

# WAR CG notulen pembrolizumab (Keytruda®)

**pembrolizumab (Keytruda®) 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, eerste bespreking**

11 september 2023

## FT rapport

De beoordelaar licht het FT-rapport toe.

## Reactie van de WAR

De studieopzet komt niet geheel overeen met de Nederlandse praktijk. In Nederland geven we een *dose dense* schema. Patiënten die geen pCR hebben krijgen adjuvant capecitabine. Er zijn geen PASKWIL-criteria voor een behandeling in de neoadjuvante én adjuvante setting. De WAR-leden zijn het eens over dat de gehele geregistreerde indicatie van pembrolizumab niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Over de neoadjuvante inzet is meer discussie. Volgens een WAR-lid lijkt de winst vooral in het neoadjuvante deel te worden behaald. De pathologische complete respons wordt in de praktijk gehanteerd als belangrijke voorspeller voor de prognose van de individuele patiënt. Dat het op OS nog geen effect aantoon, is geen goed argument. De data zijn nog niet matuur. Verder is het effect waarschijnlijk 'verdunt' doordat alle patiënten doorgaan met pembrolizumab en niet alleen de non-pCR patiënten. Verder is het onduidelijk waarom het Zorginstituut de correlatie op trial level zo belangrijk vindt. De kans is volgens een WAR-lid klein dat pembrolizumab bij een *dose dense* schema minder effectief is dan bij het schema gegeven in de studie. De beroepsgroep stelt voor om pembrolizumab 400 mg iedere 6 weken te geven, zodat de patiënt beter in het behandelingschema van de *dose dense* schema mee kan zonder extra bezoeken. Een WAR-lid is het er mee eens dat op basis van deze gegevens het dossier nog niet voldoet aan de SW&P, maar dat het waarschijnlijk een kwestie van tijd voordat er wel een effect op OS wordt aangetoond.

Het Zorginstituut geeft aan dat er geen criteria zijn voor de neoadjuvante setting. De studie is niet ontworpen om de neoadjuvante insteek te beoordelen. Ook als de data zo meteen matuur, dan is die alsnog gebaseerd op neoadjuvant én adjuvant gebruik van pembrolizumab. We kunnen dus alleen kijken naar de pCR, waarbij de vraag is: vinden we 7,5% meer pCR voldoende? En zegt de pCR iets over de OS, m.a.w. is het goede surrogaat? Uit de literatuur komt naar voren dat het geen goede surrogaat is. *Dose dense* is inderdaad effectiever dan schema, maar de toegevoegde waarde van pembrolizumab blijft onbekend.

Er wordt geconstateerd dat vanuit klinisch perspectief positief tegen deze data aan wordt gekeken. Het Zorginstituut heeft een andere insteek en kijkt op groepsniveau. Op dit moment is er nog onvoldoende bewijs om het effect aan te tonen.

Een WAR-lid adviseert om het waardeoordeel uit de zin over het aantal sterfgevallen te halen.

Een WAR-lid voegt toe dat in de NICE-beoordeling naar voren kwam dat het effect in de Europese bevolking minder groot was dan in de niet-Europese bevolking. Indien de data matuur zijn, zal er post-hoc een subgroepanalyse plaatsvinden per pCR status. Dit is echter niet in het belang van de firma. Zij willen pembrolizumab in de gehele groep inzetten.

Er wordt toegelicht dat de beroepsgroep een doelmatigheidsstudie wil opzetten. Hierin wordt iedereen neoadjuvant behandeld. Indien er sprake is van een pCR, volgt een periode van actief volgen. Indien er geen sprake is van een pCR, wordt er gerandomiseerd naar adjuvant pembrolizumab of adjuvant capecitabine. Indien pembrolizumab niet voldoet aan de SW&P, wordt de studie een effectiviteitsstudie (voor wie is pembrolizumab wél effectief). Het komt dan niet in aanmerking voor financiering vanuit bestaande middelen.

#### Conclusie

De WAR is het erover eens dat de huidige data niet voldoende zijn om te voldoen aan de SW&P.

**pembrolizumab (Keytruda®) als neoadjuvante en adjuvante behandeling bij hoog-risico triple-negatieve borstkanker 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., tweede bespreking**

Zorginstituut Nederland

4 december 2023

FT:

De beoordelaar licht het FT-rapport toe en stelt de vragen zoals vermeld op de voorlegger.

Reactie WAR: De WAR kan zich vinden in dat de perioperatieve behandeling van pembrolizumab niet voldoet aan de SW&P. Het effect op de eventfree survival (EFS) is niet klinisch relevant volgens de nieuwe PASKWIL-criteria. Over de neoadjuvante inzet van pembrolizumab zijn de meningen verdeeld. Een WAR-lid geeft aan dat het bereiken van een pathologische complete respons (pCR) een belangrijke prognostische waarde heeft in de praktijk. Het Zorginstituut kijkt hier op een andere manier naar en is met name geïnteresseerd in het feit of pCR een goede surrogaat is voor overleving. Oftewel, kan het effect van de behandeling op de pCR in voldoende mate worden doorgetrokken naar een effect op de overleving. Dit is nog onvoldoende zeker.

Verder is de toxiciteit volgens de WAR bekend en goed behandelbaar. Het Zorginstituut past dit aan in het definitieve rapport.

Het probleem is dat er geen meetlat voor de neoadjuvante setting is. In een dergelijke situatie zou de mening van artsen en patiënten zwaarder kunnen meewegen. Een andere optie is de beroepsgroep nogmaals vragen wat zij een klinisch relevant verschil voor de pCR vinden. In beide situaties noemt de WAR het een risicovolle exercitie waarbij mogelijk de consistentie van de beoordelingen in het geding komt.

Conclusie: Er wordt geconcludeerd dat het onduidelijk is of de neoadjuvante inzet van pembrolizumab leidt tot een klinisch relevant effect op de pCR. Indien de beroepsgroep criteria voor de neoadjuvante setting heeft vastgesteld óf indien er mature OS data beschikbaar is, kan het Zorginstituut een herbeoordeling uitvoeren.