

Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft

Vers. 1.0



Bilagsoversigt

1. Ansøgers notat til Rådet vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi
3. Ansøgers endelige ansøgning vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi

DATO: 23. oktober 2023



Til: Medicinrådet, att. Agla Jael Fridriksdottir og
Camilla Vels Jensen, Dampfærgevej 21-23, 3. sal,
2100 København Ø

Simon Leth, chef for sundhedsøkonomi
E: simon. leth@merck.com
MSD Danmark ApS
Havneholmen 25, 1561 København V

Notat angående høring om udkast til Medicinrådets vurderingsrapport vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi som 1L behandling af mTNBC

MSD Danmark takker for muligheden for at komme med bemærkninger til Medicinrådets anbefaling vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft.

Indledningsvist vil vi gerne anerkende sekretariatet for en konstruktiv og åben dialog igennem hele vurderingsprocessen. Vi mener desuden, det er positivt, at Medicinrådet har valgt, at afslutningen af nærværende vurderingsproces skal foregå under den nyligt indførte fast-track proces.

Vi er enige i **hovedkonklusionen i vurderingsrapporten** om, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med kemoterapi alene. Vi er desuden enige i, at der på baggrund af KEYNOTE-355 (KN355) og IMpassion130-studiet ikke kan konkluderes på sammenligningen mellem pembrolizumab kombineret med kemoterapi og atezolizumab kombineret med nab-paclitaxel, men at den numeriske forbedring i forhold til de respektive kontrolarme er sammenlignelig i de to studier.

Samtidig minder vi om, at patienter med TNBC gennemsnitligt er yngre, har en høj risiko for tilbagefald og død samt en 5-års overlevelse på ca. 12 % for patienter med metastatisk TNBC. Til patientgruppen findes ikke én foretrukken kemoterapeutisk behandling, da denne tilrettelægges på baggrund af patientkarakteristika, patientens behandlingshistorik samt præferencer. Med pembrolizumab i kombination med kemoterapi er der netop mulighed for at tilpasse behandlingen til den enkelte patients behov ud fra en bredere vifte af kemoterapeutika, hvilket ikke er muligt med nuværende standardbehandling med atezolizumab, som kun kan kombineres med nab-paclitaxel.

Vi har desuden følgende **bemærkninger til specifikke elementer i vurderingsrapporten**:

- I vurderingsrapporten anføres det, at effekten af pembrolizumab kombineret med nab-paclitaxel, baseret på en eksplorativ subgruppeanalyse i KN355, er nogenlunde tilsvarende den observerede effekt med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel. Der nævnes ligeledes to andre studier for atezolizumab: IMpassion131 og -132, som er atezolizumab kombineret med hhv. paclitaxel og gemcitabin + carboplatin, hvoraf der i IMpassion131 var en forværring i overlevelse med tillægget af atezolizumab til paclitaxel (median OS 22,1 mdr.) vs. paclitaxel alene (median OS 28,3 mdr.) med en HR på 1,11 (95% CI 0,76;1,64). Hertil viste den samme eksplorative subgruppeanalyse i KN355 en forbedring i overlevelse med pembrolizumab kombineret

med paclitaxel (median OS 28,6 mdr.) vs. paclitaxel alene (median OS 8,5 mdr.). Det skal her bemærkes, at median OS for paclitaxel alene var markant lavere sammenlignet med de øvrige kemoterapi-subgrupper. Ikke desto mindre var median OS med kombinationen af pembrolizumab og paclitaxel sammenlignelig med pembrolizumab + nab-paclitaxel (median OS 29,8 mdr.).

- Der bliver i vurderingsrapporten konkluderet, at der findes begrænset evidens for, om genbehandling med immunterapi vil være til gavn for patienterne, og at dette kan skabe usikkerhed om størrelsen af den forventede effekt hos danske patienter med indførslen af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til (neo)adjuverende behandling på baggrund af KEYNOTE 522 studiet. Vi gør i den forbindelse opmærksom på, at for patienter med malignt melanom er det normal praksis at genbehandle med immunterapi ved fornyet progression efter behandlingspause.
- I vurderingsrapporten lægges der vægt på forskelle i studiepopulationerne i KN355 og IMpassion130, som vanskeliggør en formel indirekte statistisk analyse. Disse inkluderer forskel i sygdomsfrit interval (≥ 6 mdr. i KN 355 vs. ≥ 12 mdr. i IMpassion130) og kemoterapi-behandling (nab-paclitaxel, paclitaxel eller gemcitabin/carboplatin i KN355 vs. nab-paclitaxel i IMpassion130). Det er her vigtigt at have for øje, at disse parametre samtidigt har stor positiv betydning for danske patienter med metastatisk TNBC, da det giver:
 - Mulighed for behandling med immunterapi tidligere i behandlingsforløbet med pembrolizumab kombineret med kemoterapi til patienter, der får et recidiv mellem 6-12 mdr. efter endt (neo)adjuverende behandling.
 - Mulighed for at tilpasse behandlingen til den enkelte patients behov ud fra en bredere vifte af kemoterapeutika i kombination med pembrolizumab.

Vi gør desuden opmærksom på, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi som 1L behandling af mTNBC foreløbigt er anbefalet som **standardbehandling i bl.a. følgende europæiske lande:**

- | | | | |
|----|----------|-----|-----------|
| 1. | Sverige | 10. | Italien |
| 2. | Finland | 11. | Portugal |
| 3. | UK | 12. | Schweiz |
| 4. | Tyskland | 13. | Tjekkiet |
| 5. | Holland | 14. | Polen |
| 6. | Belgien | 15. | Slovenien |
| 7. | Frankrig | 16. | Letland |
| 8. | Østrig | 17. | Bulgarien |
| 9. | Spanien | | |

Med venlig hilsen,

Simon Leth
 Chef for sundhedsøkonomi

Konkurrencesituationen

Tabel 2 viser lægemiddeludgifter i relation til Tecentriq (atezolizumab), der tidligere er anbefalet af Medicinrådet til behandling af triple-negativ brystkræft.

Tabel 1: Sammenligning af lægemiddeludgifter pr. patient

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Dosering	Pris pr. pakning (SAIP, DKK)	Lægemiddeludgift pr. år (SAIP, DKK)
Keytruda	25 mg/ml	4 ml	2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge, IV	██████████	██████████
Tecentriq	840 mg	1 stk.	840 mg hver 2. uge, IV	██████████	██████████

*Gennemsnitsvægt på 69,5 kg. Jf. Medicinrådet

Status fra andre lande

Tabel 2: Status fra andre lande

Land	Status	Link
Norge	Anbefalet	Link til anbefaling
Sverige	Anbefalet	Link til anbefaling
England	Anbefalet	Link til anbefaling

Konklusion

Amgros vurderer, at leverandøren på nuværende tidspunkt ikke kan give en bedre pris. Der kan komme yderligere prisjusteringer indenfor immunterapierne, når de næste indikationer, som indeholder store patientpopulationer, bliver vurderet i Medicinrådet.

Ansøgning om vurdering af den kliniske merværdi af KEYTRUDA[®] (pembrolizumab) i kombination med kemoterapi til behandling af lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk triple negativ brystkræft hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD L1 med CPS \geq 10 og som ikke har fået forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom

Indholdsfortegnelse

1.	Basisinformation	4
2.	Forkortelser	8
3.	Tabeller og figurer	9
4.	Resumé	11
5.	Patientpopulationen, intervention og valg af komparatorer	13
5.1	Sygdommen og patientpopulationen	13
5.1.2	Relevant patientpopulation for denne ansøgning	15
5.2	Nuværende behandlingsmuligheder og valg af komparator.	15
5.2.2	Nuværende standardbehandling i Danmark for inoperabelt lokalt avanceret eller metastatisk TNBC.....	15
5.2.3	Valg af komparator(er)	16
5.2.4	Beskrivelse af komparatorer	18
5.3	Interventionen	21
6.	Litteratursøgning og identificering af effekt og sikkerhedsstudier	22
6.1	Identificering og selektion af relevante studier.	22
6.2	Liste over inkluderede studier.....	22
7.	Effekt og sikkerhed	23
7.1	Effekt og sikkerhed af pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med placebo + kemoterapi for PD-L1 CPS ≥ 10 i metastatiske TNBC patienter	24
7.1.2	Relevante studie(r): KEYNOTE-355.....	24
7.1.3	Effekt og sikkerhed – resultat pr. studie KN355.....	26
7.2	Effekt og sikkerhed af pembrolizumab+kemoterapi sammenlignet med atezolizumab+nab-paclitaxel for PD-L1 positive metastatiske TNBC patienter	33
7.2.2	Relevant studies: KEYNOTE-355 and Impassion130.....	33
7.2.3	Effekt og sikkerhed – resultater per studie	34
7.2.4	Komparativ analyse.....	39
8.	List of experts	42
9.	References	42
	Appendiks A – Litteratursøgning for effekt og sikkerhed af intervention og komparator.	44
	Søgestrategi	45
	Systematic selection of studies.....	47
	Quality assessment.....	47

Appendiks B Inkluderede studiers hovedkarakteristika	49
Appendiks C, Baseline karakteristika for patienter, som er i de studier der inkluderes i den sammenlignende analyse af effekt og sikkerhed	64
Comparability of the study populations with Danish patients eligible for treatment.....	69
Appendiks D Resultater for effekt og sikkerhed per inkluderet studie.....	70
Definition, validity and clinical relevance of included outcome measures	70
Results per study	71
Appendiks E Bivirkningsdata for intervention og komparator(er).....	76
Appendiks F Komparativ analyse af effekt og sikkerhed	81

1. Basisinformation

Contact information	
Name	Thomas le Fevre
Title	Sundhedsøkonom
Phone number	+45 60 11 02 80
E-mail	Thomas.le.fevre@merck.com
Name	Truc Hoang
Title	Medical Advisor
Phone number	+45 31 61 09 11
E-mail	Truc.hoang@merck.com
Overview of the pharmaceutical	
Proprietary name	KEYTRUDA®
Generic name	Pembrolizumab
Marketing authorization holder in Denmark	MSD Danmark ApS MSD modtog European Medicines Agency (EMA) committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) commission decision den 19. oktober 2021.
ATC code	L01XC18
Pharmacotherapeutic group	Antineoplastic agents
Active substance(s)	Pembrolizumab
Pharmaceutical form(s)	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Mechanism of action	KEYTRUDA® er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til programmed cell death-1 (PD-1)-receptoren og blokerer dets interaktion med liganderne PD-L1 og PD-L2. KEYTRUDA® aktiverer T-cellemedieret respons, herunder anti-tumorrespons, ved at blokere PD-1-bindingen til PD-L1 og PD-L2, som er udtrykt i antigenpræsenterende celler, og som kan udtrykkes af tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø.

Overview of the pharmaceutical**Dosage regimen**

Den anbefalede dosis af KEYTRUDA® som en del af kombinationsbehandling er 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge administreret som intravenøs infusion over 30 minutter. I den sundhedsøkonomiske model er vægtbaseret dosering (2 mg/kg) inkluderet som base case, fordi Medicinrådet i tidligere vurderinger vedr. pembrolizumab har foretrukket denne mulighed. Det er muligt at vælge fast dosis i modellen. Det er desuden muligt at indtaste net priser i modellen i 'Raw_Drug Cost'-sheetet.

Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)

KEYTRUDA®, i kombination med kemoterapi, er indiceret til behandling af lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk triple negativ brystkræft hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD L1 med CPS ≥ 10 og som ikke har fået forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom

Other approved therapeutic indications Melanom

KEYTRUDA® som monoterapi er indiceret til behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med avanceret (ikke-resektabelt eller metastatisk) melanom.

KEYTRUDA® som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med stadie IIB-, IIC- eller III-melanom, som har fået foretaget komplet resektion.

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

KEYTRUDA® som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-småcellet lungecancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med *tumour proportion score* (TPS) $\geq 50\%$ uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor.

KEYTRUDA®, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungecancer hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer.

KEYTRUDA®, i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungecancer hos voksne.

KEYTRUDA® som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer hos voksne efter tidligere behandling med minimum én kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS $\geq 1\%$. Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor bør også have været i targeteret behandling inden behandling med KEYTRUDA.

Klassisk Hodgkins lymfom (cHL)

KEYTRUDA® som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 år og derover, som har oplevet svigt af autolog stamcelletransplantation (ASCT), eller har oplevet svigt efter at have fået mindst 2 forudgående behandlinger, når ASCT ikke er en behandlingsmulighed.

Urotelialt karcinom

KEYTRUDA® som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi.

KEYTRUDA® som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en kombineret positiv score (CPS) ≥ 10 .

Planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC)

KEYTRUDA® som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk eller ikke-resektabelt recidiverende planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .

KEYTRUDA® som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller metastatisk planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS $\geq 50\%$ og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.

Renalcellekarcinom (RCC)

KEYTRUDA®, i kombination med axitinib, er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne.

KEYTRUDA®, i kombination med lenvatinib, er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne.

KEYTRUDA® som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med renalcellekarcinom med øget risiko for recidiv efter nefrektomi, eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner.

Cancertyper med høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller *mismatch repair*-defekt (dMMR)

Kolorektal cancer (CRC)

KEYTRUDA® som monoterapi er indiceret til voksne med kolorektal cancer med MSI-H eller dMMR i følgende *settings*:

- førstelinjebehandling af metastatisk kolorektal cancer;
- behandling af ikke-resektabel eller metastatisk kolorektal cancer efter tidligere fluoropyrimidinbaseret kombinationsbehandling.

Ikke-kolorektal cancer

KEYTRUDA® som monoterapi er indiceret til behandling af følgende tumorer med MSI-H eller dMMR hos voksne med:

- avanceret eller recidiverende endometriecancer med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver *setting*, og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling;
- ikke-resektabel eller metastatisk ventrikelkræft, tyndtarmskræft eller galdevejskræft med sygdomsprogression under eller efter mindst en forudgående behandling.

Esophagus karcinom

KEYTRUDA®, i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk karcinom i esophagus eller HER-2 negativ adenokarcinom i den gastroesophageale overgang, hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 10.

Triple-negativ brystkræft (TNBC)

KEYTRUDA®, i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling, og efterfulgt af monoterapi som post-operativ adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne med lokalt avanceret eller tidlig triple-negativ brystkræft med høj risiko for recidiv.

KEYTRUDA®, i kombination med kemoterapi, er indiceret til behandling af lokalt recidiverende ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 10 og som ikke har fået forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom.

Endometriecancer (EC)

KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til behandling af avanceret eller recidiverende endometriecancer hos voksne med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver *setting*, og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling.

Overview of the pharmaceutical
Cervixcancer

KEYTRUDA®, i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab, er indiceret til behandling af persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1.

Will dispensing be restricted to hospitals?	Udleveringsgruppe: BEGR
Combination therapy and/or co-medication	N/A
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	<p>Styrke: 100 mg</p> <p>KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning.</p> <p>Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 100 mg pembrolizumab.</p> <p>Hver ml koncentrat indeholder 25 mg pembrolizumab.</p> <p>Pakning: 1 stk. konc.t.inf.væske.</p>
Orphan drug designation	Nej

2. Forkortelser

AE	<i>Adverse event</i>
AEOSI	<i>Adverse event of special interest</i>
AIP	Apotekets indkøbspris
ARR	Absolut Risiko Reduktion
AT+nP	Atezolizumab + nab-paclitaxel
ASat	<i>All subjects as treated</i>
BRCA	<i>Breast Cancer Gene</i>
BICR	<i>Blinded independent central review</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
DCR	<i>Disease Control Rate</i>
DFI	<i>Disease Free Interval (Sygdomsfrit interval)</i>
DOR	<i>Duration Of Response</i>
ECOG PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D	EuroQoL-5D
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
FA	<i>Final Analysis (endelig analyse)</i>
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2 (Human Epidermal vækst faktor Receptor 2)</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL	<i>Hazard Related Quality of Life</i>

IA	<i>Interim Analysis</i> (Interimanalyse)
IC	<i>Immune Cell score</i>
ICER	inkrementel omkostningseffektivitets-ratio
IHC	<i>Immunohistochemistry</i> (immunhistokemi)
IQR	<i>Interquartile range</i>
IMP130	Impassion130
IQR	<i>Interquartile range</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IV	intravenøst
KM	Kaplan-Meier
KN355	KEYNOTE-355
N/A	not applicable
OR	<i>Odds ratio</i>
ORR	<i>Objective Response Rate</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
PBO+CT	Placebo + kemoterapi
PEM+CT	Pembrolizumab + kemoterapi
PD	<i>Progressive Disease</i>
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand -1</i>
PF	<i>Progression Free</i>
PFS	<i>Progression Free Survival</i> (Progressionsfri overlevelse)
PICO	<i>Population Intervention Comparator Outcome</i> (spørgsmål baseret på population, intervention, komparator og effektmål)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR	<i>Relative risk</i> (relative risiko)
SAE	<i>Serious adverse event</i> (alvorlig uønsket hændelse)
TKI	<i>Tyrosine kinase inhibitors</i> (tyrosin kinase hæmmer)
TNBC	<i>Triple Negative Breast Cancer</i>
TRAE	<i>Treatment related adverse event</i>
TTD	<i>Time To Deterioration</i>

3. Tabeller og figurer

Liste med tabeller

Tabel 1. Det estimerede antal af patienter som er kandidater til PEM+CT de kommende år	15
Tabel 2. Overordnede forskelle mellem de to randomiserede fase 3 studier KN355 og IMP130 [1, 2]	16
Tabel 3. Forskelle mellem PD-L1 definition og fremgangsmåde mellem KN355 og IMP130	17
Tabel 4. Relevante studier, som er inkluderet i denne ansøgning	22
Tabel 5. Effektmål for PEM+CT og PBO+CT fra KN355 [3]	29
Tabel 6. Ændring i EORTC QLQ-C30 Global Health Status/Quality of life fra baseline til uge 15.	32
Tabel 7. De væsentligste forskellige i baseline patientkarakteristika mellem KEYNOTE-355 og IMPassion130 [3, 4]	34
Tabel 8. Effektmål for AT+nP og PBO+nP i IMP130 [10, 11, 13, 14]	36
Tabel 9. Bivirkninger med $\geq 5\%$ forskel i hyppighed mellem AT+nP og PBO+nP	38
Tabel 10. Opsummering på effektmål for KN355 og IMP130	40
Tabel A 1 Intervention og komparator, som er inkluderet i litteratursøgningen	45
Tabel A 2 Bibliographic databases included in the literature search	45
Tabel A 3 Manuel søgning	45
Tabel A 4 Søgestrategi	47
Tabel A 5 In-og eksklusionskriterier i litteratursøgningen for vurdering af PEM + CT vs A + nP	47

Tabel A 6 Studier, som er inkluderet i analysen. Flere detaljer omkring studierne er opsummeret i Appendiks B	48
Tabel B 1 Hovedkarakteristika af KN355 studiet	50
Tabel B 2 Hovedkarakteristika af IMP130 studiet	58
Tabel C 1 Baseline patientkarakteristika i studier KEYNOTE-355 og IMpassion 130	65
Tabel C 2 Baseline patient karakteristika opgjort i henhold til kemoterapi	69
Tabel D 1: Inkluderede outcomes	71
Tabel D 2. Effektmål fra IMpassion130	75
Tabel E 1 Summary of drug exposure	77
Tabel E 2 Oversigt over bivirkninger i KN355 og IM130	77

Liste med figurer

Figur 1: Bestemmelse af PD-L1 CPS score med PharmDX PD-L1 IHC 22C3 fra Agilent [5].	14
Figur 1: Simplificeret skematisk oversigt over behandling af TNBC i Danmark [6]	15
Figur 3. Consortdiagram over patient flow i KN355. Data cutoff 15.juni 2021 med median follow-up 44,1 mdr. Bemærk at patienter i PD-L1 CPS \geq 10 subgruppen indgår ligeledes i ITT gruppen (s.33-34)[3]).	26
Figur 4: KM kurve for A) OS og B) PFS i PD-L1 CPS \geq 10 for PEM+CT (□) og PBO+CT(□). Data cut-off 15. Juni 2021 og median opfølgningstid 20,2 mdr. (range 0,3-53,1) fra randomisering til død eller data cut-off hvis patienterne fortsat er i live. Modifieret fra EPAR [3].	27
Figur 5: Kaplan-Meier kurve for <i>time to deterioration</i> for EORTC-QLQ-C30, defineret ved \geq 10 point forværring fra baseline	33
Figur 6: Kaplan-Meier kurve fra IMpassion130 for PD-L1 IC \geq 1 % der viser A) OS median opfølgningstid på 18,8 (IQR 19,0-23,4) mdr. Data cutoff 14. april 2020, Emens et al. og B) PFS median opfølgningstid på 18.5 (IQR 9,6-22,8) mdr. i AT+nP and 18,7 (IQR 16,9-20,3). Data cut-off 2. januar 2019. Bemærk at i A) er AT+nP og PBO+nP fra Emens et al. og i B) er AT+nP og PBO+nP. Figurerne er taget fra hhv. Emens et al. og EPAR-tecentriq-h-c-004143-x-0017 [4, 7].	37
Figur 7: Mean score (95% CI) in HRQoL for A) ITT and B) PD-L1 IC \geq 1%	39
Figur 8: KM-kurve over TTD i HRQoL for A) ITT og B) PD-L1 IC \geq 1 %	39
Figur A 1 Søgningstrategi i Central	46
Figur A 2 PRISMA flow diagram af litteratursøgning	48
Figur D 1. Progressionsfri -og samlet overlevelse (PFS og OS) i KN355 i subgruppe opdelt efter kemoterapiregime.	74

4. Resumé

Indikation og population

Den 19. oktober 2021 blev pembrolizumab godkendt til behandling af triple negativ brystkræft (TNBC) af EMA CHMP med følgende indikation:

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi, er indiceret til behandling af lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk triple negativ brystkræft hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke har fået forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom.

EMA godkendelsen samt denne ansøgning baserer sig på de klinisk og statistisk signifikante effektdata fra KEYNOTE-355 (KN355), et dobbeltblindet randomiseret fase III studie, der inkluderede patienter med [3]:

- Ubehandlet lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk TNBC uafhængig af PD-L1 udtryk
- Disease free interval (DFI) ≥ 6 måneder efter tidligere afsluttet behandling for stadie I-III TNBC

I det følgende vil den beskrevne studiepopulation fra KN355 være patienter, som opfylder ovenstående kriterier.

Medmindre andet er angivet, vil der være tale om patienter med en PD-L1 *combined positive score* (CPS) ≥ 10 , da det er denne subpopulation, som EMA godkendelsen omhandler. PD-L1 CPS ≥ 10 cut-off er sat med baggrund i resultaterne for KN355, der viste en statistisk signifikant forbedring i median PFS og OS for patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 , men ikke samlet for studiepopulationen med PD-L1 CPS ≥ 1 [8]. Cut-off på PD-L1 CPS ≥ 10 , blev yderligere valideret ved et nyligt præsenteret abstract fra KEYNOTE-355 på San Antonio Breast Cancer Symposium 2021, hvor en eksplorativ subgruppe analyse blev udført på henholdsvis PD-L1 CPS 1-9, 10-19 og ≥ 20 [9].

Brystkræft er den mest hyppige kræftform blandt kvinder med et årligt incidens tal på > 2 millioner på verdensplan [10] og 4754 diagnosticeret med brystkræft i Danmark [11]. TNBC udgør csa. 10 % af alle tilfælde af brystkræft og er kendetegnet ved fravær og/eller lav ekspression af østrogen-, progesteron- og human epidermal vækst faktor receptor 2 (HER2). Patienter med TNBC har en ringere prognose med højere risiko for tilbagefald sammenlignet med andre brystkræftformer [12], men præsenterer med samme symptombillede, som er mærkbare forandringer i brystet [13].

Intervention

Interventionen i denne ansøgning er:

- a. Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge intravenøst (i.v.) i op til 35 serier.
- b. OG nab-paclitaxel 100 mg/m² i.v. dag 1, 8 og 15 hver 4. uge
- c. ELLER paclitaxel 90 mg/m² i.v. på dag 1, 8 og 15 hver 4. uge
- d. ELLER gemcitabine 1000 mg/m² i.v. + carboplatin AUC 2 i.v. på dag 1 og 8 hver 3. uge

Komparator

Til vurdering af merværdi af tillæg af pembrolizumab til kemoterapi vs. kemoterapi alene mener MSD, at vi har valgt den mest relevante og klinisk hensigtsmæssige komparator, som sikrer et robust statistisk sammenligningsgrundlag. Taxaner og carboplatin + gemcitabine, som indgik i KN355, udgør en væsentlig andel af de behandlinger, som tilbydes patienter med recidiverende eller metastatisk TNBC [14] på trods af, at der i de danske kliniske retningslinjer ikke bliver beskrevet et foretrukket 1. linje kemoterapeutikum [6].

Da atezolizumab + nab-paclitaxel (AT+nP) også er en behandlingsmulighed for TNBC patienter med PD-L1+ immunceller, på baggrund af IMPassion130 (IMP130) [7, 15], vil vi i denne ansøgning også udføre en indirekte narrativ analyse baseret

på effektdata fra KN355 og IMP130. Her skal vi dog gøre opmærksom på nogle af de forskelle i studierne, som gør sig gældende og kan skabe usikkerhed i den komparative analyse. Dette vil blive beskrevet i afsnit 5.2.3.

Det skal desuden bemærkes, at den sundhedsøkonomiske model giver mulighed for at foretage sammenligninger med AT+nP byggende på data fra en netværksmetaanalyse (NMA) [16]. Hovedresultater fra en sammenligning mellem pembrolizumab + nab-paclitaxel og AT+nP præsenteres i afsnit 8.6.4.

Vigtigste resultater fra OS og PFS analyser i KN355

Der blev i KN355 i alt randomiseret 566 patienter til PEM+CT og 281 patienter til placebo + kemoterapi (PBO+CT), heraf en PD-L1 CPS ≥ 10 population på 220 patienter i PEM+CT og 103 patienter i PBO+CT.

Median opfølgningstid ved den endelige analyse, data cut-off 15. juni 2021 var 16,7¹ mdr. (range 0,2-53,1) for ITT og 20,2 mdr. (range 0,3-53,1) for PD-L1 CPS ≥ 10 (fra randomisering til død eller data cutoff såfremt patienten fortsat er live). For patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 var median OS 23,0 mdr. (95% CI 19,0-26,3) i PEM+CT vs. 16,1 mdr. (95% CI 12,6-18,8) i PBO+CT med en hazard ratio (HR) 0,73 (95% CI 0,55-0,95) og p-værdi på 0,0093. Forskellen i 18 og 24 måneders overlevelsesrate er 13,6 og 14,2% for henholdsvis PEM+CT vs. PBO+CT. Dette svarer til ca. 50 % forbedring i overlevelse efter 2 år for patienter i PEM+CT gruppen sammenlignet med PBO+CT.

PFS for PD-L1 CPS ≥ 10 populationen var 9,7 mdr. (95% CI 7,6-11,3) i PEM+CT vs. 5,6 mdr. (95% CI 5,3-7,5) i PBO+CT og en HR 0,66 (95% CI 0,50-0,88) og p=0,0018. Der ses efter 12 mdr. en forskel i PFS-rate på 16,1 %, som svarer til en forbedring på ca. 70% forbedring i progressionsfri overlevelse med tillægget af pembrolizumab til kemoterapi. [4, 7, 15, 17].

Bivirkninger

Bivirkninger rapporteres hos patienter, som har modtaget minimum én dosis studiemedicin i all-subjects-as-treated (ASaT)², som svarer til 596 i PEM+CT gruppen og 281 i PBO+CT gruppen.

Den gennemsnitlige behandlingstid for PEM+CT er på 8,6 mdr. (range 0,0-38,3), hvilket er marginalt længere end de 7,4 mdr. (range 0,0-33,6) for PBO+CT [3].

Af patienter som fik en *all-cause* \geq grad 3 bivirkning i ASaT populationen, var der 465/596 (78,0%) i PEM+CT og 207/281 (73,7%) patienter i PBO+CT. For de behandlingsrelaterede bivirkninger, vurderet af investigator, udgjorde andelen af grad 3-5 bivirkninger 407/596 (68,3%) i PEM+CT og 188/281 (66,9 %) i PBO+CT [3].

Den overordnede incidens af bivirkninger 'alle grader' var 98,7% i PEM+CT og 98,2% i PBO+CT. De hyppigste bivirkninger i både PEM+CT og PBO+CT var anæmi, kvalme, neutropeni, alopecia og fatigue med $\leq 3\%$ points forskel i hyppighed blandt de to behandlingsgrupper.

Incidensen af alvorlige bivirkninger (SAE) var højere i PEM+CT med 30,4% sammenlignet med 23,8% i PBO+CT. For begge behandlingsgrupper var hyppigheden af enkelte SAE $\leq 2,5\%$. SAE for PEM+CT med en $\geq 2\%$ incidens var anæmi (2,2%), pneumoni (2,0%) og trombocytopeni (2,0%) og for PBO+CT anæmi (2,1%), pneumoni (2,5%) og opkast (2,1%).

Den største forskel i SAE mellem behandlingsgrupperne var for pneumonitis som blev observeret hos henholdsvis 1,2 % hos PEM+CT og 0 % hos PBO+CT.

Incidensen af bivirkninger, som fører til behandlingsophør (*any drug*), er for *all-grade* bivirkninger 21,5% vs. 13,2% og for SAE 8,6% vs. 3,2% (side 135 i [3]).

¹ Svarende til en median opfølgningstid på 44,2 mdr. fra randomisering til data cut-off for den samlede studiepopulation.

² For bivirkningsrapportering består ASaT af patienter som indgik i både del 1 safety run-in samt del 2 af KN355.

Livskvalitet

Livskvalitets-analyserne EORTC-QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 og Time to deterioration (TTD) fra KN355 studiet viser ingen signifikant ændring i livskvalitet med tillægget af pembrolizumab til kemoterapi-behandlingsregimet fra baseline til uge 15 [3]. På baggrund af disse analyser vurderes det at tillæg af pembrolizumab til kemoterapi ikke fører til en forringelse i patienters livskvalitet, sammenlignet med kemoterapi.

Konklusion

Der eksisterer i dansk klinisk praksis ikke én standardbehandling til patienter med metastatisk TNBC, idet ikke én behandling har vist superioritet for hele patientgruppen. KN355 er det første fase III studie, der viser en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i både OS og PFS overfor kemoterapi. På baggrund af sammenligningen mellem intervention PEM+CT og hhv. kemoterapi (direkte sammenligning) og AT+nP (indirekte narrativ analyse) kan PEM+CT betragtes som et nyt muligt behandlingstilbud til TNBC patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 og en DFI ≥ 6 mdr. KN355 giver ydermere mulighed for at kombinere flere kemoterapiregimer, hvilket er en afgørende faktor i forhold til at kunne tage højde for patientens tidligere behandlingsforløb, komorbiditeter og præferencer.

5. Patientpopulationen, intervention og valg af komparatorer

5.1 Sygdommen og patientpopulationen

Triple negativ brystkræft (TNBC)

TNBC er kendetegnet ved fravær og/eller lav ekspression af østrogen-, progesteron- og human epidermal vækst faktor receptor 2 (HER2). I Danmark bliver brystkræftpatienters progesteronreceptor ikke rutinemæssigt evalueret, da udtryk af denne hverken har en behandlingsmæssig eller prognostisk konsekvens. Denne dobbeltnegative patient population (østrogen receptor negativ og HER2 normal/negativ) bliver dog i dansk klinisk praksis, betragtet og behandlet som TNBC.

TNBC patienter er sammenlignet med øvrige brystkræftpopulationer, kendt for at 1) være yngre 2) have mere fremskreden sygdom på diagnosetidspunktet og 3) have en dårligere prognose med højere risiko for tilbagefald [12, 18, 19].

Symptomer

Som ved andre former for brystkræft viser de første symptomer på TNBC sig ofte ved, at en uforklarlig uregelmæssighed i brystet bemærkes, som f.eks. en knude, indtrækning i huden, klar eller blodig væske fra brystvorten, og/eller hævede lymfeknuder i armhulen [13].

Risikofaktorer

Udvikling af brystkræft er betinget af et samspil mellem både genetiske, livsstil- og miljømæssige faktorer. Særligt kan nævnes faktorer, som er associeret med en højere samlet eksponering for østrogen gennem en kvindes liv, som f.eks. et højt alkoholindtag (\rightarrow risiko \uparrow), antallet af menstruationer gennem et liv (flere menstruationer \rightarrow risiko \uparrow), antallet af fødsler og kvindens alder på fødselstidspunkt (færre fødsler og/eller højere alder ved fødsel \rightarrow risiko \uparrow) og amning (\rightarrow risiko \downarrow). I ca. 5-10 % af brystkræfttilfælde er der tale om arvelig brystkræft, hvor en historik kan

genfindes hos slægtninge på både faderens og moderens side. En andel af disse patienter vil være *breast cancer gene (BRCA) positive*, som betyder, at de har en sygdomsdisponerende mutation i et af de to gener *BRCA1* og *BRCA2* [13].

Incidens og prævalens

Brystkræft er den mest hyppigt forekommende kræft hos kvinder med en incidens på 2,3 millioner og en prævalens på 7,8 millioner på verdensplan i 2020 [20]. I Danmark blev der i samme år ny-diagnosticeret 4752 tilfælde af brystkræft [11]. Dette tal er konsistent med $n=4694$, som er incidens opgjort via Nordcan, der repræsenterer gennemsnittet fra 2012-2016 [21].

Da det ikke er muligt at identificere hverken incidens eller prævalens specifikt for TNBC subgruppen i Danmark, vil et estimat være baseret på konsensus om, at denne subgruppe udgør ca. 10 % af den samlede diagnosticerede brystkræft patientpopulation. Med en incidens på ca. 4700 (gennemsnit af DBCG's årsrapport fra 2020 samt Nordcan [11, 21]), estimeres incidens af TNBC til at være **470 patienter** årligt. Da langt størstedelen bliver diagnosticeret med tidlig stadie TNBC, og kan få tilbudt (neo)adjuverende behandling, vil det kun være en mindre andel af patienter, som hvert år anslås til at være kandidater til pembrolizumab + kemoterapi (PEM+CT) på baggrund af KN355. Dette vil være nærmere beskrevet i afsnittet nedenfor.

Gennemsnitsalderen for patienter diagnosticeret med metastatisk TNBC i Danmark i årene 2017-2019 er 63 år (range 30-92) [14].

Forventet patientpopulation til KEYNOTE-355 (KN355)

Incidens er som nævnt ovenfor anslået til at være **470 patienter**. Patientandelen med inoperabelt fremskreden eller metastatisk TNBC vil årligt udgøre 122 patienter, som består af 28 (6%) patienter med *de novo* metastatisk TNBC og 94 (ca. 20 %) patienter som får tilbagefald efter deres kurativt intenderede behandling [18]. I KN355 blev patienter inkluderet uanset deres PD-L1 udtryk, men resultaterne viste en statistisk signifikant forbedring i PFS og OS for PEM+CT vs. PBO+CT for PD-L1 CPS ≥ 10 og ikke i PD-L1 CPS ≥ 1 . Derfor er det patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 , som vil være kandidater til PEM+CT.

I KN355 blev patienters PD-L1 status evalueret ved en immunhistokemisk (IHC) analyse på baggrund af CPS score med PharmDx PD-L1 IHC 22C3 (Agilent, USA), som bestemmes ud fra formlen i Figur 1.

$$\text{CPS} = \frac{\# \text{ PD-L1 staining cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages)}}{\text{Total \# viable tumor cells}} \times 100$$

Figur 1. Bestemmelse af PD-L1 CPS score med PharmDX PD-L1 IHC 22C3 fra Agilent [5].

I KN355 udgjorde PD-L1 CPS ≥ 10 populationen 38% af intention-to-treat (ITT) studiepopulationen, som vi benytter til at anslå PD-L1 prævalensen i den danske population, idet denne information ikke er tilgængelig baseret på danske patient data. På den baggrund vil det estimerede patientgrundlag for PEM+CT i Danmark være **ca. 47 patienter**.

Forventet patientgrundlag for PEM+CT i de kommende år er opsummeret i Tabel 1.

Tabel 1. Det estimerede antal af patienter som er kandidater til PEM+CT de kommende år

Year	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<i>Number of patients in Denmark who are expected to use the pharmaceutical in the coming years</i>	47	47	47	47	47

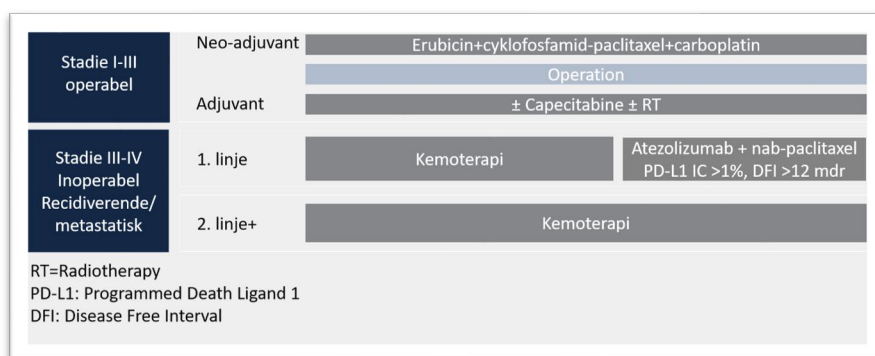
5.1.2 Relevant patientpopulation for denne ansøgning

Den danske patientgruppe, som forventes at være kandidater til behandlingen, vil være voksne med lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk triple negativ brystkræft hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke har fået forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom. I ansøgningen vil populationen med lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk TNBC for overskuelighedens skyld omtales som metastatisk TNBC.

5.2 Nuværende behandlingsmuligheder og valg af komparator.

5.2.2 Nuværende standardbehandling i Danmark for inoperabelt lokalt avanceret eller metastatisk TNBC.

Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG) har beskrevet de kliniske retningslinjer for den onkologiske behandling af brystkræft, derunder TNBC (ER-negativ-HER2-normal) og illustreret i Figur 2 [6].

**Figur 2. Simplificeret skematisk oversigt over behandling af TNBC i Danmark [6]**

For TNBC patienter, hvortil der ikke findes en targeteret behandling, er der i de danske retningslinjerne ikke én foretrukken standardbehandling til. Anbefalingerne er "baseret på 6 metaanalyser, 5 systemiske reviews, 1 pooled analyse, 6 prospektive randomiserede fase III studier, 1 prospektivt randomiseret fase II studie samt 4 retrospektive kohortestudier" (citeret direkte fra retningslinjerne [6]). Afhængig af patientens tidligere sygdomshistorik og udtryk af PD-L1 står valget mellem kemoterapi eller atezolizumab + nab-paclitaxel (AT+nP). For kemoterapi er der adskillige muligheder og de kliniske retningslinjer inkluderer både taxan, antracykliner, capecitabin, gemcitabin som enkeltstofsbehandling og/eller evt. i kombination med carboplatin og eribulin. AT+nP blev på baggrund af resultaterne fra det randomiserede fase 3 studie Impassion130 (IMP130) i januar 2020 anbefalet af Medicinrådet til metastatiske TNBC patienter med en DFI ≥ 12 måneder og PD-L1 *immune cell score* (IC) >1%.

Behandlingsvalget for den enkelte patient med metastatisk TNBC bliver truffet på baggrund af adskillige parametre, såsom tidligere behandling, performance status, komorbiditet, patientpræferencer, tid siden afsluttet (neo)adjuverende behandling og hvorvidt der er PD-L1 udtryk på immuncellerne [4, 6, 17].

5.2.3 Valg af komparator(er)

MSD mener, vi har valgt de to komparatorer, som er repræsentative for dansk klinisk praksis, og er som følger:

- Enkelt- eller to-stofs kemoterapi.
- Atezolizumab + nab-paclitaxel

I det følgende afsnit vil MSD redegøre for overvejelserne omkring de valgte komparatorer og de sammenligningsanalyser, som skal foretages.

Enkelt- eller to-stofs kemoterapi

Der vil blive udført en direkte sammenligning med placebo+kemoterapi (PBO+CT), da head-to-head studie med PEM+CT i KN355 er tilgængelig. I KN355 er kemoterapi investigator's choice af paclitaxel, nab-paclitaxel eller gemcitabine/carboplatin, som alle bliver benyttet i nuværende dansk klinisk praksis (undtaget er nab-paclitaxel, som kun benyttes i kombination med atezolizumab) [14]. De enkelte kemoterapi-subgrupper vil ikke blive vurderet særskilt. PBO+CT behandlingsgruppen vil kollektivt anvendes som proxy for øvrige kemoterapimuligheder jvf. de danske kliniske retningslinjer, hvor der ikke er én defineret standardbehandling til metastatisk TNBC. Ved denne fremgangsmåde sikrer vi et statistisk robust grundlag for sammenligningen.

AT+nP

AT+nP blev i januar 2020 anbefalet af Medicinrådet til patienter, der opfylder følgende kriterier [22]:

- Diagnosticeret med lokalt fremskreden eller metastatisk TNBC, hvis tumorer har en PD-L1 IC \geq 1%
- Patienter, der enten ikke har modtaget (neo)adjuverende kemoterapi eller har afsluttet denne for mere end 12 måneder siden

For ovenstående anbefaling var patientestimatet 110 årligt [22]. Baseret på ekspertudtalelser har der siden januar 2020 været omtrent 60 patienter i behandling med AT+nP, som svarer til ca. 25 % af estimatet, hvorfor vi ikke mener, at AT+nP kan anses som (eneste) standardbehandling til denne patientgruppe.

Da der ikke findes head-to-head studier, som sammenligner PEM+CT vs. AT+nP kan man foretage en indirekte sammenligning, som kunne foretages ved hjælp af f.eks. Bucher's metode. Her er der en række antagelser, som skal være opfyldt for at analysen kan gennemføres uden bias:

1. være ens metodemæssig
2. have ens tilgang til hvordan behandlingseffekten estimeres
3. have ens populationer i de inkluderede studier

De overordnede forskelle mellem de to studier KN355 og IMP130 er skitseret i Tabel 2.

Tabel 2. Overordnede forskelle mellem de to randomiserede fase 3 studier KN355 og IMP130 [1, 2]

	Inklusionskriterier	Definition af PD-L1+	Kemoterapi
KN355	DFI \geq 6 måneder	22C3, PD-L1 CPS \geq 10	Nab-paclitaxel, paclitaxel eller gemcitabine+carboplatin
IMP130	DFI \geq 12 måneder	SP142, PD-L1 IC \geq 1%	Nab-paclitaxel

Forskellen i DFI

I KN355 havde ca. 20% af studiepopulationen et DFI på <12 måneder, sammenlignet med 0 % i IMP130, som er et resultat af de forskellige inklusionskriterier i de to studier (se appendiks C). Patienter med et kort DFI, er kendt med en dårligere prognose sammenlignet med patienter, som får et recidiv længere tid efter afsluttet (neo)adjuverende behandling (baseret på ekspertudtalelser) og vil derfor introducere et bias i en formel indirekte analyse.

Forskelle i definition af den PD-L1 positive population

For KN355 var der en statistisk signifikant forbedring i både PFS og OS i patienter med PD-L1 CPS \geq 10. Ligeledes var der en statistisk signifikant forbedring for PFS i IMP130 i PD-L1 IC \geq 1%, men ikke for OS. Det er derfor i disse to PD-L1 positive populationer, at den indirekte sammenligning mellem PEM+CT og AT+nP skal foretages, idet det er disse subpopulationer, som EMA indikationerne omhandler. Der er dog nogle kritiske forskelle mellem de to PD-L1 definitioner og scoringsmetoder, som vanskeliggør en sammenligning. I Tabel 3 er forskellene opridsede på de to PD-L1 populationer i henholdsvis KN355 og IMP130.

Tabel 3. Forskelle mellem PD-L1 definition og fremgangsmåde mellem KN355 og IMP130

	Indicerede population	Antistof til PD-L1 bestemmelse	Test-platform	Scoringsmetode
KN355	PD-L1 CPS \geq 10	22C3	PharmDX Agilent	Combined positive Score (CPS). "the number of PD-L1 staining cells including tumour cells, lymphocytes and macrophages, divided by the total number of viable tumour cells, multiplied by 100" (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx for Autostainer Link 48 Agilent). Scoren opgøres ikke som %.
IMP130	PD-L1 IC \geq 1%	SP142	VENTANA Roche Diagnostic	Immune cell score (IC). "Presence of discernible PD-L1 staining of any intensity in tumor-infiltrating immune cells covering \geq 1% of tumor area occupied by tumor cells, associated intratumoral, and contiguous peritumoral stroma" (https://diagnostics.roche.com/us/en/products/tests/ventana-pd-l1-sp142-assay1.html). Scoren opgøres som %

I PharmDX 22C3 CPS, er scoren baseret på både tumor- og immunceller, hvorimod VENTANA SP142 IC er baseret på antallet af de tumorinfiltrerende immunceller [5, 23]. Rugo et al. har i en eksplorativ post-hoc analyse af IMP130 vist, at der kun er 73,8 % overlap mellem de patientpopulationer, der identificeres på baggrund af de to PD-L1 scoringsalgoritmer PharmDX 22C3 PD-L1 CPS \geq 10 og VENTANA SP142 PD-L1 IC \geq 1%. Derudover vil 12,4 % af patienter være SP142-/22C3+ og 10,4% være SP142+/22C3- [24], hvorfor 22C3 PD-L1 CPS \geq 10 populationen ikke er identisk med den population, der selekteres ud fra SP142 PD-L1 IC \geq 1%.

Forskellen i kemoterapi

I KN355 havde investigatorene valget mellem enten nab-paclitaxel, paclitaxel eller gemcitabine/carboplatin, hvorimod de i IMP130 var begrænset til nab-paclitaxel. Atezolizumab i kombination med henholdsvis paclitaxel og gemcitabine/carboplatin bliver dog undersøgt i de to studier IMPassion131 (IMP131) (atezolizumab + paclitaxel vs. placebo + paclitaxel) og IMPassion132 (IMP132) (atezolizumab + gemcitabine/carboplatin vs. placebo + gemcitabine/carboplatin)[25, 26]. Både IMP131 og IMP132 er randomiserede fase 3 studier, som inkluderer patienter med metastatisk TNBC. Resultater fra IMP131 har vist, at der ikke er en klinisk forbedring i hverken PFS eller OS for patienter, som får atezolizumab + paclitaxel sammenlignet med paclitaxel alene [27]. Resultater fra IMP132 er endnu ikke tilgængelige.

I sammenligningen af effekt og sikkerhed for PEM+CT vs. AT+nP foretages en narrativ indirekte sammenligning, da der ikke findes head-to-head studier og det samtidig vurderes, at forskellene mellem KN355 og IMP130 studiepopulationerne er for store til, at en valid indirekte statistisk analyse kan udføres fyldestgørende (jævnfør ovenstående).

Prognosen med nuværende behandlingsmuligheder.

Prognosen for brystkræft er som mange andre kræftformer afhængig af, hvor avanceret sygdommen er på diagnosetidspunktet. I Danmark bliver ca. 78 % diagnosticeret tidligt i deres sygdom med stadie I-II sygdom og en

forventet 3-års overlevelse mellem 95 og næsten 100 % [28, 29]. 3-års overlevelsen falder dog til 85 og 43 % for henholdsvis stadie III og IV sygdom. Derudover har patienter med TNBC en endnu dårligere prognose sammenlignet med patienter, diagnosticeret med andre brystkræftformer [19].

- Et retrospektivt databasestudie fra Danish Breast Cancer Group (DBCG) af Celik et al. med data for 243 TNBC patienter diagnosticeret med metastatisk sygdom mellem 2017-2019, viser at 1. linje behandlede patienter havde en PFS på 4,9 mdr. og en median OS på 11,6 mdr. Hos disse patienter bestod 1. linje behandlingen af bl.a. taxaner (21,4%) og capecitabine (24,7%), epirubicin (9,9%) og gemcitabine/carboplatin (8,2%) [14].
- I IMP130 var median PFS på 5,3 mdr. (95%CI 5,3-5,6) og median OS 18,7 (95%CI 16,9-20,8) for patienter behandlet med (PBO+) nab-paclitaxel i 1. linje for metastatisk TNBC i ITT-populationen [17, 30].
- I EPAR-keytruda-h-c-3820-ii-0099 er både PFS og OS opgivet for en række studier der undersøger kemoterapi hos patienter med metastatisk TNBC. For disse studier er median OS for paclitaxel mellem 12,6 og 18,4 mdr. (fraset KN355 paclitaxel-subgruppen) og mellem 16,2 og 21,7 mdr. for gemcitabine/carboplatin [3]

5.2.4 Beskrivelse af komparatorer

Paclitaxel er et velkendt og velafprøvet kemoterapeutikum og findes fra flere producenter i en række formuleringer.

- Paclitaxel (L01CD01)
- Mode of action: Antimitotika, som hæmmer tumorvækst ved at blokere for celledeling
- Pharmaceutical form: Pulver til infusionsvæske, dispersion
- Posology: Paclitaxel udleveres enten som koncentrat til infusionsvæske, opløsning 6mg/ml eller som pulver til infusionsvæske 60mg
- Method of administration: Intravenøs administration over 3 timer
- Dosing: I KN-355: 90 mg/m² legemsoverflade intravenøst på dag 1, 8 og 15 hver 4. uge.
- Should the pharmaceutical be administered with other medicines? Paclitaxel som pulver skal opblandes i isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske, Ringer-lactat eller Ringer-acetat til en slutkoncentration på 1mg/ml. Paclitaxel som koncentrat til infusionsvæske skal fortyndes med isotonisk glucose- eller natriumchlorid-infusionsvæske eller blandinger heraf til en koncentration på 0,3 – 1,2 mg/ml. Paclitaxel må ikke blandes med andre lægemidler end den anførte infusionsvæske under tilberedning. Paclitaxel kan bruges som både monoterapi og kombinationsterapi.
- Treatment duration/criteria for end of treatment: I KN-355: Behandlingen med paclitaxel kunne fortsætte efter lægens skøn eller indtil bekræftet sygdomsprogression, uacceptabel toksisitet eller tilbagetrækning af patientens samtykke.
- Necessary monitoring, both during administration and during the treatment period: Paclitaxel bør kun anvendes under supervision af en erfaren onkolog på afdelinger specialiseret i anvendelse af cytostatisk lægemidler. Det anbefales at følge lokale retningslinjer for monitorering af paclitaxel, idet det er et velkendt og ofte anvendt lægemiddel på de danske onkologiske afdelinger.
- Need for diagnostics or other tests (i.e. companion diagnostics): Det anbefales at følge lokale retningslinjer
- Packaging: Udleveres som 1 hætteglas med 16,7 eller 50 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning 6 mg/ml eller som 1 pakning med 60 mg pulver

Nab-paclitaxel er et velkendt og velafprøvet kemoterapeutikum fra Celgene

- Nab-paclitaxel "Abraxane" (L01CD01)
- Mode of action: Antimitotika, som hæmmer tumorvækst ved at blokere for celledeling
- Pharmaceutical form: Pulver til infusionsvæske, dispersion
- Posology: Paclitaxelalbumin 5mg/ml pulver
- Method of administration: Intravenøs administration over 30 minutter
- Dosing: I KN-355: 100 mg/m² legemsoverflade intravenøst på dag 1, 8 og 15 hver 4. uge.
- Should the pharmaceutical be administered with other medicines? Nab-paclitaxel er albuminbundet paclitaxel, der skal opblandes i isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske. Nab-paclitaxel må ikke blandes med andre lægemidler end den anførte infusionsvæske under tilberedning. Nab-paclitaxel kan bruges som både monoterapi og kombinationsterapi.
- Treatment duration/criteria for end of treatment: I KN-355: Behandlingen med nab-paclitaxel kunne fortsætte efter lægens skøn eller indtil bekræftet sygdomsprogression, uacceptabel toksisitet eller tilbagetrækning af patientens samtykke.
- Necessary monitoring, both during administration and during the treatment period: Nab-paclitaxel bør kun anvendes under supervision af en erfaren onkolog på afdelinger specialiseret i anvendelse af cytostatisk lægemidler. Det anbefales at følge lokale retningslinjer for monitorering af nab-paclitaxel, idet det er et velkendt og ofte anvendt lægemiddel på de danske onkologiske afdelinger.
- Need for diagnostics or other tests (i.e. companion diagnostics): Det anbefales at følge lokale retningslinjer
- Packaging: Udleveres som 1 hætteglas, der indeholder 100mg paclitaxel som paclitaxelalbumin. Pulver til infusionsvæske, suspension 5 mg/ml nab-paclitaxel

Gemcitabin er et velkendt og velafprøvet kemoterapeutika, der findes fra flere producenter i en række formuleringer.

- Gemcitabin (L01BC05)
- Mode of action: Gemcitabin er en antimetabolit, som hæmmer tumorvækst ved at inkorporere sig i DNA (nucleosid) og derved virke cytotoxisk
- Pharmaceutical form: Koncentrat til infusionsvæske eller infusionsvæske
- Posology: Udleveres enten som koncentrat til infusionsvæske, opløsning 38 mg/ml eller 40 mg/ml eller som infusionsvæske, opløsning 10 mg/ml
- Method of administration: Intravenøs administration over 30 minutter
- Dosing: I KN-355: 1000 mg/m² legemsoverflade intravenøst på dag 1 og 8 hver 3. uge.
- Should the pharmaceutical be administered with other medicines? Gemcitabin skal fortyndes med isotonisk natriumchlorid- eller glucose-infusionsvæske. Gemcitabin kan bruges som både monoterapi og kombinationsterapi.
- Treatment duration/criteria for end of treatment: : I KN-355: Behandlingen med gemcitabin kunne fortsætte efter lægens skøn eller indtil bekræftet sygdomsprogression, uacceptabel toksisitet eller tilbagetrækning af patientens samtykke.

- Necessary monitoring, both during administration and during the treatment period: Gemcitabin bør kun anvendes under supervision af en erfaren onkolog på afdelinger specialiseret i anvendelse af cytotoksiske lægemidler. Det anbefales at følge lokale retningslinjer for monitorering af gemcitabin, idet det er et velkendt og ofte anvendt lægemiddel på de danske onkologiske afdelinger.
- Need for diagnostics or other tests (i.e. companion diagnostics): Det anbefales at følge lokale retningslinjer
- Packaging: Udleveres som 1 hætteglas, med 26,3 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning 38 mg/ml eller som 1 hætteglas, med 25 eller 50 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning 40 mg/ml. Udleveres også som 120, 140, 160, 180, 200 og 220 ml infusionspose, opløsning 10 mg/ml.

Carboplatin er et velkendt og velafprøvet kemoterapeutika, der findes fra flere producenter i en række formuleringer.

- Carboplatin (L01XA02).
- Mode of action: Carboplatin er en uorganisk substans der hæmmer DNA-syntesen ved at frembringe tværgående forbindelser indenfor og mellem DNA-strengene.
- Pharmaceutical form: Koncentrat til infusionsvæske
- Posology: Udleveres som koncentrat til infusionsvæske, opløsning 10 mg/ml
- Method of administration: Intravenøs administration over 15 - 60 minutter
- Dosing: Area under the curve (AUC) 2 intravenøst på dag 1 og 8 hver 3. uge.
- Should the pharmaceutical be administered with other medicines? Carboplatin skal fortyndes med isotonisk natriumchlorid- eller glucose-infusionsvæske til en koncentration på mindst 0,5 mg/ml, afhængig af infusionstiden. Carboplatin kan bruges som både monoterapi og kombinationsterapi.
- Treatment duration/criteria for end of treatment: I KN-355: Behandlingen med carboplatin kunne fortsætte efter lægens skøn eller indtil bekræftet sygdomsprogression, uacceptabel toksisitet eller tilbagetrækning af patientens samtykke.
- Necessary monitoring, both during administration and during the treatment period: Carboplatin bør kun anvendes under supervision af en erfaren onkolog på afdelinger specialiseret i anvendelse af cytotoksiske lægemidler. Det anbefales at følge lokale retningslinjer for monitorering af carboplatin, idet det er et velkendt og ofte anvendt lægemiddel på de danske onkologiske afdelinger.
- Need for diagnostics or other tests (i.e. companion diagnostics): Det anbefales at følge lokale retningslinjer.
- Packaging: Udleveres som 1 hætteglas, med 15 eller 45 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning 10 mg/ml.

Atezolizumab er et humaniseret recombinant monoklonalt antineoplastisk antistof immun checkpoint inhibitor, der bliver produceret af Roche

- Atezolizumab (Tecentriq) L01XC32
- Mode of action: atezolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof immun checkpoint inhibitor, der binder sig til PD-L1, hvorved PD-L1s hæmmende effekt på T-cellernes anti-tumor aktivitet bliver nedsat.
- Pharmaceutical form: Koncentrat til infusionsvæske
- Posology: Udleveres som koncentrat til infusionsvæske, opløsning 60 mg/ml

- Method of administration: Intravenøs administration over 60 minutter
- Dosing: 840 mg som intravenøs infusion over 60 minutter på dag 1, 8 og 15 hver 4. uge.
- Should the pharmaceutical be administered with other medicines? Atezolizumab skal fortyndes med isotonisk natriumchlorid-infusionsvæske til en koncentration på 3,2 – 16,8 mg/ml. Atezolizumab kan bruges som både monoterapi og kombinationsterapi.
- Treatment duration/criteria for end of treatment: : I Impassion-130: Behandlingen med atezolizumab kunne fortsætte indtil bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toksisitet.
- Necessary monitoring, both during administration and during the treatment period: Atezolizumab bør kun anvendes under supervision af en erfaren onkolog på afdelinger specialiseret i anvendelse af immun-onkologiske lægemidler. Udvikling af immunrelaterede bivirkninger bør følges nøje under behandling med atezolizumab.
- Need for diagnostics or other tests (i.e. companion diagnostics): PD-L1 testning med SP-142
- Packaging: Udleveres som 1 hætteglas, med 14 eller 20 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning 60 mg/ml.

5.3 Interventionen

Pembrolizumab som monoterapi blev først godkendt til behandling af fremskreden melanom i 2015. Sidenhen er pembrolizumab både som monoterapi og i kombination med forskellige former for kemoterapi og tyrosin kinase hæmmere (TKI), blevet anvendt i behandling for en række andre kræftsygdomme herunder bl.a. lungekræft, hoved-og halskræft, blærekræft, nyrekræft, kolorektal cancer, esophagus og nu også godkendt af EMA til brug for patienter med TNBC.

[31]Dosing:

- Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge intravenøst ELLER 600 mg hver 4 uge intravenøst (i.v.) i op til 35 serier.
- OG nab-paclitaxel 100 mg/m², dag 1, 8 og 15 hver 4. uge
- ELLER paclitaxel 90 mg/m², på dag 1, 8 og 15 hver 4. uge
- ELLER gemcitabine 1000 mg/m² + carboplatin AUC 2 på dag 1 og 8 hver 3. uge
- *Method of administration:* Alle ovenstående lægemidler bliver indgivet i.v.
- *Treatment duration/criteria for treatment discontinuation:* Patienter skal behandles med pembrolizumab indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Pseudoprogression er observeret (initial forbigående stigning i tumorstørrelse eller små nye læsioner indenfor de første få måneder efterfulgt af tumorregression) og det anbefales at kliniske stabile patienter med initiale tegn på sygdomsprogression fortsætter med behandlingen indtil progression er bekræftet. I KN355 kunne behandlingen fortsætte i op til 24 måneder/35 serier eller stoppes såfremt patienten fik et komplet respons i henhold til RECIST v.1.1, hvis patienten havde fået minimum 8 serier total og minimum 2 serier efter bekræftelse af komplet respons.
- Should the pharmaceutical be administered with other medicines? Ved behandling med pembrolizumab må andre lægemidler ikke administreres via samme infusionsslange
- Necessary monitoring, during administration, during the treatment period, and after the end of treatment. Det anbefales, at der følges lokale retningslinjer for monitorering.
- Need for diagnostics or other tests (i.e. companion diagnostics) PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent, USA) er godkendt som companion diagnostic til pembrolizumab og kan dermed anvendes som test for PD-L1 ekspresion ved behandling med pembrolizumab.

Ved anbefaling i Medicinrådet vil PEM+CT blive en ny behandlingsmulighed i 1. linje for patienter med metastatisk TNBC med PD-L1 CPS ≥ 10 og vil blive indplaceret i de nuværende danske retningslinjer på linje med AT+nP, dog med følgende forskelle:

- Højere grad af fleksibilitet ved valget af kemoterapi, som muliggør tilpasning af behandlingen til den enkelte patients behov
- Mulighed for at tilbyde behandlingen til patienter med kortere relapsfrit interval (DFI ≥ 6 mdr.)
- Selektion af PD-L1 positive patienter til PEM+CT skal være på baggrund PD-L1 CPS ≥ 10 22C3 PharmDX, hvorimod selektion til AT+nP vil være PD-L1 IC $\geq 1\%$ VENTANA PD-L1 SP142.

6. Litteratursøgning og identificering af effekt og sikkerhedsstudier

6.1 Identificering og selektion af relevante studier.

Som tidligere nævnt findes der til patienter med metastatisk TNBC to overordnede muligheder for behandling.

1. Behandling med enkeltstof kemoterapi, hvor alle klasser betegnes som ligeværdige
 - a. KN355 er et head-to-head studie mellem interventionen PEM+CT og den relevante komparator PBO+CT. PBO+CT er repræsentativ for de kemoterapibehandlingstilbud, som er tilgængelig for TNBC patienter. Derfor er der for denne sammenligning ikke foretaget en systematisk søgning efter dokumentation for effekt og sikkerhed af PEM+CT vs. kemoterapi, da denne ikke forventes at identificere yderligere relevant dokumentation.
2. Atezolizumab + nab-paclitaxel
 - a. For AT+nP vs. PEM+CT eksisterer ingen head-to-head studier, hvorfor der er foretaget en systematisk litteratursøgning for at tilvejebringe alt relevant dokumentation for effekt og sikkerhed for de to behandlingsregimer og derved facilitere den indirekte narrative analyse.

Vi henviser til appendiks A for mere information omkring søgestrategi og processen til selektion af de relevante studier, som inkluderes i denne ansøgning.

Data brugt til denne ansøgning er vist i Tabel 4.

6.2 Liste over inkluderede studier

Tabel 4. Relevante studier, som er inkluderet i denne ansøgning

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Used in comparison of
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS et al. Lancet 2020. 	KEYNOTE-355	NCT02819518	Start: 27. Juli 2016 Slut: 15. November 2023	PEM+CT vs. (PBO+) CT
<ul style="list-style-type: none"> ▪ EPAR: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0099-epar-assessment-report-variation_en.pdf 				

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Used in comparison of
<ul style="list-style-type: none"> Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW et al. New England Journal of Medicine, 2022³ 				
<ul style="list-style-type: none"> Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. New England Journal of Medicine, 2018. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (Impassion130): updated efficacy results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. The Lancet Oncology, 2019 Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer. Adams S, Diéras V, Barrios CH, et al. Annals of Oncology, 2020. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: iMPassion130 final overall survival analysis. Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. Annals of Oncology. 2021 EPAR: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecentrig-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension_en.pdf 	Impassion130	NCT02425891	Start: 23. Juni 2015 Slut: 19. August 2021	PEM+CT vs. AT+nP

For mere detaljeret information omkring studierne, henvises til appendiks B.

7. Effekt og sikkerhed

Der vil i dette afsnit præsenteres effekt og sikkerhedsdata, som skal understøtte sammenligningen af:

- I. Afsnit 7.1: pembrolizumab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi på baggrund af resultaterne i KN355.
- II. Afsnit 7.2: pembrolizumab + kemoterapi vs. atezolizumab + nab-paclitaxel på baggrund af resultaterne i henholdsvis KN355 og IMP130

KN355 og IMP130 er randomiserede fase 3 studier, som inkluderede patienter med lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk triple negativ brystkræft uanset PD-L1 status. Denne ansøgning gælder for populationen med PD-L1 CPS \geq 10. jf. EMA's godkendelse. Derfor vil der nedenfor præsenteres data for KN355 for PD-L1 CPS \geq 10 populationen, hvor tilgængelig og for ITT populationen, hvor dette er klinisk relevant og tilgængeligt. Ligeledes vil data fra IMP130 være for PD-L1 IC \geq 1% populationen hvor dette er tilgængeligt og fra ITT populationen, hvor dette er klinisk relevant. Data for

³ Manuelt inkluderet, da publikationsdatoen lå efter den oprindelige litteratursøgning, hvor ansøgningen blev indsendt første gang.

PD-L1 IC \geq 1% for IMP130 er også i overensstemmelse med EMA's godkendelse og Medicinrådets anbefaling for AT+nP, som gælder PD-L1 IC \geq 1% patientpopulationen.

Baseline patientkarakteristika vil hovedsageligt blive rapporteret for ITT populationen. I EPAR-keytruda-h-c-3820-ii-0099 er baselinekarakteristika beskrevet til at være konsistent mellem ITT- og PD-L1 CPS \geq 10 populationen. I Appendiks C har vi inkluderet baselinekarakteristika for henholdsvis PD-L1 CPS \geq 10 populationen i KN355 og PD-L1 IC \geq 1% populationen for IMP130, på et begrænset panel baseret på tilgængelighed i datasættene [3, 4, 15]. Bivirkninger samt livskvalitet rapporteres primært fra ITT-populationen (hvor denne er tilgængelig), for at sikre det mest omfattende datagrundlag til at beskrive sikkerheden og livskvaliteten for studiepopulationen.

I denne ansøgning præsenteres der data fra følgende populationer og vil så vidt muligt inkludere data med den længste opfølgningstid:

- Baseline karakteristika for ITT-populationen for både KN355 og IM130. Baseline karakteristika for de PD-L1 positive populationer inkluderes efter tilgængelighed [3, 4, 15]
- OS for PD-L1 CPS \geq 10 populationen for KN355, data cut-off 15. juni 2021 [3]
- OS for PD-L1 IC \geq 1% populationen for IM130, data cut-off 14. April 2020 [7]
- PFS for PD-L1 CPS \geq 10 populationen for KN355, data cut-off 15. Juni 2021 [3]
- PFS for PD-L1 IC \geq 1% populationen for IMP130, data cut-off 2. Januar 2019 [15]
- Bivirkninger for hele as-treated-populationen, som defineret i de to studier KN355 og IMP130⁴, som er inkluderet i EPAR [3, 4]
- Livskvalitet rapporteret fra KN355 og IMP130 [3, 4, 32]

7.1 Effekt og sikkerhed af pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med placebo + kemoterapi for PD-L1 CPS \geq 10 i metastatiske TNBC patienter

7.1.2 Relevante studie(r): KEYNOTE-355

KEYNOTE-355 (KN355) er et randomiseret dobbelt-blindet studie, som undersøger effekt og sikkerhed af pembrolizumab + kemoterapi (investigators valg af nab-paclitaxel, paclitaxel eller gemcitabine/carboplatin) (PEM+CT) vs. placebo + kemoterapi (investigators valg af nab-paclitaxel, paclitaxel eller gemcitabine/carboplatin) (PBO+CT) hos patienter med recidiverende inoperabel eller metastatisk TNBC [33].

De komparative analyser af effekt og sikkerhed er en direkte statistisk komparativ analyse af intervention PEM+CT vs. komparator PBO+CT, svarende til dansk klinisk praksis, baseret på data fra KN355. Analyse af klinisk merværdi på effektparametre, OS og PFS vil blive foretaget i PD-L1 CPS \geq 10, da det er denne population, hvortil vi ansøger om ibrugtagning af PEM+CT. For bivirknings- samt health related quality of life (HrQOL)- data vil sammenligningen ske på ASat populationen, hvor dette er tilgængeligt. Dette gør vi for at få det mest omfattende og robuste datagrundlag til vurdering af interventionens sikkerhed og påvirkning af studiepopulationens livskvalitet.

Vi vil i det følgende afsnit gennemgå de vigtigste detaljer omkring studiet og der henvises til appendiks B for mere detaljeret information.

KN355 består af to dele:

⁴ For bivirkninger har vi valgt at tage bivirkningsdata fra de to EPAR for henholdsvis pembrolizumab og atezolizumab for at have det mest komplette datasæt til rådighed, som også inkluderer reference datasæt for de to lægemidler.

- I. N=35 Safety-run in, u-blindet og open-label for at monitorere patienter for uacceptable bivirkninger
- II. N=847, dobbelt-blindet, randomiseret fase 3 studie

Effektparametre såsom OS og PFS blev evalueret udelukkende i gruppe II, hvorimod gruppe I blev inkluderet sammen med gruppe II i analysen af bivirkninger.

Patienterne er randomiseret 2:1 til henholdsvis PEM+CT og PBO+CT og stratificeret for; kemoterapi i studiet (taxan vs. gemcitabin/carboplatin), PD-L1 ekspression (CPS ≥ 1 vs. CPS < 1), tidligere behandling med samme klasse kemoterapi i neoadjuverende eller adjuverende setting (ja vs. nej) [33].

Inklusionskriterierne er histologisk verificeret lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk triple negativ brystkræft med tilgængelig vævsprøve til PD-L1 IHC analyse. Patienterne skulle være behandlingsnaive, dog var tidligere behandling i (neo)adjuverende setting tilladt såfremt *disease-free interval* (DFI) ≥ 6 måneder. Desuden skulle patienterne være i god almen tilstand med en *Eastern Cooperative Oncology Group performance status* (ECOG PS) 0 eller 1.

Eksklusionskriterier er samtidig deltagelse i andre studier inden for 4 uger forud for randomisering i KN355, aktiv autoimmun sygdom, aktive CNS metastaser eller immunsupprimerende behandling inden for en uge forud for randomisering [33]. Se appendiks B for yderligere information omkring in-og eksklusionskriterier.

Studiet blev designet med to primære endepunkter (*dual primary endpoints*) PFS og OS, hvor studiehypotesen var opfyldt såfremt minimum ét af endepunkterne viste statistisk signifikant forbedring af PEM+CT vs. PBO+CT.

Den statistiske analyseplan foreskrev en hierarkisk analyse, hvor PD-L1 CPS ≥ 10 , PD-L1 CPS ≥ 1 og ITT populationen for både PFS og OS kunne blive analyseret sekventielt i denne rækkefølge, altså PD-L1 CPS $\geq 10 \rightarrow$ PD-L1 CPS $\geq 1 \rightarrow$ ITT, men KUN såfremt forudgående test viste en statistisk signifikant forbedring med PEM+CT sammenlignet med PBO+CT. Se appendiks B for nærmere beskrivelse.

De sekundære endepunkter var *overall response rate* (ORR), *duration of response* (DOR), *disease control rate* (DCR), antal bivirkninger og stop af behandling grundet bivirkninger i as-treated (ASat) samt quality of life⁵.

Final analysis (FA) af KN355 blev foretaget ved data cut-off 15. juni 2021. Effektmålene OS og PFS vil i denne ansøgning være baseret på denne endelige analyse, for at få den længste opfølgningstid, også selvom den primære analyse for PFS blev gennemført ved IA2 (data cut-off 11. december 2019) [8]. Median opfølgningstid ved FA er 16,7 mdr. (0,2-53,1) i ITT og 20,2 mdr. (range 0,3-53,1) i PD-L1 CPS ≥ 10 [3] (opfølgningstid for den samlede population fra randomisering til data cut-off: 44,0 mdr. i PEM+CT og 44,4 mdr. i PBO+CT[34]).

Baseline patientkarakteristika er overordnet balanceret mellem PEM+CT vs. PBO+CT i KN355 i både ITT og PD-L1 CPS ≥ 10 populationen (appendiks C). Patienterne med metastatisk TNBC blev inkluderet i KN355 uanset deres PD-L1 status, men blev stratificeret efter PD-L1 CPS ≥ 1 vs. PD-L1 CPS < 1 . Andelen af PD-L1 CPS ≥ 10 , er ligeledes ligeligt fordelt mellem PEM+CT (38,9%) og PBO+CT (36,7%) med en difference på 2,2 % (se Appendiks C). Der er en lille overvægt af patienter med en DFI ≤ 12 måneder (PEM+CT=22,3 % vs. PBO+CT=17,8 %) og mere end 3 metastatiske sites (PEM+CT=44,2 % vs. PBO+CT=40,9%) i PEM+CT vs. PBO+CT, som er populationer man med rimelighed kan forvente har en forværret prognose. Differencen mellem de to behandlingsarme er dog så lille, at vi ikke forventer det har en afgørende betydning for resultaterne af KN355.

⁵ Quality of life blev i 3. Amendment 31. August 2018 ændret fra et eksplorativt til et sekundært endepunkt 3. Agency, E., *keytruda-h-c-3820-ii-099 epar assessment report-variation*. 2021.

European Medicines

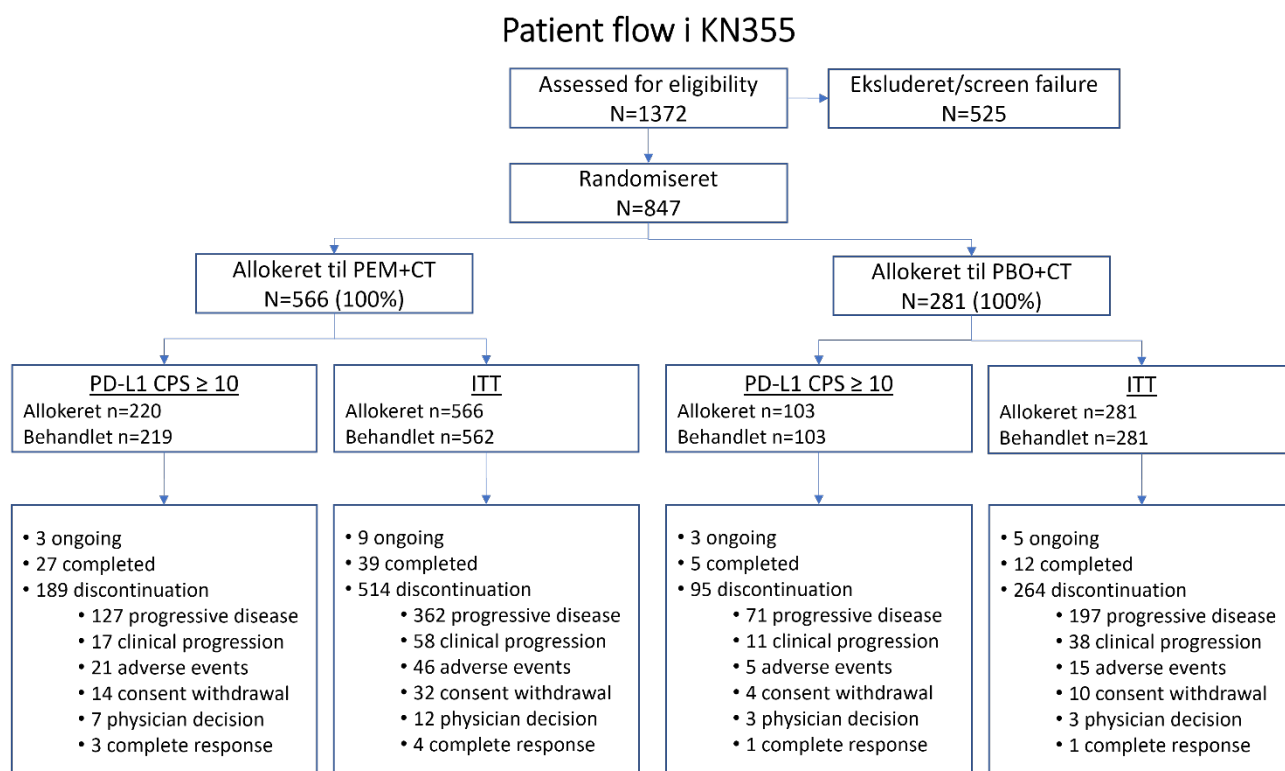
7.1.3 Effekt og sikkerhed – resultat pr. studie KN355

Da der foretages en direkte sammenligning af interventionen PEM+CT vs. komparator PBO+CT, på baggrund af KN355 studiet, er der for denne sammenligning ikke inkluderet yderligere studier. Resultaterne fra KN355 er præsenteret i appendiks D og E for ITT, PD-L1 CPS \geq 10, eller ASat populationen hvor det vurderes at være relevant.

For at beskrive den kliniske merværdi af PEM+CT, sammenlignet med nuværende dansk klinisk praksis, gennemgås der i det følgende resultater fra KN355 studiet på *overall survival* (OS), progressionsfri overlevelse (PFS), bivirkninger og livskvalitet. Disse er svarende til de kritiske og vigtige effektmål for brystkræft, defineret af fagudvalget for brystkræft [35].

Det er data fra KN355, som ligger til grund for EMA's vurdering og godkendelse af pembrolizumab + kemoterapi til behandling af lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk triple negativ brystkræft hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 CPS \geq 10 og som ikke har fået forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom.

Figur 3 nedenfor viser patient-flowet i KN355.



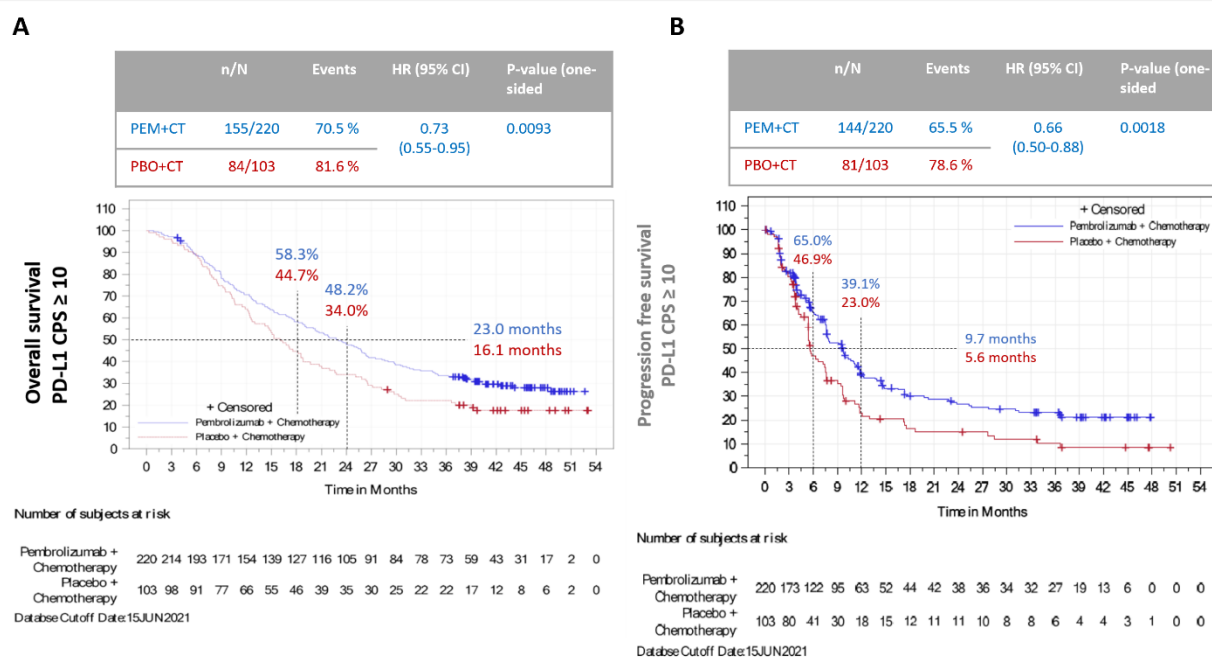
Figur 3. Konsortidiagram over patient flow i KN355. Data cutoff 15.juni 2021 med median follow-up 44,1 mdr. Bemærk, at patienter i PD-L1 CPS \geq 10 subgruppen ligeledes indgår i ITT gruppen (s.33-34)[3]).

Effektdata for KN355 er opsummeret i Tabel 5 .

OS og PFS hos PD-L1 CPS \geq 10

Der blev i PD-L1 CPS ≥ 10 populationen randomiseret 220 patienter til PEM+CT og 103 patienter til PBO+CT (henholdsvis 566 og 281 patienter i ITT). I Figur 3 ses Kaplan-Meier (KM) kurverne for OS og PFS for patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 , hvor vi begynder at se en adskillelse af kurverne omkring 6-7 mdr. for OS og omkring 4-5 mdr. for PFS.

Der er en vedvarende forskel mellem de to kurver til fordel for PEM+CT vs. PBO+CT med en absolut risiko reduktion (ARR) for død på 14,2 % for PEM+CT vs. PBO+CT efter 2 år (Figur 4A) og tilsvarende næsten en halvering i risiko for progression efter 1 år [3]. Der ses en statistisk signifikant forbedring i både median OS og median PFS med tillægget af pembrolizumab til kemoterapi på henholdsvis 6,9 mdr. for OS (hazard ratio (HR) på 0,73 (0,55-0,95) og en p-værdi på 0,0093⁶) og 4,1 mdr. for PFS (HR 0,66 (95% CI 0,50-0,88) og en p-værdi på 0,0018) (Tabel 5).



Figur 43. KM kurve for A) OS og B) PFS i PD-L1 CPS ≥ 10 for PEM+CT (□) og PBO+CT (□). Data cut-off 15. Juni 2021 og median opfølgningstid 20,2 mdr. (range 0,3-53,1) fra randomisering til død eller data cut-off hvis patienterne fortsat er i live. Modificeret fra EPAR [3].

Hos danske TNBC patienter (diagnosticeret med metastatisk TNBC i årene 2017-2019) er median OS 11,6 mdr. (95% CI 9,9-17,3)[14], som ligger lidt lavere i forhold til kontrolarmen i KN355. Det kan der på baggrund af ekspertudtalelser være flere årsager til. Patientkohorten som blev inkluderet i ovennævnte studie, kunne have fået deres primære diagnose forud for nogle af de ændringer, der udgør behandlingstilbuddet for patienterne i dag. Derfor er behandlingen i kohorten ikke en nøjagtig afspejling af dansk klinisk praksis i dag. Tidligere var der en mindre andel af TNBC patienter, som fik tilbudt neoadjuverende behandling til patienter med TNBC. Dette er i overensstemmelse med Celik et al., som viser, at kun 20 % af kohorten har fået tidligere neoadjuverende behandling [14], sammenlignet med omtrent 63-64 % i KN355. Derudover, var kemoterapiregime til (neo)adjuverende behandling mindre intensivt sammenlignet med behandlingen i dag. I EPAR-keytruda-h-c-3820-ii-0099 er der refereret til adskillige studier for metastatisk TNBC behandlet med bl.a. gemcitabine/carboplatin eller paclitaxel, hvor den mediane overlevelse var på mellem 11,0-21,7 mdr. [3]. For nab-paclitaxel var der i IMP130 en median OS på 18,7 mdr. hos patienter med metastatisk TNBC [7]. Vi kan

⁶ Pre-specified p-value boundary 0.0113

derfor med rimelighed konkludere at en median OS på 16,1 måneder i kontrolarmen PBO+CT i KN355 er i overensstemmelse med nyligt publicerede resultater og hvad der kan forventes for nuværende klinisk praksis hvad angår kemoterapi. Da der ikke findes nyere opgørelser for den danske patient population, er data fra de internationale studier som der refereres til i EPAR og IMP130 [3, 7, 17] den mest optimale baseline for validering af kontrolarmen i KN355.

Der blev i KN355 udført en eksplorativ subgruppe analyse af både PFS og OS på baggrund af kemoterapi komponenten, som i KN355 bestod af investigator's choice af enten nab-paclitaxel, paclitaxel eller carboplatin + gemcitabin (se appendiks D, figur D1). Disse resultater kunne indikere, at de overnævnte kemoterapiregimer ikke er ligeværdige til 1. linje behandling af patienter med recidiverende eller metastatisk TNBC. Dog vil man ved nærmere gennemgang af disse resultater sammenholdt med baseline patientkarakteristika for kemoterapi-subgrupperne se, at den differentierede effekt også kan være et resultat af den underliggende patientpopulation (se Appendiks C, tabel C2). F.eks. indikerer den eksplorative subgruppe analyse, at patientgruppen der får gemcitabin + carboplatin (\pm pembrolizumab) har en inferior PFS og OS sammenlignet med patientgrupperne, der får et taxan (\pm pembrolizumab). Denne forskel kan dog forklares ved, at gemcitabin + carboplatin subgruppen samtidig har en overvægt af patienter med en DFI på ≤ 12 mdr. sammenlignet med taxan-subgrupperne. Disse patienter har som bekendt en dårligere prognose og man kan derfor forvente en ringere PFS og OS sammenlignet med subgrupperne af patienter, som har en DFI > 12 mdr. og bliver behandlet med et taxan. I sidstnævnte er der til gengæld en større andel med f.eks. (kemoterapi-naiv) *de novo* metastatisk sygdom, der som oftest responderer bedre på systemisk behandling. Ud fra vores dialog med danske kliniske eksperter samt resultaterne fra Celik et al. [14] er dette i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, hvor størstedelen af patienter, som ville få f.eks. carboplatin + gemcitabin er patienter med recidiverende sygdom og allerede vil have været eksponeret for et taxan i (neo)adjuverende behandling.

I KN355, bestod kemoterapikomponenten af investigator's choice for derved på bedst mulig vis at afspejle den virkelighed, klinikerer står i. Her udvælges behandling ud fra et repertoire af behandlingsmuligheder, som tilpasses patientens behandlingshistorik samt præferencer og bivirkningsprofil.

Ikke desto mindre vil MSD ikke konkludere på den tilsyneladende differentierede effekt af forskellige kemoterapiregimer, men udelukkende på den komplette PD-L1 CPS ≥ 10 population, da det er denne population EMA-godkendelsen baseres på og hvor effekten af tillægget af pembrolizumab er statistisk underbygget.

På baggrund af OS og PFS-analysen for patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 kan det derfor konkluderes:

- Der ses en klinisk relevant og statistisk signifikant forskel i median OS på 6,9 måneder med en HR 0,73 (95% CI 0,55-0,95) til fordel for PEM+CT vs. PBO+CT.
- Der ses en klinisk relevant og vedvarende forskel i OS-raten ved 12 og 24 mdr. på henholdsvis 6,6 og 14,2 % til fordel for PEM+CT sammenlignet med PBO+CT.
- Der er en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i median PFS på 4,1 mdr. svarende til en forbedring på over 70 % for PEM+CT gruppen sammenlignet med PBO+CT.
- Der er en signifikant og vedvarende forskel i PFS raten til fordel for PEM+CT, som ser ud til at forsætte udover 12 mdr. Dog er antallet af patienter efter 12 mdr. for spinkelt til at komme med endelige konklusioner.

MSD mener, at resultaterne fra KN355 indikerer en vigtig klinisk merværdi for patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 metastatisk TNBC, idet der både er en statistisk og klinisk relevant forbedring i median PFS og OS, og da denne forskel er vedvarende.

Tabel 5. Effektmål for PEM+CT og PBO+CT fra KN355 [3]

Trial name:		KN355							
NCT number:		NCT02819518							
Outcome	Study arm	N	Result (95%CI)	Estimated absolute difference in effect		Estimated relative difference in effect		Description of methods used for estimation Follow-up time and reference	
				Difference		HR	95% CI		P value
Median overlevelse Måneder PD-L1 CPS ≥ 10	PEM+CT	220	23,0 (19,0-26,3)	6,9		0,73	0,55-0,95	0,0093	<p>Final analysis of dual primary endpoint OS [3]. OS defined as time from randomization to death of any cause. Patients without document death at time of analysis were censored at last know follow-up. Data base cut-off: 15 june 2021</p> <p>Median follow-up time from randomization to death or data cut-off: 20,2 (range 0,3-53,1) months in PD-L1 CPS ≥ 10 (Median follow-up time after randomization 44.2 months [34]).</p> <p>The non-parametric Kaplan-Meier method was used to estimate overall survival curves in each treatment group. Overall survival hypotheses were tested by means of the stratified log-rank test; hazard ratios (HRs) and associated 95% CIs were analysed by means of a stratified Cox proportional hazard model with Efron's method of tie handling. The same stratification factors used for randomisation were used in all stratified analyses. OS rate by KM estimation</p>
	PBO+CT	103	16,1 (12,6-18,8)						
1 års overlevelse % PD-L1 CPS ≥ 10	PEM+CT	220	70,7 (64,1-76,2)	6,6		-	-	-	
	PBO+CT	103	64,1 (54,0-72,5)						
2 års overlevelse % PD-L1 CPS ≥ 10	PEM+CT	220	48,2 (41,4-54,6)	14,2		-	-	-	
	PBO+CT	103	34,0 (25,0-43,1)						
Median progressionsfri overlevelse Måneder PD-L1 CPS ≥ 10	PEM+CT	220	9,7 (7,6-11,3)	4,1		0,66	0,50-0,88	0,0018	
	PBO+CT	103	5,6 (5,3-7,5)						
6 mdr. progressionsfri overlevelse % PD-L1 CPS ≥ 10	PEM+CT	220	65,0 (58,1-71,2)	18,1		-	-	-	
	PBO+CT	103	46,9 (36,5-56,6)						
1-års overlevelse % progressionsfri	PEM+CT	220	39,1 (32,0-46,1)	16,1		-	-	-	

<i>PD-L1 CPS ≥ 10</i>	PBO+CT	103	23,0 (14,7-32,3)						
<i>Objektiv respons rate % (95% CI)</i>	PEM+CT	220	52,7 (45,9-59,5)	12,1 ⁷ p=0,0213	(0,4-23,4)	-	-	-	<i>Data cut-off 15. Juni 2021. Median follow-up time as described above [3]. Updated analysis of the objective response rate and duration of response were evaluated according to the RECIST v1.1, as determined by BICR. Estimated difference was based on Miettinen & Nurminen method stratified by chemotherapy on study (taxane vs gemcitabine/carboplatin) and prior treatment with same class of chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no). one-sided p-value. DOR summary statistics using Kaplan-Meier method.</i>
<i>PD-L1 CPS ≥ 10</i>	PBO+CT	103	40,8 (31,2-50,9)						
<i>Median responsvarighed Måneder</i>	PEM+CT	116	12,8 (1,6+-45,9+)	5,5	-	-	-		
<i>PD-L1 CPS ≥ 10</i>	PBO+CT	42	7,3 (1,5-46,6+)						

⁷ Differencen på ORR er taget direkte fra EPAR-keytruda-h-c-3820-ii-0099 3. European Medicines Agency, E., *keytruda-h-c-3820-ii-099 epar assessment report-variation*. 2021.

Bivirkningsdata

I KN355 rapporteres bivirkninger hos patienter som har modtaget minimum én dosis studie medicin, as-treated (ASat) population, uanset PD-L1 status og inkluderer patienter fra både del 1) safety run-in og del 2) som var det egentlige randomiserede studie.

Dette svarer til:

1. PEM+CT, n=596
2. PBO+CT, n=281

Bivirkningsdata for KN355 er opgjort i EPAR-keytruda-h-c-3820-ii-0099 [3] og et udpluk af disse er inkluderet i appendiks E.

Den mediane opfølgningstid for bivirkningsrapportering er ved data cut-off 11. december 2019 25,9 måneder i PEM+CT og 26,3 måneder i PBO+CT [3] efter randomisering. Den gennemsnitlige behandlingstid for PEM+CT er 8,6 måneder (standard deviation (SD) 7,15) og er 1,2 mdr. længere sammenlignet med 7,4 (SD 6,57) mdr. i PBO+CT. Næsten alle patienter der indgik i KN355 oplevede min. én uønsket hændelse uanset årsag med 98,7 % i PEM+CT og 98,2 % i PBO+CT, som derved var sammenlignelig mellem de to behandlingsarme med en absolut forskel på 0,5 (appendiks E). Der ses dog en højere grad af alvorlige og grad 3-5 bivirkninger i PEM+CT vs. PBO+CT med absolutte forskelle på henholdsvis 6,6 og 4,3 % (se appendiks E).

De mest hyppige bivirkninger i både PEM+CT og PBO+CT med en incidens på > 30 % var anæmi (53,4 % vs. 50,9%), kvalme (44,0 vs. 47,0%), neutropeni (40,8 vs. 38,8%), alopecia (33,7 vs. 34,5%) og fatigue (30,5 vs. 34,5%) ([3] og appendiks E) og var sammenlignelige mellem de to behandlingsgrupper. Dette indikerer, at disse bivirkninger primært er forbundet med den fælles kemoterapi-komponent, som indgår i begge behandlingsarme. Dette er også understøttet af det reference-data sæt for pembrolizumab monoterapi på tværs af tumortyper med et patientgrundlag på n=5884, hvor anæmi måles hos 834 patienter (14,2%) sammenlignet med >50% rapporteret i KN355 (appendiks E og side 99 i [3]). Samtidig skal det dog nævnes at f.eks. fatigue (31,9%) og kvalme (20,4%) ses hos en væsentlig andel af patienter i samme reference data sæt. Dog kan vi på baggrund af bivirkningsdata i KN355 og reference datasættet for pembrolizumab monoterapi konkludere, at der ikke er en betydelig forværring af disse bivirkninger når kemoterapi kombineres med pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi alene (+placebo). Det samme gør sig gældende for en lang række af de andre hyppige bivirkninger, som er rapporteret i KN355 (appendiks E). Ikke desto mindre er der nogle bivirkninger, som er kendte for pembrolizumab, hvor der fandtes en højere incidens i PEM+CT vs. PBO+CT. Dette er tilfældet for hypothyroidisme (15,9 vs. 3,2 %), udslæt (19,6 vs. 11,7 %), forhøjet aspartat aminotransferase (23,0 vs. 16,7%) og nedsat appetit (21,5 vs. 13,9%) (appendiks E).

Andelen af patienter med all-cause grad 3-5 bivirkninger er lidt højere i PEM+CT (78,0%) sammenlignet med PBO+CT (73,7%), med en absolut forskel på 4,3 % (Appendix E). Forskellen er dog mindre for de behandlingsrelaterede grad 3-5 virkninger med 68,3% i PEM+CT vs. 66,9% i PBO+CT. For de mest hyppige grad 3-5 bivirkninger med en incidens ≥ 5 % i KN355, er der dog ikke signifikante forskelle mellem PEM+CT vs. PBO+CT på trods af tillægget af den aktive intervention pembrolizumab til kemoterapiregimet [3].

Incidensen af all-cause alvorlige bivirkninger (SAE) er højere i PEM+CT (30,4%) sammenlignet med PBO+CT (23,8%). De SAE, som findes i PEM+CT gruppen, men ikke i PBO+CT gruppen er pneumonitis, diarré og colitis, som alle kan tilskrives pembrolizumabs immunologisk-fremmede virkningsmekanisme. Udover disse immun-relaterede SAE er de mest hyppige SAE anæmi, pneumoni og trombocytopeni, men for disse og øvrige SAE med en hyppighed på ≥ 1 %, er der ingen større forskel mellem PEM+CT og PBO+CT [3]. Incidensen af de immunrelaterede bivirkninger er højere i PEM+CT, og af

disse skal der gøres særligt opmærksom på pneumonitis (1,2%), colitis (0,2%), hepatitis (0,8%) og nephritis (0,7%) [3]. Derudover er den mest hyppige immun-relaterede bivirkning hypothyroidisme med 15,9% i PEM+CT der dog primært er af grad 1 eller 2 (grad 3-5 < 5%, Appendix E).

Dødsfald i forbindelse med *all-cause* bivirkninger blev rapporteret hos henholdsvis 15 (2,5%) vs. 5 (1,8%) patienter i PEM+CT vs. PBO+CT gruppen, hvoraf størstedelen kunne tilskrives kardiovaskulære events. Derudover var der også tilfælde af septisk chok (0,3%) og akut nyresvigt (0,2%), som kun fandtes i PEM+CT og ikke PBO+CT [3].

På baggrund af resultaterne i både KN355 og i referencedatasættet, vurderer EMA, at de bivirkninger der rapporteres i KN355 er i overensstemmelse med de bivirkningsmønstre, som der ses med både pembrolizumab og de kemoterapiregimer, der benyttes i KN355. Der gøres i EPAR-keytruda-h-c-33820-ii-0099 opmærksom på, at der er en øget incidens af grad 3-5 bivirkninger i PEM+CT vs. PBO+CT og at tolerabiliteten er lavere i den ældste del af patientpopulationen [3].

De onkologiske afdelinger i Danmark har erfaring med pembrolizumab siden 2015 og de immunrelaterede bivirkninger er kendte og langt størstedelen kan håndteres i klinikken, når anbefalinger følges ved, at patienterne følges tæt med samtaler og blodprøvekontroller, således at bivirkninger kan opspores og håndteres i opløbet.

På baggrund af KN355 og udgangspunkt i ovenstående konkluderes at:

- Bivirkninger er håndterbare og i overensstemmelse med de bivirkningsprofiler, som er kendte for både pembrolizumab og kemoterapiregimerne.
- Tillæg af pembrolizumab til kemoterapi giver ophav til en række immunrelaterede bivirkninger i større eller mindre grad, men ikke nogen der ikke var kendte i forvejen og er alle håndterbare.
- Tillæg af pembrolizumab til kemoterapi øger ikke incidensen af kemoterapi-inducerede bivirkninger, såsom hæmatologisk påvirkning (neutropeni, anæmi o.lign.) i.fht. kemoterapi alene.

Livskvalitet

I KN355 var livskvalitet defineret som ændringer fra baseline baseret på de to European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ):

1. EORTC QLQ-Core 30 (C30)
2. EORTC QLQ-Breast Cancer-specific (BR23)

Tidsrammen for evaluering af livskvalitet er fra præ-behandlings baseline til og med uge 15 efter randomisering, som er fastlagt efter et præspecificeret krav om minimum 60 % *completion rate* og 80 % *compliance rate*⁸, for at minimere introduktion af usikkerheder ved et mangelfuldt datasæt.

For EORTC-QLQ-C30 var *completion rate* ved baseline >93% og lå mellem 70 og 77 % efter 15 ugers opfølgning. Compliance rates lå ligeledes højt med >93% ved baseline og mellem 81 og 88 % på uge 15. Tilsvarende *completion-og compliance rates* var gældende for EORTC-BR23 [3]. I Tabel 6 ses resultaterne fra EORTC-QLQ-C30 fra baseline og uge 15 for både PEM+CT og PBO+CT.

Tabel 6 Ændring i EORTC QLQ-C30 Global Health Status/Quality of life fra baseline til uge 15.

	PEM+CT		PBO+CT	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	201	67,54 (21,865)	94	64,54 (21,514)

⁸ *Compliance rate* defineret som % deltagere som gennemfører ud af den population som forventes at kunne gennemføre undersøgelsen.

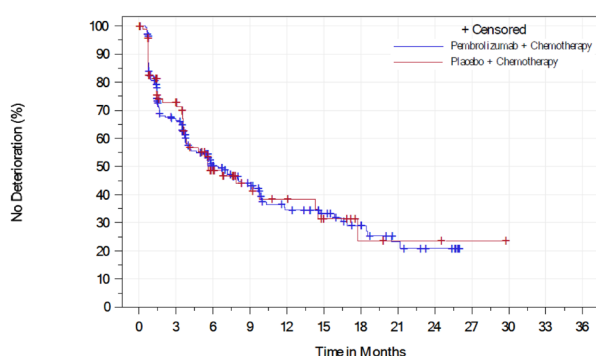
Uge 15	166	66,32 (19,318)	70	66,07 (22,085)		
	n	LS Mean (95% CI)	n	LS Mean (95% CI)	Δ LS mean (95% CI)	p-værdi
Change from baseline til uge 15	216	-2,67 (-5,86-0,48)	100	-0,88 (-5,41-3,64)	-1,81 (-6,92-3,30)	0,4865

Based on CLDA model with the PRO scores as the response variable, and treatment by timepoint interaction, and stratum (defined by stratification factors of chemotherapy on study (taxane vs gemcitabine/carboplatin), and prior treatment with same class chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no) as covariates. For baseline and week 15, N, is the number of subjects in each treatment group with non-missing assessments at the specific time point; for change from baseline, N is the number of subjects in the analysis population in each treatment group.

Two-sided p-value. Database cutoff date: December 11th 2019.

Ved både baseline og efter 15 ugers opfølgning var EORTC QLQ-C30 scoren meget sammenlignelig mellem PEM+CT vs. PBO+CT. Ydermere, var der fra baseline til uge 15 et meget lille fald i EORTC QLQ-C30 score -2,69 LS mean i PEM+CT, som ikke var signifikant forskellige fra 0,88 LS mean i PBO+CT (Tabel 6). Time to deterioration (TTD) er defineret som tid fra ≥ 10 point forværring på fra baseline på EORT QLQ-C30. TTD er i EPAR-keytruda-h-c-33820-ii-0099 opgivet for PD-L1 CPS ≥ 10 populationen, som viser at der ikke er signifikant forskel i TTD med 6,4 mdr. (95% CI 3,8-9,3) mdr. i PEM+CT og 5,6 mdr. (95%CI 3,7-14,3) i PBO+CT med en HR=0,99 (95% CI 0,70-1,39) (Figur 5) [3]. EORTC QLQ-BR23 funktionsskalaer er *body image, sexual functioning, sexual enjoyment og future perspective* og for symptomskala er det *systemic therapy side effects, breast symptoms, arm symptoms and upset by loss of hair*. For disse parametre var ændring i funktion fra baseline til uge 15 sammenlignelig mellem PEM+CT vs. PBO+ CT (data ikke vist, men refereret i EPAR-keytruda-h-c-33820-ii-0099 [3]).

Kaplan Meier Estimate of Time to Deterioration for EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL (Part 2 Subjects with PD-L1 CPS ≥ 10) (FAS Population)



Figur 54. Kaplan-Meier kurve for *time to deterioration* for EORTC-QLQ-C30, defineret ved ≥ 10 point forværring fra baseline

EMA's vurdering af livskvalitetsdata fra KN355 er, at der ikke er forskel i livskvalitet hos PEM+CT og PBO+CT gruppen og viser at der ikke umiddelbart er grund til bekymring for toksicitet med tillæg af pembrolizumab til kemoterapi, som har negativ indflydelse på patienters livskvalitet.

Der var generelt en høj incidens af rapporterede bivirkninger i både PEM+CT og PBO+CT. Bivirkningerne, hvad angår hyppighed og type er allerede kendte for henholdsvis pembrolizumab og de enkelte kemoterapiregimer. De immunrelaterede bivirkninger som er mere hyppige i PEM+CT vs. PBO+CT, er som regel håndterbare i klinikken, når patienter følges tæt med samtaler og kontroller for tidlig detektion.

7.2 Effekt og sikkerhed af pembrolizumab+kemoterapi sammenlignet med atezolizumab+nab-paclitaxel for PD-L1 positive⁹ metastatiske TNBC patienter

7.2.2 Relevant studies: KEYNOTE-355 and Impassion130

Både KN355 og IMpassion130 er randomiserede fase 3 studier der inkluderede patienter med recidiverende inoperabelt eller metastatisk TNBC.

Der er en række kritiske forskelle mellem studierne som er opsummeret og diskuteret i afsnit 5.2.3.

Dette betyder bl.a., at der i KN355 blev inkluderet patienter med 6 måneder \leq DFI < 12 måneder, som udgør ca. 20 % af ITT studiepopulation i KN355 (Tabel 7 og appendiks C). Denne patientgruppe, som blev ekskluderet fra IM130, er netop

⁹ PD-L1 positive defineres i KN355 som PD-L1 CPS ≥ 10 og i IMP130 som PD-L1 IC $\geq 1\%$

en patientgruppe, som er kendt med en dårligere prognose (baseret på ekspertudtalelser). MSD har på baggrund af de forskelle valgt at gennemføre en narrativ analyse af interventionen PEM+CT vs. komparator AT+nP. I Tabel 7 er vist et mindre udsnit af patientkarakteristika for KN355 og IMP130, hvor vi har fokuseret på de karakteristika, hvor der er større forskelle. For en mere fyldestgørende liste henvises til appendiks C.

I KN355 udgør nab-paclitaxel i både PEM+CT og PBO+CT gruppen mellem 30-33 %, hvorimod denne udgør næsten 100 % i IMP130. Derudover udgør non-taxan regimet, gemcitabine/carboplatin over 50 % af studiepopulationen i KN355. Med henblik på sygdomsstatus (*de novo metastatisk sygdom vs. recidiverende metastatisk sygdom*), er det svært at sammenligne de to studier, idet de er afrapporteret forskelligt, hvor der i IMP130 skelnes mellem metastatisk sygdom og lokalt recidiverende sygdom, differentieres der i KN355 mellem hvorvidt metastatisk sygdom er *de novo* eller recidiverende. Vi kan dog ud fra de tilgængelige datasæt konkludere, at andelen af patienter med lokalt recidiverende sygdom er større i IMP130 (ca. 10%) sammenlignet med KN355 (ca. 3%) (Tabel 7).

Tabel 7. De væsentligste forskelle i baseline patientkarakteristika mellem KEYNOTE-355 og IMPassion130 [3, 4]

	Keynote-355		Impassion130	
	PEM+CT, n=566	PBO+CT, n=281	AT+nP, n=451	PBO+nP, n=451
<i>Age Median (range)</i>	53,0 (25-85)	53,0 (22-77)	55,0 (20-82)	56,0 (26-86)
<i>≥ 65 n (%)</i>	123 (21,7)	57 (20,3)	104 (23,1)	115 (25,5)
Chemotherapy on study (actual)				
<i>Nab-paclitaxel</i>	172 (30,4)	95 (33,8)	445 (98,7) ¹⁰	445 (98,7) ⁹
<i>Paclitaxel</i>	81 (14,3)	32 (11,4)	n/a	n/a
<i>Gemcitabine/carboplatin</i>	309 (54,6)	154 (54,8)	n/a	n/a
Disease status at baseline n (%)				
<i>Metastatic, de novo</i>	167 (29,5)	84 (29,9)		
<i>Metastatic, recurrence</i>	383 (67,7)	185 (65,8)		
<i>Locally recurrent inoperable</i>	13 (2,3)	12 (4,3)	46 (10,2)	42 (9,3)
<i>Missing</i>	3 (0,5)	0 (0,0)		
<i>Metastatic</i>	550 (97,2) ¹¹	270 (95,7)	404 (89,8)	408 (90,7)
Disease Free Interval				
<i>De novo metastasis</i>	167 (29,5)	84 (29,9)	Not available	Not available
<i><12 months</i>	126 (22,3)	50 (17,8)	0 (0%)	0 (0)
<i>≥ 12 months</i>	270 (47,7)	147 (52,3)	Not available	Not available
<i>unknown</i>	3 (0,5)	0 (0,0)	Not available	Not available
PD-L1 status				
<i>CPS ≥ 10</i>	220 (38,9)	103 (36,7)	n/a	n/a
<i>IC ≥ 1</i>	n/a	n/a	185 (41,0)	184 (40,8)

Den narrative sammenligning vil hovedsageligt baseres på den PD-L1 positive patientpopulation, hvortil henholdsvis intervention og komparator er EMA godkendt til. For PEM+CT er det PD-L1 CPS ≥ 10 og for AT+nP er det PD-L1 IC ≥ 1%. Forskellene mellem de to PD-L1 definitioner er gennemgået ovenfor i afsnit 5.2.3. Data for ITT/ASat populationen vil også blive inkluderet og gennemgået, hvor det er tilgængelig og klinisk relevant.

For at beskrive den kliniske merværdi af PEM+CT, sammenlignet med AT+nP, gennemgås de tilsvarende kritiske og vigtigste endepunkter for KN355 og IMP130, som er OS, PFS, bivirkninger og livskvalitet. Det er fortsat vigtigt at understrege de usikkerheder, der er forbundet med den narrative analyse pga. de forskelle, som er nævnt ovenfor.

7.2.3 Effekt og sikkerhed – resultater per studie

For effekt-og sikkerhedsdata fra KN355 henvises til Tabel 5 i afsnit 7.1.3.

¹⁰ Kun 445/451 modtog interventionen i både AT+nP og PBO+nP – se Schmid et al. 17.

Schmid, P., et al., *Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer*. N Engl J Med, 2018. **379**(22): p. 2108-2121.

¹¹ Denne er ikke opgjort i EPAR-keytruda-h-c-3820-ii-0099, men er her i Tabel 7 opgjort som summen af "metastatic, de novo" og "metastatic, recurrence"

Effektdata for IMP130 er opsummeret i Tabel 8 nedenfor, som er baseret på EPAR-tecentriq-h-c-004143-x0017 og de publikationer, som blev identificeret ved litteratursøgningen [4, 7, 15, 17].

IMP130 var et randomiseret fase 3 studie, der skulle undersøge effekten af AT+nP vs. PBO+nP i patienter med lokalavanceret eller metastatisk TNBC, som ikke tidligere var blevet behandlet for deres metastatiske sygdom.

Baseline patientkarakteristika i IMP130 var balanceret mellem de to behandlingsarme AT+nP og PBO+nP (se appendiks C).

Resultaterne fra IMP130 er angivet i Tabel 8 nedenfor og er sammensat af resultater fra følgende analyse tidspunkter:

1. Opdateret analyse af PFS med en median opfølgningstid på 18,5 (IQR 9,6-22,8) mdr. i AT+nP and 18,7 (IQR 16,9-20,3). Data cut-off 2. januar 2019, Schmid et al. 2020 [8]
2. Endelige analyse af OS med en median opfølgningstid på 18,8 (IQR 19,0-23,4) mdr. Data cut-off 14. april 2020, Emens et al. [7]

De to ko-primære endepunkter i IMP130 var PFS og OS (appendiks B) og patienter blev inkluderet uanset PD-L1 status. De ko-primære endepunkter var OS og PFS i henholdsvis ITT og PD-L1 IC $\geq 1\%$ populationen. Den statistiske analyseplan foreskrev at en statistisk signifikant forbedring skulle påvises i ITT, førend man formelt kunne evaluere effekten af atezolizumab tillæg til nab-paclitaxel i PD-L1 IC $\geq 1\%$ (se appendiks B [4]). For PFS var der i PD-L1 IC $\geq 1\%$ populationen¹² en statistisk signifikant forbedring i median PFS på 2,4 mdr. fra 5,0 mdr. (95% CI 3,8-5,6) i PBO+nP til 7,5 mdr. (95% CI 6,7-9,2) i AT+nP med en HR på 0,63 (95%CI 0,50-0,80) og en p-værdi $< 0,0001$ Tabel 8. 1-års PFS raten er 30,3% (95%CI 23,5-37,2) i AT+nP vs. 17,3% (95% CI 11,7-22,9) i PBO+nP med en estimeret absolut forskel på 13%, som falder til 5 % efter 2 år (Tabel 8).

I IMP130 var der klinisk relevant forbedring i median OS fra 17,9 mdr. (95% CI 13,6-20,3) i PBO+nP til 25,4 mdr. (95% CI 19,6-30,7) i AT+nP med en HR på 0,67 (95% CI 0,53-0,86) (Tabel 8). Der blev dog ikke udført en formel statistisk analyse for forskellen i OS for PD-L1 IC $\geq 1\%$ populationen, idet denne, som beskrevet ovenfor, var betinget af en påvist statistisk signifikant forbedring for AT+nP vs. PBO+nP i ITT populationen, hvilket ikke var opfyldt. Der varen vedvarende forbedring i OS-raten med en estimeret absolut forskel på $\geq 10\%$ fra 6 måneder og indtil 3 år (Tabel 8).

For *overall response rate* (ORR) var der for PD-L1 IC $\geq 1\%$ en absolut forskel på 16,3% til fordel for AT+nP vs. PBO+nP og median responsvarighed var 8,4 mdr. (95% CI 7,3-9,7) i AT+nP vs. 5,5 mdr.

¹² For ITT-populationen var der mPFS i 7,16 (95%CI 5,55-7,43) mdr. og 5,49 (95% CI 5,32-5,62) i henholdsvis AT+nP vs. PBO+nP.

Tabel 8 Effektmål for AT+nP og PBO+nP i IMP130 [4, 7, 15, 17]

Trial name:		IMP130							
NCT number:		NCT02425891							
Outcome	Study arm	N	Result (95%CI)	Estimated absolute difference in effect		Estimated relative difference in effect		Description of methods used for estimation Follow-up time and reference	
				Difference		HR	95% CI		P value
Median overlevelse Måneder PD-L1 IC ≥ 1%	AT+nP	185	25,4 (19,6-30,7)	7,5		0,67	0,53-0,86	n/a	<p>Post-hoc updated final analysis of co-primary endpoint OS. Emens et al. 2021 [7] Median follow-up 18.8 (IQR 8.9-23.4) months Data base cut-off: 14 April 2020 Explorative analysis of OS in PD-L1 ≥ 1%</p> <p>Comparison of OS between treatment groups was carried out using a stratified log-rank test, with HRs estimated using a stratified Cox proportional hazards model (with the same stratification factors used in randomization). OS analyses used the Kaplan-Meier method, with 95% CI estimated with the Brookmeyer Crowley method.</p> <p>OS rate by KM estimation (at 1-and 2 years read directly from the KM curve in [7])</p> <p>Post-hoc updated analysis of co-primary endpoint PFS. Schmid et al. 2020 [15] Median follow-up in ITT: 18.5 (IQR 9.6-22.8) months in AT+nP and 17.5 (IQR 8.4-22.4) Data base cut-off: 2 January 2019</p> <p>Progression-free survival (PFS) was defined as the time from randomization to the occurrence of disease progression, as determined by investigators from tumour assessments, per RECIST v1.1, or death from any cause, whichever occurs first.</p>
	PBO+nP	184	17,9 (13,6-20,3)						
1 års overlevelse % (PD-L1 IC ≥ 1%)	AT+nP	185	74	10		-	-	-	
	PBO+nP	184	64						
2 års overlevelse % (PD-L1 IC ≥ 1%)	AT+nP	185	50	12		-	-	-	
	PBO+nP	184	38						
3 års overlevelse % (PD-L1 IC ≥ 1%)	AT+nP	185	36	14		-	-	-	
	PBO+nP	184	22						
Median progressionsfri overlevelse Måneder PD-L1 IC ≥ 1%	AT+nP	185	7,5 (6,7-9,2)	2,2		0,63	0,50-0,80	<0,0001	
	PBO+nP	184	5,3 (3,8-5,6)						
1-års progressionsfri overlevelse % PD-L1 IC ≥ 1%	AT+nP	185	30,3 (23,5-37,2)	13		-	-	-	
	PBO+nP	184	17,3 (11,7-22,9)						

2 års progressionsfri overlevelse % PD-L1 IC ≥ 1%	AT+nP	185	12,4 (6,5-18,3)	5	-	-	-	<i>Treatment comparisons were based on the stratified (liver metastases, PD-L1 status, and prior taxane treatment) log-rank test. The HR with the 95% CI was estimated using a stratified Cox regression model with the same stratification variables used for the stratified log-rank test. Kaplan-Meier methodology was used to estimate median PFS for each treatment arm and to construct survival curves for each treatment arm. The Brookmeyer-Crowley methodology was used to construct the 95% CI for the median PFS for each treatment arm.</i>	
	PBO+nP	184	7,4 (2,8-12,0)						
Objektiv respons rate % PD-L1 IC ≥ 1%	AT+nP	185	58,9 (51,5-66,1)	16,3 (5,7-26,9) p=0,002	1,96 ¹³	1,29-2,98	<i>Primary analysis of secondary endpoint. Schmid et al. 2018 [4, 17] The objective response rate and duration of response were evaluated according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1, as determined by the investigators. P values are for the difference analyses. Odds ratios are presented for analyses of response, and unstratified hazard ratios for progression or death, without P values, are shown for between-group analyses of duration of response.</i>		
	PBO+nP	183	42,6 (35,4-50,1)						
Median responsvarighed Måneder PD-L1 IC ≥ 1%	AT+nP	109	8,5 (7,3-9,7)	3,0	0,62	0,44-0,86			0,044
	PBO+nP	78	5,5 (3,7-7,1)						

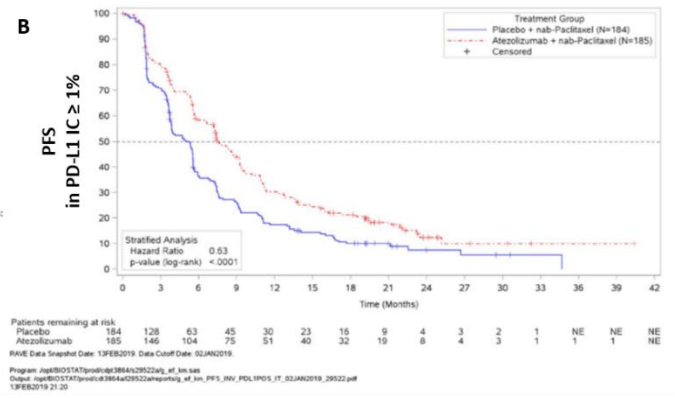
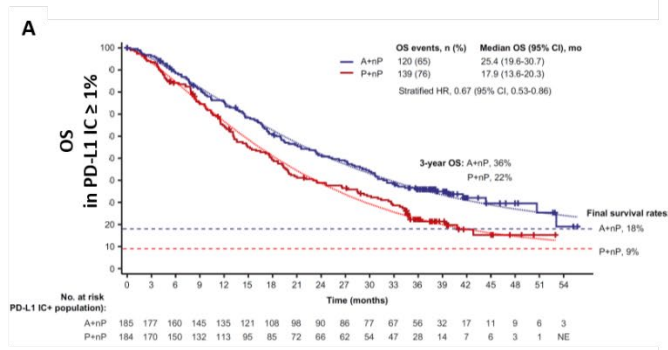


Figure 6 Kaplan-Meier kurve fra IMpassion130 for PD-L1 IC ≥ 1 % der viser A) OS for AT+nP og PBO+nP med median opfølgningstid på 18,8 mdr. (IQR 8,9-34,7) Data cutoff 14. april 2020, Emens et al. [7] og B) PFS for AT+nP og PBO+nP med median opfølgningstid på 18,5 mdr. (IQR 9,6-22,8) i AT+nP and 18,7 mdr. for PBO+nP (IQR 16,9-20,3). Data cut-off 2. januar 2019. [4, 7]. Figurerne er taget fra hhv. Emens et al. og EPAR-tecentriq-h-c-004143-x-0017 og bemærk forskellen i farverne for hhv. PBO+nP og AT+nP i de to figurer A) og B).

¹³ 1,96 er Odds ratio for overall response

Bivirkninger

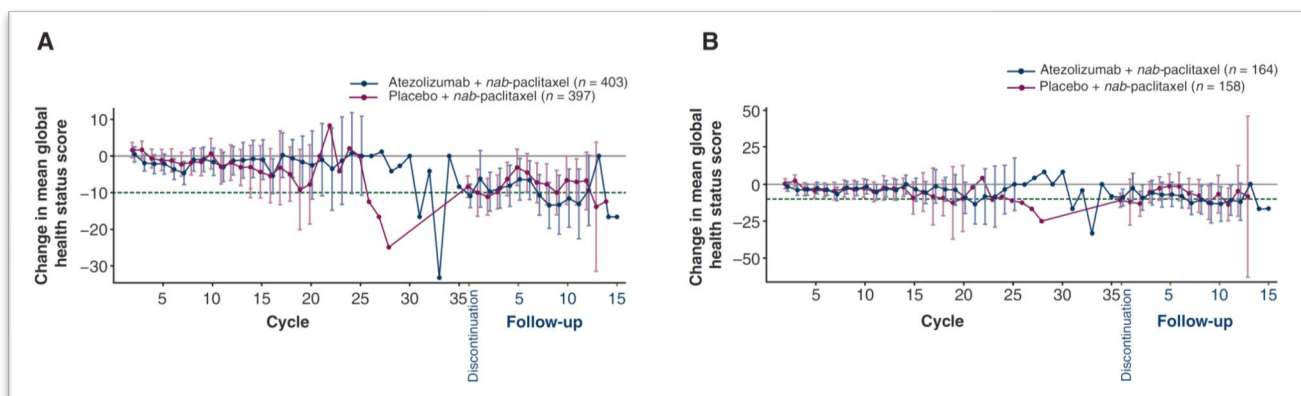
Sikkerhedsdata for IMP130 blev rapporteret for *safety-evaluable* patientgruppen, som havde modtaget min. én dosis studiemedicin (n=890, n=452 i AT+nP og n=438 i PBO+nP) [4]. Bivirkningsdata er samlet i appendiks E og vi vil kun kort gennemgå de mest hyppige, samt de bivirkninger hvor der er nævneværdige forskelle mellem de to behandlingsarme. Ligesom for KN355 (7.1.3 og appendiks E) oplever størstedelen af studiepopulationen min. én uønsket hændelse uanset årsag (99,3% i AT+nP vs. 97,9% i PBO+nP) (appendiks E). Andelen af patienter med både grad 3-4 og grad 5 bivirkninger er højere i AT+nP vs. PBO+nP, idet der i AT+nP rapporteres 48,7% grad 3-4 og 1,3% grad 5 bivirkninger og der for PBO+nP er 42,2% med grad 3-4 og 0,7% grad 5 bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger i IMP130 var alopecia (56,4% i AT+nP vs. 57,5% i PBO+nP), fatigue (46,7% i AT+nP vs. 44,7% i PBO+nP), kvalme (46,0% i AT+nP vs. 38,1% i PBO+nP) og diarré (32,5% i AT+nP vs. 34,2% i PBO+nP). Ud af disse nævnte bivirkninger er det kvalme, hvor differencen i hyppighed overstiger 5% mellem de to behandlingsarme og er mere hyppig hos AT+nP populationen sammenlignet med PBO+nP populationen. Derudover kan vi i Tabel 9 se de bivirkninger hvor forskellen mellem AT+nP og PBO+nP $\geq 5\%$, som er kvalme, hoste, neutropeni, pyrexia og hypothyroidisme, hvor hyppigheden for nævnte bivirkninger er højere i AT+nP sammenlignet med PBO+nP. Sammenholdt med atezolizumab reference datasættet (Tabel 9, modificeret fra [4]) er der for kvalme, hoste og pyrexia en indikation af, at der ikke findes en stigning i hyppighed i AT+nP, som ikke er forventelig og i overensstemmelse med hvad man ville observere særskilt for de to behandlinger, atezolizumab og nab-paclitaxel. Der er dog en lille relativ overhyppighed af hypothyroidisme og neutropeni i AT+nP sammenlignet med, hvad man ville forvente baseret på hyppighed i PBO+nP og atezolizumab referencen (Tabel 9).

Tabel 9. Bivirkninger med $\geq 5\%$ forskel i hyppighed mellem AT+nP og PBO+nP [4]

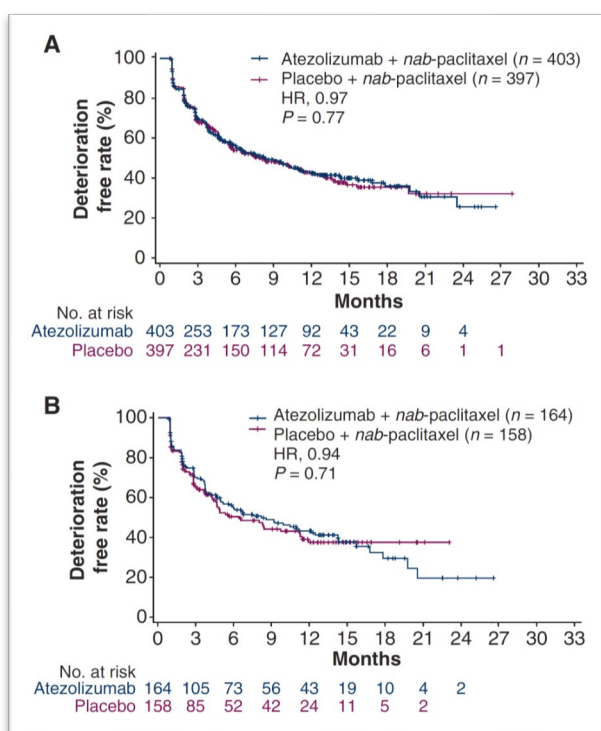
MedDRA preferred term	AT+nP N=452		PBO+nP N=438		Atezolizumab monoterapi reference N=3178	
	n	%	n	%	n	%
Nausea	208	46,0	167	38,1	747	23,5
Cough	112	24,8	83	18,9	660	20,8
Neutropenia	94	20,8	67	15,3	36	1,1
Pyrexia	85	18,8	47	10,7	638	20,1
Hypothyroidism	62	13,7	15	3,4	137	4,3

Livskvalitet

Livskvalitet i IMP130 og patient-reported outcomes (PRO) er som for KN355 belyst vha. EORTC-QLQ-C30 og QLQ-BR23 og beskrevet af Adams et al., hvorfra Figur 6 og Figur 7 er lånt [32]. Patienterne udfyldte spørgeskemaet på dag 1 i hver behandlingscyklus, ved endt behandling samt hver 4. uge i et år derefter. TTD i HRQoL var et sekundært endepunkt og det eksplorative livskvalitets effekt mål var *mean* og *mean change from baseline score* i HRQoL, *functioning*, *disease-and treatment related symptoms*. Ved baseline var *completion rate* 92 % og forblev $>80\%$ i både ITT og PD-L1 IC $\geq 1\%$ i begge behandlingsarme op til 20. behandlingscyklus. *Completion rate* var ligeledes sammenlignelig mellem de to behandlingsarme i post-behandling opfølgingsperioden, dog lavere mellem 17-80% *completion*. For EORTC QLQ-BR23 lå *compliance rates* på tilsvarende niveau med 88-89% ved baseline, $>80\%$ indtil 20. behandlingscyklus og 17-41% i opfølgingsperioden.



Figur 7. Mean score (95% CI) in HRQoL for A) ITT and B) PD-L1 IC \geq 1%



Figur 8. KM-kurve over TTD i HRQoL for A) ITT og B) PD-L1 IC \geq 1%

7.2.4 Komparativ analyse

Metode

Med baggrund i de forskelle som er tilstede mellem de to studier KN355 og IMP130, som er diskuteret i afsnit 5.2.3. vurderer vi, at forudsætninger for en indirekte analyse baseret på f.eks. Bucher's metode ikke er tilstede. MSD vurderer derfor, at det er mest hensigtsmæssigt, at foretage en indirekte narrativ sammenligning mellem PEM+CT og AT+nP baseret på de resultater, som er præsenteret i afsnit 7.1.3 og 7.2.3 ovenover. De estimerede forskelle på effektmålene er opsummeret i Tabel 10.

Baseline *mean Global Health Score* (GHS) var sammenlignelig mellem AT+nP (66,0 SD23,1) og PBO+nP (64,3 SD23,5) og hele vejen gennem opfølgingsperioden [32]. Som det ses af Figur 6 var der under behandling ingen signifikant forværring i HRQoL i.fht. baseline. Efter behandlingsophør var der i den efterfølgende opfølgingsperiode, en gennemsnitlig 10-points forværring i.fht. baseline. Der var dog ikke signifikant forskel på de to behandlingsarme, og tendensen var den samme for både ITT og PD-L1 IC \geq 1% populationen. Ser man på KM-kurverne for TTD, sker der over tid en forværring, men der var ikke en signifikant forskel mellem de to behandlingsarme (Figur 8).

På baggrund af disse resultater fra IMP130, blev AT+nP godkendt af EMA og anbefalet af Medicinrådet til behandling af patienter med PD-L1 IC \geq 1% inoperabelt lokalt avanceret eller metastatisk TNBC [4, 22].

Resultater fra den komparative analyse

Overlevelse

I KN355 var der en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i median OS på 6,9 måneder (HR=0,73, 95% CI 0,55-0,95, p=0,0093) for PD-L1 CPS \geq 10 med tillæg af pembrolizumab til kemoterapi (tabel 5). Dette er sammenligneligt med den numeriske forbedring i median OS på 7,5 mdr. mellem AT+nP vs. PBO+nP (HR=0,67, 95% CI 0,53-0,86, p=n/a), dog med en difference på 0,6 mdr. til fordel for AT+nP. For AT+nP er der en vedvarende difference i OS-rate på 10, 12 og 14 % for henholdsvis 1-, 2-, og 3-års OS raten. For 1-års OS rate er der for PEM+CT kun en forbedring på 6,4 mdr. i forhold til PBO+CT, som dog bliver fordoblet ved 2 år, hvor der nu er en forskel på 16,7 % i OS raten til fordel for PEM+CT vs. PBO+CT. For 1-års OS-raten er der derfor en absolut forskel på 3,6 % til fordel for AT+nP overfor PEM+CT, hvorimod der for 2-års OS-rate er en absolut forskel på 2,4 % til fordel for PEM+CT vs. AT+nP.

Progressionsfri overlevelse

Median PFS for PEM+CT i KN355 var 9,7 mdr. (95% CI 7,6-11,3) sammenlignet med AT+nP på 7,5 mdr. (95% CI 6,7-9,2). Dette er en absolut difference på 2,4 mdr. til fordel for PEM+CT. En estimeret difference relativt til komparator i de to studier fører til 1,7 mdr. forskel til fordel for PEM+CT.

Bivirkninger og livskvalitet

I KN355 var hyppigheden af grad 3-5 bivirkninger overordnet højere (>70%) sammenlignet med IMP130 (>40%). Dog var forøgelsen af *all-cause* grad 3-5 AE med tillægget af pembrolizumab til kemoterapi (+4,3 %) på samme niveau som tillægget af atezolizumab til nab-paclitaxel (+6,5% for grad 3-4 og +0,6% for grad 5). Hyppigheden af *all-cause* grad 5 i KN355 var på 2,5% for PEM+CT og 1,8% for PBO+CT, hvor denne i IMP130 var 1,3% i AT+nP og 0,7% i PBO+nP (appendiks E). For de specifikke bivirkninger er de opgjort i appendiks E for både KN355 og IMP130. Her kan vi se af hyppigheden af f.eks. kvalme, forstoppelse, hoste er sammenlignelig mellem PEM+CT og AT+nP. For neutropeni, anæmi og fald i neutrofile er incidensen markant højere i PEM+CT vs. AT+nP. Disse forskelle kan dog tilskrives primært gemcitabine/carboplatin kombinationen som udgør ca. 50 % af PEM+CT gruppen, da der er en overhyppighed af netop disse bivirkninger i gemcitabine/carboplatin subgruppen sammenlignet med taxan-grupperne (nab-paclitaxel og paclitaxel) [3].

Incidensen af bivirkninger, som fører til behandlingsophør, er for alle bivirkninger 21,5% i PEM+CT (13,2% i PBO+CT) vs. 15,9 % i AT+nP (8,2% i PBO+nP). Det er vanskeligt at udføre en valid kvantitativ og kvalitativ sammenligning af bivirkningsprofilerne for henholdsvis PEM+CT baseret på KN355 og AT+nP baseret på IMP130, idet der er flere forskelle mellem de to studier, som kan føre til et differentieret bivirkningsmønster. Det kan være forskelle i den gennemsnitlige behandlingsvarighed, som er 8,6 mdr. for PEM+CT vs. ca. 6,8¹⁴ mdr. for AT+nP [4] samt forskelle mellem de kemoterapiregimer, som benyttes i henholdsvis KN355 og IMP130. Ikke desto mindre kan vi med afsæt i livskvalitetsdata for KN355 og IM130 (afsnit 7.1.3 og 7.2.3) konkludere, at hverken tillægget af pembrolizumab til kemoterapi (nab-paclitaxel, paclitaxel eller gemcitabine/carboplatin) eller atezolizumab til nab-paclitaxel, giver anledning til bivirkninger som har en negativ indflydelse på studiepopulationernes livskvalitet.

Tabel 10. Opsummering på effektmål for KN355 og IMP130 [3, 4]

Results per outcome	Studies included in the analysis	Estimated absolute difference within study			Estimated absolute difference ¹⁵ PEM+CT vs. AT+nP
		Δ	HR (95%CI)	p-value	
Median OS	KN355 PD-L1 CPS \geq 10 [3]	6,9 mdr.	0,73 (0,55-0,95)	0,0093	-0,6 mdr.

¹⁴ Estimat udregnet fra værdier angivet i EPAR: 27,6 uger for nab-paclitaxel og 31,6 uger for atezolizumab. Gennemsnittet af disse tal er lig med 29,6, som efterfølgende er delt med 4,345 for at konvertere til måneder.

¹⁵ *Estimated relative difference* er sammenligning af differencen mellem PEM+CT vs. PBO+CT og AT+nP vs PBO+nP

	IMP130 PD-L1 IC \geq 1 % [7]	7,5 mdr.	0,67 (0,53-0,86)	n/a	
1-års OS rate	KN355 PD-L1 CPS \geq 10 [3] IMP130 PD-L1 IC \geq 1 % [7]	6,6 % 10 %	-	-	-3,4 %
2-års OS rate	KN355 PD-L1 CPS \geq 10 [3] IMP130 PD-L1 IC \geq 1 % [7]	14,2 % 12,0 %	-	-	2,2 %
Median PFS	KN355 PD-L1 CPS \geq 10 [3] IMP130 PD-L1 IC \geq 1 % [15]	4,1 mdr. 2,4 mdr.	0,66 (0,50-0,88) 0,63 (0,50-0,80)	0,0018 <0,0001	1,7 mdr.
1-års PFS rate	KN355 PD-L1 CPS \geq 10 [3] IMP130 PD-L1 IC \geq 1 % [15]	16,1 % 13,0 %	-	-	3,1%
All-cause all-grade AE	KN355 ASat [3] IMP130 Safety evaluable [4]	0,5% 1,4 %			-0,9%
All-cause grade 3-5	KN355 ASat [3]	4,3%			-
All-cause grade 3-4	IMP130 Safety evaluable [4]	6,5%			-
All cause grade 5	KN355 ASat [3] IMP130 Safety evaluable [4]	0,7 % 0,6%			0,1%
All cause AE leading to discontinuation	KN355 ASat [3] IMP130 Safety evaluable [4]	8,3% 7,7%			0,6%
ORR	KN355 PD-L1 CPS \geq 10 [3] IMP130 PD-L1 IC \geq 1 % [17]	12,1 % 16,3 %	1,96 (1,29-2,98) ¹⁶	0,0115 0,00213	-4,2%
Median duration of response	KN355 PD-L1 CPS \geq 10 [3] IMP130 PD-L1 IC \geq 1 % [17]	4,8 mdr. 2,9 mdr.	0,6 (0,4-0,86)		1,9 mdr.

Konklusion

På baggrund af ovenstående deskriptive sammenligning af PEM+CT vs. AT+nP, som baseres på resultaterne fra henholdsvis KN355 og IMP130, er det vores konklusion, at PEM+CT er et relevant behandlingstilbud for danske TNBC patienter. KN355 har som det første studie vist statistisk signifikant forbedring i median OS for PEM+CT vs. PBO+CT. Der er ikke signifikante numeriske forskelle på hverken median PFS eller median OS mellem PEM+CT og AT+nP. Derudover er der ved sammenligning mellem PEM+CT og PBO+CT en trend mod længerevarende responser for PEM+CT, som er afspejlet i en numerisk forskel på 3,7 mdr. i median responsvarighed (PEM+CT: 12,1 mdr. (Tabel 5) og AT+nP: 8,4 mdr. (Tabel 8), som giver en relativ forskel på 1,9 mdr. (Tabel 10). Samtidig er der også en relativ forskel i 1-år OS rate på 3,4% til fordel for AT+nP vs. PEM+CT, som dog ændrer sig til en forskel på 2,2% til fordel for PEM+CT vs. AT+nP efter 2 år (Tabel 9).

Dertil vil der særskilt for PEM+CT være mulighed for:

- At kunne tilbyde PEM+CT og ikke AT+nP behandling til TNBC patienter **med PD-L1 CPS \geq 10 med DFI < 12 mdr. (DFI \geq 6 mdr.)**
- **Større fleksibilitet for kombination af kemoterapi** med pembrolizumab

Samtidigt er det vigtigt at have øje for betydningen af, at man benytter den validerede test til at identificere patienter til PEM+CT, som diskuteret i afsnit 5.2.3, som er PD-L1 test, 22C3 PharmDX CPS.

¹⁶ Odds ratio

8. List of experts

- Ann Sjøgaard Knoop, overlæge, Rigshospitalet
- Malgorzata Tuxen, overlæge, Herlev Hospital

9. References

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02425891>. A Study of Atezolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Participants With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130). 2015; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02425891>.
2. www.clinicaltrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). 2017; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036488>.
3. European Medicines Agency, E., *keytruda-h-c-3820-ii-099 epar assessment report-variation*. 2021.
4. European Medicines Agency, E., *EPAR: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension_en.pdf*. 2019.
5. Agilent, <https://www.agilent.com/en/product/pharmdx/pd-l1-ihc-22c3-pharmdx/pd-l1-ihc-22c3-pharmdx-for-autostainer-link-48-1760224>.
6. DMCG. *Systemisk behandling af brystkræft III – palliativ og systemisk behandling af metastaserende brystkræft (MBC)*. 2021; Available from: <https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer/brystcancer/systemisk-behandling-af-brystkraft-iii--palliativ-og-systemisk-behandling-af-metastaserende-brystkraft-mbc/>.
7. Emens, L.A., et al., *First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis*. *Ann Oncol*, 2021. **32**(8): p. 983-993.
8. Cortes, J., et al., *Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial*. *Lancet*, 2020. **396**(10265): p. 1817-1828.
9. Cortes, J.C., DW. Rugo, R. Nowecki, Z. Im, S. Yusof, MM. Gallardo, C. Lipatov, O. Barrios, CH. Perez-Garcia, J. Iwata, H. Masuda, N. Otero, MT. Gokmen, E. Loi, S. Guo, Z. Zhou, X. Karantza, V. Pan, W. Schmid, P., *Efficacy of Pembrolizumab + Chemotherapy vs Placebo + Chemotherapy by PD-L1 Combined Positive Score 1-9, 10-19, and ≥ 20 for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer: KEYNOTE-355 Subgroup analysis*, in *San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2021.
10. WHO. *Breast Cancer*. 26 March 2021; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
11. Brystkræft, D.K.f., *National årsrapport 2020- For opgørelsesperioden 1. januar 2020 - 31. december 2020*. Juni 2021.
12. Dent, R., et al., *Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence*. *Clin Cancer Res*, 2007. **13**(15 Pt 1): p. 4429-34.
13. Bekæmpelse, K. *Triple-negativ brystkræft fra www.cancer.dk*. 2021; Available from: www.cancer.dk.
14. Celik, A., et al., *Real-World Survival and Treatment Regimens Across First- to Third-Line Treatment for Advanced Triple-Negative Breast Cancer*. *Breast Cancer (Auckl)*, 2023. **17**: p. 11782234231203292.
15. Schmid, P., et al., *Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2020. **21**(1): p. 44-59.

16. Co., M., *Data on file: Network Meta-Analysis of interventions for the 1L treatment of TNBC*.
17. Schmid, P., et al., *Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(22): p. 2108-2121.
18. Sharma, P., *Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer*. *Oncologist*, 2016. **21**(9): p. 1050-62.
19. Howlader, N., et al., *Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018. **27**(6): p. 619-626.
20. Organization, W.H. 2021; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
21. Nordcan, <https://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/english/StatsFact.asp?cancer=200&country=208>.
22. Medicinrådet, *Medicinrådets anbefaling vedrørende atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel som mulig standardbehandling til lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft*. 2020.
23. Diagnostics, R.; Available from: <https://diagnostics.roche.com/us/en/products/tests/ventana-pd-l1-sp142-assay1.html>.
24. Rugo, H.S., et al., *PD-L1 Immunohistochemistry Assay Comparison in Atezolizumab plus nab-Paclitaxel-Treated Advanced Triple-Negative Breast Cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2021.
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03371017>. *A Study of the Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Chemotherapy for Patients With Early Relapsing Recurrent Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion132)*. December 20, 2021; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03371017>.
26. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03125902>. *A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (IMpassion131)*. October 28, 2021; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03125902>.
27. Miles, D., et al., *Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer*. *Ann Oncol*, 2021. **32**(8): p. 994-1004.
28. Walters, S., et al., *Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000-2007: a population-based study*. *Br J Cancer*, 2013. **108**(5): p. 1195-208.
29. 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/>.
30. Emens, L.A., et al., *Corrigendum to 'First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis': *Annals of Oncology* 2021; volume 32: 983-993*. *Ann Oncol*, 2021.
31. EMA, *Keytruda produktresumé*
32. Adams, S., et al., *Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer*. *Ann Oncol*, 2020. **31**(5): p. 582-589.
33. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819518>. *Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355)*. 2016.
34. H.S. Rugo, J.C., D.W. Cescon, S. Im, M. Md Yusof, C. Gallardo, O. Lipatov, C.H. Barrios, J. Perez-Garcia, H. Iwata, N. Masuda, M. Torregroza Otero, E. Gokmen, S. Loi, Z. Guo, X. Zhou, V. Karantza, W. Pan, P. Schmid, *LBA16 - KEYNOTE-355: Final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC*, in *ESMO*. 2021, *Annals of Oncology* (2021) 32 (suppl_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741.
35. Medicinrådet, *Medicinrådets protokol for vurdering af atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft v.1.1*. 2019.

Appendiks A – Litteratursøgning for effekt og sikkerhed af intervention og komparator.

I denne ansøgning evalueres merværdien af pembrolizumab+kemoterapi (PEM+CT) på baggrund af resultaterne fra KEYNOTE-355 (KN355) overfor de to identificerede komparatorer, der eksisterer i dansk kliniske praksis.

1. enkeltstofs kemoterapi
2. atezolizumab + nab-paclitaxel (AT+nP)

Kontrolarmen i KN355 vurderes som repræsentativ for den første komparator, der er enkeltstofs kemoterapi. Da sammenligning af intervention PEM+CT vs. enkeltstofs kemoterapi bliver baseret på en direkte sammenligning ud fra det tilgængelig datagrundlag i KN355, mener vi ikke at en litteratursøgning vil føre til yderligere relevant information.

Formålet med denne litteratursøgning er derfor at tilvejebringe data for klinisk effekt og sikkerhed som er publiceret i videnskabelige peer-reviewed tidsskrifter og kongresser, der kan belyse spørgsmålet omkring den kliniske merværdi af den nye intervention PEM+CT vs. AT+nP, da der for denne sammenligning ikke findes et head-to-head studie (Tabel A 1).

I Tabel A 1 og Tabel A 2 ses de informationer, som litteratursøgninger baseres på og hvilke platforme der benyttes. Tabel A 3 viser de referencer der manuelt er blevet søgt frem.

Tabel A 1 Intervention og komparator, som er inkluderet i litteratursøgningen

Intervention/komparator	Indikation
Pembrolizumab + kemoterapi (nab-paclitaxel, paclitaxel, gemcitabine/carboplatin)	Triple negativ brystkræft
Atezolizumab + nab-paclitaxel	

Tabel A 2 Bibliographic databases included in the literature search

Database	Platform	Relevant period for the search	Date of search completion
Medline	Pubmed.gov	Al tilgængelig litteratur og ikke begrænset til en bestemt tidsperiode	21.11.2021
Central	Cochrane Library	Al tilgængelig litteratur og ikke begrænset til en bestemt tidsperiode	21.11.2021

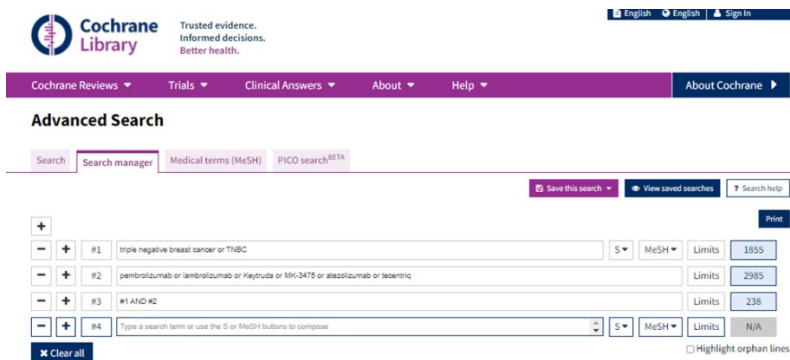
Tabel A 3 Manuel søgning

Kilde	Direkte URL	Publikationsdato
EMA	KEYTRUDA® EPAR https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0099-epar-assessment-report-variation_en.pdf	28-10-2021

Kilde	Direkte URL	Publikationsdato
EMA	KEYTRUDA® SmPC	24-11-2011
EMA	https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension_en.pdf	23-10-2019
EMA	Atezolizumab SmPC	21-10-2021
DMCG	Systemisk behandling af brystkræft III – palliativ og systemisk behandling af metastaserende brystkræft (MBC) - DMCG	20-05-2021
Medicinerådet	Baggrund for Atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel: https://medicineradet.dk/media/Otvpkjur/baggrund-for-medicineradets-anbefaling-vedr-atezolizumab-i-komb-m-nab-paclitaxel-til-brystkr%C3%A6ft-vers-1-1-med-bilag-adlegacy.pdf	22-01-2020
Clinicaltrials.gov	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355) - Full Text View - ClinicalTrials.gov	First posted 30-06-2016
Clinicaltrials.gov	A Study of Atezolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Participants With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130) - Full Text View - ClinicalTrials.gov	First posted 24-04-2015

Søgestrategi

- Søgestreng for Medline:
- **(Pembrolizumab OR lambrolizumab¹⁷ OR MK-3475¹⁸ OR KEYTRUDA OR ATEZOLIZUMAB OR TECENTRIQ) AND ((Triple negative breast cancer) or (TNBC))**
- Søgning i central, se Figur A 1:



The screenshot shows the Cochrane Library Advanced Search interface. At the top, there are navigation links for 'Cochrane Reviews', 'Trials', 'Clinical Answers', 'About', and 'Help'. Below this is the 'Advanced Search' section with tabs for 'Search', 'Search manager', 'Medical terms (MeSH)', and 'PICO search^{RETA}'. The search strategy is displayed in a table-like format with four numbered terms:

Term	MeSH	Limits
#1 triple negative breast cancer or TNBC	MeSH	1855
#2 pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or atezolizumab or tecentriq		2955
#3 #1 AND #2		238
#4 Type a search term or use the S or MeSH buttons to compose	MeSH	N/A

Buttons for 'Save this search', 'View saved searches', and 'Search help' are visible. A 'Print' button is also present. At the bottom, there are 'Clear all' and 'Highlight orphan lines' options.

Figur A 1 Søgningstrategi i Central

I Tabel A 4 ser antallet af "hits" der blev fremfundet med ovenstående søgestreng for henholdsvis Medline og Central.

¹⁷ Tidligere generiske navn for pembrolizumab

¹⁸ Udviklingsbetegnelsen for pembrolizumab

Tabel A 4 Søgestrategi

No.	Query	Results
Medline	(Pembrolizumab OR lambrolizumab ¹⁹ OR MK-3475 ²⁰ OR KEYTRUDA OR ATEZOLIZUMAB OR TECENTRIQ) AND ((Triple negative breast cancer) or (TNBC))	231
Central #1	Triple negative breast cancer or TNBC	1855
#2	Pembrolizumab OR lambrolizumab ²¹ OR MK-3475 ²² OR KEYTRUDA OR ATEZOLIZUMAB OR TECENTRIQ	2985
#3	#1 and #2	238

Tabel A 5 In-og eksklusionskriterier i litteratursøgningen for vurdering af PEM + CT vs A + nP

Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
<ul style="list-style-type: none"> • PICO ○ Population: Voksne patienter med recidiverende eller metastatisk triple negativ brystkræft hos voksne, ○ Intervention: Pembrolizumab + kemoterapi (nab-paclitaxel, paclitaxel eller gemcitabine/carboplatin) ○ Comparator: Atezolizumab + nab-paclitaxel ○ Outcomes: Overall survival og progression free survival i PD-L1 positive subgrupper, bivirkninger og livskvalitet • Setting: 1, linje med lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk sygdom • Study design: Randomiseret fase III • Language restrictions: Engelsk • Other search limits or restrictions applied: conference abstract, såfremt pågældende kliniske data endnu ikke er blevet publiceret som fuldttekstartikel eller offentliggjort i EPAR 	<ul style="list-style-type: none"> • PICO ○ Population: udenfor inklusionskriterier ○ Intervention: Øvrige interventioner, som f.eks, pembrolizumab i kombination med andre lægemidler ○ Comparator: Øvrige interventioner, som er uden definerede PICO, f.eks andre lægemidler for recidiverende eller metastatisk TNBC eller atezolizumab i kombination med andre lægemidler ○ Outcomes: Outcomes udenfor PICO • Setting: (neo)adjuverende eller 2, linje eller mere behandling for recidiverende eller metastatisk sygdom eller øvrige explorative subgruppe og/eller biomarkør analyser, f.eks, specifikke etniske subpopulationer, • Study design: observationelle, retrospective studier, case reports, review, commentaries og letters • Language restrictions: ikke-engelsk sproget • Other search limits or restrictions applied: conference abstract, såfremt pågældende

¹⁹ Tidligere generiske navn for pembrolizumab

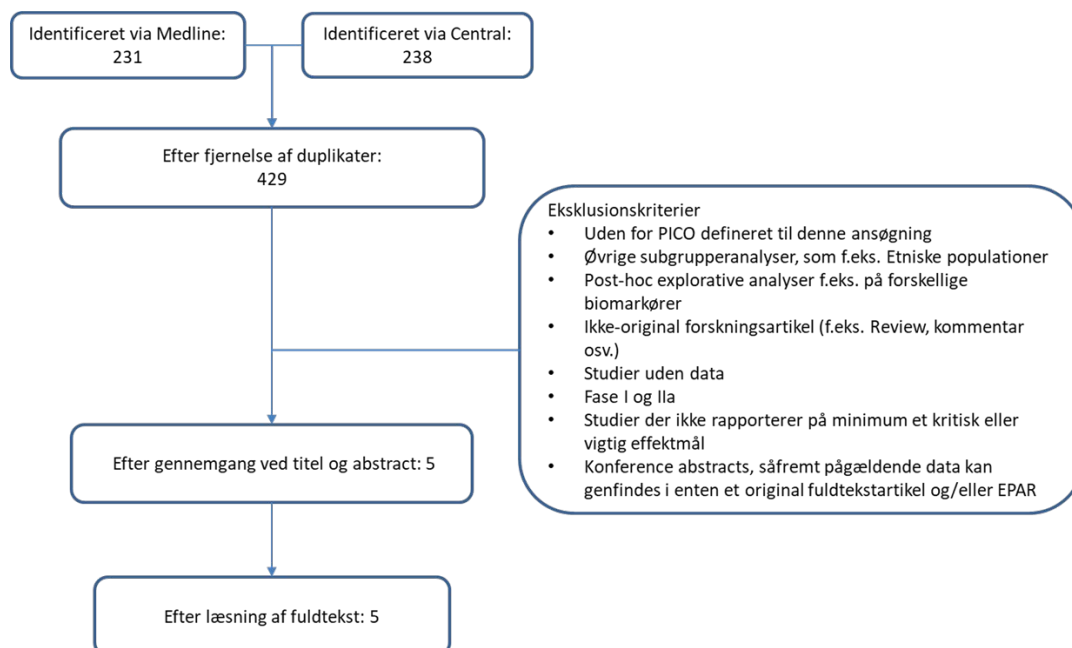
²⁰ Udviklingsbetegnelsen for pembrolizumab

²¹ Tidligere generiske navn for pembrolizumab

²² Udviklingsbetegnelsen for pembrolizumab

Inklusionskriterier
Eksklusionskriterier

kliniske data er blevet publiceret som fuldttekstartikel eller offentliggjort i EPAR,

Systematic selection of studies


Figur A 2 PRISMA flow diagram af litteratursøgning

Tabel A 6 Studier, som er inkluderet i analysen. Flere detaljer omkring studierne er opsummeret i Appendiks B

Study/ID	Aim	Study design	Patient population	Intervention and comparator (sample size (n))
KEYNOTE-355	To evaluate the safety and efficacy of PEM+CT compared to PBO+CT	Phase 3, double-blind, randomized	Patients with locally recurrent inoperable or metastatic TNBC	Intervention: 562 Comparator: 281
Impassion130	To evaluate the safety and efficacy of AT+nP compared to PBO+nP	Phase 3, double-blind, randomized	Patients with locally recurrent inoperable or metastatic TNBC	

Quality assessment

Antallet af randomiserede kliniske studier, som adresserer effekten af intervention PEM+CT og komparator AT+nP, er begrænset til de to studier vist i Tabel A 6. Heri er der væsentlige forskelle i studiedesign, inklusionskriterier og patientpopulation hvori effektmål evalueres (PD-L1 CPS \geq 10 vs. PD-L1 IC \geq 1%), som vanskeliggør valid sammenligning

af PEM+CT og AT+nP, som er den største begrænsning af ovenstående litteratursøgning. Dette understøtter vores valg omkring en deskriptiv sammenligning.

Appendiks B Inkluderede studiers hovedkarakteristika

Tabel B 1 Hovedkarakteristika af KN355 studiet

Study #1	NCT number: NCT02819518
Trial name: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs, Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355)[3, 8, 33]	
Objective	<i>The safety and efficacy of pembrolizumab plus chemotherapy will be assessed compared to the safety and efficacy of placebo plus chemotherapy in the treatment of locally recurrent inoperable or metastatic TNBC, which has not been previously treated with chemotherapy</i>
Publications – title, author, journal, year	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial, Javier Cortes, David W Cescon, Hope S Rugo et, al, Lancet 2020; 396: 1817–28</i> ▪ <i>EPAR: EMEA/H/C/003820/II/0099, 16 September 2021, EMA/CHMP/563896/2021</i>

Study type and design

KEYNOTE-355 (KN355) included two parts:

- Part 1 – safety run-in: unblinded, open-label, safety run-in that monitored patients (n=35) for unacceptable toxicities to study treatment (pembrolizumab + chemotherapy), Patients assigned by forced randomization to ensure at least 10 participants were included in each treatment group (pembrolizumab + nab-paclitaxel, pembrolizumab + paclitaxel or pembrolizumab + gemcitabine/carboplatin),
- Part 2 – Randomized, double-blinded placebo-controlled phase 3 study, Enrolled patients were randomly assigned 2:1 to receive PEM+CT* or PBO+CT**, respectively, Treatment allocation occurred centrally using a interactive voice response system, and stratified for:

1. Chemotherapy on study (paclitaxel or nab-paclitaxel vs, gemcitabine/carboplatin)
2. PD-L1 status CPS ≥ 1 vs CPS ≤ 1
3. Prior treatment with same class

No crossover was allowed,

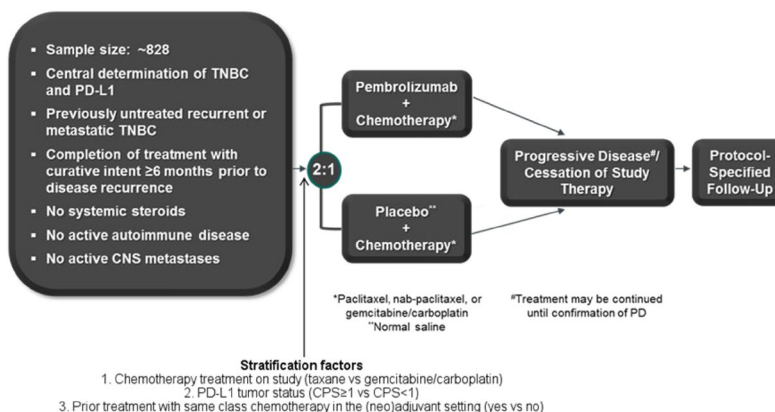
Status: Active, not recruiting,

Actual primary completion date: June 15, 2021

Estimated study completion date: November 15, 2023

Patients in part 1 was included in the safety analysis, and not the efficacy analysis

Patients in part 2 was included in both safety and efficacy analysis



Studiedesign for KEYNOTE-355, fra EPAR [3]

*pembrolizumab 200 mg i,v, every 3 weeks (Q3W) in combination with chemotherapy (nab-paclitaxel 100 mg/m² i,v, day 1, 8 og 15 every 4 weeks (Q4W), paclitaxel 90 mg/m² i,v, day Q4W, or gemcitabine 1000 mg/m² i,v, + carboplatin AUC 2 i,v, day 1 og 8 hver Q3W,

**placebo i,v, every 3 weeks (Q3W) in combination with chemotherapy (nab-paclitaxel 100 mg/m² i,v, day 1, 8 og 15 every 4 weeks (Q4W), paclitaxel 90 mg/m² i,v, day Q4W, or gemcitabine 1000 mg/m² i,v, + carboplatin AUC 2 i,v, day 1 og 8 hver Q3W,

Sample size (n)	847 participants
-----------------	------------------

Main inclusion and exclusion criteria *Inclusion Criteria:*

- *Has locally recurrent inoperable breast cancer not previously treated with chemotherapy and which cannot be treated with curative intent OR has metastatic breast cancer not previously treated with chemotherapy,*
- *Has centrally confirmed TNBC, as defined by the most recent American Society of Clinical Oncology/college of American Pathologists (ASCO/CAP) guidelines,*
- *Has completed treatment for Stage I-III breast cancer, if indicated, and ≥ 6 months elapsed between the completion of treatment with curative intent (e.g., date of primary breast tumor surgery or date of last adjuvant chemotherapy administration, whichever occurred last) and first documented local or distant disease recurrence,*
- *Has been treated with (neo)adjuvant anthracycline, if they received systemic treatment in the (neo)adjuvant setting, unless anthracycline was contraindicated or not considered the best treatment option for the participant in the opinion of the treating physician,*
- *Has measurable disease based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1,1 (RECIST 1,1) as determined by local radiology review,*
- *Has provided recently or newly obtained core or excisional biopsy from a locally recurrent inoperable or metastatic tumor lesion for central determination of TNBC status and PD-L1 expression, unless contraindicated due to site inaccessibility and/or participant safety concerns,*
- *Has an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1, as assessed within 10 days prior to the start of study drug,*
- *Has a life expectancy ≥ 12 weeks from randomization,*
- *Demonstrates adequate organ function, within 10 days prior to the start of study drug,*
- *Female participants are eligible to participate if they are not pregnant or breastfeeding AND they are not a woman of childbearing potential (WOCBP) OR is a WOCBP using a contraceptive method that is highly effective or is abstinent from heterosexual intercourse during the intervention period and for at least the time needed to eliminate each study intervention after the last dose of study intervention AND has a negative highly-sensitive pregnancy test ([urine or serum] as required by local regulations) within 24 hours (urine) or 72 hours (serum) before the first dose of study intervention,*
- *Male participants are eligible to participate if they agree to refrain from donating sperm during the intervention period and for at least the time needed to eliminate each study intervention after the last dose of study intervention PLUS be abstinent from heterosexual intercourse OR must agree to use contraception unless confirmed to be azoospermic,*

Exclusion Criteria:

- *Is currently participating in a clinical study and receiving an investigational agent and/or using an investigational device, or has participated in a clinical study and received an investigational agent and/or used an investigational device within 4 weeks prior to randomization,*
- *Has not recovered (e.g., to \leq Grade 1 or to baseline) from AEs due to a previously administered therapy,*
- *Has neuropathy \geq Grade 2,*

- *Has an active autoimmune disease that has required systemic treatment in the past 2 years (e.g., with use of disease modifying agents, corticosteroids, or immunosuppressive drugs),*
- *Has a diagnosis of immunodeficiency or is receiving systemic steroid therapy or any other form of immunosuppressive therapy within 7 days prior to randomization,*
- *Has a known additional malignancy that progressed or required active treatment within the last 5 years, Exceptions include basal cell carcinoma of the skin, squamous cell carcinoma of the skin that has undergone potentially curative therapy, and in situ cervical cancer,*
- *Has known active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis, Participants with previously treated brain metastases may participate provided they have stable brain metastases and did not receive chemotherapy for metastatic breast cancer,*
- *Has history of (non-infectious) pneumonitis that required steroids or current pneumonitis,*
- *Has active, or a history of, interstitial lung disease,*
- *Has a known history of active tuberculosis (TB),*
- *Has an active infection requiring systemic therapy,*
- *Has a history of Class II-IV congestive heart failure or myocardial infarction within 6 months of randomization,*
- *Has a known psychiatric or substance abuse disorders that would interfere with cooperation with the requirements of the study,*
- *Is pregnant or breastfeeding, or expecting to conceive or father children within the projected duration of the study, starting with the screening visit through 120 days (or longer as specified by local institutional guidelines) after the last dose of study drug,*
- *Has received prior therapy with an anti-programmed cell death 1 (anti-PD-1), anti-PD-L1, or anti-PD-L2 agent or with an agent directed to another co-inhibitory T cell receptor (such as cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 [CTLA-4], OX-40, CD137) or has previously participated in Merck pembrolizumab (MK-3475) clinical studies,*
- *Has a known history of human immunodeficiency virus (HIV),*
- *Has known active hepatitis B or hepatitis C,*
- *Has received a live vaccine within 30 days prior to randomization,*
- *Has a known history of hypersensitivity or allergy to pembrolizumab and any of its components and/or to any of the study chemotherapies (e.g., nab-paclitaxel, paclitaxel, gemcitabine, or carboplatin) and any of their components,*
- *Is receiving any medication prohibited in combination with study chemotherapies as described in the respective product labels, unless medication was stopped within 7 days prior to randomization,*

Intervention

566 assigned to pembrolizumab+chemotherapy, 562 received at least 1 dose of study treatment in the ITT, of which 219 were CPS PD-L1 \geq 10,

Study #1

NCT number: NCT02819518

Trial name: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs, Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355)[3, 8, 33]

Intervention: pembrolizumab combined with investigator's choice of nab-paclitaxel, paclitaxel OR gemcitabine/carboplatin

Pembrolizumab

200 mg administered IV on Day 1 of each 21-day cycle

Other Name: MK-3475, KEYTRUDA®

- *Nab-paclitaxel (n=173)*

100 mg/m² IV on Days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle

Other name: ABRAXANE®

- *Paclitaxel (n=82)*

90 mg/m² IV on Days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle

Other name: TAXOL®

- *Gemcitabine + carboplatin (n=311)*

Gemcitabine: 1000 mg/m² IV on Days 1, 8 and 15 of each 21-day cycle

Other name: GEMZAR®

Carboplatin: Area Under the Curve (AUC) 2 IV on Days 1 and 8 of each 21-day cycle,

Other name: Paraplatin®

Study #1

NCT number: NCT02819518

Trial name: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs, Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355)[3, 8, 33]

Comparator(s)

281 assigned to placebo+chemotherapy, 281 received at least 1 dose of study treatment in the ITT, of which 103 were CPS PD-L1 \geq 10,

Comparator: placebo combined with investigator's choice of nab-paclitaxel, paclitaxel OR gemcitabine/carboplatin

Placebo

Normal saline administered IV on Day 1 of each 21-day cycle

Other Name: MK-3475, KEYTRUDA®

- Nab-paclitaxel (n=95)

100 mg/m² IV on Days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle

Other name: ABRAXANE®

- Paclitaxel (n=32)

90 mg/m² IV on Days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle

Other name: TAXOL®

- Gemcitabine + carboplatin (n=154)

Gemcitabine: 1000 mg/m² IV on Days 1, 8 and 15 of each 21-day cycle

Other name: GEMZAR®

Carboplatin: Area Under the Curve (AUC) 2 IV on Days 1 and 8 of each 21-day cycle,

Other name: Paraplatin®

Follow-up time (ITT)

- IA2: Median follow-up times 16,8 months (range 0.2-35) after last randomized patient and 26.1 months after randomization
- Data cut-off date December 11th 2019
- Final analysis of PFS and second interim analysis of OS,
- Final analysis: Median follow-up times 16,7 months (range 0,2-53,1) after last randomized patient, and 44.2 months after randomization
- Data cut-off date June 15th 2021
- Final analysis of OS,

Is the study used in the health economic model? Yes

Primary, secondary and exploratory endpoints
Primary endpoints

1. *Part 1: Percentage of Participants Who Experience an Adverse Event (AE) - All Participants [Time Frame: Up to 45 months]*
2. *Part 1: Percentage of Participants Who Discontinue Study Drug Due to an AE - All Participants [Time Frame: Up to 45 months]*
3. *Part 2: Progression-Free Survival (PFS) - All Participants [Time Frame: Up to 45 months]*
4. *Part 2: PFS - Participants with Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) Combined Positive Score (CPS) ≥ 1 Tumors [Time Frame: Up to 45 months]*
5. *Part 2: PFS - Participants with PD-L1 CPS ≥ 10 Tumors [Time Frame: Up to 45 months]*
6. *Part 2: Overall Survival (OS) - All Participants [Time Frame: Up to 45 months]*
7. *Part 2: OS - Participants with PD-L1 CPS ≥ 1 Tumors [Time Frame: Up to 45 months]*
8. *Part 2: OS - Participants with PD-L1 CPS ≥ 10 Tumors [Time Frame: Up to 45 months]*

Secondary endpoints

1. *Part 2: Objective Response Rate (ORR) - All Participants [Time Frame: Up to 45 months]*
2. *Part 2: ORR - Participants With PD-L1 CPS ≥ 1 Tumors [Time Frame: Up to 45 months]*
3. *Part 2: ORR - Participants With PD-L1 CPS ≥ 10 Tumors [Time Frame: Up to 45 months]*
4. *Part 2: Duration of Response (DOR) - All Participants [Time Frame: Up to 45 months]*
5. *Part 2: DOR - Participants With PD-L1 CPS ≥ 1 Tumors [Time Frame: Up to 45 months]*
6. *Part 2: DOR - Participants With PD-L1 CPS ≥ 10 Tumors [Time Frame: Up to 45 months]*
7. *Part 2: Disease Control Rate (DCR) - All Participants [Time Frame: Up to 45 months]*
8. *Part 2: DCR - Participants With PD-L1 CPS ≥ 1 Tumors [Time Frame: Up to 45 months]*
9. *Part 2: DCR - Participants With PD-L1 CPS ≥ 10 Tumors [Time Frame: Up to 45 months]*
10. *Part 2: Percentage of Participants Who Experience an AE- All Participants [Time Frame: Up to 45 months]*
11. *Part 2: Percentage of Participants Who Discontinue Study Drug Due to an AE- All Participants [Time Frame: Up to 45 months]*
12. *Part 2: Change from Baseline to End of Study in European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) Total Score - All Participants [Time Frame: Baseline and End of Study Participation (Up 45 months)]*
13. *Part 2: Change from Baseline to End of Study in EORTC QLQ-C30 Total Score - Participants With PD-L1 CPS ≥ 1 Tumors [Time Frame: Baseline and End of Study Participation (Up 45 months)]*
14. *Part 2: Change from Baseline to End of Study in EORTC QLQ-C30 Total Score - Participants With PD-L1 CPS ≥ 10 Tumors [Time Frame: Baseline and End of Study Participation (Up 45 months)]*
15. *Part 2: Change from Baseline to End of Study in EORTC Breast Cancer-Specific Quality of Life Questionnaire (QLQ-BR23) Total Score - All Participants [Time Frame: Baseline and End of Study Participation (Up 45 months)]*

Study #1

NCT number: NCT02819518

Trial name: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs, Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355)[3, 8, 33]

16. Part 2: Change from Baseline to End of Study in EORTC QLQ-BR23 Total Score - Participants with PD-L1 CPS ≥ 1 Tumors [Time Frame: Baseline and End of Study Participation (Up 45 months)]

17. Part 2: Change from Baseline to End of Study in EORTC QLQ-BR23 Total Score - Participants with PD-L1 CPS ≥ 10 Tumors [Time Frame: Baseline and End of Study Participation (Up 45 months)]

Endpoints included in this application:

1. Overall survival (OS), defined as the time from randomization to death due to any cause in participants with PD-L1 CPS ≥ 10 tumors,
2. Progression-free Survival (PFS), defined as the time from randomization to the first documented disease progression per RECIST 1,1 as assessed by blinded central imaging vendor (CIV) in patients with PD-L1 CPS ≥ 10 tumors
3. Frequency of adverse events in the ITT population
4. Health-related quality of life (HrQoL) as assessed by EORTC QLQ-C30
5. Duration of response, based on RECIST 1,1 as assessed by a blinded CIV in patients with PD-L1 CPS ≥ 10 tumors
6. EuroQol-5 Dimension

Other endpoints:

OS and PFS in the ITT populations were primary endpoints in the study, but results are not included in this application because we are only seeking evaluation for the PD-L1 CPS ≥ 10 positive population in agreement with the EMA approved indication.

Method of analysis

Efficacy i.e. PFS and OS will be assessed in the PD-L1 CPS ≥ 10 and analyzed by randomized treatment group, Kaplan–Meier method is used to estimate rates of progression-free survival and overall survival, Safety will be assessed in all randomly assigned patients who received at least one dose of study drug and will be analyzed by treatment received.

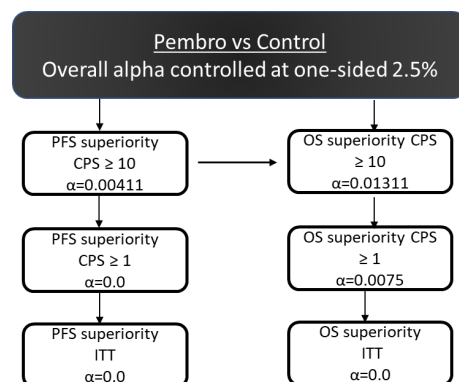
Study #1

NCT number: NCT02819518

Trial name: Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs, Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355)[3, 8, 33]

Subgroup analyses

In KN355, both OS and PFS were dual primary endpoint, meaning that the study was considered a success, if either one of the primary endpoints were statistically significant. The hypotheses were tested in a hierarchic manner, at IA2 for PFS and FA for OS, in the prespecified statistical analysis plan and were as follows:



- Hypothesis in CPS ≥ 10 tested first
- Remaining hypotheses tested only if the hypothesis immediately above was positive
- Threshold for CPS ≥ 1 and ITT populations included partial alpha relocated from CPS ≥ 10 based on Mauer and Bretz method for both PFS and OS
- In addition total alpha for OS CPS ≥ 10 included partial alpha reallocated from PFS in CPS ≥ 10 based on Mauer and Bretz method

For characteristics of the included population, see appendiksC for baseline characteristics of the ITT population,

Stratification factors for the study was:

- Chemotherapy on study (taxane or gemcitabine-carboplatin)
- PD-L1 expression (CPS ≥ 1 CPS ≤ 1)
- Prior treatment with same class chemotherapy in the neoadjuvant or adjuvant setting (yes or no)

Other relevant information**Tabel B 2 Hovedkarakteristika af IMP130 studiet****Study #2**

NCT number: NCT02425891

Trial name: A Study of Atezolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Participants With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130) [1, 4, 7, 17, 32]

Objective

This study evaluated the efficacy, safety, and pharmacokinetics of atezolizumab (MPDL3280A) administered with nab-paclitaxel compared with placebo in combination with nab-paclitaxel in participants with locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) who have not received prior systemic therapy for metastatic breast cancer (mBC). The safety of single-agent nab-paclitaxel has been determined in previous studies of participants with mBC and the safety data to date suggest that atezolizumab can be safely combined with standard chemotherapy agents,

Study #2**NCT number: NCT02425891**

Trial name: A Study of Atezolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Participants With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130) [1, 4, 7, 17, 32]

Publications
– **title,**
author,
journal, year

- *Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer, P, Schmid, S, Adams, H,S, Rugo, et al, New England Journal of Medicine, 2018,*
- *Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [15], Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al, Lancet Oncology, 2020,*
- *Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer, Adams S, Diéras V, Barrios CH, et al, Annals of Oncology, 2020,*
- *First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis, Emens LA, Adams S, Barrios H et al, Annals of Oncology 2021*
- *EPAR: EMA/CHMP/425313/2019, 16 September 2021*

Study type and design *Randomized, double-blinded placebo-controlled phase 3 study, Enrolled patients were randomly assigned 1:1 to receive atezolizumab+nab-paclitaxel (AT+nP) or placebo+nab-paclitaxel (PBO+nP), respectively.*

Stratification factors were:

- *Presence of liver metastases (yes vs no)*
- *Prior treatment (yes vs no)*
- *Tumor PD-L1 status (tumor-infiltrating immune cell score (IC) 0 vs 1/2/3)*

The patient; the study site personnel, including the investigator; and the Sponsor and its agents, except independent monitoring committee members, who were aware of treatment assignment and PD-L1 status,

Status: completed

Actual primary completion date: April 14th, 2020

Actual study completion date: August 19th, 2021

Sample size (n) *902 participants*

**Main
inclusion and
exclusion
criteria**
Inclusion Criteria:

- *Women or men aged ≥ 18 years*
- *Metastatic or locally advanced, histologically documented TNBC (absence of HER2, ER, PR expression) as per American Society of Clinical Oncology-American College of Pathologists (ASCO-CAP) criteria*
- *No prior chemotherapy or targeted systemic therapy for inoperable locally advanced or metastatic TNBC (patients could have received prior chemotherapy in the neoadjuvant/adjuvant setting if treatment was completed ≥ 12 months prior to randomization)*
- *Eligible for taxane monotherapy (i.e., absence of rapid clinical progression, life-threatening visceral metastases, or the need for rapid symptom and/or disease control)*
- *Tissue evaluable for tumor PD-L1 expression by an external central laboratory prior to study randomization*
- *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1*
- *Measurable disease, as defined by RECIST v1.1*
- *Adequate hematologic and end-organ function*
- *For women of childbearing potential: agreement to remain abstinent or use contraceptive methods during the treatment period and for at least 5 months after the last dose of atezolizumab/placebo or 1 month after the last dose of nab-paclitaxel, whichever is later*
- *For men: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraceptive measures and agreement to refrain from donating sperm*
- *For Women who are not postmenopausal or surgically sterile: negative serum pregnancy test result within 14 days prior to initiation of study drug,*

Exclusion Criteria:

- *Spinal cord compression not definitively treated with surgery and/or radiation, or previously diagnosed and treated spinal cord compression without evidence that disease has been clinically stable for ≥ 2 weeks prior to randomization*
- *Known CNS disease, except for treated asymptomatic CNS metastases (only supratentorial and cerebellar metastases allowed; no ongoing requirement for corticosteroids as therapy for CNS disease; no stereotactic radiation within 7 days or whole brain radiation within 14 days prior to randomization; no evidence of interim progression between the completion of CNS-directed therapy and the screening radiographic study)*
- *Leptomeningeal disease*
- *Uncontrolled pleural effusion, pericardial effusion, or ascites*
- *Uncontrolled tumor-related pain*
- *Uncontrolled hypercalcemia*
- *Malignancies other than TNBC within 5 years prior to randomization, with the exception of those with a negligible risk of metastasis or death and treated with expected curative outcome*
- *Pregnancy or lactation*
- *Evidence of significant uncontrolled concomitant disease that could affect compliance with the protocol or interpretation of results, including significant liver disease*
- *Significant cardiovascular disease*

Study #2

NCT number: NCT02425891

Trial name: A Study of Atezolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Participants With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130) [1, 4, 7, 17, 32]

- *Severe infection within 4 weeks prior to randomization*
- *Received oral or IV antibiotics within 2 weeks prior to Cycle 1, Day 1*
- *Major surgical procedure within 28 days prior to randomization or anticipation of the need for a major surgical procedure during the course of the study other than for diagnosis*
- *Known hypersensitivity to nab-paclitaxel or to any of the excipients*
- *History of severe allergic, anaphylactic, or other hypersensitivity reactions to chimeric or humanized antibodies or fusion proteins*
- *Known hypersensitivity or allergy to biopharmaceuticals produced in Chinese hamster ovary cells or any component of the atezolizumab formulation*
- *History of autoimmune disease*
- *Prior allogeneic stem cell or solid organ transplantation*
- *History of idiopathic pulmonary fibrosis (including pneumonitis), drug-induced pneumonitis, organizing pneumonia, or evidence of active pneumonitis on screening chest CT scan (history of radiation pneumonitis in the radiation field (fibrosis) permitted)*
- *Positive test for HIV*
- *Active hepatitis B (defined as having a positive hepatitis B surface antigen [HBsAg] test at screening) or hepatitis C*
- *Active tuberculosis*
- *Receipt of a live, attenuated vaccine within 4 weeks prior to randomization or anticipation that such a live, attenuated vaccine will be required during the study*
- *Prior treatment with CD137 agonists or immune checkpoint blockade therapies, including anti-cytotoxic T lymphocyte (CTLA)-4, anti-programmed death-1 (PD-1), or anti-PD-L1 therapeutic antibodies*
- *Treatment with systemic immunostimulatory agents (including but not limited to interferons or IL-2) within 4 weeks or five half-lives of the drug (whichever is shorter) prior to randomization*
- *Treatment with systemic corticosteroids or other systemic immunosuppressive medications within 2 weeks prior to randomization, or anticipated requirement for systemic immunosuppressive medications during the study,*

Study #2

NCT number: NCT02425891

Trial name: A Study of Atezolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Participants With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130) [1, 4, 7, 17, 32]

Intervention 451 assigned to AT+nP, 445 patients received at least one dose of the intervention, 7 from the PBO+nP group received one dose of atezolizumab and were included in the safety analysis, a total of 452 patients, 451 patients were included in the ITT analysis, of which 185 patients were IC PD-L1 ≥ 1 ,

Atezolizumab

840 milligrams IV on Days 1 and 15 of each 28-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity,

Other Name: Tecentriq, MDL3280A

Nab-paclitaxel

100 mg/m² IV on Days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle

Other name: ABRAXANE®

Comparator(s) 451 assigned to PBO+nP, 438 received at least 1 dose of the study treatment in the ITT 281 received at least 1 dose of study treatment in the ITT, of which 184 patients were IC PD-L1 ≥ 1 ,

Placebo

Vehicle without atezolizumab IV on Days 1 and 15 of each 28-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity,

Nab-paclitaxel

100 mg/m² IV on Days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle

Other name: ABRAXANE®

Follow-up time (ITT)

- Data cut-off April 17th 2018, median follow-up time was 12,9 months
- Final analysis of PFS
- IA1 of OS
- Data cut-off January 2nd 2019, Follow-up 18,5 months (IQR 9,6-22,8)
- IA2 of OS
- Updated PFS and duration of response (DOR)
- Data cut-off April 14th 2020, Follow-up 18,8 months (IQR 8,9-34,7)
- Final OS

Is the study used in the health economic model? Yes

**Primary,
secondary
and
exploratory
endpoints**
Primary endpoints

- *Progression Free Survival (PFS) According to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1,1 (v1,1) in All Randomized Participants [Time Frame: Baseline up to approximately 34 months]*
- *PFS According to RECIST v1,1 in Participants With Detectable Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) [Time Frame: Baseline up to approximately 34 months]*
- *Overall Survival (OS) in All Randomized Participants [Time Frame: Baseline until death due to any cause (up to approximately 58 months)]*
- *OS in Participants With Detectable PD-L1 [Time Frame: Baseline until death due to any cause (up to approximately 58 months)]*

Secondary endpoints

- *Percentage of Participants With an Objective Response of Complete Response (CR) or Partial Response (PR) According to RECIST v1,1 in All Randomized Participants [Time Frame: Baseline up to approximately 34 months]*
- *Percentage of Participants With an Objective Response of CR or PR According to RECIST v1,1 in Participants With Detectable PD-L1 [Time Frame: Baseline up to approximately 34 months]*
- *Duration of Response (DOR) According to RECIST v1,1 in All Randomized Participants [Time Frame: Baseline up to approximately 34 months]*
- *DOR According to RECIST v1,1 in Participants With Detectable PD-L1 [Time Frame: Baseline up to approximately 34 months]*
- *Time to Deterioration (TTD) in Global Health Status/Health Related Quality of Life According to European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) v3,0 in All Randomized Participants [Time Frame: Baseline up to approximately 58 months]*
- *TTD in Global Health Status/Health Related Quality of Life According to EORTC QLQ-C30 v3,0 in Participants With Detectable PD-L1 [Time Frame: Baseline up to approximately 58 months]*
- *Percentage of Participants With Adverse Events (AEs) or Serious AEs (SAEs) [Time Frame: Baseline up to 53 months]*
- *Percentage of Participants With Anti-Therapeutic Antibodies (ATAs) Against Atezolizumab [Time Frame: Baseline up to approximately 53 months]*
- *Maximum Serum Concentration (Cmax) for Atezolizumab [Time Frame: Cycle 1 Day 1 (Cycle = 28 days)]*
- *Minimum Serum Concentration (Cmin) for Atezolizumab [Time Frame: Day 27 of Cycle 1, 2, 3, and 7 (Cycle = 28 days)]*
- *Plasma Concentrations of Total Paclitaxel [Time Frame: Pre-dose (Hour 0) on Cycle 1 Day 1, pre-dose (Hour 0), 5-10 minutes before end of nab-paclitaxel infusion, 1 hour after end of nab-paclitaxel infusion (infusion duration = 30 minutes) on Cycle 3 Day 1 (Cycle = 28 days)]*

Other endpoints: N/A
Endpoints included in this application:

- *PFS According to RECIST v1,1 in Participants With Detectable Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1), defined as the time from randomization to the occurrence of disease progression, as determined by investigators from tumor assessments per RECIST v1,1, or death from any cause, whichever occurred first,*
- *OS in Participants With Detectable PD-L1, defined as the time from the date of randomization to the date of death from any cause,*

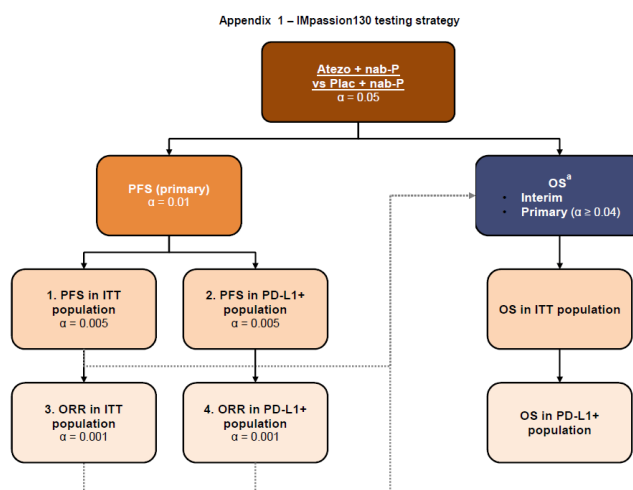
Study #2

NCT number: NCT02425891

Trial name: A Study of Atezolizumab in Combination With Nab-Paclitaxel Compared With Placebo With Nab-Paclitaxel for Participants With Previously Untreated Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130) [1, 4, 7, 17, 32]

Method of analysis of *The ITT population was defined as all randomized patients, regardless of whether study treatment was received or not, The PD-L1-selected population were patients in the ITT population whose PD-L1 status is IC1/2/3 at time of randomization, The co-primary endpoints PFS and OS were analyzed by randomized treatment group and HR with 95% CI estimated using stratified Cox regression model with stratification variable, Kaplan–Meier method is used to estimate rates of progression-free survival and overall survival, Safety will be assessed in all randomly assigned patients who received at least one dose of study drug and will be analyzed by treatment received,*

Subgroup analyses *In Impassion130, PFS and OS were co-primary endpoints and were tested hierarchically, first in the ITT and then, if positive, in the PD-L1 IC positive (IC1/2/3) population, according to the schema below,*



- Alpha (0,05) was allocated to PFS and OS, The allocated type I error for PFS was further allocated to PFS in the ITT and PFS in the PD-L1 selected subgroup
 - ORR would be tested in ITT and/or PD-L1 selected populations IF PFS difference between treatment arms in the ITT and/or PD-L1-selected populations was statistically significant,

Other relevant information

Appendiks C, Baseline karakteristika for patienter, som er i de studier der inkluderes i den sammenlignende analyse af effekt og sikkerhed

I tabellen nedenfor er vist patientkarakteristika for ITT populationen. Da sammenligningen af effekt og sikkerhed for PEM+CT vs PBO+CT og PEM+CT vs. AT+nP bliver evalueret i den PD-L1 positive del af studiepopulationen (PD-L1 CPS \geq 10 i KN355 og PD-L1 IC \geq 1% i IMP130) i både KN355 og IMP130 studierne, er baselinekarakteristika i subgruppen af PD-L1 positive defineret i henhold til det enkelte studie også vist i Tabel C 1 nedenfor. Idet der ikke er væsentlige forskelle i baseline karakteristika mellem henholdsvis PD-L1 CPS \geq 10 og ITT i KN355 og PD-L1 IC \geq 1 % og ITT i IMP130, har vi valgt primært at beskrive ITT populationen for at sikre det mest robuste sammenligningsgrundlag.

Tabel C 1 Baseline patientkarakteristika i studier KEYNOTE-355 og IMpassion 130 [3, 4, 15]

	Keynote-355				Impassion130			
	PD-L1 CPS \geq 10		ITT		PD-L1 IC \geq 1% ²³		ITT	
	PEM+CT N=220	PBO+CT N=103	PEM+CT N=566	PBO+CT N=281	AT+nP N=185	PBO+nP N=184	AT+nP N=451	PBO+nP N=451
<i>Age Median (range)</i>	52,0 (25-83)	55,0 (22-77)	53,0 (25-85)	53,0 (22-77)	53 (44-63)	53 (44,63)	55,0 (20-82)	56,0 (26-86)
<i>\geq 65 n (%)</i>	42 (19,1)	24 (23,3)	123 (21,7)	57 (20,3)	43 (23,0)	43 (23,0)	104 (23,1)	115 (25,5)
<i>Female n (%)</i>	220 (100)	103 (100)	566 (100)	281 (100)	184 (99)	184 (100)	448 (99,3)	450 (99,8)
<i>Race n (%)</i>								
<i>American Indian or Alaska Native</i>	2 (0,9)	0 (0,0)	11 (1,9)	1 (0,4)	8 (4,0)	9 (53,0)	17 (3,8)	23 (5,1)
<i>Asian</i>	44 (20,0)	20 (19,4)	123 (21,7)	52 (18,5)	38 (21,0)	28 (15,0)	85 (18,8)	76 (16,9)

²³ Baseline patientkarakteristika for PD-L1 IC \geq 1 % IMP130 er taget fra Schmid et al. og er ikke opgjort på sammenlignelig vis med ITT populationen på alle parametre

Black or African American	9 (4,1)	6 (5,8)	20 (3,5)	17 (6,0)	9 (5,0)	14 (8,0)	26 (5,8)	33 (7,3)
Multiple	6 (2,7)	3 (2,9)	11 (1,9)	8 (2,8)	0 (0)	0 (0,0)	2 (0,4)	3 (0,7)
White	153 (69,5)	70 (68,0)	384 (67,8)	195 (69,4)	125 (68,0)	129 (70,0)	308 (68,3)	301 (66,7)
Missing	6 (2,7)	4 (3,9)	17 (3,0)	8 (2,8)	5 (3,0)	4 (2,0)	12 (2,7)	15 (3,3)
<hr/>								
<i>ECOG PS n (%)</i>								
0	134 (60,9)	62 (60,2)	332 (58,7)	173 (61,6)	107 (58,0)	112 (61,0)	270 (60,0)	256 (56,9)
1	86 (39,1)	41 (39,8)	232 (41,0)	108 (38,4)	77 (42,0)	72 (39,0)	179 (39,8)	193 (42,9)
2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Missing	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0,0)				
<hr/>								
<i>Prior treatment n (%)</i>								
<i>Neoadjuvant</i>	131 (59,5)	62 (60,2)	357 (63,1)	181 (64,4)	125 (68,0)	117 (64,0)	284 (63,0)	286 (63,4)
<i>Prior taxane</i>	107 (48,6)	50 (48,5)	290 (51,2)	156 (55,5)	96 (52,0)	94 (51,0)	231 (51,2)	230 (51,0)
<i>Prior anthracycline</i>	115 (52,3)	50 (48,5)	318 (56,2)	155 (55,2)	109 (59,0)	101 (55)	243 (53,9)	242 (53,7)
<i>Prior platinum</i>	13 (5,9)	6 (5,8)	41 (7,2)	24 (8,5)	n/a	n/a		
<i>Other</i>	118 (53,6)	55 (53,4)	329 (58,1)	169 (60,1)				
<hr/>								
Prior treatment with same class chemotherapy			124 (21,9)	56 (19,9)				
<hr/>								
<i>Chemotherapy on study (actual)</i>								
<i>Nab-paclitaxel</i>	61 (27,7)	36 (35,0)	172 (30,4)	95 (33,8)			445 (98,7%) ²⁴	445 (98,7%) ²⁰
<i>Paclitaxel</i>	33 (15,0)	11 (10,7)	81 (14,3)	32 (11,4)			n/a	n/a
<i>Gemcitabine/carboplatin</i>	125 (56,8)	56 (54,4)	309 (54,6)	154 (54,8)				

²⁴ Kun 445/451 modtog interventionen i både AT+nP og PBO+nP – se Schmid et al. 17. J Med, 2018. **379**(22): p. 2108-2121.

Schmid, P., et al., *Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer*. N Engl

<i>Missing</i>	1 (0,5)	0 (0,0)			n/a	n/a
<i>Disease status at baseline n (%)</i>						
<i>Metastatic, de novo</i>	68 (30,9)	35 (34,0)	167 (29,5)	84 (29,9)		
<i>Metastatic, recurrence</i>	144 (65,5)	62 (60,2)	383 (67,7)	185 (65,8)		
<i>Locally recurrent inoperable</i>	7 (3,2)	6 (5,8)	13 (2,3)	12 (4,3)	46 (10,2)	42 (9,3)
<i>Missing</i>	1 (0,5)	0 (0,0)	3 (0,5)	0 (0,0)		
<hr/>						
<i>Metastatic</i>	232 (96,4)	97 (94,2)	550 (97,2)	269 (95,7)	405 (89,8)	409 (90,7)
<i>Disease Free Interval</i>						
<i>De novo metastasis</i>	68 (30,9)	35 (34,0)	167 (29,5)	84 (29,9)		
<i><12 months</i>	49 (22,3)	17 (16,5)	126 (22,3)	50 (17,8)	0 (0%)	0 (0)
<i>≥ 12 months</i>	102 (46,4)	51 (49,5)	270 (47,7)	147 (52,3)		
<i>unknown</i>	1 (0,5)	0 (0,0)	3 (0,5)	0 (0,0)		
<hr/>						
<i>Baseline Lactate dehydrogenase</i>						
<i>Normal</i>	115 (52,3)	51 (49,5)	261 (46,1)	135 (48,0)		
<i>>ULN and < 2 x ULN</i>	75 (34,1)	35 (34,0)	195 (34,5)	94 (33,5)		
<i>≥ 2 x ULN</i>	25 (11,4)	12 (11,7)	98 (17,3)	42 (14,9)		
<i>missing</i>	5 (2,3)	5 (4,9)	12 (2,1)	10 (3,6)		
<hr/>						
<i>Sum of target lesion size at baseline, mm (central)</i>						
<i>Subjects with data</i>	217	103	524	253		
<i>Mean (SD)</i>	77,3 (59,9)	78,1 (47,8)	70,1 (52,9)	70,9 (53,8)		
<i>Median (range)</i>	60,0 (11,0-352,0)	66,0 (10,0-237,1)	55,0 (11,0-368,0)	54,0 (11,0-289,0)		

No. of metastatic Organ sites

0	7 (3,2)	6 (5,8)	13 (2,3)	12 (4,3)		
1	39 (17,7)	21 (20,4)	109 (19,3)	59 (21,0)		
2	76 (34,5)	35 (34,0)	191 (33,7)	95 (33,8)		
≥ 3 (KN355), >3 (IMP130) ²⁵	97 (44,1)	41 (39,8)	250 (44,2)	115 (40,9)	116 (26,2)	108 (24,1)
Missing	1 (0,5)	0 (0,0)	3 (0,5)	0 (0,0)		

0-3					332 (73,8)	342 (75,9)
-----	--	--	--	--	------------	------------

Metastatic Organ sites

Subjects with metastatic disease	212	97	550	269		
Bone	52 (23,6)	22 (21,4)	169 (29,9)	85 (30,2)	145 (32,2)	141 (31,3)
Brain	5 (2,3)	6 (5,8)	17 (3,0)	9 (3,2)	30 (6,7)	31 (6,9)
Breast	17 (7,7)	7 (6,8)	35 (6,2)	19 (6,4)		
Chest wall	56 (25,5)	15 (14,6)	132 (23,3)	45 (16,0)		
Liver	62 (28,2)	32 (31,1)	171 (30,2)	78 (27,8)	126 (27,9)	118 (26,2)
Lung	120 (54,5)	55 (53,4)	324 (57,2)	162 (57,7)	226 (50,1)	242 (53,7)
Lymph Nodes	169 (76,8)	79 (76,7)	417 (73,7)	206 (73,3)		
Other metastasis	46 (20,9)	17 (16,5)	110 (19,4)	51 (18,1)		
Nodal only disease					33 (7,3)	23 (5,1)

Visceral disease n (%)

Non-visceral	13 (5,9)	9 (8,7)	31 (5,5)	23 (8,2)		
Any visceral	206 (93,6)	94 (91,3)	532 (94,0)	258 (91,8)		
missing	1 (0,5)	0 (0,0)	3 (0,5)	0 (0,0)		

²⁵ Different definitions in KN355 and IMP130, respectively

PD-L1 status

<i>CPS ≥ 10</i>	220 (100)	103 (100)	220 (38,9)	103 (36,7)	n/a	n/a
<i>IC ≥ 1</i>	n/a	n/a	n/a	n/a	185 (41,0)	184 (40,8)

Table C 2 Baseline patient characteristics reported in accordance with chemotherapy [3]

	Carboplatin/gemcitabine	Nab-Paclitaxel	Paclitaxel
<i>Age, Median</i>	50	55	59
<i>Prior(neo)adjuvant chemotherapy, %</i>	72,8	58,1	40,7
<i>Prior treatment with same class chemotherapy (actual), %</i>	6,3	45,3	26,5
<i>De novo metastatic disease, %</i>	22,0	35,6	46,9
<i>Disease free interval <12 months, %</i>	29,6	10,1	10,6
<i>Baseline lactate dehydrogenase ≥ 2 x ULN, %</i>	18,1	14,2	15,0
<i>Median target lesion size, mm</i>	53	57	61,5
<i>No. of metastatic Organ sites ≥ 3, %</i>	46,4	37,1	44,2

Comparability of patients across studies

For både KN355 og IMP130 er patientkarakteristika generelt balanceret mellem de to behandlingsarme i de respektive studier. Det er dog ikke muligt at sammenligne på alle parametre, da baselinekarakteristika ikke er identisk defineret på alle punkter. Dette gælder f.eks. for antallet af metastatiske organ sites, hvor der i IMP130 er skelnet mellem 0-3 og >3 og det i KN355 er opgjort i 0, 1, 2 og ≥ 3 . Samtidig skelnes der i IMP130 ikke mellem patienter diagnosticeret med *de novo* eller har recidiverende metastatisk sygdom. Man kan dog se at der er en mindre forskel mellem andelen af patienter, som har lokalt inoperabel recidiverende sygdom, der udgør 2-4% i KN355 og 9-10% i IMP130.

De væsentligste forskelle i patientkarakteristika, som er mulige at sammenligne er:

- *Disease free interval*: I KN355 blev der inkluderet patienter med DFI ≥ 6 måneder, hvor DFI ≥ 12 måneder i IMP130. Derfor er der i KN355 17,8-22,3 % af patienterne med en DFI <12 måneder (6-11 måneder), hvor den tilsvarende gruppe må forventes at være 0 % i IMP130 på baggrund af inklusionskriterierne. Patienter med en kort DFI har en væsentlig dårligere prognose end øvrige patienter.
- *PD-L1 status*: Da CPS og IC er to forskellige måder at anskue PD-L1 ekspresion, er det også forventeligt, at der er en diskrepans mellem den population som defineres som værende PD-L1 positiv i de to studier.
- *Kemoterapi i studiet*. I IMP130 var nab-paclitaxel den eneste kemoterapimulighed i kombination med enten atezolizumab eller placebo, hvorimod der i KN355 var tre muligheder bestående af nab-paclitaxel (ca. 30%), paclitaxel og gemcitabine/carboplatin.

Comparability of the study populations with Danish patients eligible for treatment

Både KN355 og IMP130 var internationale studier med henholdsvis 29 og 41 deltagende lande, med sites i de skandinaviske lande. Knap 70 % af studiepopulationen i både KN355 og IMP130 er repræsenteret af patienter af kaukasiske oprindelse, hvorfor disse fint repræsenterer befolkningen i Danmark.

Ved gennemgang af baselinekarakteristika i de to studier og sammenholdt med den publicerede opgørelse af Celik et al. [14] har vi dog kunne finde nogle forskelle:

- Andelen af patienter ≥ 65 år er højere i den danske patientpopulation, hvor denne udgør ca. 50 % sammenlignet med 20-25 %, som der observeres i de to studier KN355 og IMP130.
- Visceral disease udgør over 90 % i KN355, hvor den tilsvarende kun udgør ca. 69 % i den danske patientpopulation.
- I KN355 blev der inkluderet patienter som har et DFI på 6-11 måneder, som blev ekskluderet fra IMP130. Denne patientgruppe er dog repræsenteret i den danske population, hvor disse udgør ca. 12 %, Dette er noget lavere end de 20 % som vi finder i KN355.

På trods af de forskelle der er nævnt ovenover, er studiepopulationen overordnet repræsentativ for den danske patientpopulation.

Appendiks D Resultater for effekt og sikkerhed per inkluderet studie.

Definition, validity and clinical relevance of included outcome measures

For nedenstående outcomes har vi ikke beskrevet validitet, klinisk relevans og reference, idet vi mener der er bred konsensus og accept af netop disse outcomes.

Tabel D 1: Inkluderede outcomes

Outcome measure	Definition
Overall Survival	OS is defined as the time from randomization to death due to any cause, For this analysis, OS will be assessed in participants whose tumors are PD-L1 biomarker-positive (CPS \geq 10),
Progression Free Survival	PFS is defined as the time from randomization to the first documented disease progression per RECIST 1,1 as assessed by investigator, or death due to any cause, whichever occurs first, For this analysis, PFS will be assessed in participants whose tumors are PD-L1 biomarker-positive (CPS \geq 10),
Safety, Adverse Events	An AE is defined as any untoward medical occurrence in a participant administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment, An AE can therefore be any unfavourable and unintended sign, symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal product or protocol-specified procedure, whether or not considered related to the medicinal product or protocol-specified procedure, Any worsening of a preexisting condition that is temporally associated with the use of the Sponsor's product, is also an AE, The number of participants that experience an AE will be reported for each arm,
Life Quality, EORTC QLQ	The EORTC QLQ-C30 was developed to assess the quality of life of patients with cancer, It contains 30 questions (items), 24 of which aggregate into nine multi-item scales representing various aspects, or dimensions, of quality of life (QOL): one global scale, five functional scales (physical, role, cognitive, emotional, and social), 3 symptom scales (fatigue, nausea, pain), and six additional single-symptom items assessing additional symptoms commonly reported by cancer patients (dyspnoea, loss of appetite, insomnia, constipation and diarrhoea) and perceived financial impact of the disease, Individual items are scored on a 4-point scale (1=not at all, 2=a little, 3=quite a bit, 4=very much), Raw scores for each scale are standardized into a range of 0 to 100 by linear transformation; a higher score on the global and functional scales represents a higher ("better") level of functioning, and a higher score on the symptom scale represents a higher ("worse") level of symptoms,

Results per study

KEYNOTE-355 (NCT02819518)

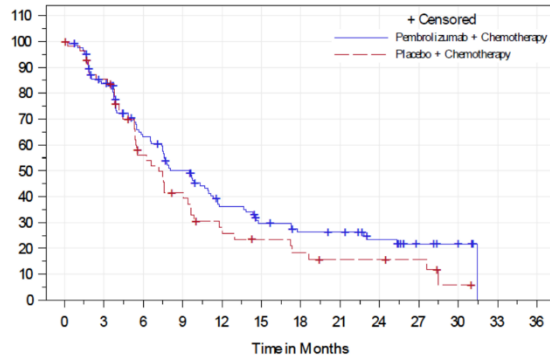
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
Median overall survival	PEM+CT	220	23,0 (19,0-26,3) months	6,9	N/A	0,002	HR: 0,73	0,55–0,95	0,0093	The median survival is based on the Kaplan–Meier estimator, The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm,	[3]
	PBO+CT	103	16,1 (12,6-18,8) months								
1-year survival	PEM+CT	220	70,7% (64,1-76,2)	6,6	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	The survival rates are based on the Kaplan–Meier estimator, The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm,	[3]
	PBO+CT	103	64,1% (54,0–72,5)								
2-year survival	PEM+CT	220	48,2% (41,4–54,6)	16,2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	The survival rates are based on the Kaplan–Meier estimator, The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm,	[3]
	PBO+CT	103	32,0% (25,0–43,1)								
Median PFS	PEM+CT	220	9,7 (7,6-11,3) months	4,1	N/A	N/A	HR: 0,66	0,50–0,88	0,0018	The progression free survival rates are based on the Kaplan–Meier estimator, The HR is based	[3]

KEYNOTE-355 (NCT02819518)

PD-L1 CPS \geq 10 (months)	PBO+CT	103	5,6 months	(5,3-7,5)							on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm,
1-year PFS	PEM+CT	220	39,1% (32,0-46,1)	16,1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	The PFS rates are based on the Kaplan–Meier estimator, The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm,
PD-L1 CPS \geq 10 (%)	PBO+CT	103	23,0% (14,7–32,3)								[3]
EORTC QLQ-C30	PEM+CT	216	-2,69 (-5,86-0,48)	- 1,81	-6,92-0,30	0,4865	NA	NA	NA	NA	Based on CLDA model with the PRO scores as the response variable, and treatment by timepoint interaction, and stratum (defined by stratification factors of chemotherapy on study (taxane vs gemcitabine/carboplatin), and prior treatment with same class chemotherapy in the (neo)adjuvant setting (yes vs no) as covariates.
Change in LS mean from baseline to week 15	PBO+CT	100	-0,88 (-5,41-3,64)								[3] For baseline and week 15, N, is the number of subjects in each treatment group with non-missing assessments at the specific time point; for change from baseline, N is the number of subjects in the analysis population in each treatment group. Two-sided p-value. Database cutoff date: December 11 th 2019.

Progression-free survival %

Carboplatin/gemcitabine

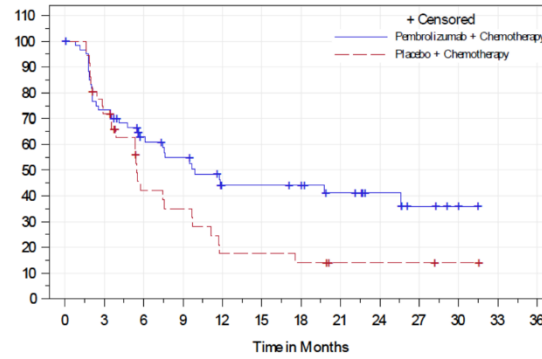


Number of subjects at risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	125	100	69	53	35	27	22	21	15	7	4	0	0
Placebo + Chemotherapy	56	46	27	19	12	9	7	5	5	4	1	0	0

Database Cutoff Date: 11DEC2019

Nab-paclitaxel

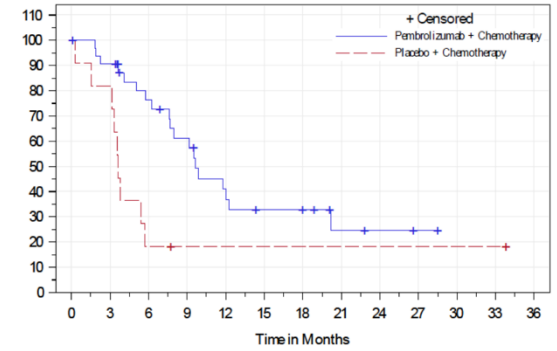


Number of subjects at risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	61	44	32	27	18	18	16	13	8	4	1	0	0
Placebo + Chemotherapy	36	25	12	10	5	5	4	2	2	2	1	0	0

Database Cutoff Date: 11DEC2019

Paclitaxel

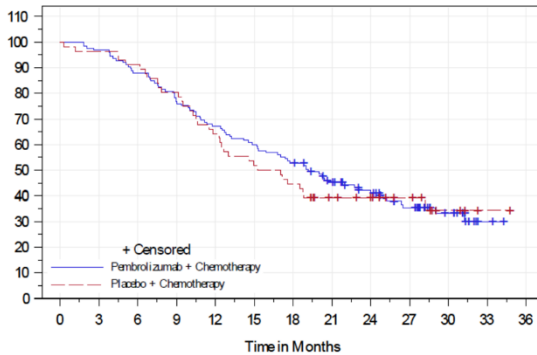


Number of subjects at risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	33	29	21	16	10	7	6	3	2	1	0	0	0
Placebo + Chemotherapy	11	9	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0

Database Cutoff Date: 11DEC2019

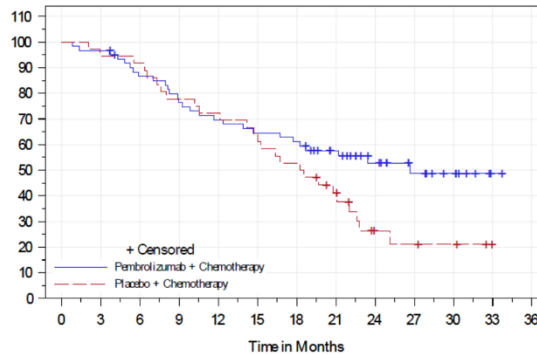
Overall survival %



Number of subjects at risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	125	121	110	96	84	75	66	52	41	29	15	2	0
Placebo + Chemotherapy	56	54	51	45	36	29	25	17	14	10	4	1	0

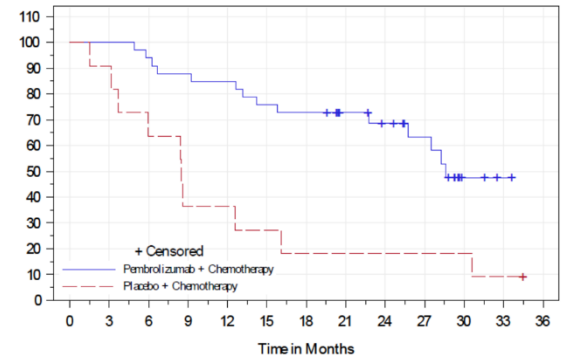
Database Cutoff Date: 11DEC2019



Number of subjects at risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	61	59	51	45	41	38	36	28	19	12	8	1	0
Placebo + Chemotherapy	36	34	33	28	26	23	19	13	5	4	3	0	0

Database Cutoff Date: 11DEC2019



Number of subjects at risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	33	33	31	29	28	25	24	19	16	12	3	1	0
Placebo + Chemotherapy	11	10	7	4	4	3	2	2	2	2	2	1	0

Database Cutoff Date: 11DEC2019

Figur D 1. Progressionsfri -og samlet overlevelse (PFS og OS) i KN355 i subgruppe opdelt efter kemoterapiregime.

Progressionsfri overlevelse (øvre) og samlet overlevelse (nedre) for patienter, der fik henholdsvis carboplatin + gemcitabin, nab-paclitaxel eller paclitaxel i PEM+CT (blå) og PBO+CT (rød).

Data cutoff 11. december 2019 [3]

Tabel D 2. Effektmål fra IMpassion130 (NCT02425891)

IMpassion 130 (NCT02425891)

Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
Median overall survival	At+nP	185	25,4 (19,6-30,7)	7,5	N/A	N/A	HR: 0,67	0,53-0,86	N/A	Explorative analysis of OS in the PD-L positive subgroup was carried out using a stratified log-rank test, with HRs estimated using a stratified Cox proportional hazards model (with the same stratification factors used in randomization). OS analyses used the KM method, with 95% CI estimated with the Brookmeyer-Crowley method.	[7]
PD-L1 IC ≥ 1 %, months	PBO+nP	184	17,9 (13,6-20,3)								
1-year survival	AT+nP	185	74	10,0	N/A	N/A	N/A	N/A	OS rate by KM estimation (at 1-and 2 years read directly from the KM curve in [7])		
PD-L1 IC ≥ 1 %, %	PBO+nP	184	64								
2-year survival	AT+nP	185	50	12,0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
PD-L1 IC ≥ 1%, %	PBO+nP	184	38								
3 -year survival	AT+nP	185	36	14,0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A		
PD-L1 IC ≥ 1%, %	PBO+nP	184	22								
Median PFS				2,4	N/A	N/A	HR: 0,63	0,50-0,80	<0,0001	Progression-free survival (PFS) was defined as the time from randomization to the occurrence of disease progression, as determined by investigators from tumour assessments, per	[15]
PD-L1 IC ≥ 1%, months	AT+nP	185	7,5 (6,7-9,2)								
	PBO+nP	184	5,0 (3,8-5,6)								

IMpassion 130 (NCT02425891)

1-year PFS	AT+nP	185	30,3 (23,5-37,2)	16,1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	<i>RECIST v1.1, or death from any cause, whichever occurs first.</i>
PD-L1 IC ≥ 1%, %	PBO+nP	184	17,3 (11,7-22,9)							
	AT+nP	185	12,4 (6,5-18,3)							<i>Treatment comparisons were based on the stratified (liver metastases, PD-L1 status, and prior taxane treatment) log-rank test. The HR with the 95% CI was estimated using a stratified Cox regression model with the same stratification variables used for the stratified log-rank test. Kaplan-Meier methodology was used to estimate median PFS for each treatment arm and to construct survival curves for each treatment arm. The Brookmeyer-Crowley methodology was used to construct the 95% CI for the median PFS for each treatment arm.</i>
2-year PFS										
PD-L1 IC ≥ 1%, %	PBO+nP	184	7,4 (2,8-12,0)							
EORTC QLQ-C30		165	8,2	1,8	N/A	N/A	0,94	0,69-1,28	0,71	TTD in GHS/HRQoL and patient functioning subscales of the EORTC QLQ-C30 were evaluated by time-to-event analysis of clinically meaningful deterioration, including all patients with a baseline and 1 postbaseline measurement. Deterioration is defined as 10-point decrease from the baseline score held for 2 consecutive cycles. 23 Patients who met the definition of deterioration, but then reported a score increase of <10 points from baseline on the subsequent cycle were censored at the last time PRO data were available. Differences between arms were compared using a stratified log-rank test. HR and 95% CI were calculated using a stratified Cox proportional hazards model, using the stratification factors specified for randomization (presence of liver metastases, prior taxane treatment, and tumor PD-L1 status).
Median TTD in HRQoL in PD-L1 IC ≥ 1%, months	AT+nP									
		158	6,4							
	PBO+nP									

[32]

Appendiks E Bivirkningsdata for intervention og komparator(er)

Tabel E 1 Summary of drug exposure

	Keynote-355 [3]		Impassion130 [4]			
	PEM+CT N=596	PBO+CT N=281	AT+nP N=452		PBO+nP N=438	
			AT	nP	PBO	nP
<i>Study days on treatment</i>						
<i>Mean (SD)</i>	8,6 (7,15)	7,4 (6,57)	31,6 (24,7)	27,6 (20,0)	26,9 (21,9)	23,9 (18,5)
<i>Median (range)</i>	6,2 (0,0-38,3)	5,3 (0,0-33,6)	24,1 (0-139)	22,1 (0-137)	22,1 (0-109)	21,8 (0-103)
	Study days on treatment counted in months		Study days on treatment counted in weeks			
	Each subject is counted once on each applicable duration category row. Duration of exposure is calculated as last dose date-first dose date+1. Includes all patients who received at least one dose of treatment in either PEM+CT or PBO+CT arm. Data cut-off 11. December 2019					

Tabel E 2 Oversigt over bivirkninger i KN355 og IM130

Overview of safety in any population	Pembrolizumab						Atezolizumab					
	KN355 [3]				PEM monotherapy reference, n=5884		IMP130 [4]				AT monotherapy ²⁶ reference, n=3178	
	PEM+CT, n=596		PBO+CT, n=281				AT+nP, n=452		PBO+nP n=438			
Total number of patients with at least one	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Number of adverse events							7497		5942		33365	
AE	588	98,7	276	98,2	5687	96,7	449	99,3	429	97,9	3051	96,0
TRAE	574	96,3	267	95,0	4123	70,1	436	96,5	410	96,6	2167	68,2
Grade 3-5	465	78,0	207	73,7	2813	47,8						
Grade 3-5 TRAE	407	68,3	188	66,9	909	15,4						

²⁶ Table 37, side 76 i EPAR-tecentriq-hc-004143-x-0017 4. European Medicines Agency, E., EPAR: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension_en.pdf. 2019.

Grade 3-4 AE	-	-	-	-	-	-	220	48,7	185	42,2	1564	49,2
Grade 3-4 TRAE	-	-	-	-	-	-	179	39,6	132	30,1	505	15,9
Grade 5 AE	15	2,5	5	1,8	311	5,3	6	1,3	3	0,7	120	3,8
Grade 5 TRAE	2	0,3	0	0,0	39	0,7	3	0,7	1	0,2	11	0,3
Serious AE	181	30,4	67	23,8	2252	38,3	103	22,8	80	18,3	1309	41,2
Serious TRAE	105	17,6	34	12,1	650	11,0	56	12,4	32	7,3	353	11,1
AE leading to discontinuation of:												
▪ Any study treatment	128	21,5	37	13,2	783	13,3	72	15,9	36	8,2	226	7,1
▪ PEM	7	1,2	0	0,0	783	13,3	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
▪ PEM/AT/PBO	60	10,1	15	5,3	783	13,3	29	6,4	6	1,4	226	7,1
▪ Nab-paclitaxel	26	4,4	4	1,4	N/A	N/A	72	15,9	36	8,2	N/A	N/A
▪ Paclitaxel	19	3,2	6	2,1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
▪ Gemcitabine	39	6,5	16	5,7	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
▪ Carboplatin	44	7,4	17	6,0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
AE leading to any dose modification/interruption of												
▪ Any study treatment	456	76,5	209	74,4	2028	34,5	212	46,9	177	40,4	882	27,8
▪ PEM	18	3,0	0	0,0	2028	34,5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
▪ PEM/AT/PBO	314	52,7	134	47,7	2028	34,5	139	30,8	103	23,5	882	27,8
▪ Nab-paclitaxel	106	17,8	45	16,0	N/A	N/A	195	43,1	172	39,3	N/A	N/A
▪ Paclitaxel	60	10,1	21	7,5	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
▪ Gemcitabine	275	46,1	138	49,1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
▪ Carboplatin	272	45,6	140	49,8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
AESIs							259	57,3	183	41,8	1098	34,6
	<i>KN355: Data fra "Summary of Adverse Events (ASaT population)" table i EPAR, side 96-98</i>						<i>AT: Data fra Tabel 45, 46, side 84-85 + Tabel 54, 55 side 91-92 + side 98 i EPAR</i>					

AT: Data fra Tabel 45, 46, side 84-85 + Tabel 54, 55 side 91-92 + side 98 i EPAR

Adverse event with an incidence of ≥ 10 %	Pembrolizumab		PEM monotherapy reference, n=5884	Atezolizumab		AT monotherapy reference, n=3178
	KN355 [3]			IMP130 [4]		
MedDRA Preferred term	<u>PEM+CT, n=596</u>	<u>PBO+CT, n=281</u>		<u>AT+nP, n=452</u>	<u>PBO+nP, n=438</u>	

	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Min. én bivirkning	588	98,7	276	98,2	2687	96,7						
Anaemia	318	53,4	143	50,9	834	14,2	125	27,7	115	26,3	505	15,9
Nausea	262	44,0	132	47,0	1203	20,4	208	46,0	167	38,1	747	23,5
Neutropenia	243	40,8	109	38,8	49	0,8	94	20,8	67	15,3	36	1,1
Alopecia	201	33,7	97	34,5	85	1,4	255	56,4	252	57,5	37	1,2
Fatigue	182	30,5	97	34,5	1878	31,9	211	46,7	196	44,7	1142	35,9
Diarrhoea	168	28,2	66	23,5	1193	20,3	147	32,5	150	34,2	624	19,6
Constipation	166	27,9	77	27,4	992	16,9	113	25,0	108	24,7	652	20,5
Vomiting	155	26,0	63	22,4	726	12,3	88	19,5	74	16,9	480	15,1
Increased alanine aminotransferase	146	24,5	55	19,6	388	6,6	47	10,4	40	9,1	167	5,3
Increased aspartate aminotransferase	137	23,0	47	16,7	380	6,5	<10%					
Neutrophil count decreased	134	22,5	75	26,7	37	0,6	57	12,6	48	11,0	5	0,2
Decreased appetite	128	21,5	39	13,9	1132	19,2	91	20,1	79	18,0	810	25,5
Cough	126	21,1	49	17,4	1138	19,3	112	24,8	83	18,9	660	20,8
Thrombocytopenia	122	20,5	57	20,3	90	1,5	<10%					
Asthenia	119	20,0	48	17,1	663	11,3	56	12,4	50	11,4	461	14,5
Headache	119	20,0	66	23,5	706	12,0	105	23,2	96	21,9	352	11,1
Rash	117	19,6	33	11,7	896	15,2	78	17,3	72	16,4	358	11,3
Leukopenia	116	19,5	50	17,8	45	0,8	<10%					
Reduced white blood cells	111	18,6	54	19,2	56	1,0	<10%					
Pyrexia	109	18,3	56	19,9	734	12,5	85	18,8	47	10,7	638	20,1
Arthralgia	99	16,6	39	13,9	846	14,4	81	17,9	70	16,0	442	13,9
Hypothyroidism	95	15,9	9	3,2	647	11,0	62	13,7	15	3,4	137	4,3
Pruritus	93	15,6	32	11,4	1053	17,9	62	13,7	45	10,3	401	12,6
Reduced blood plates	90	15,1	44	15,7	73	1,2	<10%					
Backpain	75	12,6	41	14,6	654	11,1	69	15,3	58	13,2	487	15,3
Dyspnoea	69	11,6	37	13,2	984	16,7	72	15,9	64	14,6	653	20,5
Upper respiratory tract infections	68	11,4	25	8,9	371	6,3	48	10,6	40	9,1	227	7,1

Peripheral sensory neuropathy	67	11,2	35	12,5	114	1,9	72	15,9	52	11,9	43	1,4
Peripheral edoema	65	10,9	28	10,0	510	8,7	66	14,6	68	15,5	332	10,4
Myalgia	62	10,4	34	12,1	428	7,3	64	14,2	67	15,3	194	6,1
Pain in extremities	59	9,9	41	14,6	389	6,6	49	10,8	43	9,8	261	8,2
Dizziness	<10%						63	13,9	47	10,7	250	7,9
Disgeusia	<10%						62	13,7	60	13,7	98	3,1
Urinary tract infection	<10%						53	11,7	46	10,5	338	10,6
Insomnia	<10%						51	11,3	51	11,6	281	8,8
Nasopharyngitis	<10%						49	10,8	37	8,4	141	4,4
Abdominal pain	<10%						46	10,2	53	12,1	268	8,4
<p><i>Every subject is counted a single time for each applicable row and column.</i></p> <p><i>A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.</i></p> <p><i>Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included. MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.</i></p> <p><i>KN355: Data fra "Subjects with Adverse events (Incidence ≥ 10% in One or More Treatment Groups) By Decreasing Frequency of Preferred Term (ASaT population)" tabel i EPAR, side 99.</i></p> <p>Grade 5 AEs due to PD are excluded for studies GO27831 and GO28625.</p> <p>Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 21.0. Percentages are based on N in the column headings. For frequency counts by preferred term, multiple occurrences of the same AE in an individual are counted only once. Includes AEs with onset from first dose of study drug through the clinical cut-off.</p> <p>GO27831=PCD4989g, GO28625=FIR, GO28753=POPLAR, GO28754=BIRCH, GO29293=IMvigor 210, GO28915=OAK, GO29294=IMvigor 211, WO29074=IMmotion 150, WO29522=IMpassion130. Data cutoffs: GO27831:31MAR2016, GO28625:07JAN2015, GO28753:01DEC2015, GO28754:01DEC2015, GO28915:07JUL2016, GO29293:04JUL2016, GO29294:13MAR2017, WO29074:17OCT2016, WO25922:17APR2018.</p> <p>AT: Data fra Tabel 38, 48</p>												

Important AEOs/Immune related	Pembrolizumab KN355 (side 110-112 [3])						Atezolizumab							
	PEM+CT, n=596				PBO+CT, n=281		PEM monotherapy reference, n=5884		IMP130 [4] AT+nP, n=452		PBO+nP, n=438		AT monotherapy reference, n=3178	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Important AEOs, Immune-related														
▪ Hypothyroidism	95	15,9	9	3,2	648	11,0	78	17,3	19	4,3	164	5,2		

▪ Hepatitis	5	0,8	2	0,7	55	0,9	69	15,3	62	14,2	343	10,8
▪ Hyperthyroidism	31	5,2	3	1,1	245	4,2	20	4,4	6	1,4	30	0,9
▪ Pneumonitis	15	2,5	0	0,0	259	4,4	14	3,1	1	0,2	87	2,7
▪ Infusion related reactions							5	1,1	5	1,1	34	1,1
▪ Severe skin reactions	12	2,0	1	0,4	95	1,6						
▪ Colitis	11	1,8	4	1,4	110	1,9	5	1,1	3	0,7	34	1,1
▪ Meningoencephalitis							5	1,1	2	0,5	13	0,4
▪ Encephalitis	0	0,0	0	0,0	2	0,0						
▪ Adrenal insufficiency	7	1,2	0	0,0	47	0,8	4	0,9	0	0	11	0,3
▪ Pancreatitis	1	0,2	0	0,0	18	0,3	2	0,4	0	0	18	0,6
▪ Diabetes mellitus	2	0,3	0	0,0	20	0,3	1	0,2	2	0,5	11	0,3
▪ Nephritis	4	0,7	0	0,0	23	0,4	1	0,2	0	0	3	0,2
▪ Guillain-Barre syndrome	1	0,2	0	0,0	4	0,1	0	0	0	0	5	<0,1
▪ Hypophysitis	1	0,2	0	0,0	36	0,6	0	0	0	0	2	<0,1
▪ Myasthenia gravis	0	0,0	0	0,0	1	0,0	0	0	0	0	1	
▪ Uveitis	1	0,2	0	0,0	20	0,3						
▪ Thyroiditis	8	1,3	0	0,0	57	1,0						
▪ Myocarditis	1	0,2	0	0,0	5	0,1						
▪ Myositis	3	0,5	0	0,0	19	0,3						
Other AEOSIs												
▪ Immune-related Rash							154	34,1	114	26,0	620	19,5
▪ Immune-related Ocular inflammatory toxic							3	0,7	2	0,5	16	0,5
▪ Immune-related Severe cutaneous reaction							2	0,4	3	0,7	22	0,7
▪ rhabdomyolysis							1	0,2	0	0	5	0,2
	KN355: Data fra "Subjects With Adverse Events of Special Interest (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) By AEOSI Category and Preferred Term (ASaT Population)" table i EPAR, side 110-112						AT: Data fra Tabel 44 (s. 83) og 46 and 48 i EPAR, side 85-87.					

Appendiks F Komparativ analyse af effekt og sikkerhed

Der er ikke yderligere information, som ikke er beskrevet i afsnit 5.2

