

Medicinrådets anbefaling
vedr. pembrolizumab i
kombination med
trastuzumab og kemoterapi
til 1. linjebehandling af
fremskreden HER2-positiv
adenokarcinom i
mavemund eller mavesæk
med PD-L1 CPS ≥ 1

Anbef



Dokumentoplysninger

Godkendt 20. marts 2024

Ikrafttrædelsesdato 20. marts 2024

Dokumentnummer 191415

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Pembrolizumab (Keytruda)

**Indikation
(EMA's formulering)** Pembrolizumab i kombination med trastuzumab, fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-positiv adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1.

Lægemiddelfirma MSD Danmark ApS

ATC-kode L01XC18

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 1. juni 2023

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 31. oktober 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 9. februar 2024

Rådets anbefaling 20. marts 2024

Sagsbehandlingstid 141 dage (20 uger og 1 dag)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende kræft i mavesæk og mavemund



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler pembrolizumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi til 1. linjebehandling af kræfttypen fremskreden HER2-positiv adenokarcinom i mavemund eller mavesæk med PD-L1 CPS \geq 1. Anbefalingen gælder patienter i god almentilstand (performance status 0-1). Medicinerådet vurderer, at pembrolizumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi forlænger patienternes levetid sammenlignet med nuværende behandling med trastuzumab og kemoterapi alene. Behandlingen giver flere bivirkninger.

Behandlingen med pembrolizumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi er dyrere end trastuzumab i kombination med kemoterapi. Medicinerådet vurderer dog, at omkostningerne er rimelige i forhold til den forventede effekt.

Medicinerådet anbefaler, at pembrolizumab doseres vægtbaseret, og at patienterne maksimalt får pembrolizumab i to år.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 21. marts 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet pembrolizumab i kombination med trastuzumab samt platin- og flouropyrimidine baseret kemoterapi til 1. linjebehandling af fremskreden *human epidermal growth factor receptor-2* (HER2)-positiv adenokarcinom i mavemund eller mavesæk, der udtrykker *programmed death ligand 1* (PD-L1) *combined positive score* CPS ≥ 1 . Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark ApS. Vurderingen er gennemført som fast track-proces.

Fremskreden HER2-positiv adenokarcinom i mavemund eller mavesæk

Kræft i den øvre gastrointestinale kanal inddeles efter, om tumor er lokaliseret i mavesækken, mavemunden (*gastroesophageal junction*, GEJ) eller spiserøret. Histologisk inddeles patienterne efter, om de har planocellulære karcinomer eller adenokarcinomer. [1].

De mest almindelige symptomer er synkebesvær, opkastninger, træthed, kvalme og et betydende vægttab.

Andelen af danske patienter med kræft i spiserør, mavesæk eller mavemund, som er påbegyndt et onkologisk, palliativt forløb og er i live 1 år efter første systemiske behandling, ligger på landsplan på 40 % (95 % CI: 34; 46) i 2022 [5]. HER2-positiv patienter udgør ca. 20 % af patientpopulationen. De HER2-patienter har i modsætning til HER2-negative god effekt af trastuzumab [6,7].

Det forventes, at ca. 40 nye patienter årligt i dansk klinisk praksis kandiderer til behandlingen med pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi.

Pembrolizumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi

Pembrolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, en såkaldt checkpoint hæmmer-immunterapi, der forhindrer tumorcellernes hæmning af immunresponset. Kemoterapi er en samlet betegnelse for en bred vifte af lægemidler, som på forskellig vis hæmmer kræftcellernes vækst. Pembrolizumab tillægges i den indeværende indikation til nuværende standardbehandling bestående af trastuzumab + kemoterapi og er godkendt til patienter med HER2-positiv adenokarcinom i mavemund eller mavesæk, der udtrykker PD-L1 *combined positive score* CPS ≥ 1 .

Nuværende behandling i Danmark

Den nuværende standard behandling i dansk klinisk praksis er trastuzumab + kemoterapi. Den anvendte kemoterapi i dansk klinisk praksis består i oxaliplatin + capecitabine (CAPOX).

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering tager udgangspunkt i en direkte sammenligning mellem pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi vs. placebo + trastuzumab + kemoterapi



alene. Sammenligningen er baseret på studiedata fra CheckMate-811, som er et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie for HER2-positive patienter med adenokarcinom i mavesæk eller mavemund. I alt har ca. 80 % af studiepopulationen i CheckMate-811 en PD-L1 ekspresion med CPS ≥ 1 (n= 594). Den mediane OS for pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi er 20,0 måneder (95 % CI: 17,9; 22,7) vs. 15,7 måneder (95 % CI: 13,5; 18,5) for placebo + trastuzumab + kemoterapi (forskul på 4,3 måneder) med en HR på 0,81 (95 % CI: 0,67; 0,98). Efter 24 måneder er der 8,0 %-point flere patienter i live blandt de patienter, der fik pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi sammenlignet med placebo + trastuzumab + kemoterapi. Den mediane PFS for pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi er 10,9 måneder (95 % CI: 8,5; 12,5) vs. 7,3 måneder (95 % CI: 6,8; 8,5) for placebo + trastuzumab + kemoterapi med en HR på 0,71 (0,56; 0,86). Efter 24 måneder er 13,7 %-point flere patienter progressionsfri blandt de patienter, der fik pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi sammenlignet med dem, som fik placebo + trastuzumab + kemoterapi alene. Helbredsrelateret livskvalitet blev evalueret i løbet af behandlingen ved spørgeskemaet EQ-5D-VAS, som forblev stabil og uændret fra baseline for begge behandlingsarme. Samtlige (98-99 %) patienter i KEYNOTE-811 oplevede uønskede hændelser uanset behandlingsarm, og tæt på halvdelen oplevede en eller flere alvorlige uønskede hændelser (pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi: 47,0 % vs. placebo + trastuzumab + kemoterapi: 47,1 %). Heraf var de hyppigste alvorlige hændelser diarré (pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi: 5,4 % vs. placebo + trastuzumab + kemoterapi: 4,7 %) og pneumoni (pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi: 5,4 % vs. placebo + trastuzumab + kemoterapi: 2,4 %). Der er ikke væsentlige usikkerheder i studiedesignet, som har betydning for overførbareheden til dansk klinisk praksis.



Indholdsfortegnelse

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1. | Baggrund | 9 |
| 1.1 | Om vurderingen | 9 |
| 1.2 | Adenokarcinom i mavemund og mavesæk | 9 |
| 1.3 | Pembrolizumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi | 10 |
| 1.4 | Nuværende behandling | 11 |
| 2. | Effekt og sikkerhed | 12 |
| 2.1 | Litteratursøgning | 12 |
| 2.2 | Kliniske studier | 12 |
| 2.2.1 | KEYNOTE-811 | 12 |
| 2.3 | Population, intervention, komparator og effektmål | 15 |
| 2.3.1 | Population | 15 |
| 2.3.2 | Intervention | 17 |
| 2.3.3 | Komparator | 19 |
| 2.3.4 | Effektmål | 19 |
| 2.4 | Sammenligning af effekt | 19 |
| 2.4.1 | Analysemetode for sammenligning af effekt | 19 |
| 2.4.1.1 | Oversigt over effektestimater | 20 |
| 2.4.2 | Samlet overlevelse (<i>Overall survival, OS</i>) | 21 |
| 2.4.3 | Professionsfri overlevelse (<i>progressionfree survival, PFS</i>) | 22 |
| 2.4.4 | Helbredrelateret livskvalitet EQ-5D VAS | 23 |
| 2.5 | Sammenligning af sikkerhed | 25 |
| 2.6 | Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed | 28 |
| 3. | Referencer | 29 |
| 4. | Sammensætning af fagudvalg | 32 |
| 5. | Versionslog | 33 |
| 6. | Bilag | 34 |
| 6.1 | Patientfordeling i KEYNOTE-811 | 34 |
| 6.2 | PFS evalueret for KEYNOTE-811 ITT-populationen i præ-definerede subgrupper | 35 |
| 6.3 | Helbredrelateret livskvalitet | 36 |
| 6.4 | Alvorlige uønskede hændelser samt immunmedieret uønskede hændelser og infusionsreaktioner | 37 |



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægefaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 32.



Begreber og forkortelser

| | |
|-----------------|---|
| AEOSI: | <i>Adverse events of special interest</i> |
| APaT: | <i>All-Participants-as-Treated (sikkerhedspopulationen)</i> |
| BMI: | <i>Body Mass Index</i> |
| CAPOX: | Kemoterapi bestående af capecitabin og oxaliplatin |
| CI: | Konfidens interval |
| cLDA | <i>Constrained longitudinal data analysis</i> |
| CPS: | <i>Combined positive score</i> |
| CT: | <i>Computed tomography</i> |
| CTCAE: | <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> |
| DEGC: | Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe |
| DOR: | <i>Duration Of Response</i> |
| ECOG PS: | <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> |
| EMA: | Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EPAR: | <i>European Public Assessment Report</i> |
| HER2: | <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i> |
| HR: | Hazard ratio |
| HRQoL: | Helbredsrelateret livskvalitet (Health related quality of life) |
| IgG 4: | Immunoglobulin 4 |
| ITT: | <i>Intention-to-treat</i> |
| OR: | <i>Odds ratio</i> |
| ORR: | Objektiv Respons Rate |
| OS: | Samlet overlevelse (<i>Overall survival</i>) |
| PD-L1: | <i>Programmed death-ligand 1</i> |
| PFS: | Progressionsfri overlevelse (<i>progression free survival</i>) |
| PICO: | Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>) |



- PRO:** Patientrapporterede data (*Patient reported Outcomes*)
- RCT:** Randomiseret kontrolleret studie (*Randomised Controlled Trial*)
- RR:** Relativ risiko
- SMD:** *Standardized Mean Difference*
- VAS** *Visual analog scale*



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet pembrolizumab i kombination med nuværende standardbehandling, som består i trastuzumab og platin- og flouropyrimidine baseret kemoterapi (videre omtalt som kemoterapi) til behandling af patienter med 1. linjebehandling af fremskreden HER2-postiv adenokarcinom i mavemund eller mavesæk med PD-L1 CPS \geq 1.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark ApS. Vurderingen er gennemført som en fast track-proces.

MSD fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 23. august 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Adenokarcinom i mavemund og mavesæk

Kræft i den øvre gastrointestinale kanal inddeles efter, om tumor er lokaliseret i mavesækken, mavemunden (*gastroesophageal junction*, GEJ) eller spiserøret. I 2022 blev der ifølge årsrapporten fra Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe (DEGC) registreret hhv. 264, 589 og 272 nye tilfælde af kræft i spiserør, mavemund og mavesæk [1]. Histologisk inddeles patienterne efter, om de har planocellulære karcinomer eller adenokarcinomer. Planocellulære karcinomer er oftest lokaliseret højt eller midt i spiserøret, mens adenokarcinomer oftest optræder i mavesæk og mavemund. Adenokarcinomer kan også være lokaliseret i den nedre del af spiserøret, men er kun i få tilfælde at finde i den øvre del [2]. I DEGC-databasen er alle adenokarcinomer i spiserør/mavemund på nuværende tidspunkt klassificeret som mavemund. Tumorer i mavemunden inddeles desuden i Siewert Type I, II og III.

I Danmark er andelen af adenokarcinomer steget de seneste år og er nu den hyppigste histologiske subgruppe af kræft i den øvre del af det gastrointestinale system med ca. dobbelt så mange tilfælde som planocellulære karcinomer [1].

Adenokarcinomer i den øvre gastrointestinale kanal optræder hyppigst hos mænd. Blandt risikofaktorer for adenocarcinomer placeret ved mavemunden er reflux (spiserørsbrok) og Barretts spiserør. For adenokarcinomer i mavesækken er bakterien *Helicobacter pylori* en risikofaktor og findes hos størstedelen af patienterne [3]. Gennemsnitsalderen ved diagnose for patienter med kræft i spiserør, mavemund eller ventrikel var i 2022 samlet set på 72 år [1]. Upublicerede data fra Rigshospitalet med en opgørelse baseret på 543 patienter indsamlet mellem 2016-2021 indikerer, at



medialder for danske patienter ved opstart af livsforlængende behandling er 64,6 år (range 27-91).

De mest almindelige symptomer er synkebesvær, opkastninger, træthed, kvalme og et betydende vægttab. Patienterne kan klage over trykken eller en brændende fornemmelse i brysthulen eller øvre del af bughulen. Nogle patienter har en lav blodprocent grundet blødning fra tumoren[4].

Andelen af danske patienter med kræft i spiserør, mavesæk eller mavemund, som er påbegyndt et onkologisk, palliativt forløb og er i live 1 år efter første systemiske behandling, ligger på landsplan på 40 % (95 % CI: 34-46) i 2022 [5]. Det vil sige, at under halvdelen af patienterne er i live 1 år efter deres diagnose med metastatisk kræft i spiserør, mavesæk eller mavemund. Heraf har HER2-positive patienter en bedre prognose end HER2-negative patienter hjulpet af behandlingsmuligheden trastuzumab[6,7].

Den relevante population for denne ansøgning er patienter med fremskreden (lokalavanceret, ikke-resektabel eller metastatisk) HER2-positiv adenokarcinom i mavesæk eller mavemund og med *Programmed cell Death-1 Ligand (PD-L1) Combined Positive Score (CPS) ≥ 1* .

Antallet af patienter, der kandiderer til behandling med pembrolizumab i kombination med nuværende standard behandling trastuzumab + kemoterapi, er estimeret med udgangspunkt i 2022-årsrapporten fra DEGC. Heri fremgår det, at 228 patienter med kræft i mavemund eller mavesæk ikke blev resekeret, men fik medicinsk eller anden onkologisk behandling (161 og 67 patienter med kræft i hhv. mavemund eller mavesæk) [1]. Heraf antages, at 20 % er HER2-positive [8]. Der findes ikke særskilte opgørelser for PD-L1-ekspression i danske patienter, det antages derfor på baggrund af KEYNOTE-811, at ca. 80 % har PD-L1 CPS ≥ 1 [9]. Der er en forventning om, at ca. 10 % af patienterne er uegnede til immun-onkologisk behandling pga. dårlig performancestatus eller komorbiditeter. Baseret på disse tal er forventningen, at der er ca. 40 nye patienter årligt i dansk klinisk praksis, der kandiderer til behandlingen.

Et skøn baseret på incidensen og den mediane overlevelse med nuværende standardbehandling er, at ca. 40 prævalente patienter potentielt vil være kandidater til behandlingen.

1.3 Pembrolizumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi

Pembrolizumab er et humant immunoglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistof, der binder til PD-1-receptoren og blokerer interaktionen med liganderne PD-L1 og PD-L2. PD-1-receptoren regulerer T-celle aktivitet og er vist at være involveret i kontrollen af T-celle medieret immunrespons. Pembrolizumab øger T-celleresponsen, inklusiv anti-tumorresponsen, ved at blokere PD-1's binding til PD-L1 and PD-L2. Pembrolizumab er en såkaldt checkpoint inhibitor-immunterapi [10]



EMA har godkendt pembrolizumab til anvendelse af en række indikationer indenfor onkologi (se EMAs produktresumé for en opdateret oversigt over indikationer: [Keytruda | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/humans/CTX/pembrolizumab)). Pembrolizumab er tidligere blevet vurderet af Medicinrådet til andre indikationer, herunder en lignende patientpopulation, hvor pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi blev anbefalet som mulig standard behandling til lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk karcinom i spiserøret eller HER2-negativ adenokarcinom i den gastro-esofageale overgang, Siewert I, hos voksne med PD-L1 CPS \geq 10, som Medicinrådet anbefalede som mulig standard behandling i januar 2022 [11].

Administrationen af pembrolizumab er intravenøs og gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i op til 2 år. I dansk klinisk praksis bliver pembrolizumab anvendt med en vægtbaseret dosis på enten 2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge.

Ved anbefaling af pembrolizumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi til indikationen, vil lægemidlet indgå som et supplement til den nuværende standardbehandling bestående af trastuzumab + kemoterapi.

1.4 Nuværende behandling

I Danmark behandles kræft i spiserør, mavemund og mavesæk på fire afdelinger på hhv. Rigshospitalet, Odense Universitetshospital, Aalborg Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital. Alle afdelinger har multidisciplinære teams, som samarbejder om udredning og behandling.

DEGCs retningslinjer anbefaler, at patienter med lokalavanceret ikke-kurabel eller metastatisk HER2-positive adenokarcinomer i spiserør, mavemund eller mavesæk bør tilbydes trastuzumab i kombination med kemoterapi som palliativ behandling. Forud for behandling testes der i nuværende klinisk praksis som standard for *PD-L1-score (CPS)* og *HER2-status* [12]. Der findes flere assays til bestemmelse af PD-L1 CPS-status, men i dansk klinisk praksis anvendes der IHC 22C3 (Agilent Technologies, Carpinteria, CA, USA).

Kemoterapiregimet er som udgangspunkt en kombination af fluoropyrimidin og platin. I dansk klinisk praksis er det mest almindelige kemoterapiregime capecitabin + oxaliplatin (CAPOX).

Ved progression under eller efter 1. linjebehandling kan patienter i god almentilstand tilbydes yderligere systemisk onkologisk behandling [13]:

- *Irinotecan monoterapi*
- *Docetaxel eller paclitaxel monoterapi.*

Det forventes ikke, at 2. linjebehandlingen ændres ved evt. tillæg af pembrolizumab i 1. linje.



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger angiver, at KEYNOTE-811-studiet [14] på nuværende tidspunkt er det eneste studie, hvori der er en direkte sammenligning mellem pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi vs. trastuzumab + kemoterapi alene som 1. linjebehandling for den ansøgte indikation. Der er derfor ikke foretaget en systematisk søgning efter dokumentation for effekt og sikkerhed, da søgningen ikke forventes at tilvejebringe yderligere relevant dokumentation for sammenligningen.

2.2 Kliniske studier

Resultaterne fra KEYNOTE-811 [14] var ikke publiceret ved ansøgningens indsendelsestidspunkt, og ansøgningen er derfor baseret på EPAR'en [15], studieprotokollen [9] og ansøgers egen interim-analyse (fortrolige data-on-file).

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på KEYNOTE-811-studiet (se Tabel 1).

Tabel 1. Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed

| Studienavn [NCT-nummer] | Population | Intervention | Komparator | Effekt mål |
|----------------------------------|---|--|--------------------------|------------------------------|
| KEYNOTE-811 [NCT03615326] [9,14] | Patienter med fremskreden (lokalavanceret, ikke-resektabel eller metastatisk) HER2-positiv adenokarcinom i mavesæk eller mavemund og med PD-L1 CPS \geq 1 | Pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi | Trastuzumab + kemoterapi | OS, PFS, EQ-5D-5L, sikkerhed |

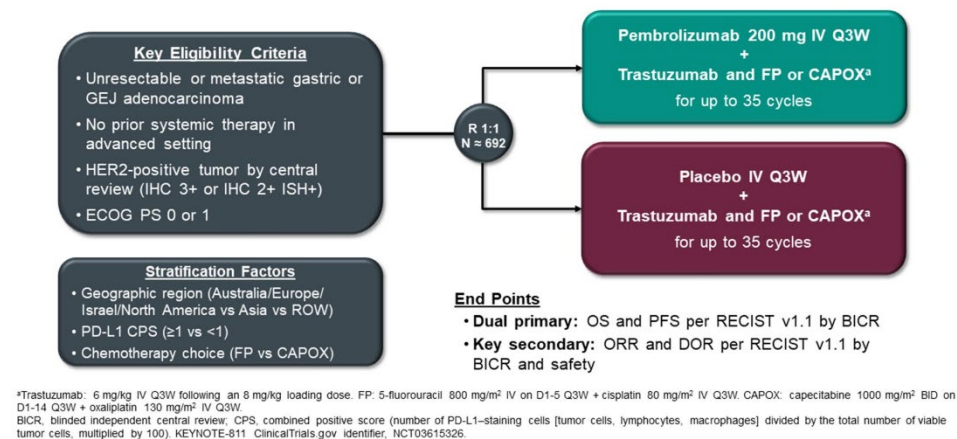
2.2.1 KEYNOTE-811

KEYNOTE-811 er et internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, fase 3-studie af pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi sammenlignet med placebo + trastuzumab + kemoterapi alene til 1. linjebehandling af fremskreden HER2-positiv adenokarcinom i mavesæk eller mavemund.

Studiet består af to kohorter. Den første kohorte er en global kohorte, der modtog pembrolizumab eller placebo i kombination med trastuzumab og enten cisplatin+5-fluorouracil (FP) eller oxaliplatin + capecitabin (CAPOX). Den anden kohorte er en japansk kohorte, som modtog pembrolizumab eller placebo i kombination med trastuzumab og



S-1 + oxaliplatin (SOX). Ansøger har kun medtaget data fra den globale kohorte, da den japanske kohorte ikke er relevant i en dansk kontekst. Denne vurdering afgrænses ligeledes til den globale kohorte, og det er derfor kun den, der henvises til, når KEYNOTE-811 omtales i de følgende afsnit. Studiedesignet af den KEYNOTE-811's globale kohorte fremgår i oversigtsform af Figur 1.



Figur 1. Ansøgers studieoversig for KEYNOTE-811

Blandt inklusionskriterierne var der krav om patientalder ≥ 18 år, cytologisk eller histologisk bekræftet diagnose af behandlingsnaivt lokalt avanceret ikke-respektabel eller metastatisk HER2-positive adenocarcinom i ventrikel eller mavemund. Patienterne skulle desuden have en *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) score på 0 eller 1. Eksklusionskriterierne inkluderede tidligere behandling for lokalt avanceret, ikke-resektabel eller metastatisk kræft i mavesæk eller mavemund, stor operation, åben biopsi eller signifikant traumatisk skade inden for de sidste 28 dage inden randomisering, stråleterapi indenfor 14 dage inden randomisering eller anden kræftsygdom, der var progredieret eller havde krævet aktiv behandling inden for de sidste fem år.

Patienter blev randomiseret 1:1 til at modtage pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi eller placebo + trastuzumab + kemoterapi, hvoraf kemoterapi i studiet bestod i *investigators* valg af FP eller CAPOX.

Randomisering skete centralt ved brug af et interaktivt *voice/web response* system. Tildeling af henholdsvis pembrolizumab eller placebo skete dobbelt-maskeret. Patienterne blev stratificeret efter geografi (Europa, Israel, Nordamerika og Australien vs. Asien vs. resten af verden), PD-L1 status baseret på CPS (CPS ≥ 1 vs. CPS < 1) og kemoterapi-regime (FP vs. CAPOX).

Studiebehandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, ved *investigators* eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift. behandling/studieprocedure eller efter færdiggørelse af i udgangspunktet 35 serier af aktiv behandling. I særlige tilfælde kunne patienter i pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi-armen med stabil sygdom efter afblænding indvillige i at modtage op til 17 ekstra doser af pembrolizumab (ca. 1-års



behandling).



Denne efterfølgende fase indgår ikke i PFS, men død indgår i analysen af OS.

Patienternes HER2-ekspression blev testet ved brug af immunohistokemi og bestemmelse af PD-L1-ekspression blev også foretaget ved immunohistokemi ved brug af 22C3 pharmDx assay (Agilent technologies, CA, USA) og målt ved CPS. Begge analyser blev foretaget af et centralt laboratorie.

De primære effektmål i studiet var OS og PFS jf. RECIST1.1 ved BICR. De sekundære effektmål var Objektiv Respons Rate (ORR) og varighed af respons (*Duration Of Response* (DOR)).

Studiet blev påbegyndt i oktober 2018 og forventes at afslutte i december 2024. Den estimerede tid fra første patient blev inkluderet i studiet til den endelige OS-analyse er 56 måneder, og studiet er planlagt til at inkludere 732 patienter. I denne vurdering indgår data fra data cut 25. maj 2022 (DCO2) og 23. marts 2023 (DCO3). Ved DCO3 havde 24 (7 %) af de 350 patienter i pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi-armen og 15 (5 %) af de 245 i placebo + trastuzumab + kemoterapi-armen gennemført de 2-års behandling. Henholdsvis 257 (73 %) og 286 (83 %) af patienterne i pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi-armen og placebo + trastuzumab + kemoterapi-armen stoppede med behandling undervejs. Sygdomsprogression var den mest almindelige årsag til behandlingsophør (se Figur 6 i bilag 6.1). Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 11,6 måneder for pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi-armen og 10,0 måneder for placebo + trastuzumab + kemoterapi-armen.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

| | Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed | Medicinrådets vurdering |
|---------------------|---|--|
| Population | Patienter med fremskreden (lokalavanceret, ikke-resektabel eller metastatisk) HER2-positiv adenokarcinom i mavesæk eller mavemund og med PD-L1 CPS \geq 1 | Populationen er i overensstemmelse med den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis. |
| Intervention | Pembrolizumab i kombination med trastuzumab + FP eller CAPOX doseret som i KEYNOTE-811 (se afsnit 2.3.2) | I Danmark doseres pembrolizumab efter vægt, mens der i KEYNOTE-811 anvendes en fast dosis. Effekt og sikkerhed forventes at være upåvirket heraf. Anvendelsen af FP adskiller sig fra dansk klinisk praksis, hvor CAPOX er førstevalget. CAPOX anvendes dog til størstedelen (ca. 85 %) af populationen i KEYNOTE-811 og forventes at være non-inferior til FP. |
| Komparator | Placebo + trastuzumab + FP eller CAPOX | Ligesom for interventionen adskiller valget af kemoterapi sig fra dansk klinisk praksis, hvor CAPOX er førstevalget. |
| Effektmål | OS, PFS, sikkerhed og EQ-5D-5L | De valgte effektmål vurderes at være fyldestgørende for Medicinrådets vurdering. |

2.3.1 Population

I vurderingen indgår patientpopulationen fra KEYNOTE-811 med PD-L1 CPS \geq 1, fordelt på 298 patienter i pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi-armen og 296 i placebo + trastuzumab + kemoterapi-armen. Baselinekarakteristika fra PD-L1 CPS \geq 1-populationen fremgår af Tabel 3. Demografi og sygdomskaraktistika var generelt velbalanceret mellem de to behandlingsarme og var konsistente med den samlede patientpopulation (ITT) [15].

Eneste undtagelse er antallet af metastaser, hvor der i pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi-armen er 50 % med \geq 3 metastaser, mens det i placebo + trastuzumab + kemoterapi-armen var gældende for 41 %. I begge behandlingsarme ved baseline ligger medianalderen for patienter med PD-L1 CPS \geq 1 på 63 år. Størstedelen af patienterne er mænd (ca. 80 %). Fordelingen mellem karcinomer i mavesæk og mavemund lyder på hhv. ca. 63 % og 27 %. Hovedparten (ca. 98 %) af patienterne har metastaser ved diagnosetidspunktet.



Tabel 3. Patienternes baselinekarakteristika i KEYNOTE-811 med PD-L1 CPS \geq 1 [15]

| | Pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi, N=298 | Placebo + trastuzumab + kemoterapi, N=296 |
|--|---|---|
| Køn | | |
| Mænd | 240 (80,5 %) | 237 (80,1 %) |
| Kvinder | 58 (19,5 %) | 59 (19,9 %) |
| Alder (år) | | |
| < 65 | 174 (58,4 %) | 165 (55,7 %) |
| \geq 65 | 124 (41,6 %) | 131 (44,3 %) |
| Gennemsnit (SD) | 60,6 (11,8) | 61,4 (10,8) |
| Median (range) | 63 (19-85) | 63 (32-85) |
| Race | | |
| Asiatisk | 97 (32,6 %) | 97 (32,8 %) |
| Anden (Ikke asiatisk) | 201 (67,4 %) | 199 (67,2 %) |
| ECOG Performance Status | | |
| 0 | 127 (42,6 %) | 121 (40,9 %) |
| 1 | 171 (57,4 %) | 174 (58,8 %) |
| Ukendt | 0 (0 %) | 1 (0,3 %) |
| Primær tumorlokation ved diagnose | | |
| Mavemund | 97 (32,6 %) | 99 (33,4 %) |
| Mavesæk | 201 (67,4 %) | 197 (66,6 %) |
| Stadie | | |
| IIB | 1 (0,3 %) | 0 (0 %) |
| IIIA | 2 (0,7 %) | 1 (0,3 %) |
| IIIB | 5 (1,7 %) | 1 (0,3 %) |
| IIIC | 0 (0 %) | 3 (1,0 %) |
| IV | 290 (97,3 %) | 291 (98,3 %) |
| Sygdomsstatus | | |
| Lokalavanceret | 8 (2,7 %) | 6 (2,0 %) |
| Metastatisk | 290 (97,3 %) | 290 (98,0 %) |
| Antal metastaser | | |
| 0-2 | 149 (50,0 %) | 172 (58,1 %) |
| \geq 3 | 149 (50,0 %) | 124 (41,9 %) |
| Histologisk subtype (Lauren klassifikation) | | |
| Diffus | 56 (18,8 %) | 49 (16,6 %) |
| Intestinal | 169 (56,7 %) | 158 (53,4 %) |
| Ukendt | 73 (24,5 %) | 89 (30,1 %) |
| Forudgående gastrektomi/ esophagusresektion | | |
| Ja | 36 (12,1 %) | 48 (16,2 %) |
| Nej | 262 (87,9 %) | 248 (83,8 %) |
| HER2-status | | |
| IHC 2+ ISH Positiv | 51 (17,1 %) | 68 (23,0 %) |
| IHC 3+ | 245 (82,2 %) | 225 (76,0 %) |
| Anden (IHC 1+, IHC 2+ ISH Ubestemmelig eller IHC 2+ ISH Negativ) | 2 (0,7 %) | 3 (1 %) |
| Mikrosatellit instabilitet | | |
| MSI High | 6 (2,0 %) | 2 (0,7 %) |
| Non-MSI High | 282 (94,6 %) | 280 (94,6 %) |
| Ukendt | 10 (3,4 %) | 14 (4,7 %) |
| Kemoterapiregime | | |
| CAPOX | 251 (84,2 %) | 253 (85,5 %) |
| FP | 47 (15,8 %) | 43 (14,5 %) |



Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at patientkarakteristika ikke giver anledning til forbehold angående overførbareheden af effekt og sikkerhedsdata fra KEYNOTE-811 til en dansk kontekst.

Patienterne i KEYNOTE-811 er alders- og performancemæssigt svarende til de patienter, der forventes at kandidere til behandlingen i dansk klinisk praksis. Medianalderen i KEYNOTE-811 er på ca. 63 år ved baseline, mens upublicerede data fra Rigshospitalet som nævnt i afsnit 1.2 indikerer, at medianalder for danske patienter ved opstart af livsforlængende behandling er 64,6 år (range 27-91).

Andelen med ≥ 3 metastaser kan være forbundet med en dårligere prognose og er lidt højere i pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi -armen (50 %) sammenlignet med placebo + trastuzumab + kemoterapi-armen alene (41,9 %). Det bemærkes, at fordelingen mellem karcinomer i mavesæk og mavemund adskiller sig fra dansk klinisk praksis. Ca. 67 % af patienterne i studiet har kræft i mavesækken, hvilket udgør ca. 30 % i dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis er størstedelen af adenokarcinomerne derimod lokaliseret i mavemunden. Det er velkendt, at fordelingen er forskellig globalt set, og forklaringen kan skyldes forskelle i livsstil såvel som genetik. Det er tidligere vist, at tumorlokationen er uden betydning for responsrate, overlevelse og sikkerhed ved kemoterapibehandling til patienter med adenokarcinomer i mavemund og mavesæk [16,17]. Behandlingsmortaliteten for immunterapi er en anden end for kemoterapi, men da der ikke er indikation for andet, forventes tumorlokationen ikke at være af væsentlig betydning for overførbarehed af data til en dansk kontekst. Patienterne i KEYNOTE-811 har alle en ECOG-performance status på 0-1, hvilket svarer til de patienter, der forventes at kandidere til behandlingen i dansk klinisk praksis.

I Danmark anvendes CAPOX til > 95 % af patienterne, mens andelen lå på ca. 85 % for begge arme i KEYNOTE-811. Da CAPOX og FP betragtes som ligeværdige effekt- og sikkerhedsmæssigt [18,19], forventes det ikke have betydning for overførbareheden af studiedata.

2.3.2 Intervention

Den ansøgte indikation svarer til den anvendte interventionsarm i KEYNOTE-811 bestående i pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi. Hvoraf kemoterapi-regimerne i KEYNOTE-811 er FP (5-fluorouracil + cisplatin) eller CAPOX (capecitabin + oxaliplatin). Interventionen er indikeret i behandlingsserier af 3-ugers varighed. Pembrolizumab blev givet indtil progression eller uhensigtsmæssig toksicitet i op til 35 serier (svarende til 2-års behandling), men med mulighed for endnu 1-års behandling. I alt blev ■ patienter behandlet udover de to år. Trastuzumab og CAPOX/FP blev i KEYNOTE-811 indikeret, indtil progression eller uhensigtsmæssig toksicitet i op til 35 serier.



Tabel 4. Dosering for pembrolizumab + trastuzumab + platin- og fluoropyrimidin baseret kemoterapi (CAPOX eller FP)

| KEYNOTE-811 | | Bemærkninger |
|----------------|--|--|
| Lægemiddel: | Dosis: | |
| Pembrolizumab | 200 mg i.v. dag 1 i hver 3-ugers cyklus. | I dansk klinisk praksis er det standard med vægtbaseret dosering 2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge i maksimalt 2 år. |
| Trastuzumab | 8 mg/kg som støddosis og 6 mg/kg som vedligeholdelsesdosis i.v. dag 1 i hver 3-ugers cyklus. | - |
| FP | | |
| Cisplatin | 80 mg/m ² cisplatin administreret i.v. på dag 1 i hver 3-ugers cyklus. | I dansk klinisk praksis består kemoterapiregimet som udgangspunkt i CAPOX, som effektmæssigt er ligestillet med FP. |
| 5-fluorouracil | 800 mg/m ² 5-fluorouracil (5-FU) administreret på dag 1-5 i hver 3-ugers cyklus. | - |
| CAPOX | | |
| Oxaliplatin | 130 mg/m ² i.v. dag 1 i hver 3-ugers cyklus. | |
| Capecitabine | 2.000 mg/m ² administreret oralt på dag 1-14 i hver 3-ugers cyklus. | |

Medicinerådets vurdering af intervention

Administrationen af pembrolizumab i KEYNOTE-811 adskiller sig fra dansk klinisk praksis, hvor pembrolizumab som udgangspunkt doseres efter vægt. Dette forventes dog ikke at være af betydning for den kliniske effekt eller sikkerhed, idet det tidligere er vist, at vægtbaseret dosering er at ligestille med den faste dosis, som er anvendt i KEYNOTE-811 [20]. I KEYNOTE-811 var det muligt for patienter at fortsætte med pembrolizumab udover de planlagte 35 serier, hvilket adskiller sig fra hidtidig dansk klinisk praksis, hvor behandling med PD-L1 hæmmer som udgangspunkt ophører efter maksimalt 2 år.

[REDACTED]

Denne mindre afvigelse formodes derfor at være uden betydning for effektestimaterne, der indgår i vurderingen.

Som nævnt i afsnit 2.3.1, anvendes kemoterapiregimet CAPOX til en højere andel af patienterne i dansk klinisk praksis (> 95 % i dansk klinisk praksis mod 85 % i KEYNOTE-811). Som tidligere nævnt betragtes CAPOX og FP som effekt- og sikkerhedsmæssigt



ligeværdige [18,19], og dette forventes derfor ikke at have betydning for overførbareheden af studiedata. Derudover er kemoterapi i KEYNOTE-811 indikeret i op til 35 behandlingsserier. I dansk klinisk praksis ophører behandling med oxaliplatin normalt efter maksimalt 9 behandlingsserier pga. af toksicitet eller progression.

Dosering og administrationsfrekvens der anvendes i KEYNOTE-811 er derudover i overensstemmelse med forventet dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

Administrationen af trastuzumab + kemoterapi er den samme for komparator som beskrevet i afsnit 2.3.2 inklusiv Tabel 4 for interventionen.

Medicinerådets vurdering af komparator

Som nævnt under interventionen vurderes doseringen af trastuzumab + kemoterapi at svare til doseringen i dansk klinisk praksis, hvor man dog primært anvender CAPOX til samtlige patienter (se Medicinerådets vurdering af intervention i afsnit 2.3.2).

2.3.4 Effektmål

Til sammenligningen af pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi og placebo + trastuzumab + kemoterapi alene har virksomheden indsendt data for effektmålene OS, PFS, helbredrelateret livskvalitet (HRQoL) samt sikkerhed. HRQoL er opgjort ved 5Q-5D-5L. Sikkerhed er opgjort som behandlingsophør grundet uønskede hændelser og antal hændelser grad ≥ 3 . Derudover har virksomheden indsendt oversigter over hændelsestyperne og disses alvorlighed. Uønskede hændelser er registreret og graderet, jf. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at effektmålene er relevante i relation til livsforlængende onkologisk behandling, og inkluderer de mål, der indgår i ansøgningens gennemgang af effekt og sikkerhed.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har taget udgangspunkt i resultater for den del af KEYNOTE-811, som består i en direkte sammenligning mellem pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi vs. placebo + trastuzumab + kemoterapi hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 , hvoraf trastuzumab + kemoterapi svarer til nuværende dansk klinisk praksis. Kaplan-Meier-estimer er udarbejdet baseret på data for den samlede overlevelse og progressionsfri overlevelse. Hazard ratios (HR) og 95 % konfidensintervaller (CI) er estimeret ved *Cox proportional hazards* regressionsanalyse. Uønskede hændelser er opgjort for patienter, der har fået mindst én dosis af intervention eller komparator.



Ansøger har i ansøgningen taget udgangspunkt i en ikke publiceret interim analyse, der er opgjort ved data cut fra 25. maj 2022 (DCO2) med en median opfølgningstid på 17 måneder for pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi-armen og 13,9 måneder for placebo + trastuzumab + kemoterapi-armen, som var det seneste tilgængelige ved ansøgningens indsendelsestidspunkt. Dette data cut er desuden datagrundlaget for EPARen [15]. Siden er resultater fra data cut den 23. marts 2023 (DCO3) publiceret i oktober 2023 [14]. Ansøger har derfor opdateret deres appendix med OS og PFS fra DCO3. DCO3 har en median opfølgningstid på 22,1 og 19,3 måneder for hhv. pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi-armen og placebo + trastuzumab + kemoterapi-armen.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Det vurderes, at den direkte sammenligning i KEYNOTE-811 kan anvendes i en sammenligning mellem pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi og dansk klinisk praksis bestående i trastuzumab + kemoterapi alene. I Medicinrådets vurdering af OS og PFS bruges data fra DCO3. For sikkerhedsdata og helbredsrelateret livskvalitet tages der udgangspunkt i ansøgningen og dermed data cut fra 25. maj 2022 (DCO 2), da Medicinrådet ikke har haft adgang til data fra DCO3 for subpopulationen med PD-L1 CPS ≥ 1 . De nyligt publicerede sikkerhedsdata af Janjigian et al. fra DCO 3, hvor kun data fra *All-Participants-as-Treated* (APaT) er tilgængelige (dvs. ikke opgjort for PD-L1 CPS ≥ 1 separat) [14], indikerer, at der er god overensstemmelse mellem DCO2 og DCO3, samt mellem den samlede patientpopulation i KEYNOTE-811 og subpopulationen med PD-L1 CPS ≥ 1 .

2.4.1.1 Oversigt over effektestimater

Oversigt over effektestimater fra OS og PFS fremgår af Tabel 5.

Tabel 5. Effektestimater fra KEYNOTE-811 for PD-L1 CPS ≥ 1 opgjort ved seneste data cut den 23. marts 2023 (DCO3)

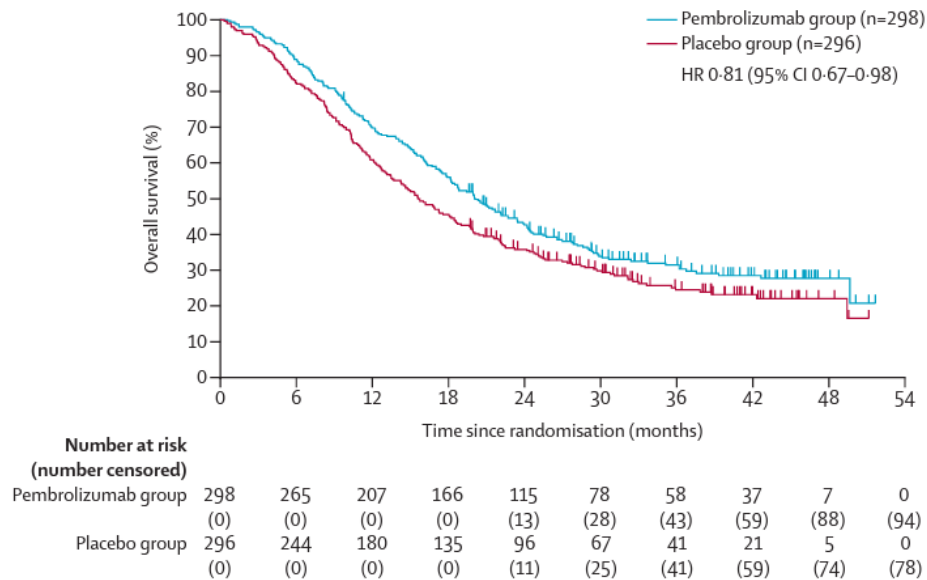
| Effektmål | Pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi | Placebo + trastuzumab + kemoterapi | Estimeret forskel |
|---------------------------------|--|------------------------------------|---|
| Median OS, måneder (95 % CI) | 20,0 (17,9; 22,7) | 15,7 (13,5; 18,5) | 4,3 måneder HR: 0,81 (0,67; 0,98) |
| OS rate 12 måneder, % (95 % CI) | 69,2 % (63,6; 74,1) | 60,6 % (54,7; 65,9) | 8,6 %-point |
| OS rate 24 måneder, % (95% CI) | 45,8 % (39,5; 51,8) | 37,8 % (31,8; 43,8) | 8,0 %-point |



| Effekt mål | Pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi | Placebo + trastuzumab + kemoterapi | Estimeret forskel |
|----------------------------------|--|------------------------------------|--------------------------------------|
| Antal dødsfald, (%) | 204 (68,5) | 218 (73,6) | 4,9 %-point |
| Median PFS, måneder (95 % CI) | 10,9 (8,5; 12,5) | 7,3 (6,8; 8,5) | 3,6 måneder HR: 0,71 (0,56; 0,86) |
| PFS-rate 12 måneder, % (95 % CI) | 45,7 % (39,7; 51,5) | 32,9 % (27,2; 38,8) | 12,8 %-point |
| PFS-rate 24 måneder, % (95 % CI) | 27,0 (21,5; 32,8) | 13,3 (9,0; 18,5) | 13,7 %-point |
| Antal PFS-events, (%) | 217 (72,8 %) | 225 (76,0 %) | 3,2 %-point |

2.4.2 Samlet overlevelse (*Overall survival, OS*)

Den samlede overlevelse er ved DCO3 mediant 20,0 måneder (95 % CI: 17,9; 22,7) i pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi-armen vs. 15,7 måneder (95 % CI: 13,5; 18,5) i placebo + trastuzumab + kemoterapi-armen. Hazard ratioen er 0,81 (95 % CI: 0,67; 0,98). Kaplan-Meier-kurven for den samlede overlevelse fremgår af Figur 2. OS-data er sammenligneligt med det tidligere data cut (DCO2), som fremgår af EPAR [15] og bilag 9.1.



Figur 2. Kaplan-Meier-kerne for den samlede overlevelse (OS) for patientpopulationen fra KEYNOTE-811 med PD-L1 CPS \geq 1. Den blå kerne er overlevelsen for pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi-armen, og den røde kerne er placebo + trastuzumab + kemoterapi-armen. Data cut fra den 23. marts 2023 (DCO3)

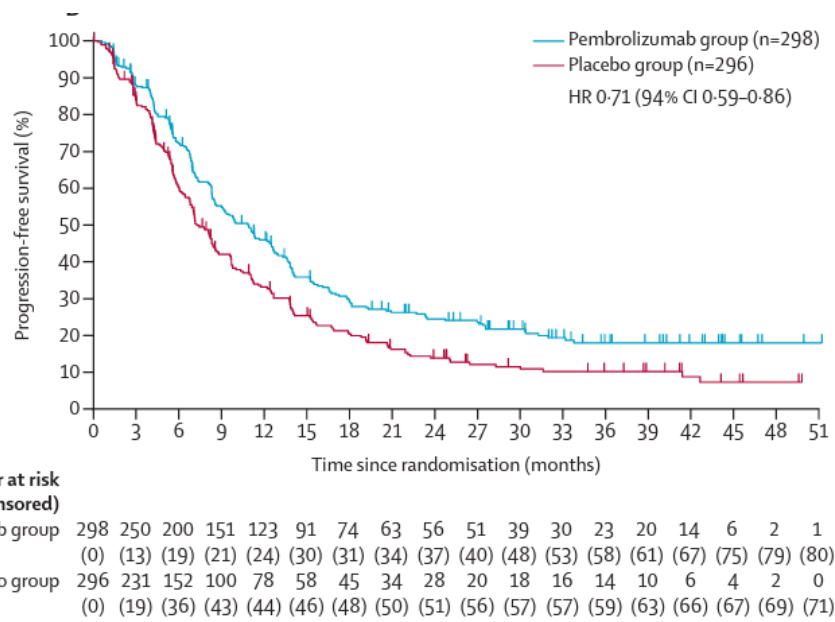
Medicinerådets vurdering af OS

Det fremgår, at pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi forøger den samlede overlevelse sammenlignet med placebo + trastuzumab + kemoterapi for patienter med PD-L1 CPS \geq 1.

Studiedata fra ToGA-studiet har tidligere vist en median OS på 16 måneder for patienter i behandling med trastuzumab + kemoterapi [21], hvilket er overensstemmelse med den mediane OS på 15,7 måneder for komparatorarmen i KEYNOTE-811.

2.4.3 Professionsfri overlevelse (progressionfree survival, PFS)

PFS er ved DCO3 median 10,9 måneder (95 % CI: 8,5; 12,5) i pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi-armen vs. 7,3 måneder (95 % CI: 6,8; 8,5) i placebo + trastuzumab + kemoterapi-armen. Hazard ratioen er 0,71 (95 % CI: 0,56; 0,86). Kaplan-Meier-kerne for PFS fremgår af Figur 3. For den samlede patientpopulation er PFS evalueret for pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi vs. placebo + trastuzumab + kemoterapi for prædefinerede subgrupper, som fremgår af forest plottet indsat i bilag 6.2. PFS-data fra DCO2 fremgår af EPAR [15].



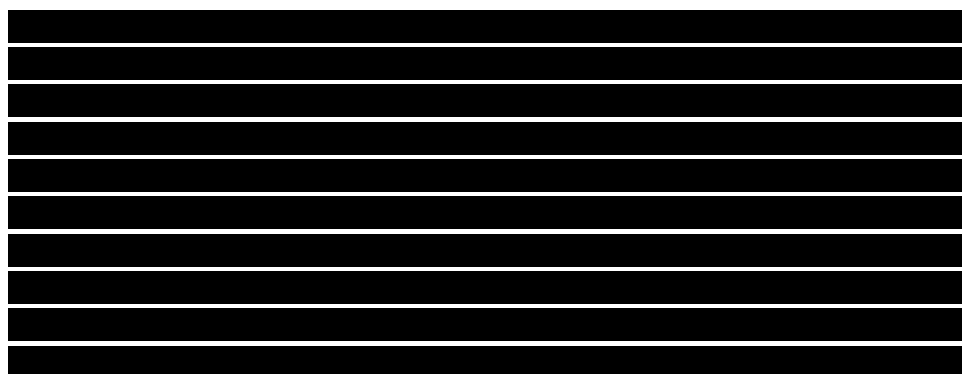
Figur 3. Kaplan-Meier-kuve for den progressionsfri overlevelse (PFS) for patientpopulationen fra KEYNOTE-811 med PD-L1 CPS \geq 1. Den blå kuve er overlevelsen for pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi-armen, og den røde kuve er placebo + trastuzumab + kemoterapi-armen. Data cut fra den 23. marts 2023 (DCO3).

Medicinrådets vurdering af PFS

Det fremgår af resultaterne, at pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi forlænger den progressionsfri overlevelse sammenlignet med placebo + trastuzumab + kemoterapi for patientpopulationen med PD-L1 CPS \geq 1.

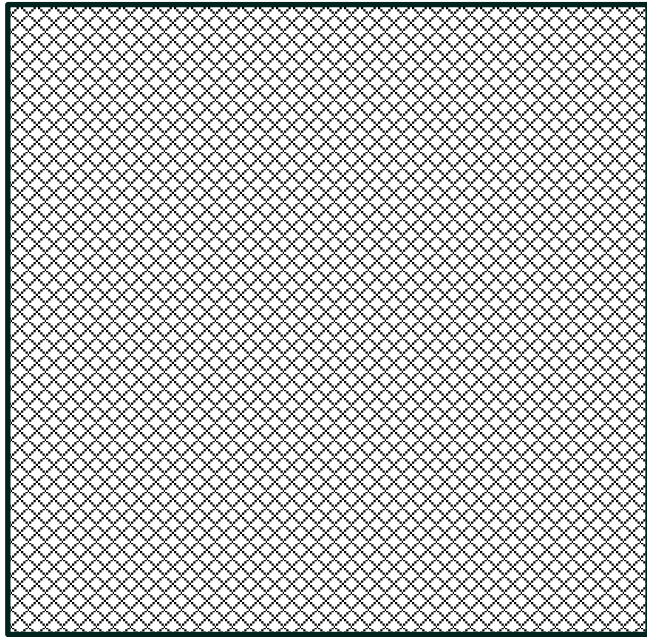
Subgruppeanalysen i bilag 6.2 indikerer, at der ikke er væsentlig forskel på behandlingseffekt målt på PFS stratificeret efter tumorlokation eller kemoterapiregime, der som nævnt i afsnit 2.3.1 er de parametre i KEYNOTE-811, hvor populationen adskiller sig mest fra dansk klinisk praksis. Dette understøtter, at studiedata er overførbare til en dansk klinisk kontekst. Dog er der det forbehold, at resultaterne for subgruppeanalysen alene er opgjort for den samlede patientpopulation og således under forudsætning af, at PD-L1-ekspressionen ikke påvirker resultatet.

2.4.4 Helbredrelateret livskvalitet EQ-5D VAS





[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| | Pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi | Placebo + trastuzumab + kemoterapi | Pembrolizumab trastuzumab + kemoterapi vs. trastuzumab + kemoterapi |
|--|--|---------------------------------------|---|
|--|--|---------------------------------------|---|

| | N | Middelværdi (SE) | N | Middelværdi (SE) | Forskel (95 % CI) |
|--|---|---------------------|---|------------------|----------------------|
|--|---|---------------------|---|------------------|----------------------|



| | Pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi | Placebo + trastuzumab + kemoterapi | Pembrolizumab trastuzumab + kemoterapi vs. trastuzumab + kemoterapi |
|---|--|---------------------------------------|---|
| Baseline (VAS) | ■ ■ | ■ ■ | ■ |
| Uge 24 (VAS) | ■ ■ | ■ ■ | ■ |
| Ændring fra baseline til uge 24 (VAS) (95 % CI) | ■ | ■ | ■ |

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Resultaterne for EQ-5D VAS frem til uge 24 i KEYNOTE-811 indikerer, at patienter i begge behandlingsarme, har en uændret helbredsrelateret livskvalitet under behandlingsforløbet. Det bemærkes dog, at der ikke er data tilgængelige for patienter efter behandlingsophør, og at resultaterne er forbundet med usikkerhed, idet antallet af besvarelser bliver reduceret over tid og patienter og analysen af ændringen fra baseline er begrænset.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Det beskrevne sikkerhedsdata er baseret på sikkerhedspopulationen *All-Participants-as-Treated (APaT)* med PD-L1 CPS ≥ 1 med udgangspunkt i DCO2. APaT-populationen består af alle randomiserede patienter, som modtog mindst 1 dosis studiemedicin.

De rapporterede data er i overensstemmelse med sikkerhedsdata i EPAR [15], såvel som de nyligt publicerede data af Janjigian et al. fra DCO3, hvor kun data fra APaT er tilgængelig (dvs. ikke opgjort særskilt for PD-L1 CPS ≥ 1) [14]. Den mediane behandlingsvarighed (*estimated Time-on-Treatment*) var ved DCO2 på henholdsvis 10,35 måneder (95 % CI: 8,81; 11,99) for pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi-armen og 7,06 måneder (95 % CI: 6,24; 8,08) for placebo + trastuzumab + kemoterapi-armen.

Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af særlig interesse). Analysen inkluderede frekvens, årsag og udfald af den uønskede hændelse samt ændringer i vitalparametre og laboratorieværdier. Resultaterne fremgår af Tabel 7. Der var samlet set flere patienter i pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi -armen, der ophørte behandling (af mindst et lægemiddel i behandlingskombinationen) på grund af en uønsket hændelse end i trastuzumab + kemoterapi-armen (41,6 % vs. 34,6 %). Ifølge EPAR var den mest almindelige uønskede hændelse, der førte til behandlingsophør for begge arme, perifer sensorisk neuropati (ca. 5 % af patienterne i begge behandlingsarme i APaT-populationen). Den mest almindelige



uønskede hændelse, der ledte til ophør af pembrolizumab var pneumonitis (1,4 % af APaT-populationen) [15].

Tabel 6. Oversigt over sikkerhedshændelser fra patientpopulationen i KEYNOTE-811 med PD-L1 CPS \geq 1. Data-cut fra 25. maj 2022 (DCO2)

| | Pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi (N=298) | trastuzumab + kemoterapi (N=295) | Forskel, % (95 % CI) |
|---|---|---|-------------------------|
| Antal uønskede hændelser, n | 5187 | 4420 | NA |
| Antal og andel af patienter med \geq 1 uønskede hændelser, n (%) | 295 (99 %) | 295 (100 %) | -1,0 (-2,9; 0,3) |
| Antal alvorlige uønskede hændelser*, n | 283 | 216 | NA |
| Antal og andel af patienter med \geq 1 alvorlige uønskede hændelser*, n (%) | 140 (47,0 %) | 139 (47,1 %) | -0,1 (-8,2; 7,9) |
| Antal CTCAE-grad \geq 3 hændelser [§] , n | 650 | 500 | NA |
| Antal og andel af patienter med \geq 1 CTCAE-grad \geq 3 hændelser [§] , n (%) | 218 (73,2 %) | 192 (65,1 %) | 8,1 (0,5; 15,6) |
| Antal bivirkninger, n | 3485 | 2976 | NA |
| Antal og andel af patienter med \geq 1 bivirkninger, n (%) | 289 (97,0 %) | 284 (96,3 %) | 0,7 (-2,4; 3,9) |
| Antal og andel af patienter med dosisreduktion, n (%) | 99 (33,2 %) | 108 (36,6 %) | -3,4 (-11,0; 4,3) |
| Antal og andel af patienter, der ophører med behandlingen uanset årsag, n (%) | 214 (71,8 %) | 245 (83,1 %) | NA |
| Antal og andel af patienter, som ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelser, n (%) | 124 (41,6 %) | 102 (34,6 %) | 7,0 (-0,8; 14,8) |

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til [ICH's komplette definition](#)).

Analyserne angivet i tabellen er ikke formelle statistiske analyser men kan bruges som et deskriptivt værktøj til brug i vurderingen af sikkerhedshændelserne i de to grupper.

§ NCI CTCAE version 4.03 er anvendt.



Af Tabel 8 fremgår det, at diarre og pneumoni er de alvorlige uønskede hændelsestyper, der forekom hos > 5 % af patienterne i én af behandlingsarmene.

Tabel 7. Alvorlige uønskede hændelser med frekvens \geq 5% fra KEYNOTE-811 populationen med PD-L1 CPS \geq 1 ved data-cut fra 25. maj 2022 (DCO2)

| Uønskede hændelser | Pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi (n=298) | | Trastuzumab + kemoterapi (n=295) | |
|--------------------|--|--------------------------|--|--------------------------|
| | Antal patienter med uønskede hændelser | Antal uønskede hændelser | Antal patienter med uønskede hændelser | Antal uønskede hændelser |
| Diarre | 16 (5,4 %) | 18 | 14 (4,7 %) | 15 |
| Pneumoni, n (%) | 16 (5,4 %) | 17 | 7 (2,4 %) | 8 |

Uønskede hændelser med potentiel immunologisk ætiologi

Immunmedierede uønskede hændelser er opgjort sammen med infusions-relaterede reaktioner, som kaldes *adverse events of special interest* (AEOSI). Det er pre-defineret i studieprotokollen, hvilke immunmedierede uønskede hændelser samt infusionsreaktioner, der indgår under AEOSI-definitionen. Ansøger har ikke fremhævet nogen af særlig interesse, men vedlagt alle registreringer, som fremgår af bilag 6.3. Der var 37,1 % af patienterne i pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi-armen, der oplevede en AEOSI sammenlignet med 23,1 % af patienterne i placebo + trastuzumab + kemoterapi-armen, heraf var størstedelen af grad 1-2 i begge arme. De mest hyppige grad \geq 3 AEOSI-hændelser i pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi -armen var colitis (3 %) efterfulgt af pneumonitis (2 %).

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Der blev rapporteret uønskede hændelser for samtlige patienter uanset behandlingsarm. Det bemærkes, at der er lidt flere alvorlige samt CTCAE-grad \geq 3 uønskede hændelser i pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi-armen sammenlignet med placebo + trastuzumab + kemoterapi-armen (73,2 % vs. 65,1 %). AEOSI-hændelserne var hyppigere for patienter i pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi-armen sammenlignet med trastuzumab + kemoterapi -armen (37,1 % vs. 23,1 %), hvilket dog ikke vurderes at være udover det forventelige.

Forskellene i sikkerhedsdata mellem de to behandlingsarme udlignes jf. EPARen, hvis der justeres for *drug exposure* (mediant 9,59 måneder for pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi vs. 7,31 måneder for placebo + trastuzumab + kemoterapi i APaT populationen ved DCO2) [15]. Det vurderes, at sikkerhedsprofilen er i overensstemmelse med, hvad der tidligere er beskrevet for immunterapi [23,24] til patienter med kræft i mavesæk eller mavemund uden yderligere bemærkninger eller nye advarselstegn.



2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

KEYNOTE-811 vurderes at kunne anvendes til sammenligningen mellem pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi vs. placebo + trastuzumab + kemoterapi. Medicinrådet vurderer ikke, der er væsentlige usikkerheder vedrørende studiedesignet og randomisering. Kontrolarmen lader til at være svarende til dansk klinisk praksis, og der er inkluderet relevante effektmål. Den mest centrale forskel mellem patienterne i KEYNOTE-811 og dansk klinisk praksis vurderes, som tidligere nævnt, at være forskellen mellem andelen af patienter med tumorlokation i mavesæk og mavemund. Dette forventes dog ikke at have betydende indflydelse på effektestimaterne. Det vurderes derfor, at effektestimaterne fra studiepopulationen i KEYNOTE-811 med PD-L1 CPS ≥ 1 overordnet set er overførbare til dansk klinisk praksis.



3. Referencer

1. DECG. Dansk Esophago- Gastrisk Cancer årsrapport 2022. 2023.
2. Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG). Onkologisk behandling af non-kurabel cancer i esophagus, GEJ og ventrikel. Bd. 2020. 2020. s. 1–17.
3. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2014.
4. Kræftens Bekæmpelse. Kræftens bekæmpelse - symptomer på mavesækskræft [internet]. [citeret 4. oktober 2023]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/mavekraeft-kraeft-i-mavesaekken-ventrikelcancer/symptomer-mavekraeft/>
5. DECG. Dansk Esophago- Gastrisk cancer årsrapport 2021. 2022.
6. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* [internet]. 2010;376(9742):687–97. Tilgængelig fra: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
7. Hackshaw MD, Bui CL, Ladner A, Tu N, Islam Z, Ritchey ME, et al. Review of survival, safety, and clinical outcomes in HER2+ metastatic gastric cancer following the administration of trastuzumabPost-Trastuzumab Gastric Cancer. Bd. 24, *Cancer Treatment and Research Communications*. Elsevier Ltd; 2020.
8. Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, et al. HER2 testing in gastric cancer: A practical approach. *Modern Pathology*. 2012;25(5):637–50.
9. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. Combined PD-1 and HER2 blockade for HER2-positive gastric cancer. *Nature*. 2021;600(7890):727.
10. Jacob JB, Jacob MK, Parajuli P. Review of immune checkpoint inhibitors in immuno-oncology. I 2021. s. 111–39. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358921000028>
11. Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemo- terapi til førstelinjebehandling af lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk karcinom i spise- røret eller HER2-negativ adeno- karcinom i . :0–67.
12. Dansk esophagogastrisk cancer gruppe (DECG). Onkologisk behandling af non-kurabel cancer i esophagus, GEJ og ventrikel. 2023.



13. DMCG. Kliniske retningslinjer - onkologisk behandling af ikke-kurabel cancer i esophagus og ventrikel [internet]. Tilgængelig fra: <https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/esophagus--cardia--og-ventrikelcancer/onkologisk-behandling-af-non-kurabel-cancer-i-esophagus-gej-og-ventrikel/>
14. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023;6736(23):1–12.
15. EMA. EPAR Keytruda EMEA/H/C/003820/II/0133. 2023;31(July).
16. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Hawkins R, Iveson T, et al. The impact of primary tumour origins in patients with advanced oesophageal, oesophago-gastric junction and gastric adenocarcinoma - Individual patient data from 1775 patients in four randomised controlled trials. *Annals of Oncology*. 2009;
17. Shankaran V, Xiao H, Bertwistle D, Zhang Y, You M, Abraham P, et al. A Comparison of Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving First-Line Therapy for Unresectable Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Versus Esophageal Adenocarcinomas. *Adv Ther*. 2021;
18. Steber C, Hughes RT, McTyre ER, Soike M, Farris M, Levine BJ, et al. Cisplatin/5-Fluorouracil (5-FU) Versus Carboplatin/Paclitaxel Chemoradiotherapy as Definitive or Pre-Operative Treatment of Esophageal Cancer. *Cureus*. 2021;
19. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;
20. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1).
21. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* [internet]. 2010;376(9742):687–97. Tilgængelig fra: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
22. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [internet].



2023;6736(23):1–12. Tilgængelig fra:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37871604>

23. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2018;392(10142):123–33.
24. Kato K, Shah MA, Enzinger P, Bennouna J, Shen L, Adenis A, et al. KEYNOTE-590: Phase III study of first-line chemotherapy with or without pembrolizumab for advanced esophageal cancer. *Future Oncol*. 2019;15(10):1057–66.



4. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund

| Formand | Indstillet af |
|--|---|
| Lene Bæksgaard Jensen <i>Overlæge</i> | Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi |
| Medlemmer | Udpeget af |
| Mette Karen Nytoft Yilmaz <i>Overlæge</i> | Region Nordjylland |
| Marianne Nordsmark <i>Overlæge</i> | Region Midtjylland |
| Rana Bahij <i>Afdelingslæge</i> | Region Syddanmark |
| Kenneth Hofland <i>Specialeansvarlig overlæge</i> | Region Sjælland |
| Jon Kroll Bjerregaard <i>Overlæge</i> | Region Hovedstaden |
| Line Jarvig <i>Farmaceut</i> | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Rasmus Huan Olsen <i>Afdelingslæge</i> | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi |



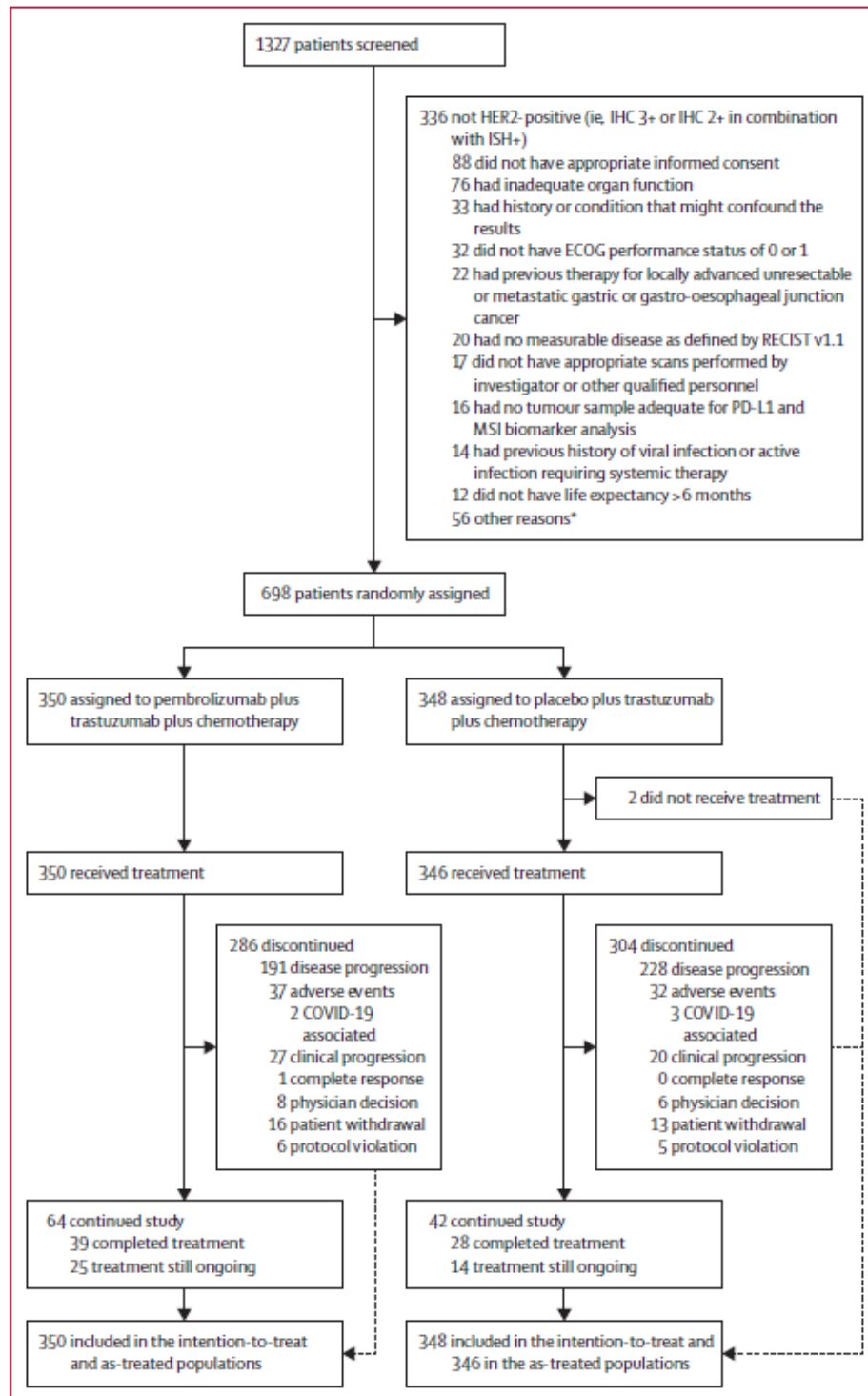
5. Versionslog

| Version | Dato | Ændring |
|---------|----------------|---------------------------|
| 1.0 | 20. marts 2024 | Godkendt af Medicinrådet. |



6. Bilag

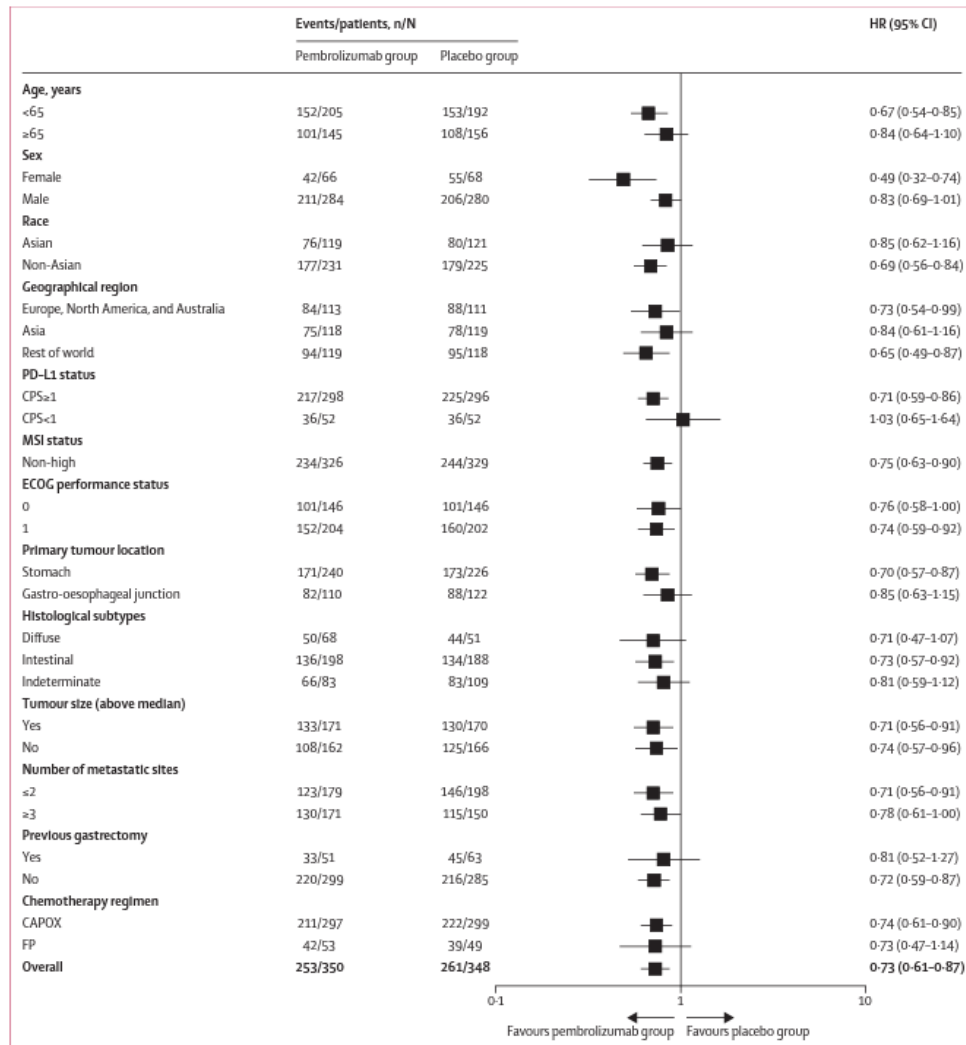
6.1 Patientfordeling i KEYNOTE-811





Figur 4. Patientfordeling opgjort ved data cut den 23. marts 2023 (DCO3) [14]

6.2 PFS evalueret for KEYNOTE-811 ITT-populationen i præ-definerede subgrupper



Figur 5. PFS i præ-definerede subgrupper for KEYNOTE-811. Data cut fra den 23. marts 2023 (DCO3) [22]



6.3 Helbredrelateret livskvalitet

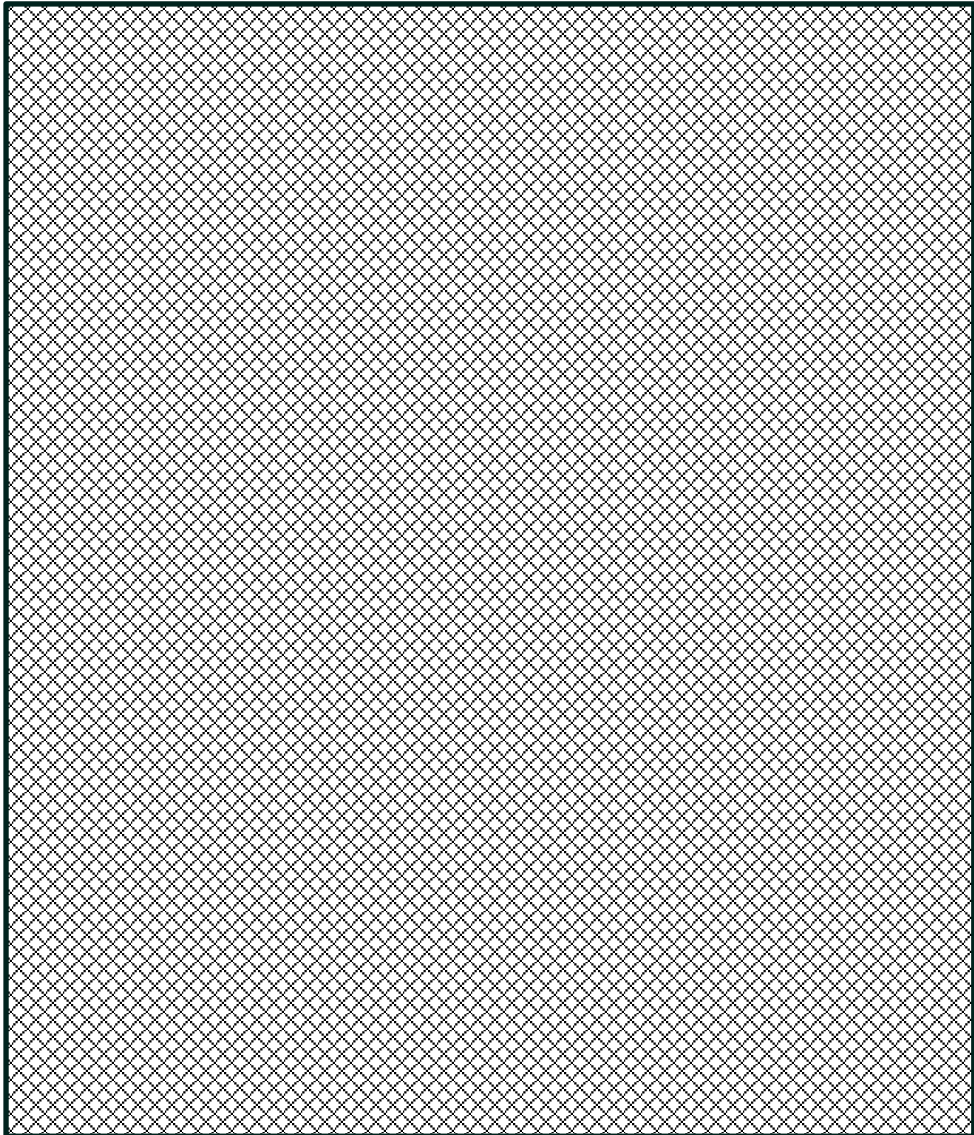
| [Redacted] | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | | | | |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

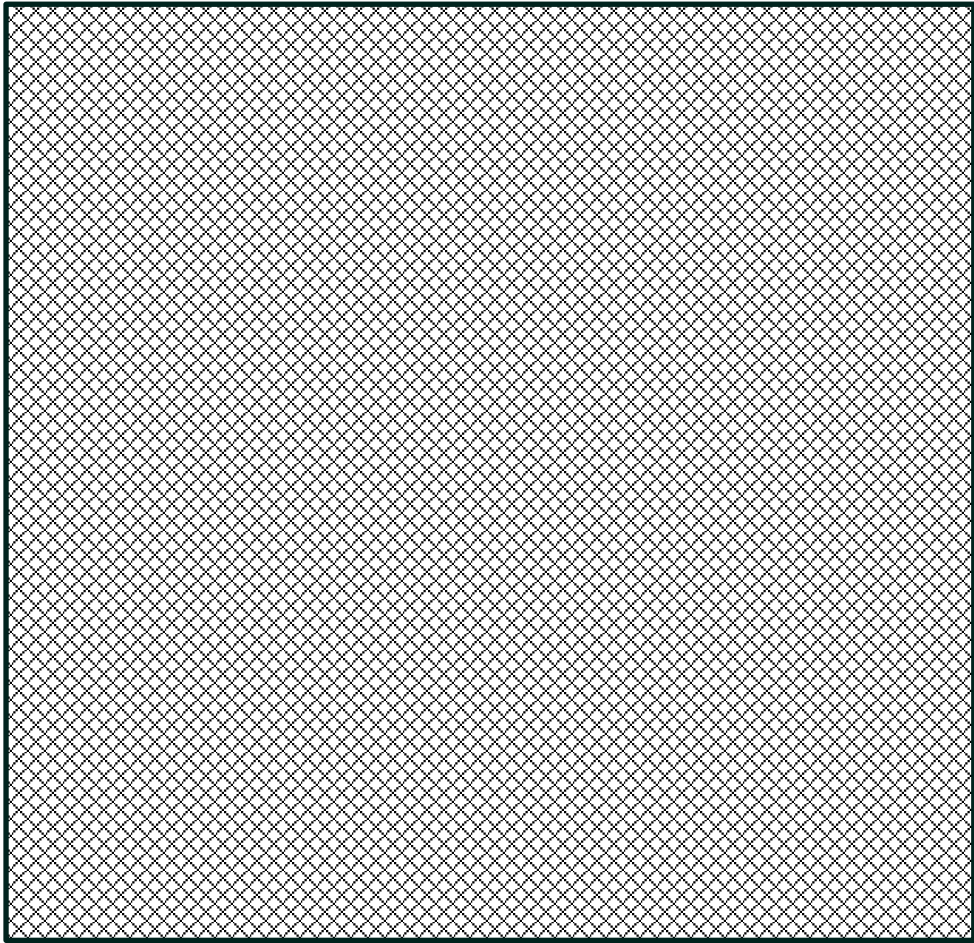


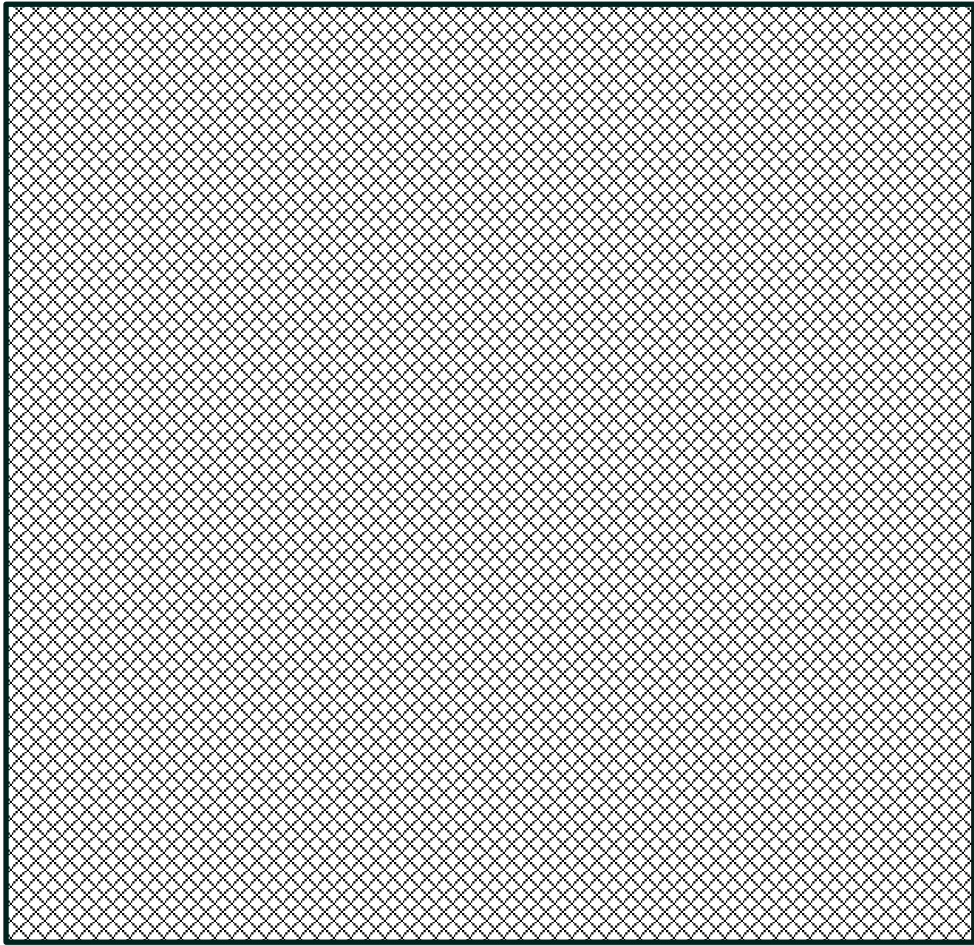
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| | ■ | ■ | ■ | ■ |

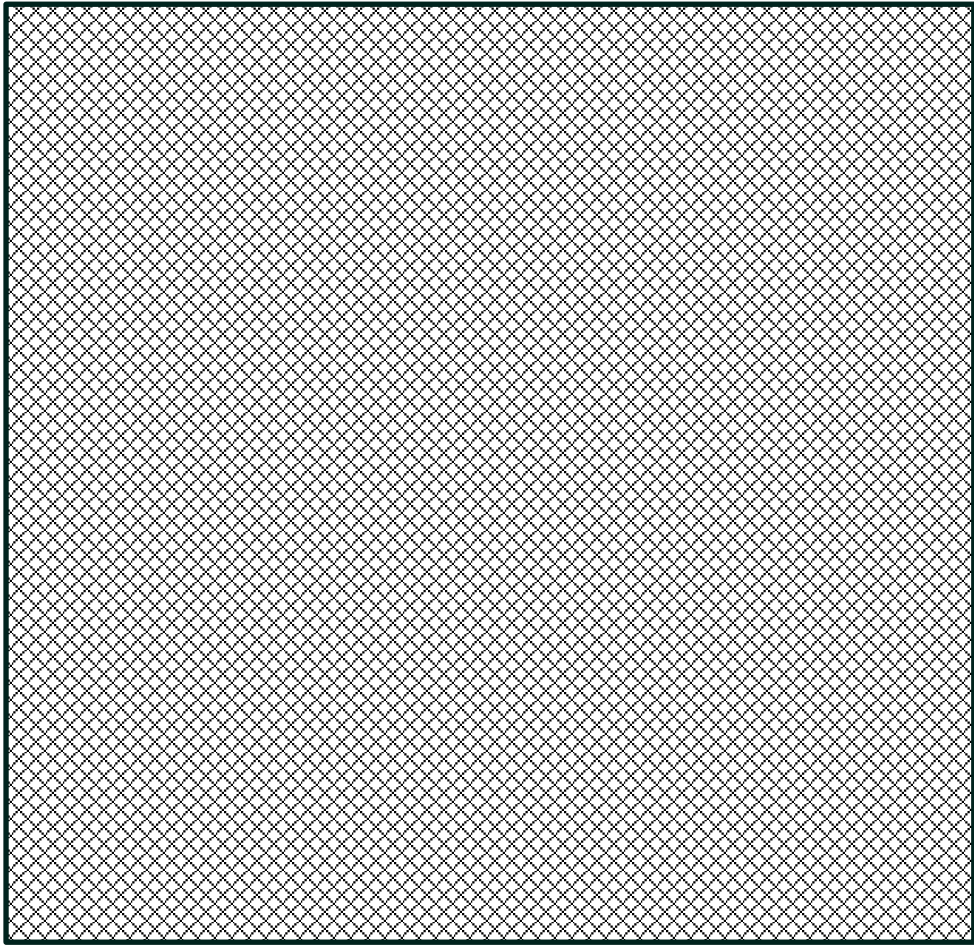
6.4 Alvorlige uønskede hændelser samt immunmedieret uønskede hændelser og infusionsreaktioner

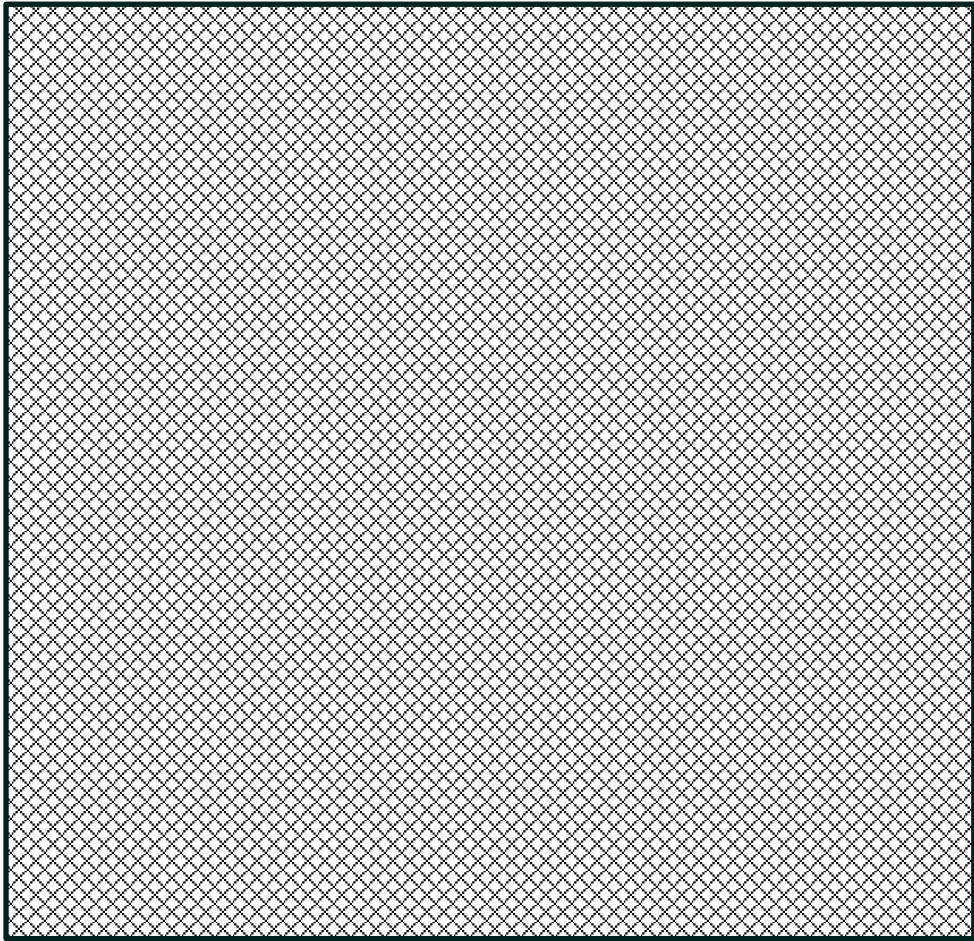
■

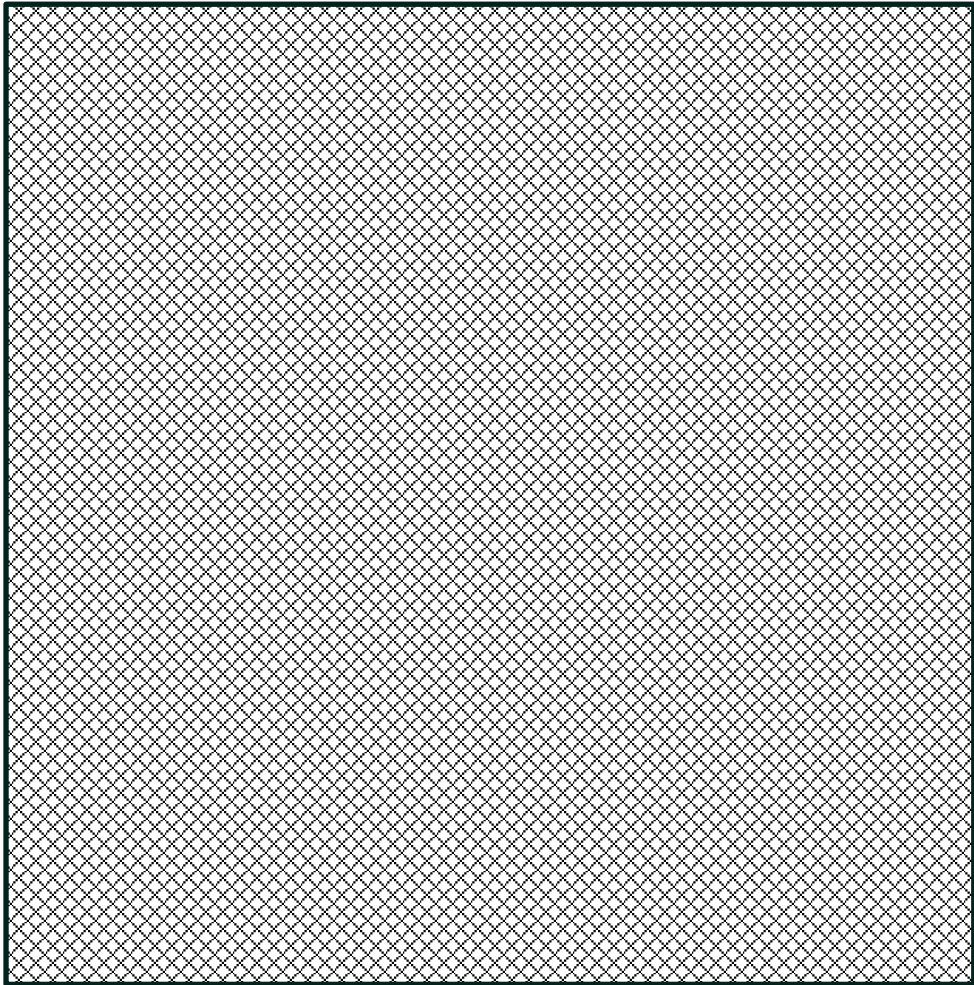












Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk