8.0%	RR 2.51 (1.75 tot 3.63)	120 meer per 1.000 (van 60 meer tot 210 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	---------------------	----------------------	--------------	---------------	-------	------	-----------------------------------	---	------------------	----------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Explanations

- In Nederland wijkt de standaardbehandeling af van de behandelingen gegeven in de KEYNOTE-522 studie. Zo wordt er neoadjuvant *dose dense* AC gegeven en wordt er adjuvant capecitabine toegevoegd. Het is onduidelijk of het effect van pembrolizumab uit de studie kan worden doorgetrokken naar de Nederlandse praktijk. Derhalve wordt er afgewaardeerd voor indirect bewijs.
- Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van HR 0,70 en de statistische significantiegrens van HR 1,00. Er is sprake van een imprecies effect. Er is extra afgewaardeerd omdat de optimal information size niet is bereikt met een datamaturiteit van 45%.
- Gegevens met betrekking tot algehele overleving zijn nog immatuur. Ter benadering van de algehele overleving wordt EFS beoordeeld als surrogaatuitkomstmaat. Het is niet duidelijk hoe het effect op EFS zich zal vertalen naar algehele overleving. Volgens de GRADE methodiek moet het gebruik van een surrogaatuitkomstmaat gepaard gaan met het afwaarderen van de kwaliteit van bewijs met 1 of 2 levels.^[23] Gezien het feit dat de correlatie tussen EFS en algehele overleving nog niet is vastgesteld binnen de geneesmiddelklasse immunotherapieën, waarden wij af met twee niveaus voor indirect bewijs.
- Het 95%-betrouwbaarheidsinterval doorkruist de klinische relevantiegrens van HR 0,60.
- MCID van de EORTC QLQ-C30 is 10 punten. Bij beiden fasen wordt deze grens niet doorkruist.

Literatuur

1. CHMP. SmPC Keytruda® 2023.
2. NVMO. Pembrolizumab nog niet positief beoordeeld. 2023. Geraadpleegd op via <https://www.nvmo.org/2023/04/ciebag-geeft-nog-geen-positief-oordeel-over-pembrolizumab-neoadjuvant/>.
3. Staatscourant. Regeling van de Minister voor Medische Zorg van 14 december 2020, kenmerk 1784358-214508-Z, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met de opname van enkele geneesmiddelen in het basispakket. 2020. Geraadpleegd op via <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2020-66967.html>.
4. Nederlands Huisartsen Genootschap. Standaard Borstkanker. Genootschap NH 2021.
5. Perez EA, Moreno-Aspitia A, Aubrey Thompson E, et al. Adjuvant therapy of triple negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 285-91.
6. NABON. Landelijke richtlijn borstkanker. 2020.
7. iKNL (2022). NKR cijfers. from <https://iknl.nl/nkr-cijfers>.
8. cieBOM. Pembrolizumab en chemotherapie in neoadjuvante en adjuvante setting bij het tripelnegatief mammacarcinoom. 2023. Geraadpleegd op via <https://www.nvmo.org/bom/pembrolizumab-en-chemotherapie-in-neoadjuvante-en-adjuvante-setting-bij-het-tripelnegatief-mammacarcinoom/>.
9. CieBOM. Over de adviezen. 2023. Geraadpleegd op via <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>.
10. NVMO. Plaatsbepaling pembrolizumab voor stadium II/III triplenegatief mammacarcinoom. 2023. Geraadpleegd op via <https://medischeoncologie.nl/artikelen/2023/februari/plaatsbepaling-pembrolizumab-voor-stadium-iii-triplenegatief-mammacarcinoom>.
11. van Maaren MC, de Munck L, Strobbe LJA, et al. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: A large population-based study. *International Journal of Cancer* 2019; 144: 263-72.
12. Pickard AS, Neary MP and Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
13. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16: 139-44.
14. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 556-67.
15. CHMP. EPAR Keytruda® 2022.
16. Huang M, Fasching PA, Haiderali A, et al. Association between event-free survival and overall survival in early-stage triple-negative breast cancer. *Future Oncol* 2023.
17. Gyawali B, D'Andrea E, Franklin JM, et al. A correlation analysis to assess event-free survival as a trial-level surrogate for overall survival in early breast cancer. *EClinicalMedicine* 2021; 32: 100730.
18. Wright K, Mittal A and Gyawali B. Surrogate endpoints for HTA decisions of breast cancer drugs: utility and pitfalls. *Curr Opin Oncol* 2023.
19. Buyse M, Saad ED, Burzykowski T, et al. Surrogacy Beyond Prognosis: The Importance of "Trial-Level" Surrogacy. *Oncologist* 2022; 27: 266-71.
20. Huang M, O'Shaughnessy J, Zhao J, et al. Evaluation of Pathologic Complete Response as a Surrogate for Long-Term Survival Outcomes in Triple-Negative Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18: 1096-104.
21. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-

- term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384: 164-72.
22. Mayer IA, Zhao F, Arteaga CL, et al. Randomized Phase III Postoperative Trial of Platinum-Based Chemotherapy Versus Capecitabine in Patients With Residual Triple-Negative Breast Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy: ECOG-ACRIN EA1131. *J Clin Oncol* 2021; 39: 2539-51.
 23. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 1303-10.