

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

Patienter med PD-L1 CPS ≥ 10

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 22. november 2023

Ikrafttrædelsesdato 22. november 2023

Dokumentnummer 188833

Versionsnummer 1.2

Sagsoplysninger

Lægemiddel Pembrolizumab (KEYTRUDA) i kombination med kemoterapi

Indikation Pembrolizumab 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.

Lægemiddelfirma MSD Danmark ApS

ATC-kode L01FF02

Sagsbehandling – version 1.0

Anmodning modtaget fra ansøger 1. september 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 24. august 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 13. oktober 2023

Rådets anbefaling 22. november 2023

Sagsbehandlingstid 12 uger og 6 dage (90 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende brystkræft



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft (PD-L1 CPS \geq 10) uden forudgående systemisk behandling af metastatisk sygdom.

Medicinrådet vurderer, at behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi er lige så effektiv til at udskyde tiden til sygdomsprogression og øge patienternes overlevelse som nuværende standardbehandling med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel (PD-L1 IC \geq 1). Dette gælder for patienter, hvor der enten er gået minimum 12 måneder siden endt (neo)adjuverende kemoterapi, eller som har nydiagnosticeret metastatisk sygdom. Datagrundlaget er dog usikkert på grund af væsentlige forskelle mellem de studier, som de to behandlinger er blevet undersøgt i. Ved begge behandlinger er der risiko for immunrelaterede bivirkninger, der kan være livstruende og langvarige.

Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi gælder også patienter med kort sygdomsfri interval (6-12 måneder siden endt (neo)adjuverende kemoterapi).

Medicinrådet fremhæver, at der ikke bør genbehandles med immunterapi indenfor 24 måneder efter endt (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab, og at der skal have været acceptabel toksicitet ved denne behandling.

Medicinrådet anbefaler, at pembrolizumab gives vægtbaseret i maks. to år.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet pembrolizumab i kombination med kemoterapi (paclitaxel, nab-paclitaxel eller gemcitabin/carboplatin) til behandling af patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft (fremadrettet nævnt som metastatisk triple-negativ brystkræft), som udtrykker PD-L1 med *combined positive score* (CPS) ≥ 10 .

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark ApS. Vurderingen er gennemført som en fast-track-proces, hvilket betyder, at der ikke indgår en sundhedsøkonomisk analyse.

Metastatisk triple-negativ brystkræft

Brystkræft er en hyppig sygdom i Danmark med ca. 4.800-5.000 nye tilfælde årligt [1,2]. Omkring 10 % af alle brystkræfttilfælde er såkaldt triple-negativ brystkræft (eller i Danmark mest omtalt som dobbelt-negativ), kendetegnet ved negativ østrogenreceptor og normal HER2-receptor (der testes i Danmark ikke for den tredje receptor progesteron, da det ikke har klinisk relevans). Patienterne er gennemsnitligt yngre og har en forværret prognose med højere risiko for tilbagefald og død sammenlignet med øvrige brystkræftpatienter, uanset stadie ved diagnose [3,4]. Prognosen for patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft er dårlig med en median overlevelse på under 2 år og 5-årsoverlevelse på ca. 12 % [5].

Medicinrådet vurderer, at omkring 20-30 patienter årligt med triple-negativ brystkræft vil være kandidater til behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi ved metastatisk sygdom.

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi (paclitaxel, nab-paclitaxel eller gemcitabin/carboplatin) er godkendt til patienter med triple-negativ brystkræft og PD-L1 CPS ≥ 10 .

Pembrolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, en såkaldt checkpoint inhibitor-immunterapi, der forhindrer tumorcellernes hæmning af immunresponset. Kemoterapi er en samlet betegnelse for en bred vifte af lægemidler, som på forskellig vis hæmmer kræftcellernes vækst.

Nuværende behandling i Danmark

Nuværende behandling af patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft afhænger bl.a. af, om patienterne har modtaget (neo)adjuverende behandling, og hvor længe det er siden, denne behandling ophørte, samt PD-L1-positivitet.



De novo sygdom eller ≥ 12 måneder siden (neo)adjuverende behandling før tilbagefald (inkl. capecitabin)

Hvis patienten er PD-L1-positiv (*immune cell score* (IC) ≥ 1 %), vil atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel være 1. valg. Patienter med PD-L1-negativ metastatisk triple-negativ brystkræft tilbydes kemoterapi.

Patienter, der er PD-L1-positive (CPS ≥ 10), er kandidater til pembrolizumab i kombination med kemoterapi.

< 12 måneder siden (neo)adjuverende behandling før tilbagefald

Disse patienter vil få tilbudt et andet kemoterapiregime, end de har modtaget som (neo)adjuverende behandling, uafhængigt af PD-L1-ekspression. Det kan bl.a. være capecitabin, eribulin eller gemcitabin/carboplatin (hvis der ikke tidligere er givet carboplatin).

Patienter er kandidater til pembrolizumab i kombination med kemoterapi, hvis de er PD-L1-positiv (CPS ≥ 10), og der er gået minimum 6 måneder siden endt adjuverende kemoterapi, inkl. capecitabin.

Effekt og sikkerhed

Medicinerådet har sammenlignet pembrolizumab i kombination med kemoterapi med to komparatorer; kemoterapi og atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel.

Sammenligningen med kemoterapi er baseret på en direkte sammenligning fra det dobbeltblindede, placebo-kontrollerede fase III-studie KEYNOTE (KN) 355, som undersøger effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med kemoterapi hos patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft uden forudgående systemisk behandling.

Sammenligningen med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel er baseret på en naiv sammenstilling af data fra KN 355-studiet og det dobbeltblindede, placebo-kontrollerede fase III-studie IMpassion130. Pga. forskelle mellem studierne kan de to studier ikke indgå i en formel statistisk sammenligning.

Medicinerådets vurdering er baseret på de EMA-godkendte indikationer, dvs. patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 for pembrolizumab i kombination med kemoterapi og IC ≥ 1 for atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel. Tabel 1 giver overblik over OS- og PFS-data for de to subpopulationer fra KN 355 og IMpassion130.

Tabel 1. Oversigt over OS-data fra KN 355-studiet, patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 , og fra IMpassion130-studiet, patienter med PD-L1 IC ≥ 1 %

Studie	KN 355 – PD-L1 CPS ≥ 10		IMpassion130 – PD-L1 IC ≥ 1 %	
Intervention	Pembrolizumab-kemoterapi	Placebo-kemoterapi	Atezolizumab-nab-paclitaxel	Placebo-nab-paclitaxel
N	220	103	185	184
Median OS	23,0 mdr.	16,1 mdr.	25,4 mdr.	17,9 mdr.



Studie	KN 355 – PD-L1 CPS \geq 10		IMpassion130 – PD-L1 IC \geq 1 %	
(95 % CI)	(19,0; 26,3)	(12,6; 18,8)	(19,6; 30,7)	(13,6; 20,3)
Forskel	Median: 6,9 mdr.		Median: 7,5 mdr.	
	HR: 0,73 (95 % CI 0,55; 0,95)		HR: 0,67 (95 % CI 0,53; 0,86)*	
OS-rate, 2 år	48,2 %	34,0 %	50 %	38 %
(95 % CI)	(41,4; 54,6)	(25,0; 43,1)		

*Eksplorativ analyse. Der blev ikke udført en formel statistisk analyse for forskellen i OS for PD-L1 IC \geq 1 % populationen, idet denne var betinget af en påvist statistisk signifikant effekt i ITT-populationen, hvilket ikke var opfyldt.

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene – KN 355

Efter en median opfølgningstid på 20,2 måneder (0,3; 53,1) i PD-L1 CPS \geq 10 subpopulationen er data fra KN 355-studiet relativt modne (over 70 % af patienterne er døde i pembrolizumab-kemoterapiarmen). Studiet viste, at patienter lever længere og progredierer senere (PFS HR: 0,66 (95 % CI 0,50; 0,88)) på behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene. Behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi er forbundet med flere grad 3-5 samt alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi. Tillæg af pembrolizumab til kemoterapi øger ikke incidensen af kemoterapi-inducerede bivirkninger såsom hæmatologisk påvirkning (bl.a. neutropeni og anæmi) ift. kemoterapi alene. Da pembrolizumab er en checkpoint-hæmmer, er der risiko for immunrelaterede bivirkninger, som både kan være livstruende og langvarige/permanente.

Studiepopulationen i KN 355 afviger fra danske patienter på en række parametre, der er af betydning for overførbareheden til dansk klinisk praksis. Det gælder bl.a. sygdomsstatus (*de novo* vs. recidiverende sygdom) og tidligere (neo)adjuverende behandling. Overordnet er det sandsynligt, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med kemoterapi alene, men der er usikkerhed omkring størrelsesorden af den forventede effekt i en dansk patientpopulation ved ibrugtagning af pembrolizumab i kombination med kemoterapi.

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel – KN 355 vs. IMpassion130

Patientpopulationerne i de to studier afviger fra hinanden på parametre, der er af betydning for patienternes prognose og effekt af en given behandling. Det gælder især for forskellen i sygdomsfri interval (\geq 6 mdr. i KN 355 vs. \geq 12 mdr. i IMpassion130), kemoterapi-behandling (nab-paclitaxel, paclitaxel eller gemcitabin/carboplatin i KN 355 vs. nab-paclitaxel i IMpassion130) samt andel patienter med *de novo* metastatisk sygdom (over 30 % i KN 355, men ukendt i IMpassion130). Pga. disse forskelle og den delvis manglende information er der usikkerhed forbundet med sammenligning af data fra de to studier.



Overordnet vurderer Medicinrådet, at den numeriske forbedring i overlevelse (median og overlevelseshæfter) er sammenlignelig mellem de to studier. Da både pembrolizumab og atezolizumab er checkpoint-hæmmere, som skal gives i kombination med kemoterapi, finder Medicinrådet det sandsynligt, at de bivirkninger, som behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi giver, ikke adskiller sig væsentligt fra bivirkningerne forbundet med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Metastatisk triple-negativ brystkræft	10
1.3	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi	11
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.2	Kliniske studier.....	15
2.2.1	KEYNOTE 355	16
2.2.2	IMpassion130.....	17
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	18
2.3.1	Population.....	19
2.3.2	Intervention	25
2.3.3	Komparator	25
2.3.4	Effektmål	26
2.4	Sammenligning af effekt	26
2.4.1	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene	27
2.4.1.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	27
2.4.1.2	Oversigt over effektestimater.....	27
2.4.1.3	Overlevelse (OS)	28
2.4.1.4	Progressionsfri overlevelse (PFS).....	31
2.4.1.5	Livskvalitet ved EORTC QLQ-C30 og QLQ-BR23	32
2.4.2	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel	35
2.4.2.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	35
2.4.2.2	Oversigt over effektestimater.....	36
2.4.2.3	Overlevelse (OS)	37
2.4.2.4	Progressionsfri overlevelse (PFS).....	39
2.4.2.5	Livskvalitet ved EORTC QLQ-C30 og QLQ-BR23	41
2.5	Sammenligning af sikkerhed	42
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	50
3.	Diskussion.....	51
4.	Referencer	52
5.	Sammensætning af fagudvalg.....	54
6.	Versionslog	55



7.	Bilag 1	56
7.1	Consort-diagram over patient-flow i KN 355	56
8.	Bilag 2	57
8.1	Baselinekarakteristika fra KN 355 og IMpassion130 – ITT	57
9.	Bilag 3	60
9.1	Forrest plot med OS hazard ratioer i forskellige subpopulationer fra KN 355 – PD L1 CPS \geq 10 subpopulation [8] (data cut-off den 15. juni 2021)	60
9.2	KM-plot for PFS og OS opgjort på baggrund af kemoterapi-behandling fra KN 355 [8]	61
10.	Bilag 4	62
10.1	Forrest plot med OS hazard ratioer i forskellige subpopulationer fra IMpassion130 – PD L1 IC \geq 1 % subpopulation [15]	62
11.	Bilag 5	63
11.1	Oversigt over uønskede hændelser rapporteret hos \geq 10 % af patienterne i KN 355 [8] og IMpassion130 [19]	63

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 52.



Begreber og forkortelser

BRCA1/2:	<i>Breast Cancer Gene 1/2</i>
CPS:	<i>Combined Positive Score</i>
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DBCG:	Dansk Bryst Cancer Gruppe
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core 30 Questionnaire</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D:	<i>European Quality of Life 5-Dimensions</i>
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
KN:	KEYNOTE
IC:	Immuncellescore
i.v.:	Intravenøs
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OS:	<i>Overlevelse (Overall Survival)</i>
PD-1:	<i>Programmed cell Death-1</i>
PD-L1:	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PFS:	<i>Progressionsfri overlevelse (Progression Free Survival)</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
QLQ- BR23:	<i>Breast Cancer-Specific QoL Questionnaire</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
TNBC:	Triple-negativ brystkræft (<i>Triple-Negative Breast Cancer</i>)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet pembrolizumab i kombination med kemoterapi (paclitaxel, nab-paclitaxel eller gemcitabin/carboplatin) til behandling af patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft, som udtrykker PD-L1 med CPS \geq 10.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark ApS. Vurderingen er gennemført som en fast-track-proces, hvilket betyder, at der ikke indgår en sundhedsøkonomisk analyse.

MSD Danmark ApS fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 19. oktober 2021.

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

1.2 Metastatisk triple-negativ brystkræft

Brystkræft er en hyppig sygdom i Danmark med ca. 4.800-5.000 nye tilfælde årligt [1,2]. Omkring 10 % af alle brystkræfttilfælde er såkaldt triple-negativ brystkræft (eller i Danmark mest omtalt som dobbelt-negativ), kendetegnet ved negativ østrogenreceptor og normal HER2-receptor (der testes i Danmark ikke for den tredje receptor progesteron, da det ikke har klinisk relevans). Ifølge Dansk Bryst Cancer Gruppens (DBCG) seneste årsrapport blev omkring 400 patienter diagnosticeret med triple-negativ brystkræft i 2022 [1]. Sammenlignet med patienter med andre typer brystkræft er patienter med triple-negativ brystkræft gennemsnitligt yngre (idet en højere andel af patienterne har arvelig brystkræft) og har en dårligere prognose. Ved metastatisk sygdom er prognosen ligeledes dårligere, da der er kortere behandlingsrespons, hurtigere progredierende sygdom og færre effektive behandlingsmuligheder end ved de andre typer brystkræft [3,4].

Ud af de omkring 400 triple-negative brystkræftpatienter, der diagnosticeres årligt i Danmark, har omkring 5 % af patienterne *de novo* metastatisk sygdom, mens de resterende patienter har tidlig sygdom, der behandles med kirurgi, stråler og (neo)adjuverende medicinsk behandling. Medicinrådet anslår, at ca. 25 % af disse patienter vil få tilbagefald. Der findes ikke tal for danske brystkræftpatienter, hvad angår PD-L1-ekspression, men ifølge ansøger vil omkring 40 % af patienterne udtrykke PD-L1 med CPS \geq 10 (baseret på KN 355-studiet). Ca. 20 % vil ikke være kandidater til behandling pga. alder, komorbiditet og almen tilstand. Sammenlagt vurderer Medicinrådet, at omkring 20-30 patienter årligt vil være kandidater til behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi ved metastatisk sygdom, hvilket også er i overensstemmelse med en nylig opgørelse over danske patienter med metastatisk triple-



negativ brystkræft, som er blevet behandlet med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel [6].

De hyppigste symptomer på metastatisk brystkræft er smerter, hoste og åndenød samt vægttab og træthed, og kun sjældent vil sygdommens udbredelse og patientens almentilstand forhindre opstart af pallierende behandling.

Et nyligt publiceret retrospektivt database-studie fra DBCG med data for 243 patienter med triple-negativ brystkræft diagnosticeret med metastatisk sygdom mellem 2017 og 2019 viser, at 1. linjebehandlede patienter havde en median OS på 11,6 mdr. (95 % CI 9,9; 17,3) [6,7]. Hos disse patienter bestod 1. linjebehandlingen af bl.a. taxaner (21,4 %) og capecitabin (24,7 %), epirubicin (9,9 %) og gemcitabin/carboplatin (8,2 %) [7]. I Det Europæiske Lægemiddelagenturs (*European Medicines Agency (EMA)*) EPAR for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til metastatisk triple-negativ brystkræft er der opgivet en række studier, der undersøger effekten af kemoterapi hos patientpopulationen. For studier med paclitaxel ligger median OS mellem 12,6 og 18,4 mdr. og for gemcitabin/carboplatin ligger median OS mellem 16,2 og 21,7 mdr. [8].

1.3 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Pembrolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til overfladeproteinet *programmed cell death-1* (PD- 1), som bl.a. er udtrykt på T-lymfocytter og forhindrer binding til overfladeproteinerne *programmed death-ligand 1* (PD-L1) og 2 (PD-L2). På den måde forhindrer lægemidlet tumorcellernes og andre PD-L1-positive cellers hæmning af immunresponset. Pembrolizumab er en såkaldt checkpoint inhibitor-immunterapi [9].

Kemoterapi er en samlet betegnelse for en bred vifte af lægemidler, som på forskellig vis hæmmer kræftcellernes vækst.

Den anbefalede dosis af pembrolizumab er enten 200 mg hver 3. uge intravenøst eller 400 mg hver 6. uge intravenøst indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, dog højst 35 serier (24 måneder). Ved eventuel ibrugtagning i Danmark vil pembrolizumab gives i kombination med en af følgende kemoterapi-regimer:

- nab-paclitaxel 100 mg/m², dag 1, 8 og 15 hver 3. uge
- paclitaxel 80 mg/m², dag 1, 8 og 15 hver 3. uge
- gemcitabin 1.000 mg/m² og carboplatin AUC2 på dag 1 og 8 hver 3. uge

Behandlingen blev godkendt af EMA den 19. oktober 2021 med følgende indikation:

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 ≥ 10 og som ikke har fået forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom.



Pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler har EMAs indikation til behandling af adskillige kræftsygdomme ud over brystkræft – der henvises til det gældende produktresumé hos [EMA](#).

1.4 Nuværende behandling

Det ikke er muligt at helbrede patienter med metastatisk brystkræft, og det er derfor afgørende for patienterne, at behandlingen forlænger deres liv. Et andet vigtigt formål er at forbedre patientens livskvalitet ved at symptomlindre under hensyntagen til bivirkninger.

Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG) og DBCG har beskrevet de kliniske retningslinjer for den systemiske behandling af brystkræft, herunder triple-negativ brystkræft [10]. Til patienter med triple-negativ brystkræft er der ikke nogen foretrukken 1. linje eller højere linje kemoterapi. Valg af behandling afhænger derfor af flere faktorer, herunder tidligere (neo)adjuverende behandling, og hvor længe det er siden, denne behandling ophørte, PD-L1-ekspression, toksicitet, performance status, komorbiditet og patient-præference. Nuværende behandlingsalgoritme for patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft er illustreret i

Figur 1.

De novo sygdom eller ≥ 12 måneder siden (neo)adjuverende behandling før tilbagefald (inkl. capecitabin)

Hvis patienten er PD-L1-positiv (*immune cell score (IC) ≥ 1 %*), vil atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel være 1. valg. Patienter med PD-L1-negativ metastatisk triple-negativ brystkræft tilbydes kemoterapi.

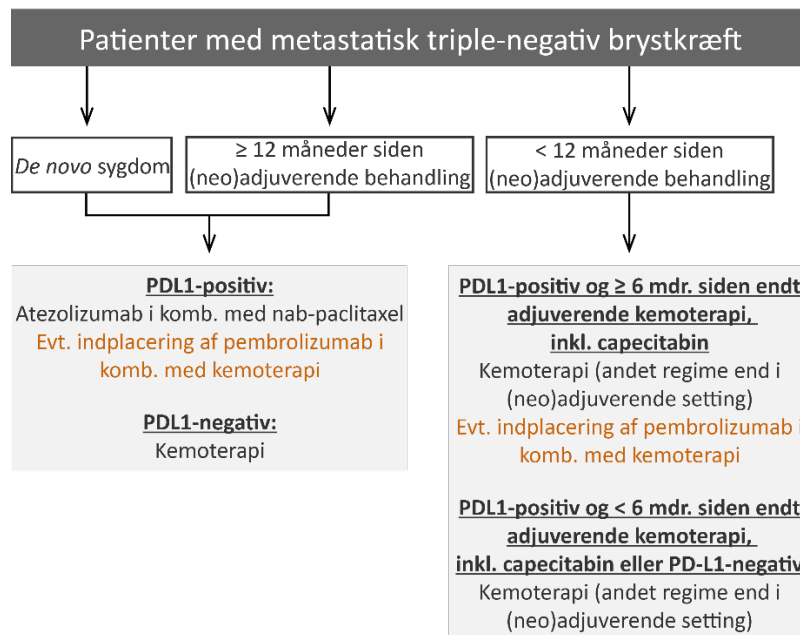
Patienter, der er PD-L1-positive (CPS ≥ 10), er kandidater til den nye intervention.



< 12 måneder siden (neo)adjuverende behandling før tilbagefald

Disse patienter vil få tilbudt et andet kemoterapiregime, end de har modtaget som (neo)adjuverende behandling, uafhængigt af PD-L1-ekspression. Det kan bl.a. være capecitabin, eribulin eller gemcitabin/carboplatin (hvis der ikke tidligere er givet carboplatin).

Patienter er kandidater til den nye intervention, hvis de er PD-L1-positive (CPS \geq 10), og der er gået minimum 6 måneder siden endt adjuverende kemoterapi, inkl. capecitabin.



Figur 1. Nuværende behandlingsalgoritme for metastatisk triple-negativ brystkræft

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger argumenterer for, at den nye intervention skal sammenlignes med de to komparatorer, der afspejler dansk klinisk praksis som illustreret i



Figur 1:

- kemoterapi
- atezolizumab i komb. med nab-paclitaxel.

Ifølge ansøger er kontrolarmen i det underliggende KEYNOTE (KN) 355-studie repræsentativ for dansk klinisk praksis i sammenligningen med kemoterapi som komparator. Derfor er der ikke foretaget en systematisk litteratursøgning, idet den direkte sammenligning i KN 355-studiet kan anvendes til at belyse klinisk effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med kemoterapi over for kemoterapi alene.

Der findes ikke en direkte sammenligning mellem atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel og pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Derfor har ansøger foretaget en systematisk litteratursøgning for at tilvejebringe al relevant dokumentation for klinisk effekt og sikkerhed af de to behandlinger.

Ansøgers tilgang er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparatorer på følgende studier.

Tabel 2. Kliniske studier inkluderet i vurderingen

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål
KEYNOTE 355 [NCT02819518]	Patienter med lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft uden forudgående systemisk behandling, hvis tumor udtrykker PD-L1 CPS \geq 10	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi (nab-paclitaxel, paclitaxel el. gemcitabin/carboplatin)	Placebo i kombination med kemoterapi (nab-paclitaxel, paclitaxel el. gemcitabin/carboplatin)	Overlevelse (OS) Progressionsfri overlevelse (PFS) Livskvalitet (EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23) Sikkerhed
IMpassion130 [NCT02425891]	Patienter med lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft uden forudgående systemisk behandling, hvis tumor udtrykker IC \geq 1	Atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel	Placebo i kombination med nab-paclitaxel	Overlevelse (OS) Progressionsfri overlevelse (PFS) Livskvalitet (EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23) Sikkerhed
Schmid et al. [12]				
Schmid et al. [13]				
Adams et al. [14]				
Emens et al. [15]				



2.2.1 KEYNOTE 355

KEYNOTE 355 er et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, multicenterbaseret fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med kemoterapi (*investigators* valg af nab-paclitaxel, paclitaxel eller gemcitabin/carboplatin) vs. placebo i kombination med kemoterapi (*investigators* valg af nab-paclitaxel, paclitaxel eller gemcitabin/carboplatin).

Patienterne havde inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft uden forudgående systemisk behandling af deres metastatiske sygdom og med tilgængelig vævsprøve til PD-L1-immunhistokemisk undersøgelse med 22C3-antistof (Agilent). *Combined positive score* (CPS) defineres som procentandel PD-L1-positive celler (tumorceller og immunceller) ud af totalt antal tumorceller. Tidligere (neo)adjuverende behandling var tilladt, hvis sygdomsfri interval (*disease-free interval* (DFI)) var ≥ 6 måneder. Patienterne skulle være i *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status 0 eller 1.

847 patienter blev randomiseret 2:1 til at modtage pembrolizumab (200 mg hver 3. uge intravenøst) eller placebo i kombination med et af følgende kemoterapi-regimer:

- nab-paclitaxel 100 mg/m², dag 1, 8 og 15 hver 4. uge
- paclitaxel 90 mg/m², dag 1, 8 og 15 hver 4. uge
- gemcitabin 1.000 mg/m² og carboplatin AUC2 på dag 1 og 8 hver 3. uge.

Patienterne stoppede behandling ved progression eller ved uacceptable bivirkninger.

Randomiseringen var stratificeret efter kemoterapi (taxan vs. gemcitabin/carboplatin), PD-L1-ekspression (CPS ≥ 1 vs. CPS ≤ 1) og tidligere behandling med samme klasse kemoterapi som (neo)adjuverende behandling (ja vs. nej).

Studiet blev designet med to primære endepunkter, progressionsfri overlevelse (PFS) og overlevelse (OS). De sekundære endepunkter var responsrate (*overall response rate* (ORR)), responsvarighed (*duration of response* (DOR)), sygdomskontrolrate (*disease control rate* (DCR)), sikkerhed (analyseret i sikkerhedspopulationen, n = 882) samt livskvalitet (målt med *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Core 30 Questionnaire* (QLQ-C30), *EORTC Breast Cancer-Specific QoL Questionnaire* (QLQ-BR23) og *European Quality of Life 5-Dimensions* (EQ-5D)).

Det er data fra den EMA-godkendte subpopulation af patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 , der anvendes i vurderingen (n = 220 og n = 103). Studiets *final analysis* blev foretaget ved data cut-off fra 15. juni 2021 efter median opfølgningstid på 20,2 måneder (0,3; 53,1) i PD-L1 CPS ≥ 10 subpopulationen. I vurderingen indgår OS- og PFS-data fra dette data cut [8].

Af Bilag 1 fremgår en oversigt over andel patienter, der modtog og stoppede i behandling samt årsag hertil ved data cut-off fra 15. juni 2021. 85,9 % (189/220) af patienterne var stoppet i behandling i pembrolizumab-kemoterapiarmen sammenlignet med 92,2 % (95/103) i placebo-kemoterapiarmen i PD-L1 CPS ≥ 10 subpopulationen. De hyppigste årsager til behandlingsophør var progression (67,2 % (127/189) af patienterne, der stoppede i pembrolizumab-kemoterapiarmen, sammenlignet med 74,7 % (71/95) i



placebo-kemoterapiarmen) eller uønskede hændelser (11,1 % (21/189) af patienterne, der stoppede i pembrolizumab-kemoterapiarmen, sammenlignet med 5,3 % (5/95) i placebo-kemoterapiarmen).

2.2.2 IMpassion130

IMpassion130 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel vs. placebo i kombination med nab-paclitaxel.

Patienterne havde inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft uden forudgående systemisk behandling af deres metastatiske sygdom og med tilgængelig vævsprøve til PD-L1-immunhistokemisk undersøgelse med SP142-antistof (Roche). IC defineres som procentandel PD-L1-positive tumor-infiltrerende immunceller ud af tumorens areal. Ved PD-L1-ekspression ≥ 1 % betragtes tumoren som værende PD-L1-positiv. Tidligere (neo)adjuverende behandling var tilladt, hvis DFI var ≥ 12 måneder. Patienterne skulle være i ECOG performance status 0 eller 1.

902 patienter blev randomiseret 1:1 til at modtage atezolizumab (840 mg hver 2. uge intravenøst) eller placebo i kombination med nab-paclitaxel (100 mg/m², dag 1, 8 og 15 hver 4. uge). Patienterne stoppede i behandling ved progression eller ved uacceptable bivirkninger.

Randomiseringen var stratificeret efter forekomsten af metastaser i leveren (ja vs. nej), tidligere behandling (ja vs. nej) og tumor PD-L1-status (tumor-infiltrerende IC 0 vs. 1/2/3).

Studiet blev designet med to primære endepunkter, PFS og OS, som blev testet hierarkisk, først i ITT-populationen og derefter i den PD-L1-positive patientpopulation (hvis statistisk signifikant i ITT). De sekundære endepunkter var responsrate (ORR), responsvarighed (DOR), antal bivirkninger og behandlingsophør grundet bivirkninger samt livskvalitet (målt med EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-BR23).

Det er data fra den EMA-godkendte subpopulation af patienter med PD-L1 IC ≥ 1 , der anvendes i vurderingen (n = 185 og n = 184). OS-data for patienter med PD-L1 IC ≥ 1 stammer fra en eksplorativ analyse fra studiets *final analysis* ved data cut-off fra den 14. april 2020 efter median opfølgningstid på 18,8 måneder (8,9; 23,4) [15], mens PFS-data stammer fra data cut-off fra den 2. januar 2019 efter median opfølgningstid på 18,5 måneder [13].



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering
Population	Patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft uden forudgående systemisk behandling, hvis tumor udtrykker PD-L1 CPS \geq 10	Studiepopulationen, svarende til den EMA-godkendte indikation, vil svare til den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis.
Intervention	<p>Pembrolizumab (200 mg i.v. hver 3. uge) i kombination med kemoterapi (nab-paclitaxel, paclitaxel el. gemcitabin/carboplatin):</p> <ul style="list-style-type: none">• nab-paclitaxel 100 mg/m², dag 1, 8 og 15 hver 4. uge• paclitaxel 90 mg/m², dag 1, 8 og 15 hver 4. uge• gemcitabin 1.000 mg/m² og carboplatin AUC2 på dag 1 og 8 hver 3. uge. <p>Behandling indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, dog højst 35 serier (24 måneder) for pembrolizumab.</p>	<p>Ved anbefaling vil pembrolizumab blive givet vægtbaseret (2 mg/kg hver 3. uge el. 4 mg/kg hver 6. uge), dog kan dosis ikke overstige fast dosis (200 mg hver 3. uge). Paclitaxel vil blive givet som 80 mg/m².</p> <p>Ved anbefaling vil nab-paclitaxel og paclitaxel gives hver 3. uge.</p>
Komparator	<p>Placebo i kombination med kemoterapi (nab-paclitaxel, paclitaxel el. gemcitabin/carboplatin):</p> <ul style="list-style-type: none">• nab-paclitaxel 100 mg/m², dag 1, 8 og 15 hver 4. uge• paclitaxel 90 mg/m², dag 1, 8 og 15 hver 4. uge• gemcitabin 1.000 mg/m² og carboplatin AUC2 på dag 1 og 8 hver 3. uge. <p>Behandling indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.</p> <p>OG</p> <p>Atezolizumab (840 mg i.v. hver 2. uge) i kombination med nab-paclitaxel (100 mg/m², dag 1, 8 og 15 hver 4. uge)</p> <p>Behandling indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.</p>	<p>I dansk klinisk praksis vil patienter med triple-negativ brystkræft enten behandles med kemoterapi eller atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel (IC \geq 1 % og DFI \geq 12 måneder), jf. Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.</p> <p>Komparatorarmen i KN 355 anvendes som proxy for dansk standardbehandling med kemoterapi, da eventuelle forskelle mellem studiet og dansk klinisk praksis ikke er af klinisk betydning.</p>



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering
Effekt mål	PFS	Medicinrådet vil inddrage de nævnte effekt- og sikkerhedsdata.
	OS	
	Livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 og EQ-5D	
	Grad 3-5 uønskede hændelser	
	Alvorlige uønskede hændelser	
	Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	

2.3.1 Population

Tabel 4 viser baselinekarakteristika for interventions- og komparatorarmene i KN 355 og IMpassion130 hos patienter med PD-L1 CPS \geq 10 (KN 355) eller PD-L1 IC \geq 1 % (IMpassion130). Baselinekarakteristika hos ITT-populationen fremgår i Bilag 2. Derudover foreligger der delvis information om baselinekarakteristika opgjort på baggrund af kemoterapi fra KN 355-studiet, se Tabel 5.

Tabel 4. Baselinekarakteristika fra KN 355 og IMpassion130

	KEYNOTE 355 [8]		IMpassion130 [12]	
	PD-L1 CPS \geq 10		PD-L1 IC \geq 1 %	
	PEM + CT n = 220	PBO + CT n = 103	AT + nP n = 185	PBO + nP n = 184
Median alder (range)	52,0 (25-83)	55,0 (22-77)	53 (44-63)	53 (44,63)
\geq 65, n (%)	42 (19,1)	24 (23,3)	43 (23,2)	43 (23,3)
Kvinder, n (%)	220 (100)	103 (100)	184 (99,5)	184 (100)
Etnicitet, n (%)				
Ikke-asiatisk	170 (77,2)	79 (76,7)	142 (76,8)	129 (82,6)
Asiatisk	44 (20,0)	20 (19,4)	38 (20,5)	28 (15,2)
Mangler	6 (2,7)	4 (3,9)	5 (2,7)	4 (2,2)
ECOG-performancestatus, n (%)				
0	134 (60,9)	62 (60,2)	107 (57,8)	112 (60,9)
1	86 (39,1)	41 (39,8)	77 (41,6)	72 (39,1)
2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Mangler	0 (0,0)	0 (0,0)	n/a	n/a



	KEYNOTE 355 [8]		IMpassion130 [12]	
	PD-L1 CPS \geq 10		PD-L1 IC \geq 1 %	
	PEM + CT n = 220	PBO + CT n = 103	AT + nP n = 185	PBO + nP n = 184
Tidligere neoadjuverende eller adjuverende behandling, n (%)				
Ja	131 (59,5)	62 (60,2)	125 (67,6)	117 (63,6)
Taxan	107 (48,6)	50 (48,5)	96 (51,9)	94 (51,1)
Antracyklin	115 (52,3)	50 (48,5)	109 (58,9)	101 (54,9)
Platin	13 (5,9)	6 (5,8)	n/a	n/a
Andet	118 (53,6)	55 (53,4)	n/a	n/a
Nej	89 (40,5)	41 (39,8)	n/a	n/a
Tigere behandling med samme kemoterapi-regime	44 (20,0)	17 (16,5)	n/a	n/a
Kemoterapi (on study), n (%)				
Nab-paclitaxel	61 (27,7)	36 (35,0)	n/a	n/a
Paclitaxel	33 (15,0)	11 (10,7)	NR	NR
Gemcitabin/carboplatin	125 (56,8)	56 (54,4)	NR	NR
Mangler	1 (0,5)	0 (0,0)	n/a	n/a
Sygdomsstatus ved baseline, n (%)				
Metastatisk	232 (96,4)	97 (94,2)	162 (87,6)	159 (86,9)
Metastatisk, <i>de novo</i>	68 (30,9)	35 (34,0)	n/a	n/a
Metastatisk, recidiverende	144 (65,5)	62 (60,2)	n/a	n/a
Lokalt recidiv inoperabel	7 (3,2)	6 (5,8)	n/a	n/a
Mangler	1 (0,5)	0 (0,0)	n/a	n/a
Sygdomsfri interval (DFI), n (%)				
<i>De novo</i> metastatisk	68 (30,9)	35 (34,0)	n/a	n/a
< 12 måneder	49 (22,3)	17 (16,5)	NR	NR
\geq 12 måneder	102 (46,4)	51 (49,5)	n/a	n/a
Ukendt	1 (0,5)	0 (0,0)		
Baseline lactate dehydrogenase, n (%)				
Normal	115 (52,3)	51 (49,5)	n/a	n/a
> ULN og < 2 x ULN	75 (34,1)	35 (34,0)	n/a	n/a
\geq 2 x ULN	25 (11,4)	12 (11,7)	n/a	n/a
Mangler	5 (2,3)	5 (4,9)	n/a	n/a



	KEYNOTE 355 [8]		IMpassion130 [12]	
	PD-L1 CPS ≥ 10		PD-L1 IC $\geq 1\%$	
	PEM + CT n = 220	PBO + CT n = 103	AT + nP n = 185	PBO + nP n = 184
Sum af tumorstørrelse ved baseline, mm (central), n (%)				
Antal patienter med data	217	103	n/a	n/a
Gennemsnit (SD)	77,3 (59,9)	78,1 (47,8)	n/a	n/a
Median (range)	60,0 (11,0-352,0)	66,0 (10,0-237,1)	n/a	n/a
Antal lokaliseringer med metastaser, n (%)				
0	7 (3,2)	6 (5,8)	n/a	n/a
1	39 (17,7)	21 (20,4)	n/a	n/a
2	76 (34,5)	35 (34,0)	n/a	n/a
≥ 3 (KN355), ≥ 4 (IMP130)	97 (44,1)	41 (39,8)	36/185 (19,5)	43/183 (23,5)
Mangler	1 (0,5)	0 (0,0)	n/a	n/a
0-3	n/a	n/a	149/185 (80,5)	140/183 (76,5)
Lokation af metastaser, n (%)				
Antal med metastaser	212	97	n/a	n/a
Knogle	52 (23,6)	22 (21,4)	54 (29,2)	49 (26,2)
Hjerne	5 (2,3)	6 (5,8)	15 (8,1)	11 (6,0)
Bryst	17 (7,7)	7 (6,8)	n/a	n/a
Brystkasse	56 (25,5)	15 (14,6)	n/a	n/a
Lever	62 (28,2)	32 (31,1)	44 (23,8)	39 (21,2)
Lunge	120 (54,5)	55 (53,4)	86 (46,5)	98 (53,3)
Lymfeknuder	169 (76,8)	79 (76,7)	n/a	n/a
Andet	46 (20,9)	17 (16,5)	n/a	n/a
Kun lymfeknuder	n/a	n/a	18/185 (9,7)	13/183 (7,1)
Visceral sygdom, n (%)				
Non-visceral	13 (5,9)	9 (8,7)	n/a	n/a
Visceral	206 (93,6)	94 (91,3)	n/a	n/a
Mangler	1 (0,5)	0 (0,0)	n/a	n/a

PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; CPS = combined positive score; IC = immuncellescore; PEM = pembrolizumab; CT = kemoterapi; PBO = placebo; AT = atezolizumab; nP = nab-paclitaxel; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.



Tabel 5. Tilgængelige baselinekarakteristika opgjort på baggrund af kemoterapi fra KN 355 [8]

	Gemcitabin/ carboplatin	Nab- paclitaxel	Paclitaxel
Alder, median	50	55	59
Tidligere (neo)adjuverende kemoterapi, %	72,8	58,1	40,7
Tidligere behandling med samme kemoterapi regime, %	6,3	45,3	26,5
<i>De novo</i> metastatisk sygdom, %	22,0	35,6	46,9
Sygdomsfri interval < 12 måneder, %	29,6	10,1	10,6
Baseline lactate dehydrogenase $\geq 2 \times$ ULN, %	18,1	14,2	15,0
Median tumorstørrelse, mm	53	57	61,5
≥ 3 lokationer med metastaser, %	46,4	37,1	44,2

Både KN 355- og IMpassion130-studierne inkluderede patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft. Omkring 60 % af patienterne var i performancestatus 0, over 60 % af patienterne havde modtaget tidligere (neo)adjuverende behandling, og omkring 90 % af patienterne havde metastatisk sygdom ved studiestart. Over halvdelen af patienterne i KN 355-studiet modtog behandling med gemcitabin/carboplatin, omkring en tredjedel modtog nab-paclitaxel og omkring en femtedel modtog paclitaxel. Alle patienter i IMpassion130-studiet modtog nab-paclitaxel. Der var forskel i administration af immunterapi i de to studier. I IMpassion130 blev atezolizumab givet på dag 1 og 14 i en 4-ugers cyklus, mens nab-paclitaxel blev givet på dag 1, 8 og 15, hvilket giver i alt 24 serier atezolizumab på et år. I KN 355 blev nab-paclitaxel og paclitaxel ligeledes givet på dag 1, 8 og 15 i en 4-ugers cyklus, mens pembrolizumab blev givet hver 3. uge, hvilket giver i alt 17 serier pembrolizumab på et år.

Baselinekarakteristika var velbalancerede mellem interventions- og komparatorarmene i de to studier. Tabel 5 viser, at der er forskel i patientkarakteristika mellem patienter, der modtager gemcitabin/carboplatin sammenlignet med taxaner i KN 355-studiet, hvilket indikerer, at der er tale om en heterogen patientpopulation.

Medicinrådets vurdering af population

I vurderingen af patientpopulationen er det relevant både at sammenligne studiepopulation i KN 355 med danske patienter og sammenligne de to studiepopulationer (KN 355 og IMpassion130) med hinanden.

Sammenlignelighed mellem patientpopulationen i KN 355-studiet og danske patienter
Overordnet finder Medicinrådet, at studiepopulationen i KN 355 er repræsentativ for den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis. Det er dog nødvendigt at fremhæve en række parametre, der medfører usikkerhed i tolkning af data.



- **(Neo)adjuverende behandling med platinholdig kemoterapi:** Under 10 % af patienterne i KN 355-studiet modtog platinholdig kemoterapi som (neo)adjuverende behandling, hvilket afviger fra dansk klinisk praksis. Denne forskel skyldes formentlig tidspunktet for ibrugtagning af platinholdig kemoterapi som (neo)adjuverende behandling, som er blevet implementeret som standardbehandling i mange lande efter KN 355-studiestart. Denne forskel kan påvirke patienternes risiko for tilbagefald efter (neo)adjuverende behandling. Forskellen vurderes ikke at være af betydning for vurdering af effekten af den undersøgte behandling ved metastatisk sygdom.
- **De novo metastatisk sygdom:** Over 30 % af patienterne i KN 355-studiet havde *de novo* metastatisk sygdom, hvilket vurderes at være højere end tilfældet er hos danske patienter. Dette er med til at forklare, hvorfor omkring 40 % af patienterne ikke har modtaget tidligere (neo)adjuverende behandling, hvilket Medicinrådet vurderer er for lavt i forhold til en dansk patientpopulation. Patienter med *de novo* metastatisk sygdom er mere behandlingsfølsomme end patienter med recidiverende metastatisk sygdom, da sidstnævnte har fået tidligere (neo)adjuverende behandling. Da denne variabel er velbalanceret mellem de to arme i KN 355-studiet, vurderer Medicinrådet, at afvigelsen er af mindre betydning for tolkning af data, omend den medfører usikkerhed vedr. overførbareheden til dansk klinisk praksis.
- **Kemoterapi:** Langt flere patienter er blevet behandlet med gemcitabin/carboplatin i KN 355-studiet (omkring 55 %), end hvad danske og internationale kliniske retningslinjer anbefaler [10,16], eller hvad en opgørelse på danske patienter rapporterer (8,2 % har modtaget gemcitabin/carboplatin) [17]. I Danmark gives gemcitabin/carboplatin bl.a. til patienter med stor tumorbyrde, ved tidligt tilbagefald efter taxanholdig (neo)adjuverende behandling eller med en mutation i *breast cancer gene 1* eller *2* (BRCA1/2-mut), mens hovedparten af danske patienter behandles med taxaner som 1. linje kemoterapibehandling. Tabel 5 viser, at der er forskel i patientkarakteristika mellem de tre kemoterapi-grupper i KN 355-studiet, som afspejler bl.a. patienternes tidligere behandling, det sygdomsfri interval og sygdomsstatus ved diagnose (*de novo* sygdom vs. recidiverende sygdom). Patientpopulationen i KN 355 er derfor meget heterogen, hvad angår prognose og forventet behandlingseffekt. Således havde omkring 20 % af patienterne, der modtog gemcitabin/carboplatin, *de novo* metastatisk sygdom sammenlignet med omkring 40 % af patienterne, der modtog taxaner. At så høj en andel patienter med *de novo* metastatisk sygdom har modtaget gemcitabin/carboplatin i KN 355-studiet, afviger fra dansk klinisk praksis og internationale kliniske retningslinjer [10,16]. Omkring 30 % af patienterne, der modtog gemcitabin/carboplatin, havde sygdomsfri interval < 12 måneder sammenlignet med omkring 10 % af patienterne, der modtog taxaner. Derudover havde flere patienter, der modtog gemcitabin/carboplatin, tidligere modtaget (neo)adjuverende behandling sammenlignet med patienter, der modtog taxaner. Sammenlagt tyder dette på en behandlingsskævvridning i KN 355-studiet, så de patienter, der blev behandlet med gemcitabin/carboplatin i studiet, havde dårligere prognose end i de to andre kemoterapi-grupper. Overordnet afspejler den modtagne kemoterapibehandling i KN 355, hvordan patienter med samme patientkarakteristika vil blive behandlet i Danmark, med undtagelse af nab-paclitaxel, som ikke anvendes som monoterapi i Danmark.



- **(Neo)adjuverende behandling med pembrolizumab:** I [april 2023](#) anbefalede Medicinrådet neoadjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller tidlig triple-negativ brystkræft. Patienter, der ikke opnåede patologisk komplet respons efter den neoadjuverende behandling, kunne fortsætte i behandling med pembrolizumab monoterapi i yderligere ca. 6 måneder. Dette afviger fra studiepopulationen i KN 355, hvilket både skyldes, at den (neo)adjuverende behandling endnu ikke var regulatorisk godkendt ved studiestart, og at tidligere behandling med en checkpoint-hæmmer var et eksklusionskriterie i KN 355. En del af den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis vil tidligere have modtaget pembrolizumab i forbindelse med deres (neo)adjuverende behandling. Denne afvigelse medfører en vis usikkerhed om overførbareheden til dansk klinisk praksis, men det er dog sandsynligt, at effekten vil være ringere ved behandling af danske patienter med metastatisk sygdom, sammenlignet med KN 355-studiet.

Sammenlignelighed mellem KN 355 og IMpassion130-studierne

Studierne adskiller sig på en række væsentlige parametre, der er af betydning for tolkning af data:

- **Sygdomsfrit interval (DFI):** I KN 355 blev der inkluderet patienter med DFI ≥ 6 måneder, hvorimod DFI var ≥ 12 måneder i IMpassion130. Omkring 20 % af patienterne med PD-L1 CPS ≥ 10 havde en DFI < 12 måneder (6-11 måneder) i KN 355, hvor den tilsvarende gruppe må forventes at være 0 % i IMpassion130 på baggrund af inklusionskriterierne. Patienter med en kort DFI har dårligere prognose end øvrige patienter.
- **De novo metastatisk sygdom:** Der foreligger ikke information fra IMpassion130 om, hvor mange af patienterne med metastatisk sygdom der havde *de novo* sygdom og dermed var behandlingsnaive. Derudover var der flere patienter med lokalt recidiverende sygdom i IMpassion130 (ca. 10 %) sammenlignet med KN 355 (ca. 3 %). Over 30 % af patienterne i KN 355 havde *de novo* sygdom, og omkring 65 % af patienterne havde recidiverende metastatisk sygdom. Som nævnt ovenfor er patienter med *de novo* sygdom mere behandlingsfølsomme end patienter med recidiverende metastatisk sygdom, da sidstnævnte har fået tidligere (neo)adjuverende behandling. Fordeling mellem de to grupper er derfor af betydning for den observerede effekt i studierne. Den manglende information fra IMpassion130 vedr. andel patienter med *de novo* metastatisk sygdom besværliggør vurderingen af patientpopulationernes sammenlignelighed på tværs af studierne.
- **Kemoterapi:** I KN 355 modtog patienterne enten gemcitabin/carboplatin, nab-paclitaxel eller paclitaxel, mens alle patienter modtog nab-paclitaxel i IMpassion130. De fleste patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 i KN 355 modtog gemcitabin/carboplatin (omkring 55 %). Den kemoterapibehandling, patienterne modtog i KN 355-studiet, var baseret på klinikernes valg. Denne forskel mellem studierne besværliggør ligeledes sammenligningen af data fra patientpopulationerne på tværs af studierne.
- **PD-L1-ekspression:** KN 355- og IMpassion130-studierne anvender forskellige assays og scoringsmetoder til at vurdere PD-L1-positivitet, udtrykt som PD-L1 CPS ≥ 10 for pembrolizumab i kombination med kemoterapi og PD-L1 IC ≥ 1 % for atezolizumab i



kombination med nab-paclitaxel. Patientpopulationerne, der identificeres med de to assays, er derfor ikke identiske, hvilket er blevet påvist i en eksplorativ post-hoc-analyse fra IMpassion130. Analysen viste, at der var overensstemmelse hos 75 %, men således diskrepans hos 25 %, som er PD-L1-positive ved den ene analyse og negative på den anden analyse [18]. Ved en eventuel anbefaling af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vil 22C3-assayet formentlig primært blive anvendt i dansk klinisk praksis, og ved negativitet kan der testes med SP142-assayet (atezolizumab assay).

2.3.2 Intervention

I KN 355 administreres pembrolizumab intravenøst som enten 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, dog højst 35 serier (24 måneder). Pembrolizumab gives i kombination med en af følgende kemoterapi-regimer:

- nab-paclitaxel 100 mg/m², dag 1, 8 og 15 hver 4. uge
- paclitaxel 90 mg/m², dag 1, 8 og 15 hver 4. uge
- gemcitabin 1.000 mg/m² og carboplatin AUC2 på dag 1 og 8 hver 3. uge.

Medicinerådets vurdering af intervention

Ved anbefaling vil pembrolizumab blive givet vægtbaseret 2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge, afhængigt af hvilken kemoterapi det gives i kombination med. Dog kan dosis ikke overstige fast dosis (200 mg hver 3. uge). Paclitaxel vil blive givet som 80 mg/m². Nab-paclitaxel og paclitaxel vil blive givet hver 3. uge.

2.3.3 Komparator

Ansøger har inkluderet to komparatorer:

- Atezolizumab (840 mg i.v. hver 2. uge) i kombination med nab-paclitaxel (100 mg/m², dag 1, 8 og 15 hver 4. uge), behandling indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Data stammer fra IMpassion130-studiet.
- Placebo i kombination med kemoterapi (nab-paclitaxel, paclitaxel eller gemcitabin/carboplatin) på baggrund af data fra KN 355-studiet:
 - nab-paclitaxel 100 mg/m², dag 1, 8 og 15 hver 4. uge
 - paclitaxel 90 mg/m², dag 1, 8 og 15 hver 4. uge
 - gemcitabin 1.000 mg/m² og carboplatin AUC2 på dag 1 og 8 hver 3. uge.

Behandling indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medicinerådets vurdering af komparator

Jf. afsnit 1.4 behandles danske patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft, der er egnet til systemisk behandling, med enten atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel eller kemoterapi. Valg af kemoterapi tilrettelægges på baggrund af patientkarakteristika. Således anvendes der i dansk klinisk praksis både paclitaxel og



gemcitabin/carboplatin, ligesom i KN 355-studiet. I modsætning til KN 355-studiet anvendes nab-paclitaxel ikke i dansk klinisk praksis som monoterapi, men kun i kombination med atezolizumab.

Overordnet svarer kemoterapiregimet i KN 355-studiet til dansk klinisk praksis, som dermed anvendes som proxy for dansk standardbehandling med kemoterapi, da eventuelle forskelle mellem studiet og dansk klinisk praksis ikke er af klinisk betydning.

2.3.4 Effektmål

Fra KN 355-studiet har ansøger indsendt data på:

- **OS** og **PFS** for PD-L1 CPS ≥ 10 patientpopulationen efter median opfølgningstid på 20,2 måneder (0,3; 53,1) [8]
- **Livskvalitet** (EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-BR23) for PD-L1 CPS ≥ 10 patientpopulationen ved baseline til og med uge 15 efter randomisering [8]
- **Sikkerhed** for *as-treated* patientpopulationen (patienter, som har modtaget minimum én dosis studiemedicin) ved data cut-off fra den 11. december 2019 efter median opfølgningstid på 25,9 måneder i interventionsarmen og 26,3 måneder i komparatorarmen [8].

Fra IMpassion130-studiet har ansøger indsendt data på:

- **OS** og **PFS** for PD-L1 IC ≥ 1 % patientpopulationen efter median opfølgningstid på hhv. 18,8 måneder (8,9; 34,7) [15] og 18,5 måneder (9,6; 22,8) (atezolizumab-armen) [13]
- **Livskvalitet** (EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-BR23) for ITT og PD-L1 IC ≥ 1 % patientpopulationen ved baseline til og med 1 år efter endt behandling [14]
- **Sikkerhed** for *safety-evaluable* patientpopulationen (patienter, som har modtaget minimum én dosis studiemedicin) ved data cut-off fra den 17. april 2018 efter median opfølgningstid på 12,9 måneder [19].

Medicinrådets vurdering af effektmål

De indsendte data på effekt og sikkerhed fra KN 355- og IMpassion130-studierne vil indgå i Medicinrådets vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft.

2.4 Sammenligning af effekt

Gennemgangen af data vil blive delt op på de to komparatorer, der afspejler dansk klinisk praksis.



2.4.1 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene

2.4.1.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har anvendt den direkte sammenligning af pembrolizumab i kombination med kemoterapi og placebo i kombination med kemoterapi i KN 355-studiet, se afsnit 2.3.3 for inkluderede effektmål og data cut-off-tidspunkter.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at den direkte sammenligning i KN 355-studiet kan ligge til grund for vurderingen af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft, da komparator overordnet svarer til dansk klinisk praksis.

2.4.1.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 6 viser en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra KN 355-studiet [8,11].

Tabel 6. Oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra KN 355-studiet, patienter med PD-L1 CPS \geq 10

Effektmål	Pembrolizumab-kemoterapi (n = 220)	Placebo-kemoterapi (n = 103)	Forskel
OS			
Median	23,0 mdr. (19,0; 26,3)	16,1 mdr. (12,6; 18,8)	6,9 mdr.
1-års rate (95 % CI)	70,7 % (64,1; 76,2)	64,1 % (54,0; 72,5)	6,6 %-point
2-års rate (95 % CI)	48,2 % (41,4; 54,6)	34,0 % (25,0; 43,1)	14,2 %-point
HR (95 % CI)			0,73 (0,55; 0,95)
PFS			
Median (95 % CI)	9,7 mdr. (7,6; 11,3)	5,6 mdr. (5,3; 7,5)	4,1 mdr.
6-måneders rate (95 % CI)	65,0 % (58,1; 71,2)	46,9 % (36,5; 56,6)	18,1 %-point
1-års rate (95 % CI)	39,1 % (32,0; 46,1)	23,0 % (14,7; 32,3)	16,1 %-point
HR (95 % CI)			0,66 (0,50; 0,88)
Median responsvarighed	12,8 mdr. (1,6+; 45,9+)	7,3 mdr. (1,5; 46,6+)	5,5 mdr.



Effekt mål	Pembrolizumab-kemoterapi (n = 220)	Placebo-kemoterapi (n = 103)	Forskel
EORTC QLQ-C30, LS mean fra baseline til uge 15*(95 % CI)	-2,69 (-5,86; 0,48)	-0,88 (-5,41; 3,64)	-1,81 (-6,92; 0,30)
Grad 3-5 uønskede hændelser**, n (%)	465/596 (78,0 %)	207/281 (73,7 %)	4,3 %-point
Alvorlige uønskede hændelser**, n (%)	181/596 (30,4 %)	67/281 (23,8 %)	6,6 %-point
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser**, n (%)	128/596 (21,5 %)	37/281 (13,2 %)	8,3 %-point

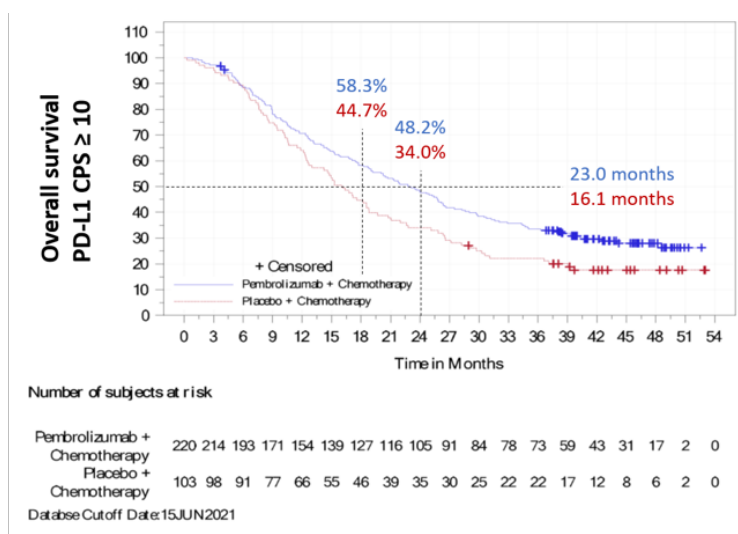
*PEM+CT = 216, PBO+CT = 100. **Opgjort på *as-treated* patientpopulationen (PEM+CT = 596, PBO+CT = 281).

2.4.1.3 Overlevelse (OS)

Tabel 7 viser OS-data for patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 fra KN 355-studiet [8], og Figur 2 viser Kaplan-Meier (KM)-plot for OS efter median opfølgningstid på 20,2 måneder.

Tabel 7. OS-data for patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 fra KN 355 [8]

Studie	KN 355 – PD-L1 CPS ≥ 10	
	Pembrolizumab-kemoterapi	Placebo-kemoterapi
N	220	103
Hændelser, n (%)	155 (70,5)	84 (81,6)
Median OS (95 % CI)	23,0 mdr. (19,0; 26,3)	16,1 mdr. (12,6; 18,8)
HR (95 % CI)	0,73 (0,55; 0,95)	
OS-rate, 1 år (95 % CI)	70,7 % (64,1; 76,2)	64,1 % (54,0; 72,5)
OS-rate, 2 år (95 % CI)	48,2 % (41,4; 54,6)	34,0 % (25,0; 43,1)



Figur 2. KM-plot for OS hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 fra KN 355 [8]

Der foreligger en række subgruppeanalyser på baggrund af studiets stratifikationsfaktorer samt andre klinisk relevante subpopulationer, se Bilag 3. I den forbindelse fremhæver Medicinrådet især den forskel, der observeres på baggrund af den modtagne kemoterapibehandling, geografi, tidligere (neo)adjuverende behandling og sygdomsfri interval, se Tabel 8.

Tabel 8. Median OS i udvalgte subgrupper [8]

KN 355 – PD-L1 CPS ≥ 10				
Subgruppe	Antal hændelser/N	Median OS, mdr.		HR (95 % CI)
		Pembrolizumab-kemoterapi	Placebo-kemoterapi	
Kemoterapi				
Nab-paclitaxel	66/97	29,8	18,4	0,63 (0,39; 1,04)
Paclitaxel	32/44	28,6	8,5	0,34 (0,16; 0,72)
Gemcitabin/carboplatin	140/181	19,2	16,2	0,88 (0,61; 1,25)
Geografi				
Europa/Nordamerika/ Australien	154/212	23,5	15,2	0,72 (0,52; 1,0)
Asien	40/56	26,7	17,4	0,44 (0,23; 0,84)
Resten af verden	45/55	18,0	22,0	1,07 (0,57; 1,98)



KN 355 – PD-L1 CPS \geq 10				
Subgruppe	Antal hændelser/N	Median OS, mdr.		HR (95 % CI)
		Pembrolizumab-kemoterapi	Placebo-kemoterapi	
Tidligere (neo)adjuverende behandling				
Ja	144/193	20,3	17,1	0,86 (0,61; 1,22)
Nej	95/130	28,3	13,0	0,53 (0,34; 0,80)
Sygdomsfri interval				
<i>De novo</i> metastaser	76/104	26,4	12,5	0,54 (0,34; 0,86)
< 12 måneder	50/65	17,1	19,7	1,44 (0,73; 2,82)
\geq 12 måneder	112/153	24,9	17,1	0,65 (0,45; 0,96)

Medicinerådets vurdering af overlevelse

KN 355-studiet viser, at patienter med PD-L1 CPS \geq 10 lever længere ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene med en absolut effektforskel på 6,9 mdr. for median OS og en HR på 0,73 (0,55; 0,95). KM-plot viser, at de to arme begynder at adskille sig efter 6 mdr. og forbliver adskilt under studiets opfølgningstid. Data er modne med over 70 % og 80 % hændelser i hhv. pembrolizumab-kemoterapiarmen og placebo-kemoterapiarmen.

En median OS på 16,1 mdr. i komparatorarmen er højere, end der er blevet rapporteret for danske patienter jf. afsnit 1.2 [17]. Dette kan bl.a. skyldes, at kliniske studier på en højt selekteret patientpopulation ofte vil rapportere større effekter, end der forventes i klinisk praksis, da disse patienter ofte er yngre, i bedre performance status og har mindre komorbiditet end patienter i klinisk praksis. I EMAs EPAR for interventionen er effekten af kemoterapi i en række kliniske studier beskrevet; for studier med paclitaxel ligger median OS mellem 12,6 og 18,4 mdr., og for gemcitabin/carboplatin ligger median OS mellem 16,2 og 21,7 mdr. [8]. For nab-paclitaxel var der i IMpassion130 en median OS på 18,7 mdr. hos patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft [15]. Overordnet vurderer Medicinerådet, at effekten i komparatorarmen i KN 355-studiet er på linje med effekten i andre kliniske studier for tilsvarende behandlinger.

Patientpopulationen i studiet er heterogen, hvad angår patienternes prognose og forventet behandlingsrespons, hvilket ligeledes vil være tilfældet for danske patienter.

Tabel 8 og Bilag 3 viser, at der var variation i effekten af pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Således var der tale om en ikke-statistisk signifikant effekt hos patienter behandlet med gemcitabin/carboplatin hos patienter, der tidligere havde modtaget (neo)adjuverende behandling, og hos patienter fra Europa/Nordamerika/Australien, selvom punkttestimatet for HR var numerisk til fordel



for pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Hos patienter med sygdomsfrit interval < 12 måneder, dvs. patienter, der fik tilbagefald kort tid efter den (neo)adjuverende behandling, var effekten i pembrolizumab-kemoterapiarmen numerisk dårligere end i placebo-kemoterapiarmen. En mulig forklaring på disse forskelle er de heterogene patient-subgrupper. F.eks. havde patienter i behandling med gemcitabin/carboplatin generelt dårligere prognose end dem, der modtog paclitaxel eller nab-paclitaxel. Studiet var ikke designet til at have statistisk styrke til at konkludere på baggrund af disse subgruppeanalyser, hvorfor der er forbehold forbundet med at lave særskilte vurderinger på baggrund heraf.

Overordnet vurderer Medicinrådet, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi forlænger patienternes overlevelse sammenlignet med kemoterapi alene, men at der er usikkerhed forbundet med størrelsesordenen af den forventede effekt i en dansk patientpopulation ved ibrugtagning af pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Det skyldes bl.a. de afvigelser, der er mellem studiepopulationen i KN 355 og danske patienter, jf. afsnit 2.3.1.

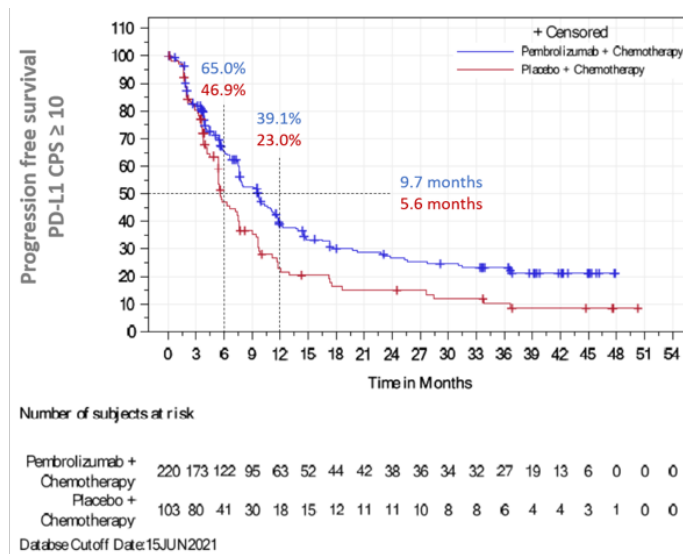
2.4.1.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS er et sammensat effektmål og bruges til at skelne mellem patienter, som opnår en stabilisering/forbedring af symptomer, og patienter, som progredierer eller dør. I denne vurdering er progression defineret jf. RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1, vurderet af en blændet uafhængig komité (BICR).

Tabel 9 viser PFS-data for patienter med PD-L1 CPS \geq 10 fra KN 355-studiet [8], og Figur 3 viser KM-plot for PFS.

Tabel 9. PFS-data for patienter med PD-L1 CPS \geq 10 fra KN-355 [8]

Studie	KN 355 – PD-L1 CPS \geq 10	
	Pembrolizumab-kemoterapi	Placebo-kemoterapi
N	220	103
Hændelser, n (%)	144 (65,5)	81 (78,6)
Median PFS (95 % CI)	9,7 mdr. (7,6; 11,3)	5,6 mdr. (5,3; 7,5)
HR (95 % CI)	0,66 (0,50; 0,88)	
PFS-rate, 6 mdr. (95 % CI)	65,0 % (58,1; 71,2)	46,9 % (36,5; 56,6)
PFS-rate, 1 år (95 % CI)	39,1 % (32,0; 46,1)	23,0 % (14,7; 32,3)



Figur 3. KM-plot for PFS hos patienter med PD-L1 CPS \geq 10 fra KN-355 [8]

Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse

KN 355-studiet viser, at patienter med PD-L1 CPS \geq 10 progredierer senere ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi alene med en absolut effektforskel på 4,1 mdr. for median PFS og en HR på 0,66 (0,50; 0,88). KM-plot viser, at de to arme begynder at adskille sig efter ca. 3 mdr. og forbliver adskilt under studiets opfølgningstid. Data er modne med over 65 % og 75 % hændelser i hhv. pembrolizumab-kemoterapiarmen og placebo-kemoterapiarmen.

2.4.1.5 Livskvalitet ved EORTC QLQ-C30 og QLQ-BR23

Livskvalitet blev målt i KN 355 ved hjælp af de sygdomsspecifikke værktøjer EORTC QLQ-C30 og QLQ-BR23 og det generiske værktøj EQ-5D.

EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder 5 funktionskalaer, 3 symptomskalaer, 6 enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore (*Global Health Status* (GHS)) [20]. Der anvendes en scoringsskala fra 0 til 100. En høj score på de 5 funktionskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score på global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de 3 symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. En lille ændring i livskvalitet er defineret som en ændring på 5-10 point i en publikation, hvor størstedelen af patienterne havde brystkræft [21].

QLQ-BR23 er et sygdomsspecifikt instrument, der vurderer livskvaliteten blandt patienter med brystkræft [22]. Det er et tillæg til EORTC QLQ-C30 og består af 4 funktionskalaer og 4 symptomskalaer. Scoringen foregår på samme måde som ved EORTC QLQ-C30.

Spørgeskemaerne blev administreret på følgende måde:

- ved dag 1 i de første 3 serier



- derefter hver 3. serie (9. uge) i år 1 indtil progression hos patienter, der modtager studiebehandling
- hver 4. serie (12. uge) i år 2 indtil progression hos patienter, der modtager studiebehandling
- ved behandlingsophør-visitation
- ved 30-dages sikkerhedsopfølgings-visitation.

Der foreligger data fra baseline til og med uge 15 efter randomisering, som er fastlagt efter et præspecificeret krav om minimum 60 % *completion rate* og 80 % *compliance rate* (defineret som % deltagere, som gennemfører ud af den population, som forventes at kunne gennemføre undersøgelsen). Data stammer fra data cut-off den 11. december 2019, opgjort i EPARen [8].

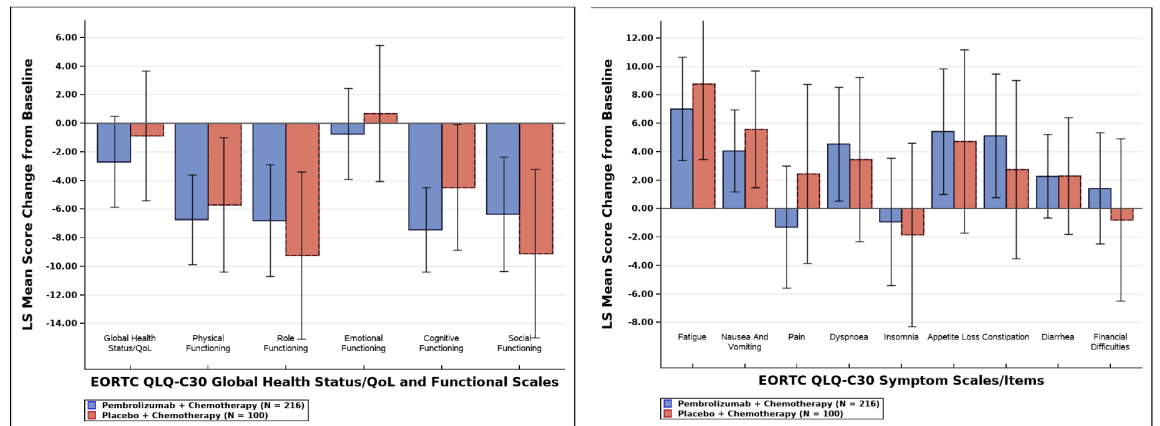
For EORTC QLQ-C30 var *completion rate* ved baseline > 93 % og lå mellem 70 og 77 % efter 15 ugers opfølgning. *Compliance rates* lå på > 93 % ved baseline og mellem 81 og 88 % på uge 15. Tilsvarende *completion- og compliance rates* var gældende for EORTC-BR23.

Der foreligger data på gennemsnitlig ændring i EORTC QLQ-C30 global livskvalitetsscore fra baseline til uge 15 samt i funktionsskalaer, symptomskalaer og enkeltstående symptomer. Derudover findes der data på tid til forværring for EORTC QLQ-C30 (*time to deterioration* (TTD)), defineret som tid til ≥ 10 point forværring fra baseline [8]. I EMA's EPAR står der, at data for EORTC QLQ-BR23 var sammenlignelige med QLQ-C30.

Tabel 10. Gennemsnitlig ændring i EORTC QLQ-C30 global livskvalitetsscore (GHS) fra baseline til uge 15

Studie	KN 355 – PD-L1 CPS ≥ 10					
	N*	Baselinescore i GHS, gennemsnit (SD)	N*	Ved uge 15, gennemsnit (SD)	N**	LS mean (95 % CI)
Pembrolizumab-kemoterapi	201	67,54 (21,87)	166	66,32 (19,32)	216	-2,69 (-5,86; 0,48)
Placebo-kemoterapi	94	64,54 (21,51)	70	66,07 (22,09)	100	-0,88 (-5,41; 3,64)
Forskel mellem armene, LS mean (95 % CI)						-1,81 (-6,92; 3,30)

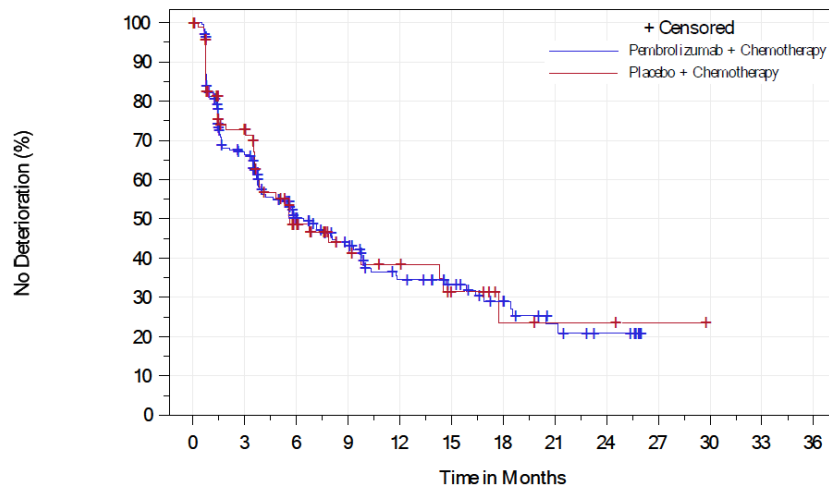
*N er antal patienter med besvarelser, **N er antal patienter i analysepopulationen.



Figur 4. Gennemsnitlig ændring i EORTC QLQ-C30 GHS, funktionsskalaer, symptomskalaer samt enkeltstående symptomer fra baseline

Tabel 11. Tid til forværring for EORTC QLQ-C30

Studie	KN 355 – PD-L1 CPS ≥ 10	
	Pembrolizumab-kemoterapi	Placebo-kemoterapi
N	217	100
Hændelser, n (%)	116 (53,5)	47 (47,0)
Gennemsnitlig tid til forværring (TTD) (95 % CI)	6,4 mdr. (3,8; 9,3)	5,6 mdr. (3,7; 14,3)
HR (95 % CI)	0,99 (0,70; 1,39)	



n at risk

Pembrolizumab + Chemotherapy	217	116	69	50	34	26	17	10	6	0	0	0
Placebo + Chemotherapy	100	53	27	16	12	7	3	2	2	1	0	0

Figur 5. KM-plot for tid til forværring i EORTC QLQ-C30 hos patienter med PD-L1 CPS \geq 10

Medicinerådets vurdering af EORTC QLQ-C30

KN 355-studiet viste, at patienternes selvrapporterede globale livskvalitetsscore faldt over tid, men at der ikke var tale om en klinisk relevant ændring. Ligeledes var der ikke forskel mellem de to behandlingsarme.

De tilgængelige data giver en indikation om, hvorvidt de bivirkninger, der er forbundet med behandlingerne i de to arme, påvirker patienternes livskvalitet forskelligt. Der foreligger data på gennemsnitlig ændring i EORTC QLQ-C30 global livskvalitetsscore fra baseline til uge 15, hvorfor det er usikkert, om behandling over længere tid påvirker livskvalitet. En af de faktorer, der påvirker patienternes livskvalitet mest, er sygdomsprogression. Da de tilgængelige data ikke inkluderer besvarelser fra patienter, hvis sygdom er progredieret, er det usikkert, hvor repræsentativt data er for den samlede patientgruppe.

2.4.2 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel

2.4.2.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har foretaget en narrativ indirekte sammenligning af data for pembrolizumab i kombination med kemoterapi fra KN 355-studiet og atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel fra IMpassion130-studiet, se afsnit 2.3.3 for inkluderede effektmål og data cut-off-tidspunkter. Ansøger argumenterer, at en formel statistisk sammenligning ikke kan udføres fyldestgørende på baggrund af for store forskelle mellem studierne, hvad angår (se yderligere i afsnit 2.3.1):



- sygdomsfrit interval (≥ 6 mdr. i KN 355 vs. ≥ 12 mdr. i IMpassion130)
- definition af PD-L1-positivitet (PD-L1 CPS ≥ 10 med 22C3-assayet i KN 355 vs. PD-L1 IC ≥ 1 % med SP142-assayet i IMpassion130)
- kemoterapi (nab-paclitaxel, paclitaxel eller gemcitabin/carboplatin i KN 355 vs. nab-paclitaxel i IMpassion130).

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet anvender ansøgers narrative indirekte sammenligning, da patientpopulationerne i de to studier er svære at sammenligne jf. afsnit 2.3.1. Det gælder især for forskellen i sygdomsfrit interval, kemoterapi-behandling samt andel patienter med *de novo* metastatisk sygdom, hvilket er parametre der er af betydning for patienternes prognose og effekt af en given behandling. Pga. disse forskelle er der usikkerhed forbundet med sammenligning af data fra de to studier.

2.4.2.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 12 viser en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra KN 355-studiet [8,11] og IMpassion130-studiet [13–15,19].

Tabel 12. Oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra KN 355-studiet, patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 , og fra IMpassion130-studiet, patienter med PD-L1 IC ≥ 1 %

Effektmål	Pembrolizumab-kemoterapi (n = 220)	Placebo-nab-kemoterapi (n = 103)	Atezolizumab-nab-paclitaxel (n = 185)	Placebo-nab-paclitaxel (n = 184)
OS				
Median (95 % CI)	23,0 mdr. (19,0; 26,3)	16,1 mdr. (12,6; 18,8)	25,4 mdr. (19,6; 30,7)	17,9 mdr. (13,6; 20,3)
1-års rate (95 % CI)	70,7 % (64,1; 76,2)	64,1 % (54,0; 72,5)	74 %	64 %
2-års rate (95 % CI)	48,2 % (41,4; 54,6)	34,0 % (25,0; 43,1)	50 %	38 %
3-års rate	-	-	36 %	22 %
PFS				
Median (95 % CI)	9,7 mdr. (7,6; 11,3)	5,6 mdr. (5,3; 7,5)	7,5 mdr. (6,7; 9,2)	5,3 mdr. (3,8; 5,6)
6-måneders rate (95 % CI)	65,0 % (58,1; 71,2)	46,9 % (36,5; 56,6)	-	-
1-års rate (95 % CI)	39,1 % (32,0; 46,1)	23,0 % (14,7; 32,3)	30,3 % (23,5; 37,2)	17,3 % (11,7; 22,9)



Effekt mål	Pembrolizumab-kemoterapi (n = 220)	Placebo-nab-kemoterapi (n = 103)	Atezolizumab-nab-paclitaxel (n = 185)	Placebo-nab-paclitaxel (n = 184)
2-års rate (95 % CI)	-	-	12,4 % (6,5; 18,3)	7,4 % (2,8; 12,0)
Median responsvarighed	12,8 mdr. (1,6+; 45,9+)	7,3 mdr. (1,5; 46,6+)	8,5 mdr. (7,3; 9,7)	5,5 mdr. (3,7; 7,1)
EORTC QLQ-C30, LS mean fra baseline til uge 15* (95 % CI)	-2,69 (-5,86; 0,48)	-0,88 (-5,41; 3,64)	Se afsnit 2.4.2.5	
Grad 3-5 uønskede hændelser**, n (%)	465/596 (78,0 %)	207/281 (73,7 %)	220/452 (48,7 %) [¶]	185/438 (42,2 %) [¶]
Grad 5 uønskede hændelser, n (%)	15/596 (2,5 %)	5/281 (1,8 %)	6/452 (1,3 %)	3/438 (0,7 %)
Alvorlige uønskede hændelser**, n (%)	181/596 (30,4 %)	67/281 (23,8 %)	103/452 (22,8 %)	80/438 (18,3 %)
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser**, n (%)	128/596 (21,5 %)	37/281 (13,2 %)	72/452 (15,9 %)	36/438 (8,2 %)

*PEM+CT = 216, PBO+CT = 100. **Opgjort på *as-treated* patientpopulationen (PEM+CT = 596, PBO+CT = 281) i KN 355 og på safety-evaluable patientpopulationen (AT+nP = 452, PBO+nP = 438) i IMpassion130. [¶] Grad 3-4 uønskede hændelser.

2.4.2.3 Overlevelse (OS)

Tabel 13 viser OS-data for patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 fra KN 355-studiet [8] og for patienter med PD-L1 IC ≥ 1 % fra IMpassion130-studiet [15]. KM-plot fra begge studier kan ses i **Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.**

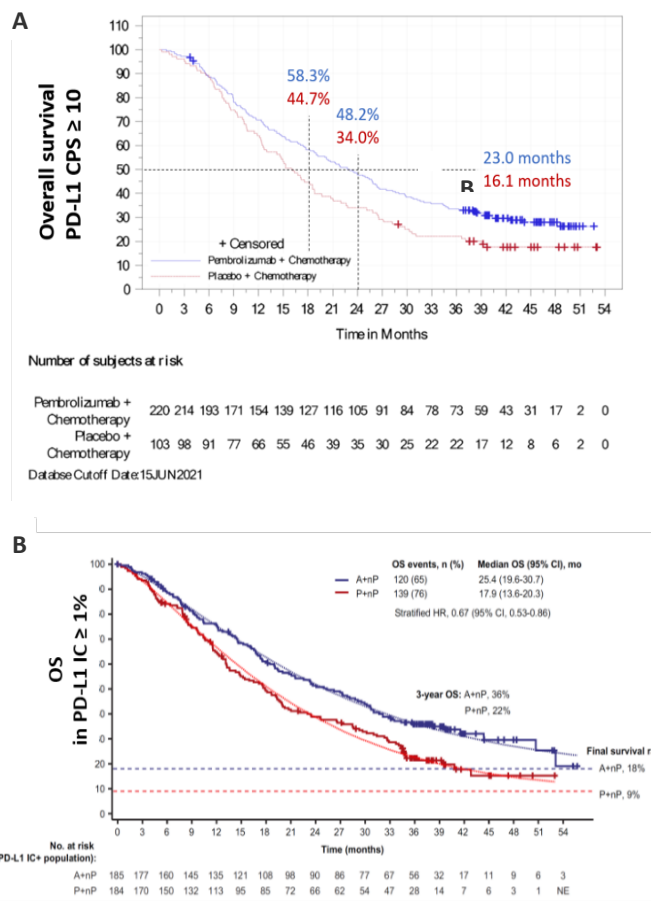
Tabel 13. OS-data for patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 fra KN 355 [8] og patienter med PD-L1 IC ≥ 1 % fra IMpassion130 [15]

Studie	KN 355 – PD-L1 CPS ≥ 10		IMpassion130 – PD-L1 IC ≥ 1 %	
	Pembrolizumab-kemoterapi	Placebo-kemoterapi	Atezolizumab-nab-paclitaxel	Placebo-nab-paclitaxel
N	220	103	185	184
Hændelser, n	155 (70,5 %)	84 (81,6 %)	120 (65 %)	139 (76 %)
Median OS (95 % CI)	23,0 mdr. (19,0; 26,3)	16,1 mdr. (12,6; 18,8)	25,4 mdr. (19,6; 30,7)	17,9 mdr. (13,6; 20,3)
Forskel	Median: 6,9 mdr.		Median: 7,5 mdr.	
	HR: 0,73 (95 % CI 0,55; 0,95)		HR: 0,67 (95 % CI 0,53; 0,86)*	



Studie	KN 355 – PD-L1 CPS ≥ 10		IMpassion130 – PD-L1 IC ≥ 1 %	
	Pembrolizumab-kemoterapi	Placebo-kemoterapi	Atezolizumab-nab-paclitaxel	Placebo-nab-paclitaxel
OS-rate, 1 år (95 % CI)	70,7 % (64,1; 76,2)	64,1 % (54,0; 72,5)	74 %	64 %
OS-rate, 2 år (95 % CI)	48,2 % (41,4; 54,6)	34,0 % (25,0; 43,1)	50 %	38 %
OS-rate, 3 år	-	-	36 %	22 %

*Eksplorativ analyse. Der blev ikke udført en formel statistisk analyse for forskellen i OS for PD-L1 IC ≥ 1 % populationen, idet denne var betinget af en påvist statistisk signifikant forbedring i ITT-populationen, hvilket ikke var opfyldt [15].



Figur 6. KM-plot for OS hos (A) patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 fra KN-355 [8] og (B) patienter med PD-L1 IC ≥ 1 % fra IMpassion130 [15]

Der foreligger en række subgruppeanalyser fra begge studier på baggrund af studiets stratifikationsfaktorer og andre klinisk relevante subpopulationer, se Bilag 3 og Bilag 4.



Medicinerådets vurdering af overlevelse

Medicinerådet vurderer, at på grund af de forskelle, der er mellem KN 355- og IMpassion130-studierne, er det ikke muligt at konkludere, om der er en klinisk relevant forskel mellem de to behandlinger, hvad angår overlevelse. Begge studier viser, at der var en klinisk signifikant forbedring i overlevelse ved behandling med enten pembrolizumab i kombination med kemoterapi eller atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel sammenlignet med studierne komparatorer. Hvad angår den absolutte forskel i median overlevelse og overlevelseshastighederne, vurderer Medicinerådet, at den numeriske forbedring er sammenlignelig i de to studier.

En af forskellene mellem studierne er den kemoterapi, der bliver administreret sammen med pembrolizumab/atezolizumab eller placebo. En subgruppeanalyse på patienter i KN 355, som modtog nab-paclitaxel som den kemoterapeutiske behandling, se Bilag 3, viser, at effekten er nogenlunde tilsvarende den observerede effekt med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel. Således var median OS 29,8 mdr. med en HR på 0,63 (95 % CI 0,39; 1,04) og 25,4 mdr. med en HR på 0,67 (95 % CI 0,53; 0,86) for hhv. pembrolizumab og atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel. Patientpopulationen i KN 355 var dog relativt lille (61 patienter i pembrolizumab-nab-paclitaxel-armen og 36 patienter i placebo-nab-paclitaxel-armen), hvorfor data på subpopulationen i KN 355-studiet skal tages med forbehold. Der findes ligeledes to andre studier for atezolizumab, IMpassion131 og -132, der undersøger atezolizumab i kombination med hhv. paclitaxel eller gemcitabin/carboplatin. IMpassion131, som viste, at patienter levede kortere tid i behandling med atezolizumab i kombination med paclitaxel (median OS 22,1 mdr.) sammenlignet med placebo i kombination med paclitaxel (median OS 28,3 mdr.) med en HR på 1,11 (95 % CI 0,76; 1,64) [23]. Der foreligger endnu ikke data fra IMpassion132.

2.4.2.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

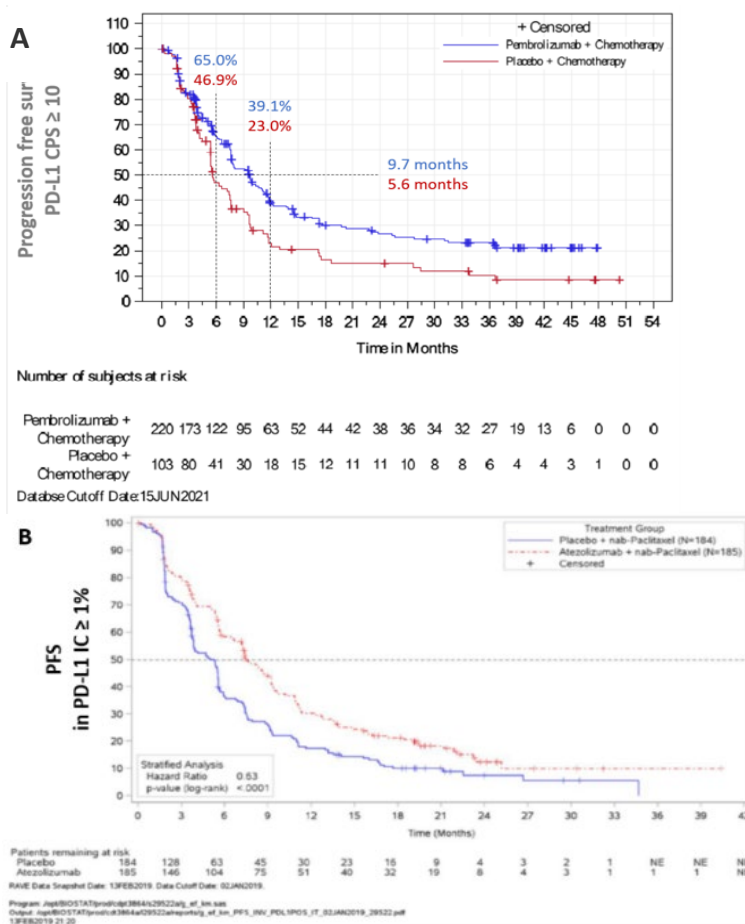
Tabel 14 viser PFS-data for patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 fra KN 355-studiet [8] og for patienter med PD-L1 IC ≥ 1 % fra IMpassion130-studiet [13]. KM-plot fra begge studier kan ses i Figur 7.

Tabel 14. PFS-data for patienter med P-L1 CPS ≥ 10 fra KN-355 [8] og patienter med PD-L1 IC ≥ 1 % fra IMpassion130 [13]

Studie	KN 355 – PD-L1 CPS ≥ 10		IMpassion130 – PD-L1 IC ≥ 1 %	
Intervention	Pembrolizumab-kemoterapi	Placebo-kemoterapi	Atezolizumab-nab-paclitaxel	Placebo-nab-paclitaxel
N	220	103	185	184
Hændelser, n (%)	144 (65,5)	81 (78,6)	149 (80,5)	163 (88,6)
Median PFS	9,7 mdr.	5,6 mdr.	7,5 mdr.	5,3 mdr.
(95 % CI)	(7,6; 11,3)	(5,3; 7,5)	(6,7; 9,2)	(3,8; 5,6)
Forskel	Median: 4,1 mdr.		Median: 2,2 mdr.	



Studie	KN 355 – PD-L1 CPS ≥ 10		IMpassion130 – PD-L1 IC $\geq 1\%$	
	0,66 (0,50; 0,88)		0,63 (0,50; 0,80)	
6 mdr.-rate (95 % CI)	65,0 % (58,1; 71,2)	46,9 % (36,5; 56,6)	-	-
PFS-rate, 1 år (95 % CI)	39,1 % (32,0; 46,1)	23,0 % (14,7; 32,3)	30,3 % (23,5; 37,2)	17,3 % (11,7; 22,9)
PFS-rate, 2 år (95 % CI)	-	-	12,4 % (6,5; 18,3)	7,4 % (2,8; 12,0)



Figur 7. KM-plot for PFS hos (A) patienter med PD-L1 CPS ≥ 10 fra KN 355 [8] og (B) patienter med PD-L1 IC $\geq 1\%$ fra IMpassion130 [13]

Medicinerådets vurdering af progressionsfri overlevelse

På samme måde som for overlevelse vurderer Medicinerådet, at på grund af de forskelle, der er mellem KN 355- og IMpassion130-studierne, er det ikke muligt at konkludere,



om der er en klinisk relevant forskel mellem de to behandlinger, hvad angår progressionsfri overlevelse.

2.4.2.5 Livskvalitet ved EORTC QLQ-C30 og QLQ-BR23

Der refereres til afsnit 2.4.1.5 for beskrivelse af livskvalitetsværktøjer og livskvalitetsdata fra KN 355-studiet.

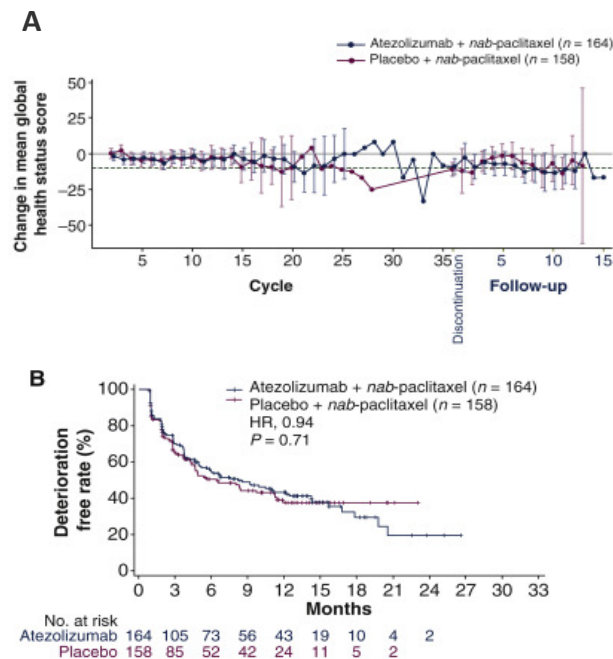
I IMpassion130 blev livskvalitetsdata (*Health Related Quality of Life* (HRQoL) fra EORTC QLQ-C30 og -BR23) indsamlet:

- ved baseline
- på dag 1 i hver serie
- ved endt behandling eller behandlingsophør
- hver 28. dag i 1 år efter behandlingsophør, uanset årsag.

Der foreligger data i form af en grafisk illustration på ændring i global livskvalitetsscore over tid for HRQoL. Derudover findes der data på tid til forværring (TTD) for HRQoL, defineret som tid fra ≥ 10 points forværring fra baseline [14].

Ved baseline var *completion rate* 92 % og forblev > 80 % i begge behandlingsarme op til 20. behandlingscyklus. *Completion rate* var ligeledes sammenlignelig mellem de to behandlingsarme i post-behandling-opfølgingsperioden, dog lavere mellem 17 og 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.

Baseline *mean* GHS i EORTC QLQ-C30 var sammenlignelig mellem atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel (68,0 SD23) og placebo i kombination med nab-paclitaxel (65 SD24) og hele vejen gennem opfølgingsperioden [14]. Som det ses af **Fejl!** **Henvisningskilde ikke fundet.** var der ingen signifikant forværring i HRQoL under behandling ift. baseline. Efter behandlingsophør var der i den efterfølgende opfølgingsperiode en gennemsnitlig 10-points forværring ift. baseline. Der var dog ikke signifikant forskel på de to behandlingsarme. Ser man på KM-kurverne for TTD, sker der over tid en forværring, men der var ikke en signifikant forskel mellem de to behandlingsarme. Median TTD var 8,2 måneder og 6,4 måneder i hhv. atezolizumab-nab-paclitaxel-armen og placebo-nab-paclitaxel-armen med en HR på 0,94 (95 % CI 0,69; 1,28) [14]. Til sammenligning var median TTD i KN 355-studiet 6,4 måneder og 5,6 måneder i hhv. pembrolizumab-kemoterapiarmen og placebo-kemoterapiarmen med en HR på 0,99 (0,70; 1,39) [8].



**Figur 8. A) Gennemsnitlig ændring i HRQoL GHS hos patienter med PD-L1 IC ≥ 1 %
B) KM-plot for tid til forværring i HRQoL hos patienter med PD-L1 IC ≥ 1 %**

Medicinerådets vurdering af HRQoL

IMpassion130-studiet viste, at der ikke var klinisk signifikant ændring i livskvalitetsdata over tid sammenlignet med baseline, og at der ikke var en forskel mellem de to behandlingsarme.

På baggrund af livskvalitetsdata fra KN 355- og IMpassion130-studierne vurderer Medicinerådet, at der ikke er forskel mellem de to behandlinger, hvad angår behandlingernes påvirkning på patienternes livskvalitet. Vurderingen er dog usikker pga. af forskelle mellem studierne og i de tilgængelige data.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Bivirkningsdata fra KN 355-studiet er opgjort for *as-treated* patientpopulationen (patienter, som har modtaget minimum én dosis studiemedicin) ved data cut-off fra den 11. december 2019 efter median opfølgningstid på 25,9 måneder i interventionsarmen og 26,3 måneder i komparatorarmen som beskrevet i EPARen [8]. Bivirkningsdata fra IMpassion130-studiet er opgjort for *safety-evaluable* patientpopulationen (patienter, som har modtaget minimum én dosis studiemedicin) ved data cut-off fra den 17. april 2018 efter median opfølgningstid på 12,9 måneder som beskrevet i EPARen [19]. I begge studier er bivirkninger vurderet med *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) version 4.0.



Tabel 15 viser lægemiddeleksponering i KN 355- og IMpassion130-studierne, og Tabel 16 viser sikkerhedsdata fra de to studier. Af Bilag 5 fremgår typerne af uønskede hændelser i de to studier rapporteret hos $\geq 10\%$ af patienterne.



Tabel 17 angiver immunrelaterede uønskede hændelser i de to studier.

Tabel 15. Lægemiddeleksponering i KN 355 [8] og IMpassion130 [19]

	KN 355		IMpassion130			
	PEM + CT, mdr. N = 596	PBO + CT, mdr. N = 281	AT + nP, uger N = 452		PBO + nP, uger N = 438	
			AT	nP	PBO	nP
Mean (SD)	8,6 (7,15)	7,4 (6,57)	31,6 (24,7)	27,6 (20,0)	26,9 (21,9)	23,9 (18,5)
Median (range)	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)

PEM = pembrolizumab; CT = kemoterapi; PBO = placebo; AT = atezolizumab; nP = nab-paclitaxel.

Tabel 16. Oversigt over sikkerhedsdata fra KN 355 [8] og IMpassion130 [19]

	Pembrolizumab		Atezolizumab	
	KN 355		IMpassion130	
	PEM + CT, n = 596 n (%)	PBO + CT, n = 281 n (%)	AT + nP, n = 452 n (%)	PBO + nP, n = 438 n (%)
AE	588 (98,7)	276 (98,2)	449 (99,3)	429 (97,9)
TRAE	574 (96,3)	267 (95,9)	436 (96,5)	410 (96,6)
Grad 3-5	465 (78,0)	207 (73,7)	-	-
Grad 3-5 TRAE	407 (68,3)	188 (66,9)	-	-
Grad 3-4 AE	-	-	220 (48,7)	185 (42,2)
Grad 3-4 TRAE	-	-	179 (39,6)	132 (30,1)
Grad 5 AE	15 (2,5)	5 (1,8)	6 (1,3)	3 (0,7)
Grad 5 TRAE	2 (0,3)	0 (0,0)	3 (0,7)	1 (0,2)
Alvorlige AE	181 (30,4)	67 (23,8)	103 (22,8)	80 (18,3)
Alvorlige TRAE	105 (17,6)	34 (12,1)	56 (12,4)	32 (7,3)
Behandlingsophør* pga. AE:				
Alle behandlinger	128 (21,5)	37 (13,2)	72 (15,9)	36 (8,2)
PEM	7 (1,2)	0 (0,0)	N/A	N/A
PEM/AT/PBO	60 (10,1)	15 (5,3)	29 (6,4)	6 (1,4)
Nab-paclitaxel	26 (4,4)	4 (1,4)	72 (15,9)	36 (8,2)
Paclitaxel	19 (3,2)	6 (2,1)	N/A	N/A



	Pembrolizumab		Atezolizumab	
	KN 355		IMpassion130	
	PEM + CT, n = 596	PBO + CT, n = 281	AT + nP, n = 452	PBO + nP, n = 438
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gemcitabin	39 (6,5)	16 (5,7)	N/A	N/A
Carboplatin	44 (7,4)	17 (6,0)	N/A	N/A
Dosisjustering eller afbrydelse pga. AE:				
All behandlinger	456 (76,5)	209 (74,4)	212 (46,9)	177 (40,4)
PEM	18 (3,0)	0 (0,0)	N/A	N/A
PEM/AT/PBO	314 (52,7)	134 (47,4)	139 (30,8)	103 (23,5)
Nab-paclitaxel	106 (17,8)	45 (16,0)	195 (43,1)	172 (39,3)
Paclitaxel	60 (10,1)	21 (7,5)	N/A	N/A
Gemcitabin	275 (46,1)	138 (49,1)	N/A	N/A
Carboplatin	272 (45,6)	140 (49,8)	N/A	N/A

KN 355: Data fra "Summary of Adverse Events (ASaT population)" tabel i EPAR, side 96-98

IMpassion130: Data fra Tabel 45 side 84 i EPAR

*Behandlingsophør kunne tilskrives mere end et af lægemidlerne. PEM = pembrolizumab; CT = kemoterapi; PBO = placebo; AT = atezolizumab; nP = nab-paclitaxel; AE = adverse event; TRAE = treatment-related adverse event; N/A = not applicable.



Tabel 17. Oversigt over immunrelaterede uønskede hændelser i KN 355 [8] og IMpassion130 [19]

	Pembrolizumab		Atezolizumab	
	KN-355		IMpassion130	
	PEM + CT, n = 596	PBO + CT, n = 281	AT + nP, n = 452	PBO + nP, n = 438
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hypothyroidisme	95 (15,9)	9 (3,2)	78 (17,3)	19 (4,3)
Hepatitis	5 (0,8)	2 (0,7)	69 (15,3)	62 (14,2)
Hyperthyroidisme	31 (5,2)	3 (1,1)	20 (4,4)	6 (1,4)
Pneumonitis	15 (2,5)	0 (0,0)	14 (3,1)	1 (0,2)
Infusionsrelaterede reaktioner	-	-	5 (1,1)	5 (1,1)
Alvorlige hudreaktioner	12 (2,0)	1 (0,4)	-	-
Colitis	11 (1,8)	4 (1,4)	5 (1,1)	3 (0,7)
Meningoencefalitis	-	--	5 (1,1)	2 (0,5)
Encefalitis	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Binyrebarkinsufficiens	7 (1,2)	0 (0,0)	4 (0,9)	0 (0)
Pancreatitis	1 (0,2)	0 (0,0)	2 (0,4)	0 (0)
Diabetes mellitus	2 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)	2 (0,5)
Nefritis	4 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,2)	0 (0)
Guillain-Barré syndrom	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)
Hypofysitis	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)
Myasthenia gravis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)
Uveitis	1 (0,2)	0 (0,0)		
Thyroiditis	8 (1,3)	0 (0,0)		
Myokarditis	1 (0,2)	0 (0,0)		
Myositis	3 (0,5)	0 (0,0)		
Immunrelateret udslæt			154 (34,1)	114 (26,0)
Immunrelateret okulær inflammatorisk toksisk			3 (0,7)	2 (0,5)
Immunrelateret alvorlig kutan reaktion			2 (0,4)	3 (0,7)
Rhabdomyolysis			1 (0,2)	0 (0)

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.

PEM = pembrolizumab; CT = kemoterapi; PBO = placebo; AT = atezolizumab; nP = nab-paclitaxel.



I begge studier ses der en større andel af alvorlige og grad 3-5/grad 3-4 uønskede hændelser i interventionsarmene sammenlignet med komparatorarmene med absolutte forskelle på hhv. 6,6 og 4,3 %-point i KN 355 og 4,5 og 6,5 %-point i IMpassion130.

I KN 355-studiet var de mest hyppige uønskede hændelser (uanset grad) i både pembrolizumab-kemoterapiarmen og placebo-kemoterapiarmen anæmi (53,4 % vs. 50,9 %), kvalme (44,0 % vs. 47,0 %), neutropeni (40,8 % vs. 38,8 %), alopeci (33,7 % vs. 34,5 %) og træthed (30,5 % vs. 34,5 %), se Bilag 5. Frekvensen var sammenlignelig mellem de to behandlingsarme, hvilket indikerer, at disse hændelser primært er forbundet med den fælles kemoterapi-komponent. Der ses dog nogle bivirkninger, som er kendte for pembrolizumab. For disse ses en højere incidens i pembrolizumab-kemoterapiarmen sammenlignet med placebo-kemoterapiarmen, f.eks. 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 %), se Bilag 5. Incidensen af alvorlige uønskede hændelser var højere i pembrolizumab-kemoterapiarmen (30,4 %) sammenlignet med placebo-kemoterapiarmen (23,8 %). De alvorlige uønskede hændelser, som kun blev observeret i pembrolizumab-kemoterapiarmen, er pneumonitis (1,2 %), diarré (0,7 %) og colitis (0,2 %), som alle kan tilskrives pembrolizumabs immunologisk-fremmende virkningsmekanisme. Ud over disse immunrelaterede alvorlige uønskede hændelser er de mest hyppige alvorlige uønskede hændelser anæmi (2,2 % vs. 2,1 %), pneumoni (2,0 % vs. 2,5 %) og trombocytopeni (2,0 % vs. 1,4 %), men for disse og øvrige uønskede hændelser med en hyppighed på ≥ 1 % er der ingen større forskel mellem de to behandlingsarme. Incidensen af de immunrelaterede uønskede hændelser er højere i pembrolizumab-kemoterapiarmen, og af disse skal der gøres særligt opmærksom på pneumonitis (1,2 %), colitis (0,2 %), hepatitis (0,8 %) og nefritis (0,7 %), se



Tabel 17. Dødsfald i forbindelse med *all-cause* uønskede hændelser blev rapporteret hos hhv. 15 (2,5 %) vs. 5 (1,8 %) patienter i pembrolizumab-kemoterapi- og placebo-kemoterapiarmene, hvoraf størstedelen kunne tilskrives kardiovaskulære events. Derudover var der også tilfælde af septisk chok (0,3 %) og akut nyresvigt (0,2 %), som kun forekom i pembrolizumab-kemoterapiarmen.

I IMpassion130-studiet var de mest hyppige uønskede hændelser i både atezolizumab-nab-paclitaxel-armen og placebo-nab-paclitaxel-armen alopeci (56,4 % vs. 57,5 %), træthed (46,7 % vs. 44,7 %), kvalme (46,0 % vs. 38,1 %) og diarré (32,5 % vs. 34,2 %), se Bilag 5. Ligesom for pembrolizumab i kombination med kemoterapi sås den største forskel mellem de to behandlingsarme i IMpassion130 i frekvensen af immunrelaterede bivirkninger, bl.a. hypothyroidisme (17,3 % vs. 4,3 %), hyperthyroidisme (4,4 % vs. 1,4 %), pneumonitis (3,1 % vs. 0,2 %) og immunrelateret udslæt (34,1 % vs. 26,0 %), se



Tabel 17. Incidensen af alvorlige uønskede hændelser var højere i atezolizumab-nab-paclitaxel-armen (22,8 %) sammenlignet med placebo-nab-paclitaxel-armen (18,3 %), hvor den største forskel lå i bl.a. frekvensen af pneumoni (1,1 % vs. 0,5 %), febril neutropeni (0,9 % vs. 0,2 %), dyspnø (0,9 % vs. 0,2 %), colitis (0,7 % vs. 0,2 %) og cellulitis (0,7 % vs. 0,2 %). Dødsfald i forbindelse med uønskede hændelser blev rapporteret hos hhv. 6 (1,3 %) vs. 3 (0,7 %) patienter i atezolizumab-nab-paclitaxel- og placebo-nab-paclitaxel-armene.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi på baggrund af data fra KN 355-studiet er forbundet med flere grad 3-5 og alvorlige uønskede hændelser sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi. De uønskede hændelser, der blev observeret ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, er i overensstemmelse med tidligere beskrivelser af kombinationsbehandlingen, jf. pembrolizumabs produktresumé [24]. Da pembrolizumab er en checkpoint-hæmmer, er der risiko for immunrelaterede bivirkninger, som både kan være livstruende og langvarige/kroniske. Tillæg af pembrolizumab til kemoterapi øger ikke incidensen af kemoterapi-inducerede bivirkninger såsom hæmatologisk påvirkning (bl.a. neutropeni og anæmi) ift. kemoterapi alene.

I KN 355-studiet var hyppigheden af grad 3-5 uønskede hændelser overordnet højere (> 70 %) sammenlignet med IMpassion130 (> 40 %), se

Tabel 16. Forskellen mellem interventions- og komparatorarmene i de to studier var dog sammenlignelig; 4,3 %-point i KN 355 og 6,5 %-point for grad 3-4 og 0,6 %-point for grad 5 i IMpassion130. Ligeledes var hyppigheden af alvorlige uønskede hændelser højere i interventionsarmen i KN 355-studiet sammenlignet med IMpassion130 (30,4 % vs. 22,8 %), men også her var forskellen mellem interventions- og komparatorarmene i studierne sammenlignelig; 6,6 %-point i KN 355 og 4,5 %-point i IMpassion130. Ligeledes var der heller ikke relativt forskel i andelen af patienter, der ophørte behandling pga. uønskede hændelser i de to studier (8,3 %-point i KN 355 vs. 7,7 %-point i IMpassion130). På baggrund af oversigten over specifikke hændelser, jf. Bilag 5, ses der, at hyppigheden af f.eks. kvalme, forstoppelse og hoste er sammenlignelig mellem de to immunterapi-behandlinger. For neutropeni, anæmi og fald i neutrofiler er incidensen højere ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel. Disse forskelle skyldes sandsynligvis behandling med gemcitabin/carboplatin.

Sammenligning af bivirkningsdata fra de to studier er vanskelig pga. af adskillige forskelle mellem studierne, som både skyldes studiedesign (f.eks. tre forskellige kemoterapi-behandlinger i KN 355-studiet vs. nab-paclitaxel i IMpassion130) samt forskelle i registrering af bivirkninger. Da både pembrolizumab og atezolizumab er checkpoint-hæmmere, som skal gives i kombination med kemoterapi, finder Medicinrådet det dog sandsynligt, at de bivirkninger, som behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi giver, ikke adskiller sig væsentligt fra bivirkningerne forbundet med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel.



2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Datagrundlaget for vurderingen af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft består af ét studie, hvilket gør resultatet usikkert i forhold til behandlingseffekter undersøgt i flere studier. Dertil kommer, at studiet delvist afviger på adskillige parametre fra dansk klinisk praksis og fra danske patienter, som medfører usikkerhed omkring overførbareheden af data til dansk klinisk praksis. Disse er beskrevet i detaljer i afsnit 2.3.1 og skyldes primært den forskel, der ses i andel patienter med *de novo* metastatisk sygdom (højere end forventet i dansk klinisk praksis), og den (neo)adjuverende behandling, patienterne havde modtaget inden randomisering (lavere andel patienter, der har modtaget (neo)adjuverende platinholdigt kemoterapi, og ingen patienter, der har modtaget (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi). På baggrund af disse afvigelser er det mest sandsynligt, at effekten vil være ringere i dansk klinisk praksis sammenlignet med studiet.

Studiepopulationen i KN 355-studiet er heterogen og baselinekarakteristika tyder på en behandlingsskævvridning, så de patienter, der blev behandlet med gemcitabin/carboplatin, havde dårligere prognose end i de to andre kemoterapi-grupper. Overordnet afspejler den anvendte kemoterapi i KN 355, hvordan patienter med samme patientkarakteristika vil blive behandlet i Danmark. Denne behandlingsskævvridning er bl.a. med til at forklare den variation i overlevelsesgevinst på tværs af subpopulationer, der blev observeret i studiet (se afsnit 2.4.1.3), f.eks. den bedre effekt af behandling med pembrolizumab i kombination med nab-paclitaxel eller paclitaxel sammenlignet med gemcitabin/carboplatin (se Tabel 8). Studiet havde ikke statistisk styrke til at konkludere på baggrund af subgruppeanalyserne, hvorfor der er forbehold forbundet med at lave særskilte vurderinger på baggrund heraf. Samlet set vurderer Medicinrådet, at der ses en effekt på overlevelse ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, men at størrelsesordenen af denne effekt er usikker ved eventuel ibrugtagning hos en dansk patientpopulation.

I sammenligningen mellem pembrolizumab i kombination med kemoterapi og atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel er der væsentlige forskelle mellem studiepopulationerne, der er af betydning for patienternes prognose og effekt af en given behandling. Det gælder især for forskellen i sygdomsfrit interval (≥ 6 mdr. i KN 355 vs. ≥ 12 mdr. i IMpassion130), kemoterapi-behandling (nab-paclitaxel, paclitaxel eller gemcitabin/carboplatin i KN 355 vs. nab-paclitaxel i IMpassion130) samt andel patienter med *de novo* metastatisk sygdom (over 30 % i KN 355, men ukendt i IMpassion130). Pga. disse forskelle er der ikke udført en formel statistisk analyse. I stedet er der foretaget en narrativ indirekte sammenstilling af studiedata. Denne skal tages med forbehold, og det er ikke muligt at konkludere, om der er en klinisk relevant forskel mellem de to behandlinger. Samtidig er der usikkerhed om atezolizumabs effekt til patienter med triple-negativ brystkræft, hvilket afspejles i, at i IMpassion131-studiet (atezolizumab i kombination med paclitaxel) blev der ikke dokumenteret en bedre effekt af atezolizumab sammenlignet med placebo.



3. Diskussion

Patienter med triple-negativ brystkræft kendetegnes ved at være gennemsnitligt yngre og have en dårligere prognose sammenlignet med andre brystkræfttyper i samme stadier. Det skyldes, at metastatisk triple-negativ brystkræft er en hurtigt progredierende sygdom, at der er kortere behandlingsrespons, og at der er færre effektive behandlingsmuligheder end ved de andre typer brystkræft [3,4].

Der er stadig uklarheder om, hvilke parametre det er vigtigt at overveje ifm. behandlingsvalg. Her fremhæves bl.a. genbehandling med immunterapi efter implementering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi som (neo)adjuverende behandling hos triple-negative brystkræftpatienter. Her findes der begrænset evidens for, om genbehandling med immunterapi ved sygdomsudvikling vil være til gavn for patienterne. KN 355-studiet indikerede også, at patienter med tidligt sygdomsrecidiv efter (neo)adjuverende kemoterapi har mindre eller ingen gavn af behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (DFI < 12 mdr., absolut forskel i median OS på 2,6 mdr. til fordel for placebo i kombination med kemoterapi med en HR på 1,44 (0,73; 2,82)), men disse resultater er baseret på en subgruppe bestående af blot 65 patienter.



4. Referencer

1. DBCG kvalitetsdatabase for Brystkræft - National årsrapport 2022. For opgørelsesperioden 1. januar 2022 - 31. december 2022. 2023; Tilgængelig fra: https://www.dbcg.dk/images/PDF/Rapporter/DBCG_årsrapport_2022_Publiceret_FINAL.pdf
2. DBCG Kvalitetsdatabase for Brystkræft National årsrapport 2021 For opgørelsesperioden 1. januar 2021 - 31. december 2021. 2022; Tilgængelig fra: https://www.dbcg.dk/images/PDF/Rapporter/DBCG_årsrapport_2021_Publiceret_FINAL.pdf
3. Parise CA, Caggiano V. Breast Cancer Survival Defined by the ER/PR/HER2 Subtypes and a Surrogate Classification according to Tumor Grade and Immunohistochemical Biomarkers. *J Cancer Epidemiol* [internet]. 2014;2014:1–11. Tilgængelig fra: <http://www.hindawi.com/journals/jce/2014/469251/>
4. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21(9):1050–62.
5. American Cancer Society. About Breast Cancer. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8577.00.pdf>
6. Garly R, Knoop A, Jensen M, Berg T, Nielsen HM, Kümler I. Atezolizumab and nab – paclitaxel for advanced breast cancer in Danish real – world patients. *Dan Med J*. 2023;70(9).
7. Celik A, Berg T, Jensen M, Jakobsen E, Nielsen HM, Kümler I, et al. Real-World Survival and Treatment Regimens Across First- to Third-Line Treatment for Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer Basic Clin Res*. 2023;17.
8. European Medicines Agency (EMA). EPAR pembrolizumab i komb. kemoterapi til triple-negativ brystkræft. 2021; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0099-epar-assessment-report-variation_en.pdf
9. Jacob JB, Jacob MK, Parajuli P. Review of immune checkpoint inhibitors in immuno-oncology. I 2021. s. 111–39. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358921000028>
10. DMCG. Systemisk behandling af brystkræft III – palliativ og systemisk behandling af metastaserende brystkræft (MBC). 2022; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_pall-syste-bh-mbc_v1.3_admgodk070722.pdf
11. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM, 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* [internet]. 2020;396(10265):1817–28. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620325319>
12. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2018;379(22):2108–21. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1809615>
13. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, 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* [internet]. 2020;21(1):44–59. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204519306898>
14. Adams S, Diéras V, Barrios CH, Winer EP, Schneeweiss A, Iwata H, et al. Patient-



- reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* [internet]. 2020;31(5):582–9. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420360385>
15. Emens LA, Adams S, Barrios CH, Diéras V, Iwata H, Loi S, 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* [internet]. 2021;32(8):983–93. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753421015556>
 16. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* [internet]. 2021;32(12):1475–95. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753421044987>
 17. DBCG. A retrospective population-based observational study in metastatic Double Negative Breast Cancer in Denmark 2017-2019. 2021;
 18. Rugo HS, Loi S, Adams S, Schmid P, Schneeweiss A, Barrios CH, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assay Comparison in Atezolizumab Plus nab -Paclitaxel – Treated Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(12):1733–43.
 19. European Medicines Agency (EMA). EPAR atezolizumab i komb. kemoterapi til triple-negativ brystkræft. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension_en.pdf
 20. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993;85(5):365–76. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/85.5.365>
 21. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* [internet]. 1998;16(1):139–44. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1998.16.1.139>
 22. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* [internet]. 1996;14(10):2756–68. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1996.14.10.2756>
 23. Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C, 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).
 24. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé pembrolizumab. 2021; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_da.pdf



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft	
Formand	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Tamas Lörincz <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Martin Kreutzfeldt <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Alexey Lodin <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Maria Lendorf <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marie Lund <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Iben Kümler (næstformand) <i>Overlæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)
Eva Balslev <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Guri Spiegelhauer <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Birgit Arentoft <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Henrik Horwitz (vikar for Marie Lund) <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi



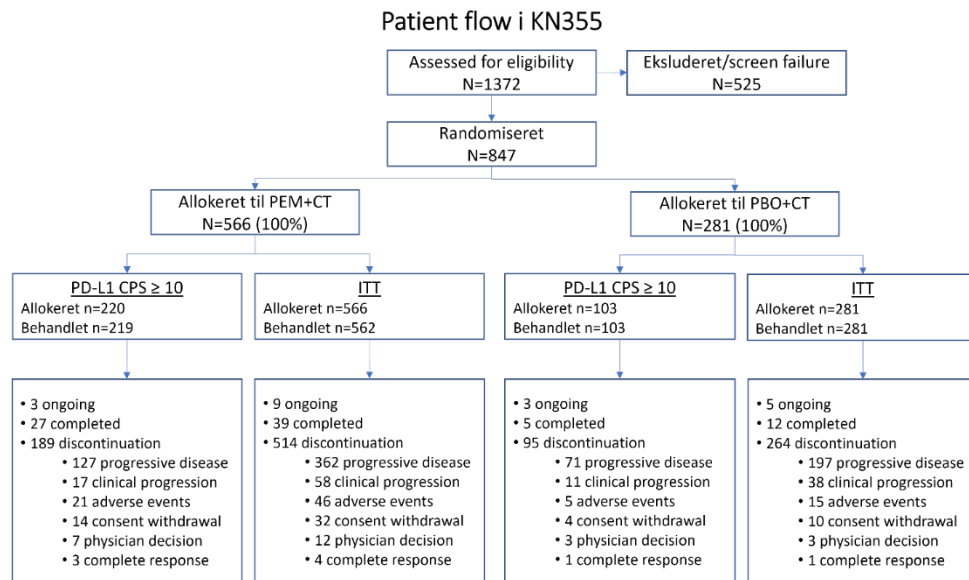
6. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.2	27. september 2024	ATC-koden på pembrolizumab er rettet til L01FF02
1.1	6. februar 2024	I Danmark gives paclitaxel som 80 mg/m ² fremfor 90 mg/m ² ligesom i KEYNOTE 355. Dette er blevet tydeliggjort i afsnit 1.3 og 2.3.
1.0	22. november 2023	Godkendt af Medicinrådet.



7. Bilag 1

7.1 Consort-diagram over patient-flow i KN 355



Data cut-off den 15. juni 2021.



8. Bilag 2

8.1 Baselinekarakteristika fra KN 355 og IMpassion130 – ITT

	KEYNOTE 355 [8]		IMpassion130 [12]	
	ITT		ITT	
	PEM + CT, n = 566	PBO + CT, n = 281	AT + nP, n = 451	PBO + nP, n = 451
Median alder (range)	53,0 (25-85)	53,0 (22-77)	55,0 (20-82)	56,0 (26-86)
≥ 65, n (%)	123 (21,7)	57 (20,3)	104 (23,1)	115 (25,5)
Kvinder, n (%)	566 (100)	281 (100)	448 (99,3)	450 (99,8)
Etnicitet, n (%)				
Ikke-asiatisk	415 (73,3)	221 (78,6)	353 (78,3)	360 (78,9)
Asiatisk	123 (21,7)	52 (18,5)	85 (18,8)	76 (16,9)
Mangler	17 (3,0)	8 (2,8)	12 (2,7)	15 (3,3)
ECOG-performancestatus, n (%)				
0	332 (58,7)	173 (61,6)	256 (56,9)	270 (60,0)
1	232 (41,0)	108 (38,4)	193 (42,9)	179 (39,8)
2	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Mangler	1 (0,2)	0 (0,0)	n/a	n/a
Tidligere neoadjuverende eller adjuverende behandling, n (%)				
Ja	357 (63,1)	181 (64,4)	284 (63,0)	286 (63,4)
Taxan	290 (51,2)	156 (55,5)	231 (51,2)	230 (51,0)
Antracyklin	318 (56,2)	155 (55,2)	243 (53,9)	242 (53,7)
Platin	41 (7,2)	24 (8,5)	n/a	n/a
Andet	329 (58,1)	169 (60,1)	n/a	n/a
Nej	209 (36,9)	100 (35,6)	n/a	n/a
Tidligere behandling med samme kemoterapi regime	124 (21,9)	56 (19,9)	n/a	n/a



	KEYNOTE 355 [8]		IMpassion130 [12]	
	ITT		ITT	
	PEM + CT, n = 566	PBO + CT, n = 281	AT + nP, n = 451	PBO + nP, n = 451
Kemoterapi (<i>on study</i>), n (%)				
Nab-paclitaxel	172 (30,4)	95 (33,8)	445 (98,7) ¹	445 (98,7)
Paclitaxel	81 (14,3)	32 (11,4)	NR	NR
Gemcitabin/carboplatin	309 (54,6)	154 (54,8)	NR	NR
Mangler	4 (0,7)	0 (0)	n/a	n/a
Sygdomsstatus ved baseline, n (%)				
Metastatisk	550 (97,2)	269 (95,7)	405 (89,8)	409 (90,7)
Metastatisk, <i>de novo</i>	167 (29,5)	84 (29,9)	n/a	n/a
Metastatisk, recidiverende	383 (67,7)	185 (65,8)	n/a	n/a
Lokalt recidiverende inoperabel	13 (2,3)	12 (4,3)	46 (10,2)	42 (9,3)
Mangler	3 (0,5)	0 (0,0)	n/a	n/a
Sygdomsfri interval (DFI), n (%)				
<i>De novo</i> metastatisk	167 (29,5)	84 (29,9)	n/a	n/a
< 12 måneder	126 (22,3)	50 (17,8)	NR	NR
≥ 12 måneder	270 (47,7)	147 (52,3)	n/a	n/a
Ukendt	3 (0,5)	0 (0,0)		
Baseline lactate dehydrogenase, n (%)				
Normal	261 (46,1)	135 (48,0)	n/a	n/a
> ULN and < 2 x ULN	195 (34,5)	94 (33,5)	n/a	n/a
≥ 2 x ULN	98 (17,3)	42 (14,9)	n/a	n/a
Mangler	12 (2,1)	10 (3,6)	n/a	n/a
Sum af tumorstørrelse ved baseline, mm (central), n (%)				
Antal patienter med data	524	253	n/a	n/a
Gennemsnit (SD)	70,1 (52,9)	70,9 (53,8)	n/a	n/a
Median (range)	55,0 (11,0-368,0)	54,0 (11,0-289,0)	n/a	n/a

¹ Kun 445/451 modtog interventionen i både AT + nP og PBO + nP [12].



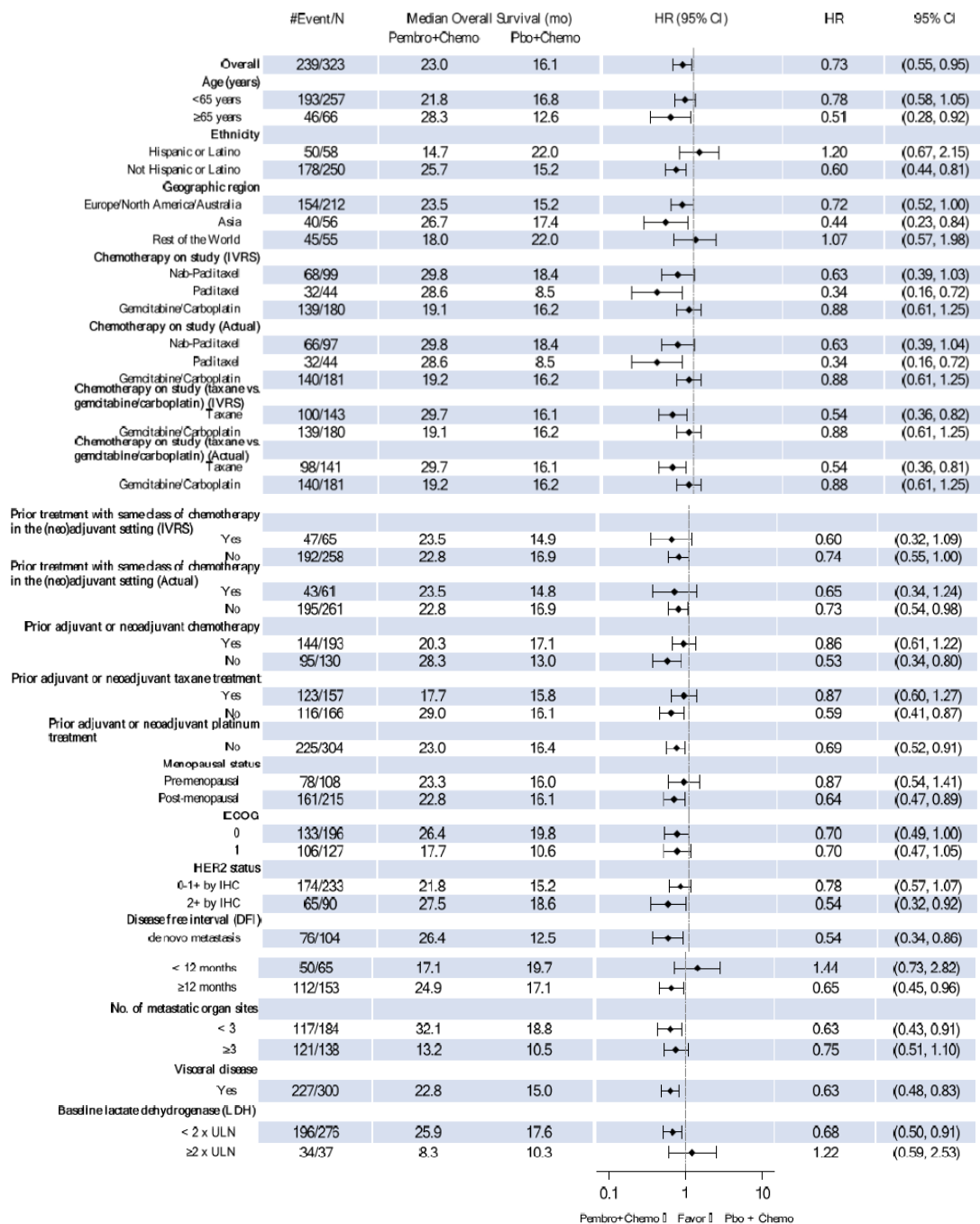
	KEYNOTE 355 [8]		IMpassion130 [12]	
	ITT		ITT	
	PEM + CT, n = 566	PBO + CT, n = 281	AT + nP, n = 451	PBO + nP, n = 451
0	13 (2,3)	12 (4,3)	n/a	n/a
1	109 (19,3)	59 (21,0)	n/a	n/a
2	191 (33,7)	95 (33,8)	n/a	n/a
			118/450 (26,2)	108/449 (24,1)
≥ 3 (KN355), ≥ 4 (IMP130)	250 (44,2)	115 (40,9)	n/a	n/a
Mangler	3 (0,5)	0 (0,0)	332/450 (73,8)	341/449 (75,9)
–	n/a	n/a		
0-3				
Lokation af metastaser, n (%)				
Antal patienter med metastaser	550	269	n/a	n/a
Knogle	169 (29,9)	85 (30,2)	145 (32,2)	141 (31,3)
Hjerne	17 (3,0)	9 (3,2)	30 (6,7)	31 (6,9)
Bryst	35 (6,2)	19 (6,4)	n/a	n/a
Brystkasse	132 (23,3)	45 (16,0)	n/a	n/a
Lever	171 (30,2)	78 (27,8)	126 (27,9)	118 (26,2)
Lunge	324 (57,2)	162 (57,7)	226 (50,1)	242 (53,7)
Lymfeknuder	417 (73,7)	206 (73,3)	n/a	n/a
Andet	110 (19,4)	51 (18,1)	n/a	n/a
Kun lymfeknuder	n/a	n/a	33/450 (7,3)	23/449 (5,1)
Visceral sygdom, n (%)				
Non-visceral	31 (5,5)	23 (8,2)	n/a	n/a
Visceral	532 (94,0)	258 (91,8)	n/a	n/a
Mangler	3 (0,5)	0 (0,0)	n/a	n/a
PD-L1 status, n (%)				
CPS ≥ 10	220 (38,9)	103 (36,7)	n/a	n/a
IC ≥ 1	n/a	n/a	185 (41,0)	184 (40,8)

PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1; CPS = combined positive score; IC = immuncellescore; PEM = pembrolizumab; CT = kemoterapi; PBO = placebo; AT = atezolizumab; nP = nab-paclitaxel; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.



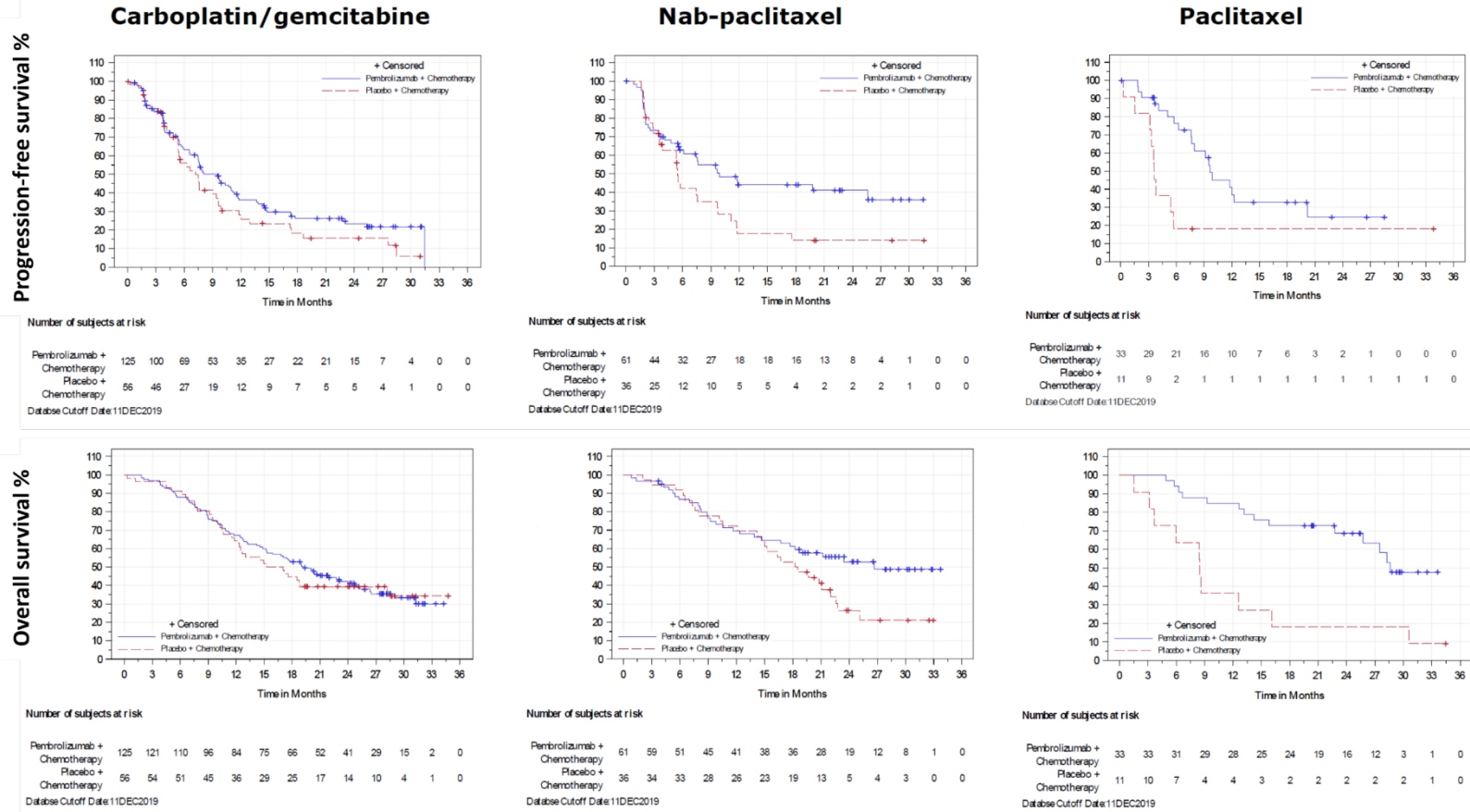
9. Bilag 3

9.1 Forrest plot med OS hazard ratioer i forskellige subpopulationer fra KN 355 – PD L1 CPS ≥ 10 subpopulation [8] (data cut-off den 15. juni 2021)





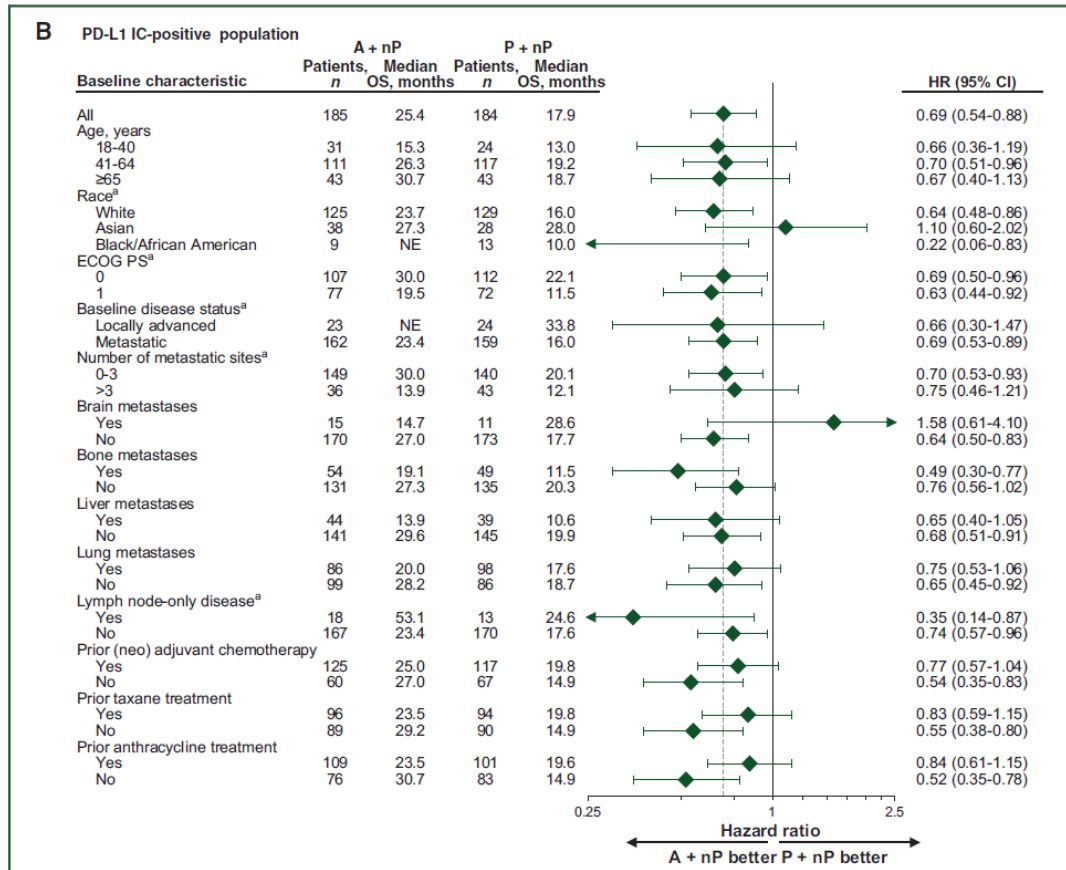
9.2 KM-plot for PFS og OS opgjort på baggrund af kemoterapi-behandling fra KN 355 [8]





10. Bilag 4

10.1 Forrest plot med OS hazard ratioer i forskellige subpopulationer fra IMpassion130 – PD L1 IC ≥ 1 % subpopulation [15]





11. Bilag 5

11.1 Oversigt over uønskede hændelser rapporteret hos $\geq 10\%$ af patienterne i KN 355 [8] og IMpassion130 [19]

	Pembrolizumab				Atezolizumab			
	KN 355				IMpassion130			
	PEM + CT, n = 596		PBO + CT, n = 281		AT + nP, n = 452		PBO + nP, n = 438	
	n	%	n	%	n	%	n	%
> 1 bivirkning	588	98,7	276	98,2				
Anæmi	318	53,4	143	50,9	125	27,7	115	26,3
Kvalme	262	44,0	132	47,0	208	46,0	167	38,1
Neutropeni	243	40,8	109	38,8	94	20,8	67	15,3
Alopeci	201	33,7	97	34,5	255	56,4	252	57,5
Træthed	182	30,5	97	34,5	211	46,7	196	44,7
Diarré	168	28,2	66	23,5	147	32,5	150	34,2
Forstoppelse	166	27,9	77	27,4	113	25,0	108	24,7
Opkast	155	26,0	63	22,4	88	19,5	74	16,9
Øget alanin aminotransferase	146	24,5	55	19,6	47	10,4	40	9,1
Øget aspartat aminotransferase	137	23,0	47	16,7	< 10 %			
Fald i neutrofil tal (Neutrophil count decreased)	134	22,5	75	26,7	57	12,6	48	11,0
Nedsat appetit	128	21,5	39	13,9	91	20,1	79	18,0
Hoste	126	21,1	49	17,4	112	24,8	83	18,9
Trombocytopeni	122	20,5	57	20,3	< 10 %			
Asteni	119	20,0	48	17,1	56	12,4	50	11,4
Hovedpine	119	20,0	66	23,5	105	23,2	96	21,9
Udslæt	117	19,6	33	11,7	78	17,3	72	16,4
Leukopeni	116	19,5	50	17,8	< 10 %			



	Pembrolizumab				Atezolizumab			
	KN 355				IMpassion130			
	PEM + CT, n = 596		PBO + CT, n = 281		AT + nP, n = 452		PBO + nP, n = 438	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Reducerede hvide blodlegemer	111	18,6	54	19,2	< 10 %			
Pyrexia	109	18,3	56	19,9	85	18,8	47	10,7
Artralgi	99	16,6	39	13,9	81	17,9	70	16,0
Hypothyroidisme	95	15,9	9	3,2	62	13,7	15	3,4
Pruritus	93	15,6	32	11,4	62	13,7	45	10,3
Reducerede blodplader	90	15,1	44	15,7	< 10 %			
Rygmerter	75	12,6	41	14,6	69	15,3	58	13,2
Dyspnø	69	11,6	37	13,2	72	15,9	64	14,6
Øvre lufvejsinfektioner	68	11,4	25	8,9	48	10,6	40	9,1
Perifer sensorisk neuropati	67	11,2	35	12,5	72	15,9	52	11,9
Perifer ødem	65	10,9	28	10,0	66	14,6	68	15,5
Myalgi	62	10,4	34	12,1	64	14,2	67	15,3
Smerter i ekstremiteter	59	9,9	41	14,6	49	10,8	43	9,8
Svimmelhed	< 10 %				63	13,9	47	10,7
Dysgeusi	< 10 %				62	13,7	60	13,7
Urinvejsinfektion	< 10 %				53	11,7	46	10,5
Søvnløshed	< 10 %				51	11,3	51	11,6
Nasopharyngitis	< 10 %				49	10,8	37	8,4
Mavesmerter	< 10 %				46	10,2	53	12,1

PEM: 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.

AT: Data fra Tabel 38, 48 i EPARen.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk