

Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til (neo)adjuverende behandling af triple-negativ brystkræft

Vers. 2.0



Bilagsoversigt

1. Ansøgers notat til Medicinrådet vedr. adjuverende pembrolizumab

Notat om sammenligning af adjuverende behandling i hhv. KN522-studiet og CREATE-X-studiet

Studiedesignet i KN522

Keynote-522 (KN522) studiet blev designet som et "single-study trial design", som inkluderede både neoadjuverende og adjuverende behandling med en statistisk analyse plan, der muliggjorde statistisk valide konklusioner på både patologisk komplet respons (pCR) samt langtidseffekt målet "event-free survival". Denne studiemodel, som kombinerer både neoadjuverende og adjuverende behandling, giver en væsentlig kortere tidshorizont sammenlignet med en tilsvarende multistudie model, hvor separate studier skal planlægges og udføres med dertilhørende opfølgnings tid. At kunne nå en konklusion tidligt på langtidseffekt mål er særlig relevant for en patientpopulation med triple negativ brystkræft (TNBC), som har en markant dårligere prognose sammenlignet med øvrige brystkræftpatientpopulationer og hvor der i høj grad er behov for nye og bedre behandlingsmuligheder.

Baggrund for introduktion af capecitabin som adjuverende behandling

Da capecitabin for ca. 4 år siden blev inkluderet som et adjuverende behandlingstilbud i de danske nationale retningslinjer til non-pCR patienter [1], var det med afsæt i CREATE-X studiet samt en meta-analyse af Mackelenbergh et al. [2], der samlede studier, som beskrev effekten af capecitabin enten som mono- eller kombinationsbehandling til enten neoadjuverende eller adjuverende behandling af patienter med brystkræft. CREATE-X studiet indgik også som et studie i Mackelenbergh et al. analysen. Mackelenbergh et al. konkluderede, at CREATE-X studiet er det eneste adjuverende studie, ud af de inkluderede studier, hvor man på enkelt-studie-niveau kunne påvise en forbedring i disease-free survival (DFS) med tilføjelse af capecitabin som monoterapi. F.eks. sås ingen forbedring i DFS i GEICAM/2003-11_CIBONA/2004-01 studiet, hvor capecitabin blev tilføjet i forlængelse af standard antracyclin-baseret neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi [3]. I CREATE-X studiet fandt man dog en forbedring i DFS med en HR på 0,70 (95% CI 0,53-0,92) for DFS (recidiv, sekundær cancer eller død), som var mere udtalt for subgruppen af TNBC-patienter. Til trods for, at denne konklusion var draget på en mindre subpatientpopulation (n=139 capecitabin, b=147 i kontrolgruppen) og at dette ikke førte til en EMA-godkendt indikationsudvidelse af capecitabin, blev det et behandlingstilbud til danske patienter, idet der var og fortsat er et behov for forbedring af behandlingsmulighederne for særligt undergruppen af brystkræftpatienter med TNBC.

Sammenligning af adjuverende behandling i hhv. KN522-studiet og CREATE-X-studiet

Metodisk er det ikke muligt at udføre en statistisk indirekte sammenligning af pembrolizumab vs. capecitabin til adjuverende behandling af TNBC-patienter, idet de to studier, KN522 og CREATE-X, adskiller sig markant på væsentlige parametre (se afsnit 5.2.1.2 i vores Medicinrådsansøgning).

Ved overvejelser omkring, hvorvidt pembrolizumab eller capecitabin skal tilbydes som adjuverende behandling til non-pCR patienter, har vi i vores Medicinrådsansøgning på baggrund af CREATE-X- og KN522-studiet udført en deskriptiv analyse med fokus på hhv. TNBC-subgruppen i CREATE-X og den eksplorative analyse af EFS i non-pCR patienter i KN522. I den forbindelse rejses yderligere spørgsmål, som ikke kan besvares ud fra det tilgængelige datagrundlag:

1. Studiepopulationen i CREATE-X havde forud for inklusion i studiet modtaget suboptimal neoadjuverende behandling sammenlignet med nuværende praksis, som har inkluderet platin ± pembrolizumab. Spørgsmålet er der derfor, om der i CREATE-X-studiet var flere patienter, som var kemoterapi-sensitiv og derved kunne forventes at have et højere respons på efterfølgende adjuverende capecitabin?
2. Hvad er effekten af adjuverende capecitabin, forudgået af neoadjuverende platin- og pembrolizumab-baseret behandling, som i KN522-studiet?
3. Hvad er effekten af adjuverende capecitabin hos en dansk patientpopulation, idet CREATE-X-studiet var baseret på centre i Asien, hvorfor studiepopulationen udelukkende bestod af asiatiske patienter?
4. Derudover er dosering af capecitabin i CREATE-X studiet 1250 mg/m² 2 gange dagligt højere end dosering af capecitabin i dansk klinisk praksis, som er 1000 mg/m² 2 gange dagligt. Denne dosisreduktion er givet for at mindske hyppigheden af bivirkninger. Vi er ikke bekendt med studier, som beskriver effekt og sikkerhed af dette doseringsregime med capecitabin.
5. Slutteligt kompliceres sammenligningen af den adjuverende del i hhv. KN522-studiet og CREATE-X-studiet yderligere af, at pCR i sidstnævnte vurderes i henhold til 'Japanese Response criteria', som afviger fra definitionen af pCR i KN522. Dette er endnu en medvirkende faktor til, at non-pCR-grupperne i de to studier er forskellige, og at EFS-resultaterne for disse grupper dermed ikke kan sammenlignes.

Ved en sammenligning af resultater for hhv. EFS i KN522 og DFS i CREATE-X noteres følgende:

- I KN522 var 3-års EFS-raten i non-pCR-gruppen 67,4 % i PEM+CT_{neo}+ PEM_{adj} gruppen vs. 56,8 % i PBO+CT_{neo}+ PBO_{adj}, som var en numerisk forbedring på 10,6 %-point (HR: 0,70 95% CI 0,52-0,95) til fordel for PEM+CT_{neo}+ PEM_{adj} vs. PBO+CT_{neo}+ PBO_{adj} [4].

Hvis man ser helt ukritisk på de numeriske værdier, er forbedring i EFS med adjuverende pembrolizumab i KN522-studiet sammenlignelig med forbedring i DFS med adjuverende capecitabin i CREATE-X-studiet.

Udover de ovenfor nævnte tvivlsspørgsmål er de følgende faktorer desuden helt afgørende at have for øje i den sammenhæng, idet de nuancerer billedet betydeligt:

- I KN522-studiet dækker behandlingen over både neoadjuverende og adjuverende fase, hvorfor der i EFS også inkluderes "events" som finder sted før påbegyndelsen af den adjuverende behandling. Forudgående events bliver derimod ikke inkluderet i DFS for CREATE-X, idet studiet kun beskriver den adjuverende del.
- Samlet set er evidensgrundlaget i KN522 mere robust, idet der i hele studiet blev randomiseret 1197 TNBC-patienter (n=463 i non-pCR subgruppen) vs. blot 286 patienter i TNBC-subgruppen i CREATE-X-studiet.
- KN522 er til dato det studie, der har det mest robuste evidensgrundlag, hvorved en intervention har påvist en klinisk forbedring i EFS.

- Den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling efterfulgt af adjuverende pembrolizumab monoterapi er desuden understøttet af, at KN522 er blevet anbefalet i alle større internationale guidelines (ASCO, ESMO og NCCN). Hos det europæiske onkologiske selskab (ESMO) modtog KN522 den højst mulige evidensbedømmelse: A.
- Slutteligt skal det bemærkes, at der i KN522-studiet deltager 434 patienter fra europæiske centre, mens der ikke er en eneste europæisk patient i CREATE-X studiet.

Konklusion

Grundet de væsentlige forskelle mellem KN522-studiet og CREATE-X-studiet, er det ikke muligt at lave en indirekte statistisk sammenligning. Det står dog klart, at KN522-studiet udgør et væsentligt mere robust evidensgrundlag end CREATE-X-studiet, hvilket også afspejles ved, at KN522 er anbefalet i alle større internationale guidelines og i de vesteuropæiske lande, som indtil videre har vurderet KN522, herunder Norge og Sverige samt NICE i UK. En afledt effekt af ikke at anbefale pembrolizumab som adjuverende behandling til danske TNBC-patienter vil således være, at Danmarks forskningsmæssige muligheder for at indgå i internationale studier svækkes, idet Danmark ikke vil være 'on par' med standardbehandlingen i de lande, vi normalt sammenligner os med. På baggrund af disse faktorer kan det konkluderes, at pembrolizumab bør være det primære valg til adjuverende behandling af TNBC-patienter.

Referencer:

1. DBCG. Systemisk behandling af brystkræft- II-(neo)adjuverende systemisk behandling af tidlig brystkræft v1.3. 2021; Available from: <https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/brystcancer/systemisk-behandling-af-brystkraft---ii--neoadjuverende-systemisk-behandling-af-tidlig-brystkraft/>.
2. M. van Mackelenbergh, F.S., V. Möbus, J. O'Shaughnessy, Miguel Martín, Heikki Joensuu, M. Untch, U. Nitz, J. J. Miralles, M. Toi, H. Bear, H. Muss, T. Reimer, V. Nekljudova, S. Loibl Effects of capecitabine as part of neo-adjuvant chemotherapy. A meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials including 15.457 patients, in SABCS 2019: San Antonio.
3. Lluch, A., et al., Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). J Clin Oncol, 2020. 38(3): p. 203-213.
4. Schmid, P., et al., Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med, 2022. 386(6): p. 556-567.