



# Pembrolizumab nog niet positief beoordeeld

De NVMO ontving het nieuws dat de gezamenlijke zorgverzekeraars die verenigd zijn in de CieBAG nog geen positief oordeel kunnen afgeven over pembrolizumab in de neoadjuvante en adjuvante setting.

De commissie BOM publiceerde begin dit jaar een [advies omtrent de behandeling met pembrolizumab](#) in neoadjuvante en adjuvante setting bij niet-gemetastaseerd tripelnegatief mammacarcinoom. Naar aanleiding van dit advies formuleerden experts in mammacarcinoom het standpunt om pembrolizumab enkel neoadjuvant in te zetten.

Duiding CieBAG.

De beoordelingen van alle adjuvante behandelingen liggen op dit moment nog bij Zorginstituut Nederland. De CieBAG laat weten dat de duiding van pembrolizumab in de neoadjuvante en adjuvante setting een aantal problemen oplevert:

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.

In de studie werd de toevoeging van neoadjuvante en adjuvante pembrolizumab niet vergeleken met de dose dense AC-kuren en/of capecitabine adjuvant, de huidige standaard.

2. De KEYNOTE-522-studie 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: in dit geval onethisch. Omdat meer mensen uitvallen is de sample size vergroot.

Het zou kunnen dat 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%-CI: 8,1-38,2): om 1 event uit te stellen/te voorkomen, dat is aanzienlijk.
4. De kans op pCR in de neoadjuvante setting wordt 9,2 procent groter door het geven van pembrolizumab: van 54,7 procent pCR in de NACT + placebogroep, naar 64 procent in de NACT + pembrogroep (volgens EPAR). Dat lijkt veelbelovend, maar:
  - a. Het is onduidelijk hoeveel pCR er bereikt wordt na neoadjuvante dose dense behandeling en of pembrolizumab hier iets aan toevoegt.
  - b. Het is onduidelijk wat de toevoeging van capecitabine adjuvant doet vs. pembrolizumab neoadjuvant.
  - c. 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))
  - d. 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 \(europa.eu\)](#).
5. Het opinieadvies van de cieBOM werd niet met cijfers onderbouwd. Hoewel CieBAG het eens is dat het effect van pembrolizumab adjuvant niet apart te beoordelen is, geldt datzelfde voor het effect van alleen de neoadjuvante toevoeging van pembrolizumab. Met andere woorden: de neoadjuvante en adjuvante setting zijn onmogelijk apart te beoordelen in de ogen van de CieBAG.
6. Er kan dus ook voor alleen de neoadjuvante setting niet gekomen worden tot een positief oordeel. Het is dus in onze ogen ook niet mogelijk hier een aparte ID-tekst voor te ontwikkelen.
7. Winst in algehele overleving is niet aangetoond.
8. Toxiciteit is aanzienlijk.

De CieBAG heeft daarom Zorginstituut Nederland gevraagd de duiding van dit dossier over te nemen. Het NVMO-bestuur betreurt dat de CieBAG de vergoedingsstatus op 'nee' houdt en gaat dit dossier binnenkort met de CieBAG bespreken.