

Bilag til Medicinrådets  
anbefaling vedrørende  
pembrolizumab i  
kombination med  
trastuzumab og kemoterapi til  
1. linjebehandling af  
fremskreden HER2-positiv  
adenokarcinom i mavemund  
eller mavesæk med PD-L1  
CPS  $\geq$  1

*Vers. 1.0*



# Bilagsoversigt

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

Den 23. februar 2024



Simon Leth  
[simon. leth@merck.com](mailto:simon. leth@merck.com)  
MSD Danmark ApS  
Havneholmen 25, 1561 København V  
[msd.com](http://msd.com)

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

## Notat til høring om udkast til Medicinrådets anbefaling vedr. pembrolizumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi til 1. linjebehandling af HER2-positive adenokarcinomer i mavesæk og mavemund

MSD Danmark ønsker hermed at kvittere for muligheden for at komme med bemærkninger til Medicinrådets udkast til anbefaling vedr. ovennævnte.

Indledningsvist vil vi takke for, at vi med ansøgningen her fik mulighed for at indgå i Medicinrådets fast-track proces, som er en vigtig forbedring af processerne. Vi vil også endnu engang takke sekretariatet for tilgængeligheden og den konstruktive tilgang til samarbejdet. Og for den opdaterede ansøgningskabelon, som har lettet ansøgningsprocessen markant.

Vi bemærker, at Medicinrådet er enig i, at patienter med kræft i mavesæk og mavemund savner effektive behandlingsmuligheder, idet 1-års overlevelsen kun er på 40%. Vi glæder os over, at overlevelsesgevinsten i studiet vurderes at være direkte overførbart til dansk klinisk praksis og ser frem til Rådets beslutning.

Venlig hilsen

Simon Leth  
Chef for sundhedsøkonomi, MSD Danmark

Amgros I/S  
Dampfærgevej 22  
2100 København Ø  
Danmark

T +45 88713000  
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk  
www.amgros.dk

21.02.2024  
CAF/DBS

## **Forhandlingsnotat**

Dato for behandling i Medicinrådet	20.03.2024
Leverandør	MSD
Lægemiddel	Keytruda (pembrolizumab)
Ansøgt indikation	Pembrolizumab i kombination med trastuzumab, fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-positiv adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 1.
Nyt lægemiddel / indikationsudvidelse	Indikationsudvidelse (fast-track proces)

### **Prisinformation**

Amgros har følgende pris på Keytruda (pembrolizumab):

Tabel 1: Aftalepris

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	SAIP (DKK)	Rabatprocent ift. AIP
Keytruda	25 mg/ml	4 ml	22.058,88	██████████	██████████

## Aftaleforhold



## KonkurrencesituationenX

Der er på nuværende tidspunkt ingen konkurrence indenfor denne indikation.

Tabel 2: Lægemiddeludgift Keytruda

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Dosering	Pris pr. pakning (SAIP, DKK)	Lægemiddeludgift pr. år (SAIP, DKK)
Keytruda	25 mg/ml	4 ml	2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge IV	[Redacted]	[Redacted]*

\* [Redacted]

## Status fra andre lande

Tabel 3: Status fra andre lande

Land	Status	Link
Norge	Under vurdering	<a href="#">Link til status</a>
England	Under vurdering	<a href="#">Link til status</a>

## Konklusion





# Ansøgning om vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi og trastuzumab til 1. linjebehandling af fremskreden HER2-positiv adenokarcinom i mavesæk eller mavemund med PD-L1 CPS $\geq 1$


## Kontaktoplysninger

### Kontaktoplysninger

Virksomhed	MSD Danmark ApS
Navn	Tenna Bekker
Titel	Sr Market Access Manager
Telefonnummer	+45 2892 1882
E-mail	tenna.bekker@merck.com

### Farveskema til tekstfremhævning

Farve på fremhævet tekst	Definition af fremhævet tekst
--------------------------	-------------------------------

	Fortrolige oplysninger
---	------------------------



# Indholdsfortegnelse

Kontaktoplysninger .....	1
Tabeller og figurer .....	5
Forkortelser .....	7
<b>1. Oplysninger om lægemidlet .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Oversigtstabel .....</b>	<b>10</b>
<b>3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål.....</b>	<b>12</b>
3.1 Sygdommen .....	12
3.2 Patientpopulation .....	12
3.3 Nuværende behandlingstilbud.....	14
3.4 Intervention .....	14
3.4.1 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis.....	20
3.5 Valg af komparator(er).....	20
3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er).....	24
3.7 Relevante effektmål .....	25
3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen .....	25
<b>4. Sundhedsøkonomisk analyse .....</b>	<b>27</b>
4.1 Modelstruktur .....	27
4.2 Modelkarakteristika .....	27
<b>5. Oversigt over litteratur .....</b>	<b>28</b>
5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering.....	28
5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet .....	28
5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model.....	29
<b>6. Effekt .....</b>	<b>30</b>
6.1 Effekt af pembrolizumab i kombination med trastuzumab + kemoterapi sammenlignet med trastuzumab + kemoterapi til til 1. linjebehandling af fremskreden HER2-positiv adenokarcinom i mavesæk eller mavemund med PD-L1 CPS $\geq 1$ .....	30
6.1.1 Relevante studier .....	30
6.1.2 Sammenlignelighed af studier.....	35
6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier.....	35
6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling.....	38
6.1.4 Effekt – resultater fra KEYNOTE-811 .....	39
<b>7. Komparative analyser af effekt .....</b>	<b>45</b>
7.1.1 Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne.....	45
7.1.2 Syntesemetode .....	45
7.1.3 Resultater fra den komparative analyse .....	45
7.1.4 Effekt – resultater pr. [effektmål] .....	46



<b>8.</b>	<b>Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse.....</b>	<b>46</b>
8.1	Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen .....	46
8.1.1	Ekstrapolering af effektdata.....	47
8.1.2	Ekstrapolering af [effektmaal 1].....	47
8.1.2.1	Ekstrapolering af [effektmaal 2] .....	47
8.1.2.2	Opsummering af base case parametervalg .....	47
8.1.3	Beregning af transitionssandsynligheder .....	47
8.2	Præsentation af effektdata fra andre kilder .....	47
8.3	Modelleringseffekter af efterfølgende behandlinger .....	47
8.4	Andre antagelser vedrørende effekt i modellen .....	47
8.5	Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier .....	48
<b>9.</b>	<b>Sikkerhed .....</b>	<b>48</b>
9.1	Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation.....	48
9.2	Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model .....	51
<b>10.</b>	<b>Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet.....</b>	<b>53</b>
10.1	Helbredsrelateret livskvalitet vurderet ved EQ-5D-5L .....	53
10.1.1	Studiedesign og måleinstrument .....	53
10.1.2	Dataindsamling .....	53
10.1.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet .....	56
10.2	Nytteværdier (HSUV'er) anvendt i den sundhedsøkonomiske model .....	57
10.2.1	HSUV-beregning .....	57
10.2.1.1	Mapping .....	57
10.2.2	Beregning af disutility-værdier.....	57
10.2.3	HSUV-resultater .....	57
10.3	Præsentation af nytteværdier (HSUV'er) målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt .....	58
10.3.1	Studiedesign.....	58
10.3.2	Dataindsamling .....	58
10.3.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet .....	58
10.3.4	Resultater for HSUV og disutility.....	58
<b>11.</b>	<b>Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger .....</b>	<b>58</b>
11.1	Lægemiddelomkostninger - intervention og komparator.....	58
11.2	Lægemiddelomkostninger - co-administration.....	59
11.3	Administrationsomkostninger.....	59
11.4	Omkostninger til sygdomshåndtering.....	59
11.5	Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser .....	59
11.6	Efterfølgende behandlingsomkostninger.....	60
11.7	Patientomkostninger.....	60
11.8	Terminalomkostninger .....	60
<b>12.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>60</b>
12.1	Oversigt over base case.....	60
12.1.1	Base case-resultater .....	60
12.2	Følsomhedsanalyser.....	61
12.2.1	Deterministiske følsomhedsanalyser .....	61
12.2.2	Probabilistiske følsomhedsanalyser.....	61





12.2.2.1	Probabilistiske scenarie analyser .....	61
<b>13.</b>	<b>Budgetkonsekvensanalyse .....</b>	<b>61</b>
<b>14.</b>	<b>Liste over eksperter .....</b>	<b>63</b>
<b>15.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>64</b>
<b>Appendix A.</b>	<b>Studiekarakteristika .....</b>	<b>66</b>
<b>Appendix B.</b>	<b>Resultater vedr. effekt pr. studie.....</b>	<b>72</b>
<b>Appendix C.</b>	<b>Komparativ analyse af effekt .....</b>	<b>76</b>
<b>Appendix D.</b>	<b>Ekstrapolering .....</b>	<b>77</b>
D.1	Ekstrapolering af overlevelse [effekt mål 1] .....	77
D.1.1	Datainput .....	77
D.1.2	Model .....	77
D.1.3	Proportionale hazards.....	77
D.1.4	Vurdering af statistisk fit ved AIC/BIC, visuel vurdering og hazard-funktioner.....	77
D.1.5	Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver .....	77
D.1.6	Justering af baggrunds dødelighed .....	77
D.1.7	Justering for behandlingsskift/overkrydsning.....	77
D.1.8	Aftagende effekt .....	77
D.1.9	Kureringspunkt.....	77
D.2	Ekstrapolering af [effekt mål 2].....	77
D.2.1	Datainput .....	77
D.2.2	Model .....	77
D.2.3	Proportionale hazards.....	77
D.2.4	Vurdering af statistisk fit ved AIC/BIC, visuel vurdering og hazard-funktioner.....	77
D.2.5	Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver .....	77
D.2.6	Justering af baggrunds dødelighed .....	77
D.2.7	Justering for behandlingsskift/overkrydsning.....	78
D.2.8	Aftagende effekt .....	78
D.2.9	Kureringspunkt.....	78
	<b>[REDACTED] .....</b>	<b>79</b>
<b>Appendix F.</b>	<b>Helbredsrelateret livskvalitet .....</b>	<b>91</b>
<b>Appendix G.</b>	<b>Probabilistiske følsomhedsanalyser .....</b>	<b>92</b>
<b>Appendix H.</b>	<b>Litteratursøgninger for den kliniske vurdering .....</b>	<b>93</b>
H.1	Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er) .....	93
H.1.1	Søgestrategier .....	93
H.1.2	Systematisk valg af studier.....	93
H.1.3	Kvalitetsvurdering .....	94
H.1.4	Ikke-offentliggjorte data .....	94
<b>Appendix I.</b>	<b>Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet .....</b>	<b>95</b>



I.1	Helbredsrelateret livskvalitet .....	95
I.1.1	Søgestrategier .....	95
I.1.2	Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater .....	95
I.1.3	Ikke-offentliggjorte data .....	95
<b>Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model</b> 96		
J.1	Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model.....	96
J.1.1	Eks. systematisk søgning efter [...] .....	96
J.1.2	Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimater].....	96
<b>Appendix K. Øvrige indikationer godkendt af EMA og vurderet af Medicinrådet</b> ..... 97		
<b>Appendix L. Uønskede hændelser hos patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi på tværs af studier</b> .....		
	.....	100
	.....	104
<b>Appendix N. Interimanalyse 3</b> .....		
	.....	108

## Tabeller og figurer

Tabel 1.	Incidens og prævalens i de seneste 5 år .....	13
Tabel 2.	Estimater for antallet af patienter, der er egnede til behandling.....	13
Tabel 3.	Effekt mål, der er relevante for ansøgningen .....	26
Tabel 4.	Funktioner i den sundhedsøkonomiske model.....	27
Tabel 5.	Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed .....	28
Tabel 6.	Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10) .....	29
Tabel 7.	Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model .....	29
Tabel 8.	Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen .....	33
Tabel 9.	Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier til den komparative analyse af effekt og sikkerhed [14].....	35
Tabel 10.	Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model.....	39
Tabel 11.	Resultater fra den komparative analyse af pembrolizumab i kombination med trastuzumab + kemoterapi vs. trastuzumab + kemoterapi for CPS $\geq 1$ populationen .....	45
Tabel 12 -	Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af [effekt mål].....	47
Tabel 13.	Transitioner i den sundhedsøkonomiske model.....	47
Tabel 14.	Estimater i modellen.....	48
Tabel 15.	Oversigt over modellerede gennemsnitlige behandlingstider og tider i modellens helbredsstadier .....	48
Tabel 16.	Oversigt over sikkerhedshændelser for CPS $\geq 1$ populationen i IA2 [29] .....	49
Tabel 17.	Alvorlige uønskede hændelser med med frekvens $\geq 5\%$ i IA2 [34] .....	51
Tabel 18.	Bivirkninger anvendt i den sundhedsøkonomiske model .....	51
Tabel 19.	Uønskede hændelser, der forekommer hos $\geq X\%$ af patienter .....	52
Tabel 20.	Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet .....	53
Tabel 21.	Mønster med manglende data og fuldførelse for PD-L1 CPS $\geq 1$ populationen .....	54
Tabel 22.	Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet EQ-5D-5L .....	57
Tabel 23.	Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) og disutility-værdier .....	57



Tabel 24. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier] .....	58
Tabel 25. Oversigt over litteraturbaserede nytteværdier (HSUV'er) .....	58
Tabel 26. Lægemedelomkostninger anvendt i modellen .....	59
Tabel 27. Administrationsomkostninger anvendt i modellen .....	59
Tabel 28. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen .....	59
Tabel 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser .....	59
Tabel 30. Lægemedelomkostninger ved efterfølgende behandlinger .....	60
Tabel 31. Patientomkostninger anvendt i modellen .....	60
Tabel 32. Oversigt over base case .....	60
Tabel 33. Base case-resultater, diskonterede estimater .....	61
Tabel 34 - Resultater af one-way følsomhedsanalyser.....	61
Tabel 35. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedsandel) .....	61
Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen, DKK, ikke diskonteret .....	62
Tabel 37. Vigtigste egenskaber for inkluderede studier.....	66
Tabel 38. Resultater per studie .....	72
Tabel 39. Komparativ analyse af studier, der sammenligner [intervention] med [komparator] for patienter med [indikation] .....	76
Tabel 40. Oversigt over parametre i PSA.....	92
Tabel 41. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen .....	93
Tabel 42. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen .....	93
Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen .....	93
Tabel 44. Søgestrategi for [navn på database].....	93
Tabel 45. Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier.....	93
Tabel 46. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne.....	94
Tabel 47. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen .....	95
Tabel 48. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen .....	95
Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen .....	95
Tabel 50. Søgestrategi for [navn på database].....	95
Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen .....	96
Tabel 52. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning.....	96
Tabel I - Regler for censorering for den primære analyse af PFS .....	25
Tabel II – Færdiggjorte interimanalyser .....	31
.....	39
Tabel IV – Analyse af samlet overlevelse i CPS $\geq 1$ populationen .....	41
Tabel V – Analyse af PFS for CPS $\geq 1$ populationen .....	43
.....	109
.....	109
Figure 1 – Studiedesign .....	30
Figure 2 – Kaplan Meier kurve af OS i CPS $\geq 1$ populationen .....	40
.....	41
.....	42
.....	42
Figure 6 - Progressionsfri overlevelse (PFS) i patienter med PD-L1 CPS $\geq 1$ .....	43
Figure 7 - PFS i præ-definerede subgrupper (patienter med PD-L1 CPS $\geq 1$ ) .....	44
.....	44
.....	45
.....	56



Figure 11 – Kaplan Meier kurve af OS i PD-L1 CPS $\geq 1$ populationen ved IA3 [37].....	108
Figure 12 – Kaplan Meier kurve af PFS i CPS $\geq 1$ populationen IA3 [37] .....	109
Figure 13 - PFS i præ-definerede subgrupper (patienter med PD-L1 CPS $\geq 1$ ) [37].....	110

## Forkortelser

5-FU	5-fluorouracil
AE	<i>Adverse event</i>
AIP	Apotekets indkøbspris
APaT	<i>All Participants as Treated</i>
BICR	<i>Blinded independent central review</i>
BSC	<i>Best supportive care</i>
CAPOX	Capecitabin + oxaliplatin
CI	<i>Confidence interval</i>
CPS	<i>Combined positive score</i>
CR	<i>Complete response</i>
CSR	<i>Clinical study report</i>
CT	Computer tomografi
DEGC	Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe
DKK	Danske kroner
DOR	<i>Duration of response</i>
ECHO	<i>Echocardiogram</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency (Det Europæiske Lægemiddelagentur)</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30</i>
EORTC QLQ-STO22	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-STO22</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FA	<i>Final analysis</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>
FP	Cisplatin + 5 fluorouracil
GEJ	<i>Gastroesophageal junction</i>
HER2	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HTA	<i>Health technology assessment</i>
IA	Interimanalyse
IA1	Interimanalyse 1
IA2	Interimanalyse 2
IA3	Interimanalyse 3
ICER	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IHC	<i>ImmunoHistoChemistry</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IV	Intravenøs
KM	Kaplan-Meier



LVEF	<i>Left ventricular ejection fraction</i>
MAR	<i>Missing at Random</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MR	<i>Magnetisk resonans</i>
MSD	<i>Merck Sharp &amp; Dohme Corp., Rahway, NJ, USA</i>
MSI	<i>Microsatellite instability</i>
MSI-H	<i>Microsatellite instability – high</i>
MUGA	<i>Multiple-gated acquisition</i>
NA	<i>Not applicable</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	<i>Objektivt respons</i>
ORR	<i>Objektiv responsrate</i>
OS	<i>Overall survival</i>
PD-1	<i>Programmed cell death-1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death ligand 1</i>
PD-L2	<i>Programmed cell death ligand 2</i>
PF	<i>Progressionsfri</i>
PFS	<i>Progression-free survival</i>
PR	<i>Partial response</i>
PS	<i>Performance status</i>
PT	<i>Preferred term</i>
Q3W	<i>Hver 3. uge</i>
Q6W	<i>Hver 6. uge</i>
QOL	<i>Quality of Life</i>
RCT	<i>Randomised controlled trial</i>
RDI	<i>Relativ dosisintensitet</i>
RECIST 1.1	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1</i>
SAE	<i>Serious adverse event</i>
SD	<i>Standard deviation</i>
SE	<i>Standard error</i>
SOC	<i>Standard of care</i>
SOX	<i>S-1 + oxaliplatin</i>
VAS	<i>Visual analogue scale</i>

### Læsevejledning

Den opdaterede ansøgningskabelon fra Medicinrådet er anvendt til nærværende ansøgning. For at følge de prædefinerede tabeller og deres nummerering, har vi nummereret ekstra tabeller med romertal, fx *tabel XI*. Ansøgningen er skrevet på dansk. Nogle begreber er bibeholdt på engelsk, disse er angivet med *kursiv*.



# 1. Oplysninger om lægemidlet

## Lægemiddelinformationer

Handelsnavn	KEYTRUDA <sup>®</sup>
Generisk navn	Pembrolizumab
Indikation som formuleret af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)	<i>KEYTRUDA, in combination with trastuzumab, fluoropyrimidine and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS <math>\geq</math> 1.</i>
Indehaver af markedsføringstilladelse i Danmark	MSD Danmark ApS
ATC-kode	L01XC18
Kombinationsbehandling og/eller samtidig behandling	Nej
(Forventet) Dato for EU-godkendelse	23. august 2023
Har lægemidlet fået en betinget markedsføringstilladelse?	Nej
Har lægemidlet været i 'accelerated assessment' hos EMA?	Nej
Har lægemidlet 'orphan drug designation'? (medtag dato)	Nej
Andre indikationer godkendt af EMA	Se venligst Appendix K
Andre indikationer, der er blevet evalueret af Medicinrådet (ja/nej)	Se venligst Appendix K
Udlevering	BEGR
Emballage – typer, størrelser/antal enheder og koncentrationer	4 ml konc.t.inf.væsk.opl a 25 mg/ml



## 2. Oversigtstabel

### Oversigt

<b>Indikation, der er relevant for vurderingen</b>	<i>KEYTRUDA, in combination with trastuzumab, fluoropyrimidine and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS <math>\geq</math>1.</i>
<b>Doseringsregime og administrationsform</b>	<p>Pembrolizumab 200 mg administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus</p> <p>plus</p> <p>trastuzumab 8mg/kg i.v. som støddosis og derefter 6mg/kg i.v. som vedligeholdelsesdosis på dag 1 af hver 3- ugers cyklus</p> <p>i kombination med</p> <p>CAPOX (oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus + capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> administreret oralt to gange dagligt på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus)</p> <p>eller med</p> <p>FP (cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus + 5-fluorouracil 300 mg/m<sup>2</sup>/dag administreret i.v. på dag 1-5 af hver 3-ugers cyklus)</p>
<b>Valg af komparator</b>	Kemoterapi og trastuzumab
<b>Prognose med aktuel behandling (komparator)</b>	36% (95% CI: 31-42) af patienter med kræft i spiserør, mavesæk eller mavemund, som var påbegyndt et onkologisk, palliativt forløb, var i 2021 fortsat i live 1 år efter første systemiske behandling.
<b>Type af dokumentation til den kliniske evaluering</b>	Den kliniske evaluering sker på baggrund af et <i>head-to-head</i> studie (KEYNOTE-811)
<b>Vigtigste effektmål (forskel/forbedring sammenlignet med komparator)</b>	<p><b>Forskel i median samlet overlevelse (OS)</b> 4,9 mdr. HR: 0,79 (95% CI: 0,64; 0,98) p=0,0143</p> <p><b>Forskel i median progressionsfri overlevelse (PFS)</b> 3,6 mdr. HR: 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85) p=0,0001</p> <p><b>Forskel i andel af patienter med <math>\geq</math> 1 alvorlige uønskede hændelser</b> -0,1 (95% CI: -8,2; 7,9)</p>
<b>Vigtigste alvorlige uønskede hændelser for interventionen og komparatoren</b>	
<b>Konsekvens for helbredsrelateret livskvalitet</b>	
<b>Type af sundhedsøkonomisk analyse, der indsendes</b>	I det sagen kører i Medicinrådets fast-track proces er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk model



## Oversigt

**Datakilder, der bruges til at modellere klinisk effekt** NA

**Datakilder, der bruges til at modellere den helbredsrelaterede livskvalitet** NA

**Vundne leveår** NA

**Vundne QALY** NA

**Inkrementelle omkostninger** NA

**ICER (DKK/QALY)** NA

**Usikkerhed forbundet med ICER-estimatet** NA

**Antal egnede patienter i Danmark** Incidens: 38 nye patienter årligt  
Prævalens: ca. 50 patienter

**Budgetkonsekvens (i år 5)** NA





## 3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål

### 3.1 Sygdommen

Kræft i den øvre gastrointestinale kanal inddeles efter om tumor er lokaliseret i mavesækken, mavemunden (*gastroesophageal junction*, GEJ) eller spiserøret. Tumorer i mavemunden inddeles endvidere i Siewert Type I, II og III. Histologisk inddeles patienterne efter, om de har planocellulære karcinomer eller adenokarcinomer. Planocellulære karcinomer er oftest lokaliseret højt eller midt i spiserøret, mens adenokarcinomer oftest optræder i mavesæk og mavemund [1]. Adenokarcinomer kan også være lokaliseret i den nedre del af spiserøret, men er kun i få tilfælde at finde i den øvre del [2]. I 2021 blev der ifølge årsrapporten fra Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe (DEGC) registreret hhv. 275, 655 og 224 nye tilfælde af kræft i spiserør, mavemund og mavesæk [3]. Der er i juni 2023 udkommet en ny årsrapport, der også inkluderer opgørelser for 2022. I denne er opgørelsesmetoden dog ændret, således at det, der tidligere blev klassificeret som kræft i mavemunden, nu klassificeres som adenokarcinomer i spiserøret [4]. Dette skaber et databrud, som gør, at vi i ansøgningen her har valgt at benytte årsrapporten for 2021.

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

Adenokarcinomer i den øvre gastrointestinale kanal optræder hyppigst hos mænd, mens alder, rygning, lav fysisk aktivitet, stråling og familiehistorik ligeledes er kendte risikofaktorer. Blandt risikofaktorer for særligt adenokarcinomer i mavemunden er reflux (spiserørsbrok) og Barretts spiserør. For adenokarcinomer i mavesækken er bakterien *Helicobacter pylori* en risikofaktor og findes hos størstedelen af patienterne [5]. Gennemsnitsalderen ved diagnose var i 2021 71 år for patienter med kræft i mavemunden og 69 år for patienter med kræft i mavesækken [3].

De mest almindelige symptomer er synkebesvær, opkastninger, træthed, kvalme og et betydende vægttab. Patienterne kan klage over trykken eller en brændende fornemmelse i brysthulen eller øvre del af bughulen. Nogle patienter har en lav blodprocent grundet blødning fra tumoren [6].

Andelen af danske patienter med kræft i spiserør, mavesæk eller mavemund, som er påbegyndt et onkologisk, palliativt forløb og er i live 1 år efter første systemiske behandling, ligger på landsplan på 36% (95% CI: 31-42) i 2021 [3]. Det vil sige, at kun lidt over 1/3 af patienterne er i live 1 år efter deres diagnose med metastatisk kræft i spiserør, mavesæk eller mavemund. Der er derfor et behov for behandlinger, der kan forlænge overlevelsen hos denne patientgruppe.

### 3.2 Patientpopulation

Forekomsten af adenokarcinomer i den øvre gastrointestinale kanal har siden år 2000 været let stigende i Danmark – især for mænds vedkommende [7]. Mænd udgjorde i 2021 også hovedparten af de nydiagnosticerede tilfælde; for kræft i mavemunden var ca. 80% mænd og for kræft i mavesækken var tallet ca. 60% [3]. Gennemsnitsalderen for nydiagnosticerede var i 2021 hhv. 71 og 69 år [3].



Tabel 1. Incidens og prævalens i de seneste 5 år

År	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Incidens i Danmark</b>	GEJ: 594	GEJ: 635	GEJ: 628	GEJ: 627	GEJ: 655
<b>Nydiagnosticeret GEJ og ventrikel - alle stadier [3, 8]</b>	Ventr: 220	Ventr: 236	Ventr: 222	Ventr: 227	Ventr: 224
	Total: 814	Total: 871	Total: 850	Total: 854	Total: 879
<b>Prævalens i Danmark</b>	2.163	2.265	2.374	2.531	NA
<b>Stomach cancer – alle stadier [7]</b>					
<b>Global prævalens *</b>	NA	NA	NA	NA	NA

\* For små patientpopulationer beskrives også den globale prævalens.

I tabellen herover ses tal for incidensen af kræft i mavesæk eller mavemund i alle stadier i Danmark i 5-årsperioden 2017-2021. Tallene for prævalens stammer fra Nordcan. Betegnelsen 'stomach cancer' dækker over kræft i mavesæk og mavemund. De angivne tal er summen af prævalens hos hhv. mænd og kvinder og på tværs af alle stadier.

Den relevante population for denne ansøgning er patienter med fremskreden (lokalavanceret, ikke-resektabel eller metastatisk) *Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2)*-positiv adenokarcinom i mavesæk eller mavemund og med *Programmed cell Death-1 Ligand (PD-L1) Combined Positive Score (CPS) ≥ 1*.

Ifølge årsrapporten fra DEGC var der i 2021 194 og 69 patienter med kræft i hhv. mavemund eller mavesæk, der ikke blev resekeret, men fik medicinsk eller anden onkologisk behandling, svarende til 263 i alt [3]. Heraf antager vi, at 20% er HER2-positiv [9]. På baggrund af studiet antager vi endvidere, at ca. 80% har PD-L1 CPS  $\geq 1$  [10]. Endelig forventes det, at 10% af patienterne er uegnede til immun-onkologisk behandling pga. dårlig performance status eller komorbiditeter [11]. Baseret på disse tal forventer vi, at der vil være ca. 38 nye patienter årligt, der kandiderer til behandlingen.

Prævalensen af fremskreden kræft i mavesæk og mavemund forventes qua den begrænsede 1-års overlevelse at være markant lavere end den samlede prævalens på tværs af alle stadier. Et skøn baseret på incidensen og den mediane overlevelse med nuværende standardbehandling er, at ca. 50 prævalente patienter potentielt vil være kandidater til behandlingen.

Tabel 2. Estimer for antallet af patienter, der er egnede til behandling

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Antal patienter i Danmark, som er egnede til behandling i de kommende år</b>	38	38	38	38	38



### 3.3 Nuværende behandlingstilbud

#### Nuværende standardbehandling i Danmark

Komplet resektion er eneste behandling, der har kurativt sigte og kan tilbydes nogle patienter med lokaliseret sygdom. I tilfælde af non-kurabel sygdom kan palliativ resektion være indiceret, hvis patienten har mekanisk obstruktion, blødning eller perforation [12]. Førstelinjebehandling af ikke-kurabel eller fremskreden sygdom er systemisk kemoterapi. DEGC har i deres kliniske retningslinje 'Onkologisk behandling af ikke-kurabelt adenokarcinom i esophagus og ventrikel ver. 2.0' fra januar 2023 anbefalet, at 'alle behandlingsegne patienter bør have foretaget bestemmelse af PD-L1 score (CPS), MMR-status og HER2-status før behandling' [1].

Følgende behandlinger er anbefalet til HER2-positive adenocarcinomer, uanset PD-L1 status:

- *Patienter med HER2-positivt adenokarcinom, som er egnede til kemoterapi, bør tilbydes 1. linjebehandling med trastuzumab og platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi.*

Ved progression under eller efter 1. linje behandling kan patienter i god almentilstand tilbydes yderligere systemisk onkologisk behandling. Følgende regimer er anbefalet af det videnskabelige selskab [1]:

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

I følge danske klinikere behandles enkelte patienter derudover med

- *Trastuzumab deruxtecan*
- *Calcium folinate + fluorouracil + irinotecan*

#### Prognose med nuværende behandling i Danmark

Andelen af patienter med kræft i spiserør, mavesæk eller mavemund, som er påbegyndt et onkologisk, palliativt forløb og er i live 1 år efter første systemiske behandling, er på landsplan 36% (95% CI: 31-42) i 2021 [3].

### 3.4 Intervention

Interventionen er pembrolizumab i kombination med kemoterapi og trastuzumab. Kemoterapien udgøres af regimerne FP (5-fluorouracil + cisplatin) eller CAPOX (capecitabin + oxaliplatin). De enkelte lægemiddelstoffer er beskrevet i tabellerne herunder.

Pembrolizumab er et antistof, der binder til Programmed cell Death-1 (PD-1) receptoren og blokerer interaktionen med liganderne PD-L1 and PD-L2. PD-1 receptoren er en negativ regulator af T-celle aktivitet og er vist at være involveret i kontrollen af T-celle medieret immunrespons. Pembrolizumab øger T-celleresponset, inklusiv anti-tumorrespons, ved at blokere PD-1's binding til PD-L1 and PD-L2. PD-L1 og PD-L2 er udtrykt på *antigen presenting cells* og kan udtrykkes af tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø.

Protokollen for KEYNOTE-811 er publiceret som supplerende information til publikationen, der indeholder data fra interim analyse 1 og kan bruges som reference til protokol-relaterede informationer [13].



Oversigt over interventionen	Pembrolizumab
<b>Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen</b>	<i>KEYTRUDA, in combination with trastuzumab, fluoropyrimidine and platinum-containing chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS <math>\geq</math> 1 [14]</i>
<b>Administrationsform</b>	konc.t.inf.væsk.opl
<b>Dosering</b>	200 mg iv administreret på dag 1 af hver 3-ugers cyklus.  Pembrolizumab blev administreret som intravenøs infusion over 30 minutter.
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)</b>	<p>Vægtbaseret dosering 2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge er anvendt i base case modellen, da dette er dansk klinisk praksis for andre pembrolizumab-indikationer, og Medicinrådet i tidligere vurderinger har foretrukket dette.</p> <p>Det er i base case modellen antaget, at 50% af patienterne får behandling hver 3. uge og 50% af patienterne får behandling hver 6. uge baseret på indsigter fra danske kliniske eksperter samt dansk behandlingspraksis på andre godkendte pembrolizumab-indikationer.</p> <p>Der er i modellen mulighed for at vælge fast dosis i overensstemmelse med KEYNOTE-811.</p> <p>I base case modellen antages, at ikke alle patienter modtager fuld dosis på grund af for eksempel glemte doser eller medicinreduktion. Derfor anvendes en brugertilpasset relativ dosisintensitet (RDI) på alle lægemidler i begge arme (se 'Drug Costs' T77:T100 i modellen) baseret på KEYNOTE-811. 100% RDI er undersøgt i følsomhedsanalysen.</p>
<b>Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?</b>	Nej
<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	<p>Behandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift. behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling.</p> <p>I dansk klinisk praksis behandles i maksimalt to år.</p>
<b>Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden</b>	<p>Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af særlig interesse) [13].</p> <p>Der skal under infusionen monitoreres for infusionsrelaterede bivirkninger.</p>
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. companion diagnostic). Hvordan er disse inkluderet i modellen?</b>	Der skal testes for både PD-L1 og HER2. Begge test er allerede indført i dansk klinisk praksis jf. DEGCs guideline [1], og er derfor ikke medtaget i modellen.
<b>Pakningsstørrelse(r)</b>	4 ml konc.t.inf.væsk.opl a 25 mg/ml



Oversigt over interventionen	Trastuzumab
<b>Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen</b>	'Herceptin er, i kombination med capecitabin eller 5-fluoruracil og cisplatin, indiceret til behandling af voksne patienter med HER2-positivt metastatisk adenokarcinom i ventriklen eller den gastroøsofageale overgang, som ikke tidligere har fået anticancer-behandling for deres metastatiske sygdom. Herceptin bør kun bruges til patienter med metastatisk ventrikelkræft, som har tumorer med overekspression af HER2 defineret ved IHC2+ og et bekræftende SISH- eller FISH-resultat, alternativt ved et IHC3+ resultat. Præcise og validerede analysemetoder bør anvendes' [15]
<b>Administrationsform</b>	pu.t.konc.t.inf.v
<b>Dosering</b>	8 mg/kg som støddosis og 6 mg/kg som vedligeholdelsesdosis dag 1 af hver 3-ugers cyklus.  Trastuzumab støddosis skal gives ved intravenøs infusion over 90 minutter. Hvis den initiale støddosis er veltolereret kan de efterfølgende doser gives intravenøst over 30 minutter [15].
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)</b>	I base case modellen antages, at ikke alle patienter modtager fuld dosis på grund af for eksempel glemte doser eller medicinreduktion. Derfor anvendes en brugertilpasset relativ dosisintensitet (RDI) på alle lægemidler i begge arme (se 'Drug Costs' T77:T100 i modellen) baseret på KEYNOTE-811. 100% RDI er undersøgt i følsomhedsanalysen.
<b>Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?</b>	Nej
<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	Behandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling.
<b>Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden</b>	<p>Patienter behandlet med trastuzumab er i øget risiko for at udvikle hjertesvigt (Congestive Heart Failure) eller asymptomatisk hjertedysfunktion [15]. Derfor fik alle patienter i studiet foretaget en måling af hjertefunktion (Left ventricular ejection fraction = LVEF) ved echodiagram eller ved Multiple-Gated Acquisition (MUGA) skanning ved baseline, 6 og 12 uger efter initiering af behandling med trastuzumab og hver 12. uge derefter.</p> <p>I behandlingsperioden blev patienterne desuden monitoreret for symptomer på hjertesvigt, fx dyspnø, takykardi, nyopstået hoste uden årsag [13].</p> <p>Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af særlig interesse) [13].</p> <p>Patienterne skal monitoreres i mindst 6 timer efter starten af den initiale infusion og i minimum 2 timer efter starten på de efterfølgende infusioner. Der monitoreres for symptomer som feber, rystelser og andre infusions-relaterede bivirkninger [13].</p>



Oversigt over interventionen		Trastuzumab
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>). Hvordan er disse inkluderet i modellen?</b>	HER2 skal være positiv. Der testes allerede for dette i dansk klinisk praksis, jf DEGCs guideline [1], og omkostninger til testen er derfor ikke medtaget i modellen.	
<b>Pakningsstørrelse(r)</b>	150 mg og 420 mg pu.t.konc.t.inf.v	
Oversigt over interventionen		5-fluorouracil
<b>Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen</b>	'Fluorouracil er indiceret til behandling af fremskreden mavekræft' [16].	
<b>Administrationsform</b>	injektions- og infusionsvæske, opl.	
<b>Dosering</b>	800 mg/m <sup>2</sup> 5-fluorouracil (5-FU) administreret på dag 1-5 af hver 3-ugers cyklus.  5-FU gives som en kontinuerlig intravenøs infusion over 120 timer.	
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)</b>	I base case modellen antages, at ikke alle patienter modtager fuld dosis på grund af for eksempel glemte doser eller medicinreduktion. Derfor anvendes en brugertilpasset relativ dosisintensitet (RDI) på alle lægemidler i begge arme (se 'Drug Costs' T77:T100 i modellen) baseret på KEYNOTE-811. 5-FU er ikke dansk klinisk praksis, og derfor ikke medtaget i base case modellen.  100% RDI er undersøgt i følsomhedsanalysen.	
<b>Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?</b>	Nej	
<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	Behandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling.	
<b>Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden</b>	Investigators blev adviseret til at oplyse deltagerne, der fik 5-FU, om den øgede risiko for fotosensitivitet i forbindelse med behandling med 5-FU og deltagerne blev opfordret til at beskytte sig mod solens stråler.  Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af særlig interesse) [13].  Under infusionen skal der monitoreres for infusionsrelaterede bivirkninger.	
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>). Hvordan er disse inkluderet i modellen?</b>	Nej	



## Oversigt over interventionen

## 5-fluorouracil

## Pakningsstørrelse(r)

10 ml, 50 ml og 100 ml injektions- og infusionsvæske, opl. a 50 mg/ml

## Oversigt over interventionen

## Cisplatin

## Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen

Cisplatin er ikke formelt indiceret til indikationen, men til adskillige andre metastaserende carcinomer og cancer-typer [17]. Er som nævnt i afsnit 3.3 anbefalet af det videnskabelige selskab og er i praksis del af dansk standardbehandling.

## Administrationsform

konc.t.inf.væsk.opl

## Dosering

80 mg/m<sup>2</sup> cisplatin administreret på dag 1 af hver 3-ugers cyklus.  
Cisplatin blev givet som en intravenøs infusion over 60 eller 120 minutter per investigators standardpraksis.

## Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)

I base case modellen antages, at ikke alle patienter modtager fuld dosis på grund af for eksempel glemte doser eller medicinreduktion. Derfor anvendes en brugertilpasset relativ dosisintensitet (RDI) på alle lægemidler i begge arme (se 'Drug Costs' T77:T100 i modellen) baseret på KEYNOTE-811. Cisplatin er som nævnt ovenfor ikke dansk klinisk praksis, og derfor ikke medtaget i base case modellen.

100% RDI er undersøgt i følsomhedsanalysen.

## Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?

Nej

## Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør

Behandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling.

## Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden

Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af særlig interesse) [13].

Under infusionen skal der monitoreres for infusionsrelaterede bivirkninger.

Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*). Hvordan er disse inkluderet i modellen?

Nej

## Pakningsstørrelse(r)

50 ml og 100 ml konc.t.inf.væsk.opl a 1 mg/ml



Oversigt over interventionen	Capecitabin
<b>Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen</b>	'Capecitabin er indiceret til 1. linjebehandling af fremskreden ventrikelkræft i kombination med et platinbaseret regime' [18].
<b>Administrationsform</b>	filmoverttrukne tabletter
<b>Dosering</b>	1.000 mg/m <sup>2</sup> capecitabin administreret oralt to gange dagligt på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)</b>	I base case modellen antages, at ikke alle patienter modtager fuld dosis på grund af for eksempel glemte doser eller medicinreduktion. Derfor anvendes en brugertilpasset relativ dosisintensitet (RDI) på alle lægemidler i begge arme (se 'Drug Costs' T77:T100 i modellen) baseret på KEYNOTE-811. 100% RDI er undersøgt i følsomhedsanalysen.
<b>Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?</b>	Nej
<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	Behandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling.
<b>Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden</b>	Investigatorer blev adviseret om at oplyse deltagerne, der får capecitabin, om den øgede risiko for fotosensitivitet i forbindelse med behandling med capecitabin og deltagerne blev opfordret til at beskytte sig mod solens stråler.  Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af særlig interesse) [13].
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>). Hvordan er disse inkluderet i modellen?</b>	Nej
<b>Pakningsstørrelse(r)</b>	60 stk filmoverttrukne tabletter a 150 mg 60 stk filmoverttrukne tabletter a 300 mg 60 stk og 120 stk filmoverttrukne tabletter a 500 mg

Oversigt over interventionen	Oxaliplatin
<b>Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen</b>	Oxaliplatin er ikke formelt indiceret til indikationen [19]. Er som nævnt i afsnit 3.3 anbefalet af det videnskabelige selskab og er i praksis del af dansk standardbehandling.
<b>Administrationsform</b>	konc.t.inf.væsk.opl
<b>Dosering</b>	130 mg/m <sup>2</sup> oxaliplatin administreret på dag 1 af hver 3-ugers cyklus.





Oversigt over interventionen	Oxaliplatin
	Oxaliplatin blev givet som en intravenøs infusion over 60 eller 120 minutter per investigators standardpraksis.
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)</b>	I base case modellen antages, at ikke alle patienter modtager fuld dosis på grund af for eksempel glemte doser eller medicinreduktion. Derfor anvendes en brugertilpasset relativ dosisintensitet (RDI) på alle lægemidler i begge arme (se 'Drug Costs' T77:T100 i modellen) baseret på KEYNOTE-811. 100% RDI er undersøgt i følsomhedsanalysen.
<b>Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?</b>	Nej
<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	Behandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling.
<b>Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden</b>	Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af særlig interesse) [13].  Under infusionen skal der monitoreres for infusionsrelaterede bivirkninger.
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>). Hvordan er disse inkluderet i modellen?</b>	Nej
<b>Pakningsstørrelse(r)</b>	10 ml, 20 ml og 40 ml konc.t.inf.væsk.opl a 5 mg/ml

### 3.4.1 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis

Såfremt pembrolizumab i kombination med kemoterapi og trastuzumab anbefales til denne indikation, vil lægemidlet indgå som et supplement til den nuværende standardbehandling; kemoterapi og trastuzumab. Det forventes ikke, at 2. linjebehandlingen ændres ved at tillægge pembrolizumab til 1. linje standardbehandling.

Brugen af pembrolizumab til denne indikation forudsætter som før nævnt, at der testes for både PD-L1 og HER2. Begge test er immunhistokemiske og udføres allerede rutinemæssigt i dag på alle biopsier af adenokarcinomer, hvilket er beskrevet i de Kliniske retningslinjer for "Esophagus- og ventrikulcancer – Patologi, diagnostiske metoder og stadieinddeling" [20]. En evt. anbefaling af pembrolizumab vil derfor ikke medføre ændringer for så vidt angår test.

## 3.5 Valg af komparator(er)

Som beskrevet ovenfor er trastuzumab i kombination med platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi dansk standardbehandling i dag. I praksis anvendes hyppigst oxaliplatin i kombination med capecitabin (CAPOX) [11]. I studiet fik deltagerne investigators valg af FP eller CAPOX - langt størsteparten fik CAPOX (se Tabel 9). I den sundhedsøkonomiske analyse anvender vi alene CAPOX som komparator. Vi vælger at anvende den samlede komparatorgruppe fra KEYNOTE-811 som



komparator i den kliniske vurdering. Vi vurderer, at dette giver det stærkeste datagrundlag pga. det højere patientantal, og at tilgangen er forsvarlig, da begge platindoublets er undersøgt i randomiserede studier, og begge anses for standard [21, 22]. Der er desuden påvist non-inferioritet mellem cis- og oxaliplatinbaserede doublets [23], hvilket også afspejles i DEGCs vejledning, hvor der - som det ses i afsnit 3.3 - ikke er sondret mellem platinerne. Der blev i studiet stratificeret for valg af kemoterapi-regime, og der er udført præspecificerede subgruppeanalyser på baggrund heraf. Til brug for den kliniske vurdering afrapporterer vi også resultaterne heraf.

#### Oversigt over komparator

<b>Generisk navn</b>	Trastuzumab
<b>ATC-kode</b>	L01FD01
<b>Virkningsmekanisme</b>	Rekombinant monoklonalt antineoplastisk antistof.  Antineoplastiske antistoffer er rettet mod antigener, som udtrykkes på tumorceller, vaskulære celler relateret til tumorceller eller på immunceller.
<b>Administrationsform</b>	pu.t.konc.t.inf.v
<b>Dosering</b>	8 mg/kg som støddosis og 6 mg/kg som vedligeholdelsesdosis dag 1 af hver 3-ugers cyklus
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)</b>	I base case modellen antages, at ikke alle patienter modtager fuld dosis på grund af for eksempel glemte doser eller medicinreduktion. Derfor anvendes en brugertilpasset relativ dosisintensitet (RDI) på alle lægemidler i begge arme (se 'Drug Costs' T77:T100 i modellen) baseret på KEYNOTE-811. 100% RDI er undersøgt i følsomhedsanalysen.
<b>Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?</b>	Nej
<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	Behandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling.
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>)</b>	HER2 skal være positiv. Der testes allerede for dette i dansk klinisk praksis, jf DEGCs guideline [1]
<b>Pakningsstørrelse(r)</b>	150 mg og 420 mg pu.t.konc.t.inf.v

#### Oversigt over komparator

<b>Generisk navn</b>	5-fluorouracil
<b>ATC-kode</b>	L01BC02



### Oversigt over komparator

<b>Virkningsmekanisme</b>	Cytostatikum. Antimetabolit.  Antimetabolitter blokerer indbygningen af puriner eller pyrimidiner i DNA eller RNA enten via direkte hæmning eller via hæmning af dannelsen af nukleinsyrer.
<b>Administrationsform</b>	injektions- og infusionsvæske, opl.
<b>Dosering</b>	800 mg/m <sup>2</sup> 5-fluorouracil (5-FU) administreret på dag 1-5 af hver 3-ugers cyklus
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)</b>	I base case modellen antages, at ikke alle patienter modtager fuld dosis på grund af for eksempel glemte doser eller medicinreduktion. Derfor anvendes en brugertilpasset relativ dosisintensitet (RDI) på alle lægemidler i begge arme (se 'Drug Costs' T77:T100 i modellen) baseret på KEYNOTE-811. 5-FU er ikke dansk klinisk praksis, og er derfor ikke medtaget i base case modellen.  100% RDI er undersøgt i følsomhedsanalysen.
<b>Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?</b>	Nej
<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	Behandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling.
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>)</b>	Nej
<b>Pakningsstørrelse(r)</b>	10 ml, 50 ml og 100 ml injektions- og infusionsvæske, opl. a 50 mg/ml

### Oversigt over komparator

<b>Generisk navn</b>	Cisplatin
<b>ATC-kode</b>	L01XA01
<b>Virkningsmekanisme</b>	Cytostatikum med alkylende virkning.  Alkylende stoffer danner kovalente bindinger med biologisk vigtige makromolekyler og skader deres funktion. Specielt sker der en binding til og evt. krydsbinding af DNA. Efterfølgende processering eller reparation af læsionerne kan forårsage enkelt- eller dobbeltbrud på DNA-strengen og celledød.
<b>Administrationsform</b>	konc.t.inf.væsk.opl
<b>Dosering</b>	80 mg/m <sup>2</sup> cisplatin administreret på dag 1 af hver 3-ugers cyklus



### Oversigt over komparator

<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)</b>	I base case modellen antages, at ikke alle patienter modtager fuld dosis på grund af for eksempel glemte doser eller medicinreduktion. Derfor anvendes en brugertilpasset relativ dosisintensitet (RDI) på alle lægemidler i begge arme (se 'Drug Costs' T77:T100 i modellen) baseret på KEYNOTE-811. Cisplatin er ikke dansk klinisk praksis, og derfor ikke medtaget i base case modellen.  100% RDI er undersøgt i følsomhedsanalysen.
<b>Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?</b>	Nej
<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	Behandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling.
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>)</b>	Nej
<b>Pakningsstørrelse(r)</b>	50 ml og 100 ml konc.t.inf.væsk.opl a 1 mg/ml

### Oversigt over komparator

<b>Generisk navn</b>	Capecitabin
<b>ATC-kode</b>	L01BC06
<b>Virkningsmekanisme</b>	Cytostatikum. Antimetabolit.  Antimetabolitter blokerer indbygningen af puriner eller pyrimidiner i DNA eller RNA enten via direkte hæmning eller via hæmning af dannelsen af nukleinsyrer.
<b>Administrationsform</b>	filmoverttrukne tabletter
<b>Dosering</b>	1000 mg/m <sup>2</sup> capecitabin administreret oralt to gange dagligt (BID) på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)</b>	I base case modellen antages, at ikke alle patienter modtager fuld dosis på grund af for eksempel glemte doser eller medicinreduktion. Derfor anvendes en brugertilpasset relativ dosisintensitet (RDI) på alle lægemidler i begge arme (se 'Drug Costs' T77:T100 i modellen) baseret på KEYNOTE-811. 100% RDI er undersøgt i følsomhedsanalysen.
<b>Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?</b>	Nej
<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	Behandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling.



### Oversigt over komparator

Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i> )	Nej
Pakningsstørrelse(r)	60 stk fillovertrukne tabletter a 150 mg 60 stk fillovertrukne tabletter a 300 mg 60 stk og 120 stk fillovertrukne tabletter a 500 mg

### Oversigt over komparator

Generisk navn	Oxaliplatin
ATC-kode	L01XA03
Virkningsmekanisme	Cytostatikum med alkylende virkning.  Alkylende stoffer danner kovalente bindinger med biologisk vigtige makromolekyler og skader deres funktion. Specielt sker der en binding til og evt. krydsbinding af DNA. Efterfølgende processering eller reparation af læsionerne kan forårsage enkelt- eller dobbelt brud på DNA-strengen og celledød.
Administrationsform	konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	130 mg/m <sup>2</sup> oxaliplatin administreret på dag 1 af hver 3-ugers cyklus
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	I base case modellen antages, at ikke alle patienter modtager fuld dosis på grund af for eksempel glemte doser eller medicinreduktion. Derfor anvendes en brugertilpasset relativ dosisintensitet (RDI) på alle lægemidler i begge arme (se 'Drug Costs' T77:T100 i modellen) baseret på KEYNOTE-811. 100% RDI er undersøgt i følsomhedsanalysen.
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Behandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling.
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i> )	Nej
Pakningsstørrelse(r)	10 ml, 20 ml og 40 ml konc.t.inf.væsk.opl a 5 mg/ml

## 3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er)

Omkostningseffektiviteten af komparatorerne er ikke vurderet af Medicinrådet. Vi finder det dog overvejende sandsynligt, at trastuzumab + kemoterapi er et omkostningseffektivt regime. I en metaanalyse af tre randomiserede studier forlængede 5-FU-baseret kemoterapi OS med 6,7 mdr. sammenlignet med *best supportive care* (BSC) (HR=0,3) hos patienter med avanceret



ventrikelcancer [24]. Tillæg af trastuzumab i 1. linje forlængede OS med yderligere 2,7 mdr. (HR=0,74) hos patienter med HER-2 positivt adenocarcinom [25].

Samtlige komparatorer er gået af patent. Lægemiddelomkostningerne i apotekets indkøbspris (AIP) for trastuzumab + CAPOX udgør ca. 100.000 DKK for 35 cykli.

## 3.7 Relevante effektmål

### 3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen

I ansøgningen anvender vi samlet overlevelse (*overall survival, OS*) og progressionsfri overlevelse (*progression-free survival, PFS*) som endepunkter for kombinationens effekt. Begge er veletablerede endepunkter i vurderinger af lægemidler til behandling af avanceret kræft, og er anvendt i samtlige af Medicinrådets vurderinger af lægemidler til kræft i den øvre gastrointestinalkanal [26, 27].

OS er defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag. Patienter, der oplevede sygdomsprogression eller påbegyndte ny onkologisk behandling blev fulgt op telefonisk hver 12. uge indtil død, tilbagekaldelse af samtykke eller afslutning af studiet, hvad end der kom først. Deltagere, som fortsat var i live på tidspunktet for analysen, blev censoreret på datoen for seneste kontakt.

PFS er et kombineret endepunkt, defineret som tiden fra randomisering til første dokumenterede sygdomsprogression eller død af enhver årsag, hvad end der opstod først. Vi vil i afsnit 6.1.4 redegøre for antal events både samlet og for hhv. død og progression. Progression blev defineret per RECIST1.1 [28] og vurderet ved *Blinded Independent Central Review (BICR)*. Der blev anvendt *Computed Tomography (CT)* scanning eller, hvis CT var kontraindiceret, *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*. Den initiale scanning blev foretaget max. 28 dage før randomisering. Den første scanning til vurdering af behandlingseffekten fandt sted 6 uger efter randomisering, og efterfølgende scanninger blev foretaget hver 6. uge (eller oftere hvis det var klinisk indiceret), og indtil enten sygdomsprogression var bekræftet ved BICR, indtil påbegyndelse af ny onkologisk behandling, indtil tilbagekaldelse af samtykke eller indtil død. Der blev censoreret efter reglerne, som fremgår af Tabel I.

**Tabel I - Regler for censorering for den primære analyse af PFS**

Situation	Primære analyse
Progressiv sygdom eller død dokumenteret efter ≤1 manglende sygdomsvurdering, og før evt. ny kræftbehandling er påbegyndt	Progredieret på dato for dokumenteret progressiv sygdom eller død.
Progressiv sygdom eller død dokumenteret umiddelbart efter ≥2 på hinanden følgende manglende sygdomsvurderinger eller efter ny kræftbehandling, hvis tilfældet.	Censoreret ved sidste sygdomsvurdering foretaget inden dato for ≥2 på hinanden følgende manglende sygdomsvurdering og ny kræftbehandling, hvis tilfældet.
Ingen progredieret sygdom og ingen død; og ingen ny kræftbehandling påbegyndt	Censoreret ved sidste sygdomsvurdering
Ingen progressiv sygdom og ingen død; Ny kræftbehandling påbegyndt	Censoreret ved sidste sygdomsvurdering før ny kræftbehandling



Tabel 3. Effektmål, der er relevante for ansøgningen

Effektmål	Tidspunkt*	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
<b>Samlet overlevelse (OS)</b>	Den mediane opfølgningstid var i CPS $\geq 1$ subgruppen 17,0 måneder (range: 0,6 – 41,6 måneder) i pembro+SOC-gruppen og 13,9 måneder (range: 0,3 – 41,2 måneder) i SOC-gruppen.	Tid fra randomisering til død af enhver årsag.	Patienter der oplevede sygdomsprogression eller påbegyndte ny onkologisk behandling blev fulgt op med henblik på OS status hver 12. uge indtil død, tilbagekaldelse af samtykke eller afslutning af studiet, hvad end der kom først.
<b>Progressions-fri overlevelse (PFS)</b>	Den mediane opfølgningstid var i CPS $\geq 1$ subgruppen 17,0 måneder (range: 0,6 – 41,6 måneder) i pembro+SOC-gruppen og 13,9 måneder (range: 0,3 – 41,2 måneder) i SOC-gruppen.	Tid fra randomisering til første dokumenterede sygdomsprogression eller død af enhver årsag, hvad end der kom først	Vurderet ved CT scanning eller MRI hver 6. uge. Progression vurderet per RECIST1.1 ved BICR.

\* Tidspunkt for dataindsamling anvendt i analyse (opfølgningstid for *time-to-event* effektmål)

BICR = Blinded Independent Central Review, CT = Computerized Tomography, RECIST1.1 = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1



## 4. Sundhedsøkonomisk analyse

Da vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk analyse.

### 4.1 Modelstruktur

N/A

### 4.2 Modelkarakteristika

N/A

**Tabel 4. Funktioner i den sundhedsøkonomiske model**

Modelfunktioner	Beskrivelse	Begrundelse
-----------------	-------------	-------------

---





## 5. Oversigt over litteratur

### 5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering

I det den kliniske og den sundhedsøkonomiske vurdering baserer sig på data fra hhv. Interventions- og kontrolarmen fra KEYNOTE-811-studiet, har vi ikke fundet det nødvendigt at foretage en systematisk litteratursøgning med henblik på at identificere yderligere litteratur. Da der endnu ikke foreligger en publikation, baserer vi ansøgningen på EPAR'en [14], studieprotokollen [13] og på fortrolige data on file [29].

**Tabel 5. Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed**

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer) *	Studienavn*	NCT- identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut- offs)	Anvendt ved sammenligning af*
CHMP extension of indication variation assessment report, 20 July 2023, EMA/CHMP/21313 5/2023 [14]	KEYNOTE-811	NCT03615326	Start: 05/10/18  Forventet afslutning: 30/12/24  <i>Data cut-off:</i> 25/05/22 (IA2)	Pembrolizumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi vs. trastuzumab og kemoterapi til patienter med fremskreden HER2-positive adenokarcinomer i mavesæk og med PD-L1 CPS $\geq 1$
Samt			<i>Fremtidige data cut-offs:</i>	
Publiceret protokol som <i>supplemental information</i> til [13]			IA3: Mindst 606 PFS events observeret OG minimum 18 måneder efter sidste patient er randomiseret.	
Samt				
Clinical Study Report [ <i>data on file</i> ] [29]			Final Analysis (FA): Mindst 551 dødsfald observeret OG minimum 28 måneder efter sidste patient er randomiseret.	

\* Hvis der er flere publikationer ifm. med en trial, skal alle anvendte publikationer inkluderes.

### 5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Livskvalitetsdata stammer udelukkende fra KEYNOTE-811, og vi har derfor ikke foretaget en systematisk litteratursøgning.


**Tabel 6. Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10)**

Reference	Helbredsstadie/disutility-værdi	Henvi sning til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
CHMP extension of indication variation assessment report, 20 July 2023, EMA/CHMP/213135/2023 [14] samt Keytruda (MK-3475) HTA report – PRO EQ-5D-5L [30] [ <i>data on file</i> ]	For hver arm i KEYNOTE-811 studiet er EQ-5D gennemsnitsværdier estimeret for hvert helbredsstadie (progressionsfri, responder i progressionsfri, non-responder i progressionsfri og progredieret sygdom).	Afsnit 10 Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet

### 5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model

Idet sagen kører i Medicinrådets fast-track proces er der ikke indsendt en sundhedsøkonomisk model.

**Tabel 7. Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model**

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)	Input/estimat	Identifikationsmetode	Reference til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
NA			



## 6. Effekt

### 6.1 Effekt af pembrolizumab i kombination med trastuzumab + kemoterapi sammenlignet med trastuzumab + kemoterapi til til 1. linjebehandling af fremskreden HER2-positiv adenokarcinom i mavesæk eller mavemund med PD-L1 CPS $\geq 1$

#### 6.1.1 Relevante studier

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

Studiet består af to kohorter. Den første kohorte er en global kohorte, der modtog pembrolizumab eller placebo i kombination med trastuzumab og enten cisplatin+5-fluorouracil (FP) eller oxaliplatin + capecitabin (CAPOX). Den anden kohorte er en japansk kohorte, som modtog pembrolizumab eller placebo i kombination med trastuzumab og S-1 + oxaliplatin (SOX). I denne ansøgning medtages kun data fra den globale kohorte, da den japanske kohorte ikke er relevant i en dansk kontekst. Se Figure 1 for en oversigt over studiedesignet.

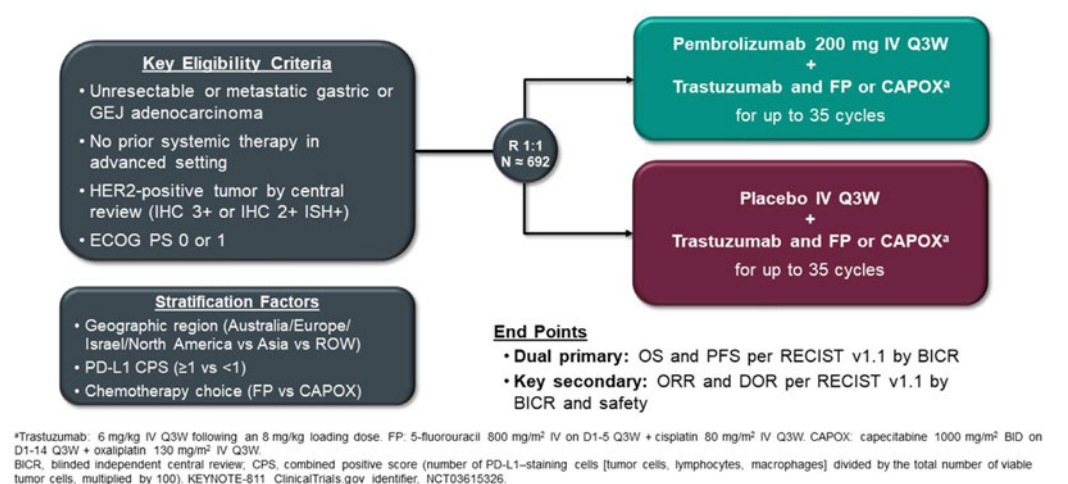


Figure 1 – Studiedesign

Inklusionskriterierne var bl.a. patienter  $\geq 18$  år med en cytologisk eller histologisk bekræftet diagnose af behandlingsnaivt lokalt avanceret ikke-respektabel eller metastatisk HER2-positiv adenokarcinom i ventrikel eller mavemund. Patienterne havde desuden en *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) score på 0 eller 1. Eksklusionskriterierne var bl.a. tidligere behandling for lokalt avanceret, ikke-respektabel eller metastatisk kræft i mavesæk eller mavemund, stor operation, åben biopsi eller signifikant traumatisk skade indenfor de sidste 28 dage inden randomisering, stråleterapi indenfor 14 dage inden randomisering eller anden kræftsygdom, der var progredieret eller havde krævet aktiv behandling indenfor de sidste fem år. For en fuld liste af in- og eksklusionskriterier se Appendix A.

I den globale kohorte blev inkluderede patienter randomiseret 1:1 til at modtage pembrolizumab + trastuzumab samt investigators valg af FP eller CAPOX eller til placebo + trastuzumab samt investigators valg af FP eller CAPOX (Figure 1). Interventionsgruppen, der blev behandlet med pembrolizumab + *standard-of-care* (SOC), kaldes pembrolizumab+SOC-gruppen gennem resten af



ansøgningen. Kontrolgruppen, der blev behandlet med SOC, kaldes SOC-gruppen igennem resten af ansøgningen.

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

Studiebehandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, hvis patienten var ikke-compliant ift. behandling eller studieprocedure eller efter færdiggørelse af 35 cykli af aktiv behandling.

Patienter i pembrolizumab + SOC-armen med stabil sygdom eller bedre kunne i en anden, efterfølgende fase modtage op til 17 ekstra doser af pembrolizumab (ca. 1 års behandling), hvis deres sygdom progredierede, mens de var ude af behandlingen, og de samtidig opfyldte visse præ-specificerede kriterier. Respons på behandling, progression eller død i denne anden fase af studiet indgår ikke i analysen af PFS, men død indgår i analysen af OS.

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

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

Studiet blev påbegyndt i oktober 2018 og er estimeret til at slutte i december 2024. Den estimerede tid fra første patient blev inkluderet i studiet til den endelige OS-analyse er 56 måneder, og studiet er planlagt til at inkludere 732 patienter.

Der er i alt planlagt 5 interimanalyser, hvoraf de to første er færdiggjorte (se Tabel II). Data fra IA1 er publiceret [10], og responsdata fra denne analyse resulterede i maj 2021 i en godkendelse af indikationen hos *The Food and Drug Administration* (FDA) i USA. EMAs godkendelse er baseret på data fra IA2.

**Tabel II – Færdiggjorte interimanalyser**

Interim analyse	Endepunkter	Kriterier for at foretage analysen	Analysens primære formål	Faktiske data cut-off	Median opfølgningstid [range]
IA1	ORR	Når 260 patienter var blevet fulgt i ~ 8,5 måneder	Effektanalyse af ORR	17. juni 2020	8,4 mdr. [0,1-19,0] i pembrolizumab+SOC-gruppen og 7,7 mdr. [0,5-17,9] i SOC-gruppen.
IA2	PFS + OS	~ 542 PFS-events og ~ 9 måneder efter sidste patient blev randomiseret	Effektanalyse af PFS og OS	25. maj 2022	17,0 mdr. [0,6-41,6] i pembrolizumab+SOC-gruppen og 13,9 mdr. [0,3-41,2] i SOC-gruppen



## Intern og ekstern validitet

Den interne validitet er styrket af studiets randomiserede og dobbeltblindede design; den dobbeltmaskerede tildeling af studiebehandling; de nøje definerede in- og eksklusionskriterier samt behandlingsregimer. Endepunkterne er alle veldefinerede og anerkendte, og analyserne er foretaget i de relevante populationer. Der er foretaget beregning af de relevante populationsstørrelser mhp. at sikre tilstrækkelig statistisk *power*. Endelig er der redegjort for alle protokolændringer og for patienter, der ikke fulgte protokollen.

Hvor RCT'er typisk har en høj grad af intern validitet, er den eksterne validitet ofte lavere. Den eksterne validitet af KEYNOTE-811 er dog styrket af den høje deltagelse af vestlige centre og patienter, der må antages at ligne danske centre og patienter; komparators overensstemmelse med dansk klinisk praksis; muligheden for at implementere interventionen i dansk klinisk praksis; de klinisk relevante endepunkter og den relativt lange opfølgningstid.

### Inkluderet i ansøgningen

Studiet inkluderede patienter med alle niveauer af PD-L1 ekspresion. I det EMA har valgt at godkende behandlingen til patienter med PD-L1 CPS  $\geq 1$ , vil vi præsentere baselinekarakteristika, effekt- og sikkerhedsdata samt resultater vedr. livskvalitet for denne subgruppe. For effektdata rapporterer vi resultater fra *intention-to-treat* (ITT) populationen og for sikkerhedsdata fra *all patients as treated* (APaT) populationen. Samtlige data stammer fra IA2.

I ansøgningen præsenterer vi således følgende data:

- Baselinekarakteristika for subgruppen med PD-L1 CPS  $\geq 1$
- Samlet overlevelse (OS) for subgruppen med PD-L1 CPS  $\geq 1$
- Progressionsfri overlevelse (PFS) for subgruppen med PD-L1 CPS  $\geq 1$
- Bivirkninger for subgruppen med PD-L1 CPS  $\geq 1$
- Livskvalitet (EQ-5D-5L) for subgruppen med PD-L1 CPS  $\geq 1$

Som nævnt tidligere blev der stratificeret for PD-L1-ekspresion, og subgruppeanalyserne heraf var præspecificerede. Den statistiske analyseplan for KEYNOTE-811 var dog ikke designet til separat, inferentiell test af PD-L1-subgrupper, hvorfor analyserne i disse subgrupper kan være påvirket af patientantallet med brede konfidensintervaller til følge.



Table 8. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen

Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgingsperiode
Pembrolizumab/ Placebo Plus Trastuzumab Plus Chemotherapy in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive (HER2+) Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (MK-3475-811/ KEYNOTE-811)  NCT03615326	Internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase 3-studie	Start: 5. oktober 2018  Estimeret slutdato: 30. december 2024	Patienter med HER2-positiv adenokarcinom i mavesæk eller mavemund  På baggrund af EMA indikationen rapporterer vi i ansøgningen data fra den PD-L1 positive (CPS $\geq$ 1) population	<b>Pembrolizumab</b> 200 mg iv på dag 1 af hver 3-ugers cyklus  <b>Trastuzumab</b> 8mg/kg iv støddosis og derefter 6mg/kg iv som vedligeholdelsesdosis på dag 1 af hver 3-ugers cyklus  <b>Kemoterapiregimer</b>  <b>FP</b> Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> iv på dag 1 + 5-fluorouracil 300 mg/m <sup>2</sup> /dag iv på dag 1-5 af hver 3-ugers cyklus  <b>ELLER</b>  <b>CAPOX</b> Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> iv på dag 1 + capecitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> oralt to gange	<b>Placebo</b> Saltvand iv på dag 1 af hver 3-ugers cyklus  <b>Trastuzumab</b> 8mg/kg iv støddosis og derefter 6mg/kg iv som vedligeholdelsesdosis på dag 1 af hver 3-ugers cyklus  <b>Kemoterapiregimer</b>  <b>FP</b> Cisplatin 80 mg/m <sup>2</sup> iv på dag 1 + 5-fluorouracil 300 mg/m <sup>2</sup> /dag iv på dag 1-5 af hver 3-ugers cyklus  <b>ELLER</b>  <b>CAPOX</b> Oxaliplatin 130 mg/m <sup>2</sup> iv på dag 1 + capecitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> oralt to gange	<b>Primære effekt mål</b>  <b>Progressionsfri overlevelse (PFS)</b> – vurderet hver 6. uge indtil verificeret sygdomsprogression, start på ny onkologisk behandling, tilbagekaldelse af samtykke eller afslutning af studiet.  <b>Samlet overlevelse (OS)</b> – patienter der oplever sygdomsprogression eller starter ny onkologisk behandling følges op med telefonopkald hver 12 uge indtil død, tilbagekaldelse af samtykke eller afslutning af studiet.  OS- og PFS-data er fra IA2, hvor den mediane opfølgningstid i CPS $\geq$ 1 subgruppen var 17,0 mdr. [0,6-41,6] i pembrolizumab+SOC-gruppen og 13,9 mdr. [0,3-41,2] i SOC-gruppen. I <i>all-comers</i> populationen var den mediane opfølgningstid 16,1 mdr. for pembrolizumab+SOC-gruppen og 14,8 mdr. for SOC-gruppen.  <b>Sekundære effekt mål</b>  <b>Objektiv responsrate (ORR)</b> – vurderet hver 6. uge per RECIST1.1 ved BICR. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.  <b>Duration of response (DOR)</b> – vurderet hver 6. uge per RECIST1.1 ved BICR. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.  <b>Uønskede hændelser (AE)</b>



Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgingsperiode
				dagligt på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus	dagligt på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus	<p><b>Afbrydelse af studiedeltagelse som følge af uønskede hændelser (AE)</b></p> <p>Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser).</p> <p>Sikkerhedsdata er fra IA2 (CPS <math>\geq 1</math> subgruppe) med en median opfølgningstid på 17,0 mdr. [0,6-41,6] i pembrolizumab+SOC-gruppen og 13,9 mdr. [0,3-41,2] i SOC-gruppen. I <i>all-comers</i> populationen var den mediane opfølgningstid 16,1 mdr. for pembrolizumab+SOC-gruppen og 14,8 mdr. for SOC-gruppen.</p> <p><b><u>Eksploratoriske effekt mål</u></b></p> <p><b>EQ-5D-5L</b></p> <p>Alle PRO-data rapporteres elektronisk ved cyklus 1 (baseline), 2, 3, 4 og 5 og derefter hver anden cyklus i op til 1 år efter afslutning af behandling, hvad end der kom først, samt ved kontrolbesøget 30 dage efter endt behandling.</p> <p>PRO-data er fra IA2 (CPS <math>\geq 1</math> subgruppe) med en median opfølgningstid på 17,0 mdr. [0,6-41,6] i pembrolizumab+SOC-gruppen og 13,9 mdr. [0,3-41,2] i SOC-gruppen. I <i>all-comers</i> populationen var den mediane opfølgningstid 16,1 mdr. for pembrolizumab+SOC-gruppen og 14,8 mdr. for SOC-gruppen.</p> <p><b>EORTC-QLQ C30 og EORTC QLQ-STO22 (gastric cancer module).</b> Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.</p>



### 6.1.2 Sammenlignelighed af studier

I det analysen alene baserer sig på resultaterne fra KEYNOTE-811, er dette afsnit ikke relevant.

#### 6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier

I det analysen alene baserer sig på resultaterne fra KEYNOTE-811, er dette afsnit ikke relevant.

**Tabel 9. Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier til den komparative analyse af effekt og sikkerhed [14]**

	KEYNOTE-811 - CPS $\geq 1$ population		
	Pembrolizumab+SOC	SOC	Total
	N=298	N=296	N=594
<b>Køn</b>			
Mænd	240 (80,5 %)	237 (80,1 %)	477 (80,3 %)
Kvinder	58 (19,5 %)	59 (19,9 %)	117 (19,7 %)
<b>Alder (år)</b>			
< 65	174 (58,4 %)	165 (55,7 %)	339 (57,1 %)
$\geq 65$	124 (41,6 %)	131 (44,3 %)	255 (42,9 %)
Gennemsnit (SD)	60,6 (11,8)	61,4 (10,8)	61,0 (11,3)
Median (range)	63 (19-85)	63 (32-85)	63 (19-85)
18-39 år	16 (5,4 %)	12 (4,1 %)	28 (4,7 %)
40-49 år	34 (11,4 %)	27 (9,1 %)	61 (10,3 %)
50-59 år	59 (19,8 %)	86 (29,1 %)	145 (24,4 %)
60-69 år	118 (39,6 %)	92 (31,1 %)	210 (35,4 %)
70-79 år	67 (22,5 %)	73 (24,7 %)	140 (23,6 %)
$\geq 80$ år	4 (1,3 %)	6 (2,0 %)	10 (1,7 %)
<b>Race</b>			
<i>American Indian/Alaska Native</i>	5 (1,7 %)	6 (2,0 %)	11 (1,9 %)
<i>Asian</i>	97 (32,6 %)	97 (32,8 %)	194 (32,7 %)
<i>Black/African American</i>	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	4 (0,7 %)
<i>Multiple</i>	5 (1,7 %)	4 (1,4 %)	9 (1,5 %)
<i>White</i>	188 (63,1 %)	184 (62,2 %)	372 (62,6 %)
<i>Missing</i>	1 (0,3 %)	3 (1,0 %)	4 (0,7 %)





KEYNOTE-811 - CPS ≥1 population			
	Pembrolizumab+SOC N=298	SOC N=296	Total N=594
<b>Etnicitet</b>			
<i>Hispanic eller latino</i>	36 (12,1)	41 (13,9)	77 (13,0)
<i>Ikke hispanic eller latino</i>	259 (86,9)	249 (84,1)	508 (85,5)
<i>Ikke rapporteret</i>	1 (0,3)	5 (1,7)	6 (1,0)
<i>Ukendt</i>	2 (0,7)	1 (0,3)	3 (0,5)
<b>Geografisk region</b>			
<i>Vesteuropa/Israel/Nordamerika/Australien</i>	97 (32,6 %)	96 (32,4 %)	193 (32,5 %)
<i>Asien</i>	96 (32,2 %)	96 (32,4 %)	192 (32,3 %)
<i>Resten af verden</i>	105 (35,2 %)	104 (35,1 %)	209 (35,2 %)
<b>ECOG Performance Status</b>			
<b>0</b>	127 (42,6 %)	121 (40,9 %)	248 (41,8 %)
<b>1</b>	171 (57,4 %)	174 (58,8 %)	345 (58,1 %)
<i>Ukendt</i>	0 (0 %)	1 (0,3 %)	1 (0,2 %)
<b>Primær tumorlokation ved diagnose</b>			
<b>Mavemund</b>	97 (32,6 %)	99 (33,4 %)	196 (33,0 %)
<b>Mavesæk</b>	201 (67,4 %)	197 (66,6 %)	398 (67,0 %)
<b>Stadie</b>			
<b>IIB</b>	1 (0,3 %)	0 (0 %)	1 (0,2 %)
<b>IIIA</b>	2 (0,7 %)	1 (0,3 %)	3 (0,5 %)
<b>IIIB</b>	5 (1,7 %)	1 (0,3 %)	6 (1,0 %)
<b>IIIC</b>	0 (0 %)	3 (1,0 %)	3 (0,5 %)
<b>IVA/B</b>	290 (97,3 %)	291 (98,3 %)	581 (97,8 %)
<b>Sygdomsstatus</b>			
<b>Lokalavanceret</b>	8 (2,7 %)	6 (2,0 %)	14 (2,4 %)
<b>Metastatisk</b>	290 (97,3 %)	290 (98,0 %)	580 (97,6 %)
<b>Antal metastaser</b>			
<b>0-2</b>	149 (50,0 %)	172 (58,1 %)	321 (54,0 %)
<b>≥ 3</b>	149 (50,0 %)	124 (41,9 %)	273 (46,0 %)



KEYNOTE-811 - CPS $\geq 1$ population			
	Pembrolizumab+SOC N=298	SOC N=296	Total N=594
<b>Histologisk subtype (Lauren klassifikation)</b>			
<b>Diffus</b>			
<b>Intestinal</b>	56 (18,8 %)	49 (16,6 %)	105 (17,7 %)
<b>Ubestemmelig</b>	169 (56,7 %)	158 (53,4 %)	327 (55,1 %)
	73 (24,5 %)	89 (30,1 %)	162 (27,3 %)
<b>Forudgående gastrektomi/ esophagusresektion</b>			
<b>Ja</b>	36 (12,1 %)	48 (16,2 %)	84 (14,1 %)
<b>Nej</b>	262 (87,9 %)	248 (83,8 %)	510 (85,9 %)
<b>Tumor Burden</b>			
<b>&lt; Median</b>	139 (46,6 %)	139 (47,0 %)	278 (46,8 %)
<b><math>\geq</math> Median</b>	147 (49,3 %)	146 (49,3 %)	293 (49,3 %)
<b>Ukendt</b>	12 (4,0 %)	11 (3,7 %)	23 (3,9 %)
<b>HER2-status</b>			
<b>IHC 1+</b>	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)
<b>IHC 2+ ISH Ubestemmelig</b>	0 (0 %)	1 (0,3 %)	1 (0,2 %)
<b>IHC 2+ ISH Negativ</b>	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	2 (0,3 %)
<b>IHC 2+ ISH Positiv</b>	51 (17,1 %)	68 (23,0 %)	119 (20,0 %)
<b>IHC 3+</b>	245 (82,2 %)	225 (76,0 %)	470 (79,1 %)
<b>Mikrosatellit instabilitet</b>			
<b>MSI High</b>	6 (2,0 %)	2 (0,7 %)	8 (1,3 %)
<b>Non-MSI High</b>	282 (94,6 %)	280 (94,6 %)	562 (94,6 %)
<b>Ukendt</b>	10 (3,4 %)	14 (4,7 %)	24 (4,0 %)
<b>Kemoterapiregime</b>			
<b>CAPOX</b>	251 (84,2 %)	253 (85,5 %)	504 (84,8 %)
<b>FP</b>	47 (15,8 %)	43 (14,5 %)	90 (15,2 %)



### 6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling

Denne ansøgning fokuserer som før nævnt på resultaterne fra subgruppen af patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS  $\geq 1$ . I Tabel 9 vises baseline karakteristika for denne subgruppe, som generelt var konsistent med karakteristika i alle randomiserede patienter [14].

Baseline karakteristika var velbalancerede på tværs af de to behandlingsarme. Patienterne var i gennemsnit 61 år gamle, og de fleste var mænd (80,3%). Patienterne var ligeligt fordelt mellem de tre geografiske regioner, og størstedelen var hvide. Hovedparten havde adenocarcinom i mavesækken, havde metastatisk sygdom og var non-MSI-H. Som tidligere nævnt, fik langt størstedelen (84,8%) CAPOX som kemoterapiregime (se Tabel 9).

Der findes ingen data specifikt på den danske population med HER2-positiv avanceret adenocarcinom i mavesæk eller mavemund. Årsrapporten fra DEGC fra 2021 indeholder dog data på en blandet population af både HER2-positive og -negative [3]. Idet et koreansk studie har fundet, at alder og kønsfordeling er sammenlignelig mellem HER2-positive og HER2-negative metastaserende adenocarcinomer i mavesækken [32], antager vi, at de danske tal fra DEGC er repræsentative for patienter med HER2-positive adenocarcinomer i mavesæk eller mavemund. Af årsrapporten 2021 fremgår det, at gennemsnitsalderen for nydiagnosticerede patienter med kræft i mavesækken er 69 år og 71 år for patienter med kræft i mavemunden [3]. For danske patienter diagnosticeret med adenocarcinom i mavesæk eller mavemund er den vægtede gennemsnitsalder 71 år. Patienterne i studiet er dermed ca. 10 år yngre end den danske population. For patienter med kræft i mavemund er kønsfordelingen 81% mænd og 19% kvinder, mens det for kræft i mavesækken er 58% mænd og 42% kvinder. Et vægtet gennemsnit af kønsfordelingen for danske patienter med kræft i mavesæk eller mavemund er 75% mænd og 25% kvinder. Der er i studiet således inkluderet en lidt større andel af mænd end i den danske population (se Tabel 10).

Der findes ingen publicerede danske data vedr. de øvrige karakteristika. Baseret på input fra danske klinikere vurderer vi, at studiepopulationen svarer til den forventede danske population med HER2-positiv, avanceret adenocarcinom i mavesæk eller mavemund.



Tabel 10. Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model

	Værdi i dansk population af både HER2-positive og -negative patienter	Værdi anvendt i sundhedsøkonomisk model [reference]
Alder	GEJ: 71 år [3] Ventr: 69 år [3]	NA
Køn	Mænd: 75% [3] Kvinder: 25% [3]	NA

#### 6.1.4 Effekt – resultater fra KEYNOTE-811

En gennemgang af årsagerne til ikke-færdiggjort behandling samt resultaterne for de vigtigste effekt-enderpunkter kan findes herunder. Som nævnt ovenfor fokuserer vi på subpopulationen af PD-L1 positive patienter med CPS ≥1. Se Appendix B for flere detaljer.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

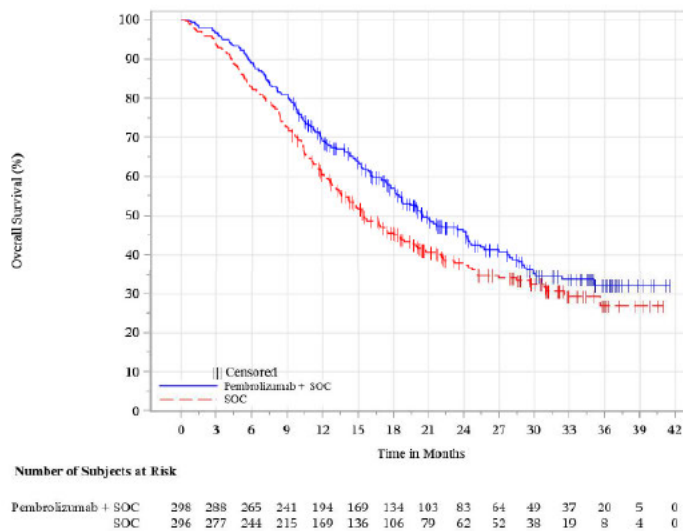
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]




**Samlet overlevelse (OS) i patienter med PD-L1 CPS ≥1**

Ved IA2 var der OS-data på 75,3% af de dødsfald, der var estimeret til at indgå i den endelige analyse. Dette er over grænsen sat i den statistiske plan på 73%, og derfor må OS data ved IA2 betragtes som modent.

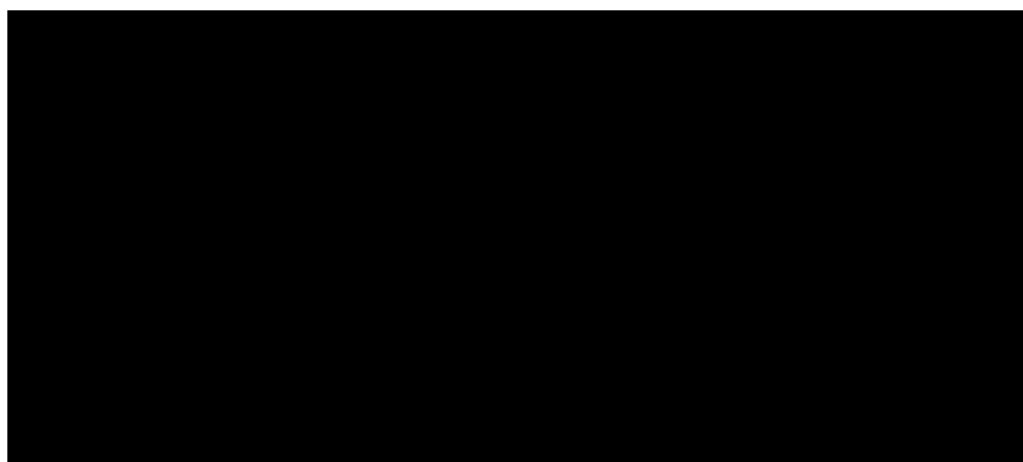
Ved IA2 resulterede behandling med pembrolizumab+SOC i en klinisk relevant forbedring af overlevelsen hos patienter med PD-L1 CPS ≥1 sammenlignet med SOC med en Hazard Ratio (HR) på 0,79 (95% CI: 0,58; 0,98), p=0,0143 (se Tabel IV). Det vil sige, at der er en reduktion i risikoen for dødsfald på 21% ved at tillægge pembrolizumab til nuværende standardbehandling. Median OS var længere i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen (20,5 mdr. (95% CI: 18,2; 24,3) vs. 15,6 mdr. (95% CI: 13,5;18,6). Ved 6 mdr. var OS-raten for pembrolizumab+SOC-gruppen 88,9% (95% CI: 84,8; 92,0) og 82,4% (95% CI: 77,6; 86,3) for SOC-gruppen, og dermed var der en absolut forskel i OS-raterne på 6,5%-point. Kurverne fortsætter herefter med at være adskilt til fordel for pembrolizumab og ved 18 måneder ses i pembrolizumab+SOC-gruppen en OS-rate på 56,9% (95% CI: 50,9; 35,6), mens der i SOC-gruppen var en OS-rate på 45,6% (95% CI: 39,7; 51,4) (se Figure 2). Dette resulterer i en absolut forskel på OS raterne ved 18 måneder på 11,3%-point [14].



**Figure 2 – Kaplan Meier kurve af OS i CPS ≥1 populationen**

Tabel IV – Analyse af samlet overlevelse i CPS  $\geq 1$  populationen

	Pembrolizumab+SOC (n = 298)	SOC (n = 296)
Antal dødsfald (%)	167 (56,0)	183 (61,8)
Median OS (95% CI)	20,5 mdr. (95% CI: 18,2; 24,3)	15,6 mdr. (95% CI: 13,5; 18,6)
HR for OS (95% CI) p-værdi	0,79 (95% CI: 0,64; 0,98) 0,0143	





[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

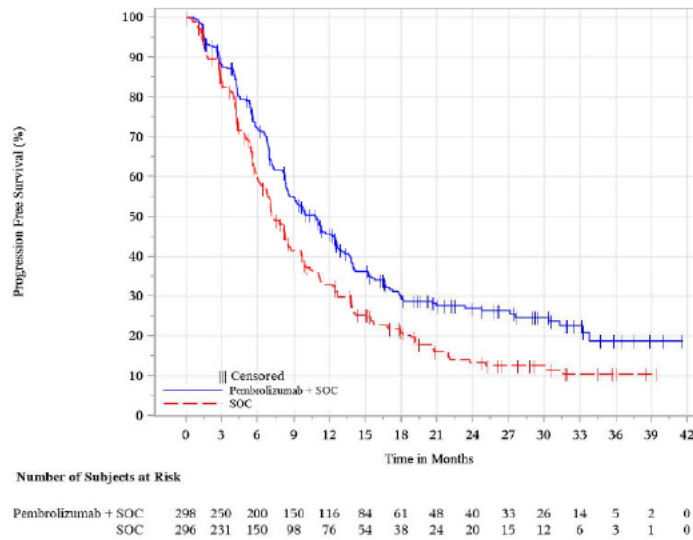
[Redacted]

[Redacted]



### Progressionsfri overlevelse (PFS) i patienter med PD-L1 CPS $\geq 1$

Ved IA2 resulterede behandling med pembrolizumab+SOC i en klinisk relevant forbedring af PFS per RECIST1.1 vurderet ved BICR hos patienter med PD-L1 CPS  $\geq 1$  sammenlignet med SOC med en HR på 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85),  $p=0,0001$ . Dette betyder en 30% reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død ved at tillægge pembrolizumab til nuværende standardbehandling. På Kaplan-Meier kurven for PFS (Figure 6) ses, at efter ca. 3 mdr. adskilles kurverne med færre events i pembrolizumab+SOC-gruppen end i SOC-gruppen, og de forbliver adskilte frem til 24 måneder. Ved 6 mdr. var de estimerede PFS-rater fra KM-kurven henholdsvis 72,3% i pembrolizumab+SOC-gruppen og 59,9% i SOC-gruppen, og ved 18 måneder var de 29,8% (95%CI: 24,2; 35,6) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 20,7% (95%CI: 15,7; 26,2) i SOC-gruppen, resulterende i forskelle på hhv. 12,4 og 9,1%-point [14].



**Figure 6 - Progressionsfri overlevelse (PFS) i patienter med PD-L1 CPS  $\geq 1$**

Ved IA2 var der i pembrolizumab+SOC-gruppen forekommet 199 hændelser (66,8% af patienterne), hvoraf 29 var dødsfald og 170 var progression. For SOC-gruppen var antallet af hændelser 215 (72,6% af patienterne) fordelt på 30 dødsfald og 185 tilfælde af sygdomsprogression [14].

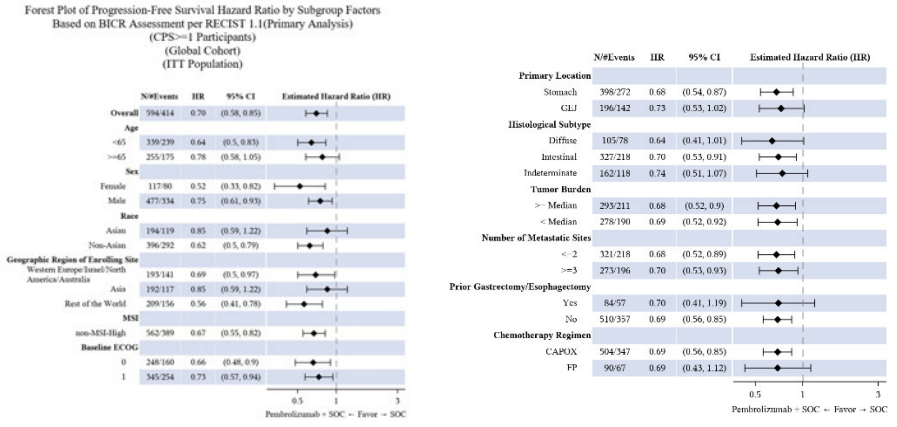
**Tabel V – Analyse af PFS for CPS  $\geq 1$  populationen**

	Pembrolizumab+SOC (n = 298)	SOC (n = 296)
<b>Antal events (%)</b>	199 (66,8%)	215 (72,6%)
<b>Antal dødsfald (%)</b>	29 (9,7%)	30 (10,1%)
<b>Antal med progression (%)</b>	170 (57%)	185 (62,5%)
<b>Median PFS (95% CI)</b>	10,8 mdr. (95% CI: 8,5; 12,5)	7,2 mdr. (95% CI: 6,8; 8,4)





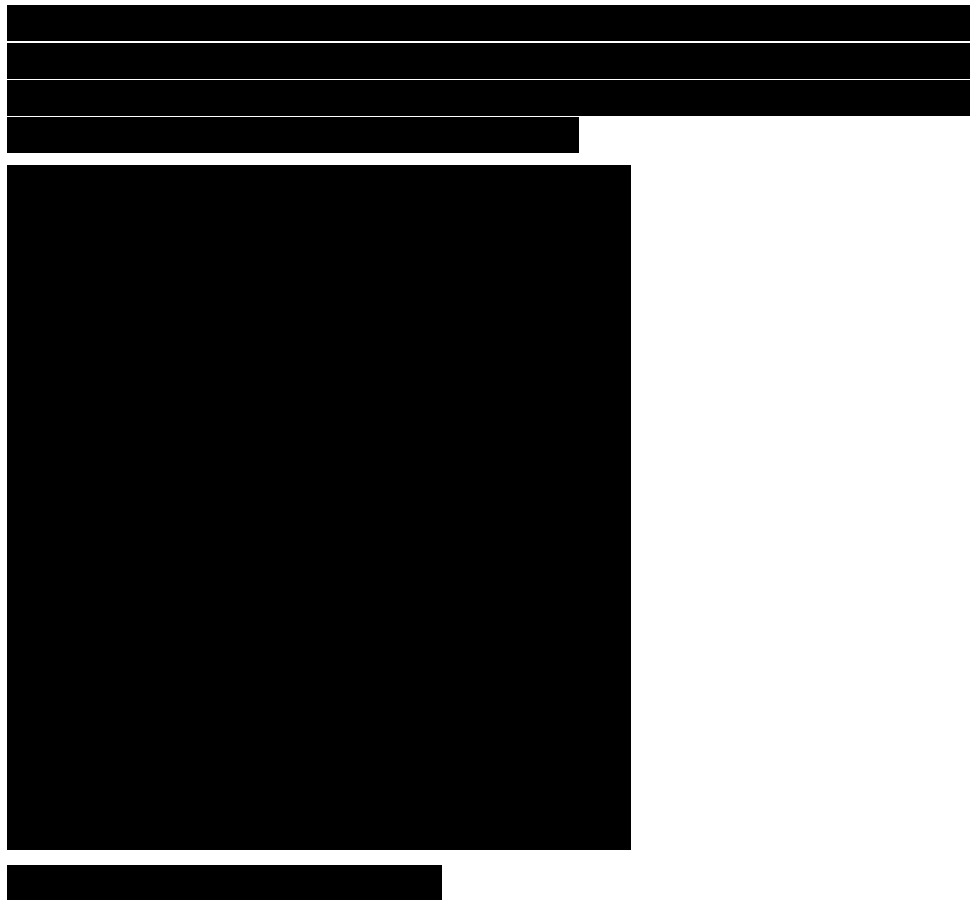
HR for PFS (95% CI)	0,70 (95% CI: 0,58; 0,85)
p-værdi	0,0001

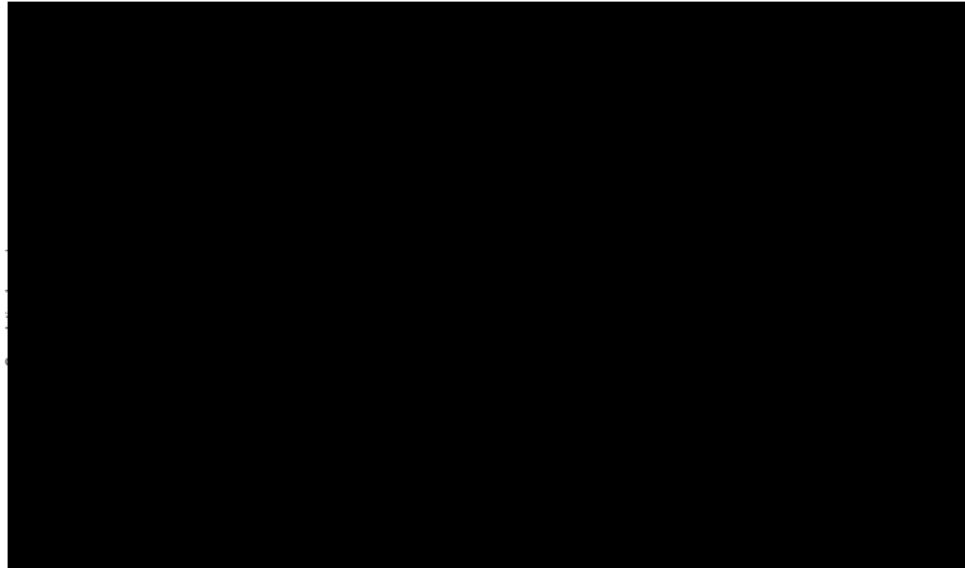


**Figure 7 - PFS i præ-definerede subgrupper (patienter med PD-L1 CPS ≥1)**

Som det ses i Figure 7 er behandling med pembrolizumab+SOC fordelagtig i forhold til SOC på tværs af de præ-definerede subgrupper [14].

**Proportional hazards**





Samlet set er der således ikke grund til at afvise antagelsen om proportional hazards vedr. PFS.

## 7. Komparative analyser af effekt

I det vi anvender en direkte sammenligning af pembrolizumab+SOC vs. SOC, er følgende afsnit ikke relevant. Tabel 11 er dog udfyldt.

### 7.1.1 Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne

N/A

### 7.1.2 Syntesemetode

N/A

### 7.1.3 Resultater fra den komparative analyse

I tabellen herunder ses resultaterne af effektsammenligningerne fra KEYNOTE-811.

**Tabel 11. Resultater fra den komparative analyse af pembrolizumab i kombination med trastuzumab + kemoterapi vs. trastuzumab + kemoterapi for CPS  $\geq 1$  populationen**

Effektmål	Pembrolizumab+SOC (N=298)	SOC (N=296)	Resultat
mOS	20,5 mdr. (95 % CI: 18,2;24,3)	15,6 mdr. (95 % CI: 13,5;18,6)	4,9 mdr.



Effekt mål	Pembrolizumab+SOC (N=298)	SOC (N=296)	Resultat
			HR: 0,79 (95% CI: 0,64;0,98) P=0,0143
<b>OS-rater:</b>			
<b>6 mdr.</b>	88,9% (95 % CI: 84,8; 92,0)	82,4 % (95 % CI: 77,6; 86,3)	6,5 %-point
<b>12 mdr.</b>	69,2 % (95 % CI: 63,6; 74,1)	60,6 % (95 % CI: 54,7; 65,9)	8,6 %-point
<b>18 mdr.</b>	56,9 % (95 % CI: 50,9; 35,6)	45,6 % (95 % CI: 39,7; 51,4)	11,3 %-point
<b>24 mdr.</b>	45,8 % (95 % CI: 39,5; 51,8)	37,8 % (95 % CI: 31,8; 43,8)	8,0 %-point
<b>PFS</b>	10,8 mdr. (95 % CI: 8,5; 12,5)	7,2 mdr. (95 % CI: 6,8; 8,4)	3,6 mdr. HR: 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85) P=0,0001
<b>PFS-rater:</b>			
<b>6 mdr.</b>	72,3% (95 % CI: 66,7; 77,1)	59,9% (95 % CI: 53,7; 65,5)	12,4 %-point
<b>12 mdr.</b>	45,7 % (95 % CI: 39,7; 51,5)	32,9 % (95 % CI: 27,7; 38,8)	12,8 %-point
<b>18 mdr.</b>	29,8 % (95 % CI: 24,2; 35,6)	20,7% (95 % CI: 15,7; 26,2)	9,1 %-point
<b>24 mdr.</b>	27,0 % (95 % CI: 21,5; 32,8)	13,3% (95 % CI: 9,0; 18,5)	13,7 %-point

#### 7.1.4 Effekt – resultater pr. [effekt mål]

N/A

## 8. Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse

Idet vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, er der ikke foretaget en sundhedsøkonomisk evaluering.

### 8.1 Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen

N/A



### 8.1.1 Ekstrapolering af effektdata

N/A

### 8.1.2 Ekstrapolering af [effektmål 1]

N/A.

Tabel 12 - Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af [effektmål]

Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
----------------	-----------------------

#### 8.1.2.1 Ekstrapolering af [effektmål 2]

N/A

#### 8.1.2.2 Opsummering af base case parametervalg

N/A

### 8.1.3 Beregning af transitionssandsynligheder

N/A

Tabel 13. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model

Helbredsstadie(fra)	Helbredsstadie (til)	Beskrivelse af metode	Reference
---------------------	----------------------	-----------------------	-----------

## 8.2 Præsentation af effektdata fra andre kilder

N/A

## 8.3 Modellerings effekter af efterfølgende behandlinger

N/A

## 8.4 Andre antagelser vedrørende effekt i modellen

N/A



## 8.5 Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier

N/A

**Tabel 14. Estimerer i modellen**

	Modelleret gennemsnit [effektmål] (reference i Excel)	Modelleret median [effektmål] (reference i Excel)	Observeret median fra relevant studie
--	---	---	---------------------------------------

N/A

**Tabel 15. Oversigt over modellerede gennemsnitlige behandlingslængder og tider i modellens helbredsstadier**

Behandling	Behandlingslængde [måneder]	Helbredsstadie 1 [måneder]	Helbredsstadie 2 [måneder]
------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------------

## 9. Sikkerhed

### 9.1 Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation

Sikkerhedsdata i afsnittet her er baseret på *All-Participants-as-Treated (APaT)* populationen med PD-L1 CPS  $\geq 1$ . APaT populationen består af alle randomiserede patienter, som modtog mindst 1 dosis studiemedicin. Patienterne indgår i den gruppe, der svarer til den studiemedicin, de faktisk modtog. Idet sagen kører i Medicinrådets fast-track proces uden sundhedsøkonomisk model, er tabellerne 18 og 19 ikke udfyldt.

Data er fra IA2 efter en median opfølgningstid på 17,0 måneder (range: 0,6 – 41,6 måneder) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 13,9 måneder (range: 0,3 – 41,2 måneder) i SOC-gruppen.

Uønskede hændelser (*adverse events*) er i studieprotokollen defineret som '*any untoward medical occurrence in a patient or clinical study participant, temporally associated with the use of study treatment, whether or not considered related to the study treatment*'. Progression af sygdommen er ikke en uønsket hændelse. Bivirkninger (*drug-related adverse events*) er uønskede hændelser, som blev vurderet at være relateret til studiebehandlingen.



Der blev monitoreret for uønskede hændelser gennem hele studiet og i 30 dage efter endt behandling (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af særlig interesse). Analysen inkluderede frekvens, årsag og udfald af den uønskede hændelse samt ændringer i vitalparametre og laboratorieværdier.

I Appendix E listes alle alvorlige uønskede hændelser registreret i PD-L1 CPS  $\geq 1$  APaT populationen i KEYNOTE-811 samt antal patienter med  $\geq 1$  af disse. Desuden findes en liste over immunmedierede uønskede hændelser samt infusions-relaterede reaktioner, som kaldes "adverse events of special interest" (AEOSI). Det er pre-defineret i studieprotokollen, hvilke immunmedierede uønskede hændelser samt infusionsreaktioner, der indgår under AEOSI definitionen og listen findes også i Appendix E. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

I Appendix L vises poolede sikkerhedsdata fra patienter inkluderet i KEYNOTE-811 (uanset niveau af PD-L1-ekspression) og andre studier med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n=3.473) og kan bruges som et referencedatasæt. Det skal nævnes, at studierne inkluderet i dette referencesæt, er i en lang række forskellige tumortyper (lunge, hoved-hals kræft, triple-negativ brystkræft, små-cellet lungekræft, spiserørskræft og livmoderhalskræft) inkluderende patienter med forskellige baggrundskarakteristika, og at kemoterapiregimerne udgøres af både mono- og kombinationsregimer, der yderligere varierer i behandlingsvarighed.

**Tabel 16. Oversigt over sikkerhedshændelser for CPS  $\geq 1$  populationen i IA2 [29]**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]







Som det fremgår af Tabel 16 var raten af uønskede hændelser og bivirkninger i pembrolizumab+SOC-gruppen generelt sammenlignelig med raten i SOC-gruppen. Der blev dog observeret en smule flere alvorlige samt CTCAE-grad  $\geq 3$  bivirkninger og uønskede hændelser i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen. Ifølge EPARen synes denne forskel mellem de to behandlingsgrupper ikke relevant, når der justeres for *drug exposure* [14]. Der var flere patienter i SOC-gruppen, der ophørte behandling af enhver årsag, end i pembrolizumab+SOC-gruppen (83,1% vs. 71,8%). Der var



til gengæld flere patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen, der ophørte behandling på grund af en uønsket hændelse end i SOC-gruppen (41,6% vs. 34,6%).

Af Tabel 17 fremgår det, at diarre og pneumoni er de eneste alvorlige uønskede hændelser, der forekom hos 5% eller flere af patienterne i én af grupperne [34].

**Tabel 17. Alvorlige uønskede hændelser med med frekvens  $\geq$  5% i IA2 [34]**

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

**Tabel 18. Bivirkninger anvendt i den sundhedsøkonomiske model**

Bivirkninger	Pembrolizumab+S OC	SOC	Kilde	Begrundelse
	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for intervention	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for komparator		
NA				

## 9.2 Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model

N/A



Tabel 19. Uønskede hændelser, der forekommer hos  $\geq$  X% af patienter

Bivirkninger	Pembrolizumab+SOC (N=298)			SOC (N=295)			Forskel, % (95 % CI)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for intervention	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for komparator	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
NA								



# 10. Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet

Tabel 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet

Måleinstrument	Kilde	Udnyttelse
EuroQoL(EQ)-5D-5L	KEYNOTE-811	Instrumentet anvendes både til at belyse den helbredsrelaterede livskvalitet og til at beregne nytteværdier

## 10.1 Helbredsrelateret livskvalitet vurderet ved EQ-5D-5L

### 10.1.1 Studiedesign og måleinstrument

Alle helbredsrelaterede livskvalitets-data rapporteres elektronisk ved cyklus 1 (baseline), 2, 3, 4 og 5 og derefter hver anden cyklus i op til 1 år eller til afslutning af behandling, hvad end der kom først samt ved kontrolbesøget 30 dage efter endt behandling.

Vi vælger at præsentere data på EQ-5D-5L, da det er det eneste parameter for livskvalitet, der indgår i den sundhedsøkonomiske analyse.

Baseret på helbredsrelateret livskvalitets-data fra tidligere studier, der inkluderer immunterapi + kemoterapi til avancerede adenocarcinomer, som for eksempel Checkmate-649, forventes der ikke at være en ændring i helbredsrelateret livskvalitet over tid ift. baseline i KEYNOTE-811 i pemprolizumab+SOC-gruppen. Der forventes også at være en sammenlignelig helbredsrelateret livskvalitet i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen [10].

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet, som desuden bruges til at beregne "health utilities", der anvendes i de sundhedsøkonomiske analyser [35]. De fem dimensioner i EQ-5D-5L repræsenterer følgende forskellige helbredsaspekter: *mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort og anxiety/depression*. Hver dimension er scoreet på en 5-points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L inkluderer desuden en graderet (0-100) horisontal skala Visuel Analog Skala (VAS), hvorpå deltagerne kan angive deres generelle helbredstilstand på tidspunktet for opgørelsen. Dette instrument har været anvendt i vid udstrækning i kliniske studier indenfor kræft, og publicerede data fra disse studier bekræfter instrumentets validitet og pålidelighed [36]. EQ-5D-5L blev anvendt på den tilsigtede måde, og hverken studiedesignet eller det valgte instrument vurderes at kunne være kilde til fejl eller bias.

### 10.1.2 Dataindsamling

#### 5Q-5D-5L





	2017	2018	2019	2020
Revenue	1,000	1,000	1,000	1,000
Operating Expenses	1,000	1,000	1,000	1,000
Operating Income	0	0	0	0
Interest Expense	0	0	0	0
Income Tax Expense	0	0	0	0
Net Income	0	0	0	0
Depreciation	0	0	0	0
Amortization	0	0	0	0
Change in Working Capital	0	0	0	0
Change in Cash	0	0	0	0
Free Cash Flow	0	0	0	0
Capital Expenditures	0	0	0	0
Acquisitions	0	0	0	0
Divestitures	0	0	0	0
Net Change in Cash	0	0	0	0



### 10.1.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Tabel 22. Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet EQ-5D-5L

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 10.2 Nyttværdier (HSUV'er) anvendt i den sundhedsøkonomiske model

N/A

### 10.2.1 HSUV-beregning

N/A

#### 10.2.1.1 Mapping

N/A

### 10.2.2 Beregning af disutility-værdier

N/A

### 10.2.3 HSUV-resultater

N/A

Tabel 23. Oversigt over nyttværdier (HSUV'er) og disutility-værdier

Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst	Kommentarer
-------------------------	------------	---------------	-------------



### 10.3 Præsentation af nytteværdier (HSUV'er) målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt

N/A

#### 10.3.1 Studiedesign

N/A

#### 10.3.2 Dataindsamling

N/A

#### 10.3.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

N/A

#### 10.3.4 Resultater for HSUV og disutility

N/A

**Tabel 24. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier]**

Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer

N/A

**Tabel 25. Oversigt over litteraturbaserede nytteværdier (HSUV'er)**

Resultater [95 % CI]	Instrument	Anvendt takst (værdi angivet)	Kommentarer

N/A

## 11. Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger

Idet vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, er der ikke foretaget en sundhedsøkonomisk analyse.

### 11.1 Lægemedielomkostninger - intervention og komparator

N/A



**Table 26. Lægemiddelomkostninger anvendt i modellen**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Apotekernes indkøbspris [DKK]
------------	--------	-------------------	-------------------------------

## 11.2 Lægemiddelomkostninger - co-administration

N/A

## 11.3 Administrationsomkostninger

N/A

**Table 27. Administrationsomkostninger anvendt i modellen**

Administrationstype	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
---------------------	----------	------------------------	----------	-----------

## 11.4 Omkostninger til sygdomshåndtering

N/A

**Table 28. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen**

Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
-----------	----------	------------------------	----------	-----------

## 11.5 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser

N/A

**Table 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser**

DRG-kode	Enhedsomkostning/DRG takst (DKK)
----------	----------------------------------





## 11.6 Efterfølgende behandlingsomkostninger

N/A

**Table 30. Lægemeddelomkostninger ved efterfølgende behandlinger**

Lægemeddel	Styrke	Paknings størrelse	Apotekernes indkøbspris [DKK]	Relativ dosis-intensitet	Gennemsnitlig behandlings-varighed
------------	--------	--------------------	-------------------------------	--------------------------	------------------------------------

## 11.7 Patientomkostninger

N/A

**Table 31. Patientomkostninger anvendt i modellen**

Aktivitet	Tidsforbrug [minutter, timer, dage]
-----------	-------------------------------------

## 11.8 Terminalomkostninger

N/A

# 12. Resultater

Idet vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, er der ikke foretaget en sundhedsøkonomisk analyse.

## 12.1 Oversigt over base case

N/A

**Table 32. Oversigt over base case**

Funktion	Beskrivelse
----------	-------------

### 12.1.1 Base case-resultater

N/A



**Tabel 33. Base case-resultater, diskonterede estimater**

	[Intervention]	[Komparator]	Forskel
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår			
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			

## 12.2 Følsomhedsanalyser

N/A

### 12.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

N/A

**Tabel 34 - Resultater af one-way følsomhedsanalyser**

Ændring	Årsag/baggrund	Inkrementelle omkostninger (DKK)	Inkrementel effekt (QALY)	ICER (DKK/QALY)

### 12.2.2 Probabilistiske følsomhedsanalyser

N/A

#### 12.2.2.1 Probabilistiske scenarie analyser

N/A

# 13. Budgetkonsekvensanalyse

Idet vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces, er der ikke foretaget en vurdering af budgetkonsekvenserne.

**Antal patienter (herunder antagelser om markedsandel)**

**Tabel 35. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedsandel)**

År 1	År 2	År 3	År 4	År 5



## Budgetkonsekvens

Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen, DKK, ikke diskonteret

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
--	------	------	------	------	------

---



## 14. Liste over eksperter

- Signe Lenora Risumlund, overlæge, ph.d, Rigshospitalet
- Lise Bech Jellesmark Thorsen, afdelingslæge, ph.d, Aarhus Universitetshospital



## 15. Referencer

1. *Kliniske retningslinjer - onkologisk behandling af ikke-kurabel cancer i esophagus og ventrikel*. 2023.
2. *Kræftens bekæmpelse - om spiserøret*. 2023 [cited 2023 7/8]; Available from: <https://www.cancer.dk/spiseroerskraeft-oesofagusancer/biologi-spiseroeret/#:~:text=Kr%C3%A6ft%20i%20spiser%C3%B8ret%20opst%C3%A5r%20s%C3%A6dvanligvis,spiser%C3%B8ret%20ved%20overgangen%20til%20maves%C3%A6kken>.
3. *Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe database (DEGC) - årsrapport 2021*. 2022.
4. *Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe database (DEGC) - årsrapport 2022*. 2023: [https://www.sundhed.dk/content/cms/85/4685\\_degcaarsrapport-2022.pdf](https://www.sundhed.dk/content/cms/85/4685_degcaarsrapport-2022.pdf).
5. Karimi, P., et al., *Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. **23**(5): p. 700-13.
6. *Kræftens bekæmpelse - symptomer på mavesækskræft*. 2023 [cited 29/03/2023; Available from: <https://www.cancer.dk/mavekraeft-kraeft-i-mavesaekken-ventrikelcancer/symptomer-mavekraeft/>.
7. *NORDCAN - association of the Nordic cancer Registries*. 2023 [cited 2023 09/08/23]; Available from: [https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/bars?cancers=70&sexes=1\\_2&populations=2\\_08](https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/bars?cancers=70&sexes=1_2&populations=2_08).
8. *Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe database (DEGC) - årsrapport 2020*. 2021.
9. Ruschoff, J., et al., *HER2 testing in gastric cancer: a practical approach*. *Mod Pathol*, 2012. **25**(5): p. 637-50.
10. Janjigian, Y.Y., et al., *The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer*. *Nature*, 2021. **600**(7890): p. 727-730.
11. Medicinrådet, *Medicinrådets anbefaling vedrørende nivolumab i kombination med kemoterapi til 1. linjebehandling af fremskredent HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk, mavemund eller spiserør og PD-L1 CPS  $\geq$  5*. 2022.
12. *Kliniske retningslinjer - Kirurgisk behandling af patienter med primært adenokarcinom i ventriklen*. 2023.
13. Janjigian, Y.Y., et al., *The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer - Supplementary information incl protocol*. *Nature*, 2021. **600**(7890): p. 727-730.
14. *European Medicine Agency - CHMP extension of indication variation assessment report, 20 July 2023, (Keynote 811)EMA/CHMP/213135/2023* 2023.
15. EMA, *Herceptin: EPAR - Product Information*. 2023: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/herceptin#product-information-section>.
16. LÆGEMIDDELSTYRELSEN, *Produktresumé - Fluorouracil "Accord"*. 2021.
17. LÆGEMIDDELSTYRELSEN, *Produktresumé - Cisplatin "Accord"*. 2023.
18. LÆGEMIDDELSTYRELSEN, *Produktresumé - Capecitabin "Zentiva"* 2022.
19. LÆGEMIDDELSTYRELSEN, *Produktresumé - Oxaliplatin "Actavis"*. 2023.
20. *Kliniske retningslinjer - esophagus- og ventrikelcancer - patologi, diagnostiske metoder og stadieinddeling*. 2023.
21. Kang, Y.K., et al., *Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial*. *Ann Oncol*, 2009. **20**(4): p. 666-73.
22. Cunningham, D., et al., *Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(1): p. 36-46.



23. Al-Batran, S.E., et al., *Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(9): p. 1435-42.
24. Wagner, A.D., et al., *Chemotherapy for advanced gastric cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **8**(8): p. CD004064.
25. Bang, Y.J., et al., *Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial*. *Lancet*, 2010. **376**(9742): p. 687-97.
26. *Medicinrådets anbefaling vedrørende nivolumab i kombination med kemoterapi til 1. linjebehandling af fremskredent HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk, mavemund eller spiserør og PD-L1 CPS ≥ 5*. 2022: <https://medicinraadet.dk/media/y5oatvan/mediciner%C3%A5dets-anbefaling-vedr-nivo-kemo-til-adenokarcinom-i-maves%C3%A6k-mavemund-eller-spiser%C3%B8r-vers-1-0-x.pdf>.
27. *Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemo- terapi til førstelinjebehandling af lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk karcinom i spiserøret eller HER2-negativ adenokarcinom i den gastro-esofageale overgang, Siewert I, hos voksne med PD-L1 CPS ≥ 10*. 2022: [https://medicinraadet.dk/media/zdyffnfm/mediciner%C3%A5dets-anbefaling-vedr-pembrolizumab-i-komb-m-kemo-til-spiser%C3%B8rskr%C3%A6ft-vers-1-0-x-x\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/zdyffnfm/mediciner%C3%A5dets-anbefaling-vedr-pembrolizumab-i-komb-m-kemo-til-spiser%C3%B8rskr%C3%A6ft-vers-1-0-x-x_adlegacy.pdf).
28. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. *Eur J Cancer*, 2009. **45**(2): p. 228-47.
29. Merck Sharp & Dohme LLC. *Clinical Study Report, Keytruda (MK-3475) Keynote 811 interim analyse 2 (DATA ON FILE - CONFIDENTIAL)*. 2023.
30. Merck Sharp & Dohme LLC. *Keytruda (MK-3475) HTA report - Utility Report. Keynote 811 interim analyse 2 (DATA ON FILE - CONFIDENTIAL)*. 2023.
31. Tabernero, J., et al., *Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(10): p. 1372-1384.
32. Ha, G.Y., et al., *Comparison of survival outcomes according of patients with metastatic gastric cancer receiving trastuzumab with systemic chemotherapy*. *Korean J Clin Oncol*, 2020. **16**(2): p. 63-70.
33. Merck Sharp & Dohme LLC. *Technical report - Keynote 811 interim analyse 2 (DATA ON FILE - CONFIDENTIAL)*. 2023.
34. Merck Sharp & Dohme LLC. *Utility Report. Keynote 811 interim analyse 2 (DATA ON FILE - CONFIDENTIAL)*. 2023.
35. Rabin, R. and F. de Charro, *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. *Ann Med*, 2001. **33**(5): p. 337-43.
36. Pickard, A.S., M.P. Neary, and D. Cella, *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. *Health Qual Life Outcomes*, 2007. **5**: p. 70.
37. Janjigian, Y.Y., et al., *Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2023.
38. Merck Sharp & Dohme LLC. *Clinical Study Report, Keytruda (MK-3475) Keynote 811 interim analyse 3 (DATA ON FILE - CONFIDENTIAL)*. 2023.



## Appendix A. Studiekarakteristika

Tabel 37. Vigtigste egenskaber for inkluderede studier

<b>Studienavn: KEYNOTE-811</b> <span style="float: right;"><b>NCT-nummer: NCT03615326</b></span>	
<b>Formål</b>	Formålet med studiet var at sammenligne effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med <b>kemoterapi</b> og trastuzumab med kemoterapi og trastuzumab til 1. linjebehandling af patienter med fremskreden HER2-positiv adenokarcinom i mavesæk eller mavemund.
<b>Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år</b>	<p>Der foreligger endnu ikke en publikation vedr. det data, som er anvendt i ansøgningen her (IA2). Publikationen forventes offentliggjort i forbindelse med den kommende ESMOkongres i oktober 2023. Så snart publikationen foreligger, vil vi dele den.</p> <p>Ansøgningen baserer sig på offentligt tilgængelige resultater gengivet i EMAs EPAR og på fortrolige resultater (<i>data-on-file</i>).</p>
<b>Studietype og -design</b>	<p>KN-811 er et internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase 3-studie. Inkluderede patienter blev randomiseret 1:1 vha. et centralt, interaktivt <i>voice/web response</i> system. Tildeling af behandling skete dobbelt-maskeret. Cross-over var ikke tilladt. Patienterne blev stratificeret efter geografi (Vesteuropa, Israel, Nordamerika og Australien vs Asien vs resten af verden), PD-L1 status (positiv [CPS <math>\geq</math> 1] vs negativ [CPS &lt; 1]) og kemoterapi (FP vs CAPOX).</p> <p>På baggrund af subgruppeanalyserne har EMA godkendt pembrolizumab til patienter med PD-L1 CPS <math>\geq</math>1.</p> <p>Studiet er fortsat igangværende. Denne ansøgning baserer sig på resultater fra interimanalyse 2 (IA2).</p>
<b>Antal forsøgsdeltagere (N)</b>	<p>N = 698 (<i>all comers</i>)</p> <p>N = 594 (CPS <math>\geq</math>1)</p>
<b>Primære inklusionskriterier</b>	<p><i>Histologically or cytologically confirmed diagnosis of previously untreated, locally advanced unresectable or metastatic HER2 positive gastric or GEJ adenocarcinoma</i></p> <p><i>HER2-positive defined as either immunohistochemistry (IHC) 3+ or IHC 2+ in combination with in-situ hybridization positive (ISH+) or fluorescent in-situ hybridization (FISH), as assessed by central review on primary or metastatic tumor</i></p> <p><i>Has measurable disease as defined by RECIST 1.1 as determined by the site investigator</i></p> <p><i>Male participants must agree to use approved contraception</i></p>



Studienavn: KEYNOTE-811

NCT-nummer:  
NCT03615326

*Female participants who are not pregnant or breastfeeding, and who are either not a woman of childbearing potential (WOCBP), or are a WOCBP who agrees to use approved contraception*

*Has a performance status of 0 or 1 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Scale within 3 days prior to the first dose of trial treatment*

*Has a life expectancy of greater than 6 months*

*Has adequate organ function*

**Primære  
eksklusionskriterier**

*Has had previous therapy for locally advanced unresectable or metastatic gastric/GEJ cancer*

*Has had major surgery, open biopsy or significant traumatic injury within 28 days prior to randomization, or anticipation of the need for major surgery during the course of study treatment*

*Has had radiotherapy within 14 days of randomization*

*Has a known additional malignancy that is progressing or has required active treatment within the past 5 years*

*Has known active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis*

*Has an active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years*

*Has a diagnosis of immunodeficiency or is receiving chronic systemic steroid therapy*

*Has a history of (non-infectious) pneumonitis that required steroids or current pneumonitis*

*Has a known history of active tuberculosis (TB; Mycobacterium tuberculosis)*

*Has an active infection requiring systemic therapy*

*Has poorly controlled diarrhea*

*Accumulation of pleural, ascitic, or pericardial fluid requiring drainage or diuretic drugs within 2 weeks prior to enrollment. If the participant is receiving diuretic drugs for other reasons, it is acceptable*

*Has a history or current evidence of any condition, therapy, or laboratory abnormality that might confound the results of the trial, interfere with the participant's participation for the full duration of the trial, or is not in the best interest of the participant to participate, in the opinion of the treating investigator*

*Has peripheral neuropathy > Grade 1*

*Has a known psychiatric or substance abuse disorder that would interfere with cooperation with the requirements of the trial*





Studienavn: KEYNOTE-811

NCT-nummer:  
NCT03615326

*A WOCBP who has a positive urine pregnancy test within 24 hours prior to randomization or treatment allocation*

*Has active or clinically significant cardiac disease*

*Has a known history of Human Immunodeficiency Virus (HIV) (HIV 1/2 antibodies)*

*Has a known history of Hepatitis B (defined as Hepatitis B surface antigen [HBsAg] reactive) or known active Hepatitis C virus (defined as HCV RNA [qualitative] is detected) infection*

*Has severe hypersensitivity ( $\geq$ Grade 3) to pembrolizumab, trastuzumab, study chemotherapy agents and/or to any excipients, murine proteins, or platinum-containing products*

*Has had an allogeneic tissue/solid organ transplant*

*Has received prior therapy with an anti-PD-1, anti-PD-L1, or anti PD L2 agent or with an agent directed to another stimulatory or co-inhibitory T-cell receptor (e.g., cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 [CTLA-4], OX 40, Cluster of Differentiation 137 [CD137])*

<b>Intervention</b>	<p>Pembrolizumab 200 mg administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus</p> <p>plus</p> <p>trastuzumab 8mg/kg i.v. som støddosis og derefter 6mg/kg i.v. som vedligeholdelsesdosis på dag 1 af hver 3-ugers cyklus</p> <p>i kombination med</p> <p>CAPOX (oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus + capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> administreret oralt to gange dagligt (BID) på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus)</p> <p>eller med</p> <p>FP (cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus + 5-fluorouracil 300 mg/m<sup>2</sup>/dag administreret i.v. på dag 1-5 af hver 3-ugers cyklus)</p> <p>N = 298 (CPS <math>\geq</math> 1)</p>
<b>Komparator(er)</b>	<p>Trastuzumab 8mg/kg i.v. som støddosis og derefter 6mg/kg i.v. som vedligeholdelsesdosis på dag 1 af hver 3-ugers cyklus</p> <p>i kombination med</p> <p>CAPOX (oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus + capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> administreret oralt to gange dagligt på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus)</p> <p>eller med</p>



<b>Studienavn: KEYNOTE-811</b>	<b>NCT-nummer: NCT03615326</b>				
<p>FP (cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> administreret i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus + 5-fluorouracil 300 mg/m<sup>2</sup>/dag administreret i.v. på dag 1-5 af hver 3-ugers cyklus)</p> <p>N = 296 (CPS ≥ 1)</p>					
<b>Opfølgningstid</b>	Denne ansøgning baserer sig på resultater fra interim analyse 2 (IA2), med en median opfølgningstid på 17,0 måneder (range: 0,6 – 41,6 måneder) i pembro+SOC gruppen (n=298) og 13,9 måneder (range: 0,3 – 41,2 måneder) i SOC gruppen (n=296) for populationen med CPS ≥ 1.				
<b>Bruges studiet i den sundhedsøkonomiske model?</b>	Ja				
<b>Primære, sekundære og eksploratoriske endepunkter</b>	<p><b>Endepunkter inkluderet i denne ansøgning:</b></p> <p>Progressionsfri overlevelse (PFS) per RECIST 1.1 og vurderet ved <i>blinded, independent, central review</i> (BICR) og samlet overlevelse (OS) udgjorde de primære effektmål i studiet og er inkluderet i ansøgningen.</p> <p>Sikkerhed i form af uønskede hændelser (AEs) var et sekundært effektmål og er inkluderet i ansøgningen.</p> <p>Helbredsrelateret livskvalitet målt ved den generiske skala EQ-5D-5L var et eksplorativt effektmål og er inkluderet i ansøgningen.</p> <p><b>Andre endepunkter:</b></p> <p>Objektiv responsrate (ORR) per RECIST 1.1 og vurderet ved BICR, <i>duration of response</i> (DOR), <i>treatment discontinuation due to AEs</i> var sekundære effektmål.</p> <p>Øvrige effektmål: Der blev også indsamlet data på helbredsrelateret livskvalitet ved brug af skalaerne EORTC-QLQ-C30 og EORTC-QLQ-STO22</p>				
<b>Analysemetode</b>	<p>Alle analyser af effekt er foretaget i <i>intention-to-treat</i> (ITT) populationer og analyser af sikkerhed er foretaget i <i>as-treated</i> populationer.</p> <p>Studiet havde som nævnt ovenfor to primære endepunkter: PFS målt ved RECIST 1.1 og vurderet ved BICR samt OS. Den todelte primære hypotese for PFS og OS blev undersøgt ved brug af en stratificeret log-rank test. Hazard ratios blev estimeret ved brug af en stratificeret Cox regression model med <i>Efron's method of tie handling</i> med behandling som covariat. Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.</p> <p>I studiet testes følgende hypoteser:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="padding: 5px;">Primære objektiv</th> <th style="padding: 5px;">Primære endepunkt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;"><b>Formål:</b> At sammenligne PFS mellem behandlingsgrupper.</td> <td style="padding: 5px;"><b>Progression Free Survival (PFS):</b> Tiden fra randomisering til den første dokumenterede sygdomsprogression</td> </tr> </tbody> </table>	Primære objektiv	Primære endepunkt	<b>Formål:</b> At sammenligne PFS mellem behandlingsgrupper.	<b>Progression Free Survival (PFS):</b> Tiden fra randomisering til den første dokumenterede sygdomsprogression
Primære objektiv	Primære endepunkt				
<b>Formål:</b> At sammenligne PFS mellem behandlingsgrupper.	<b>Progression Free Survival (PFS):</b> Tiden fra randomisering til den første dokumenterede sygdomsprogression				

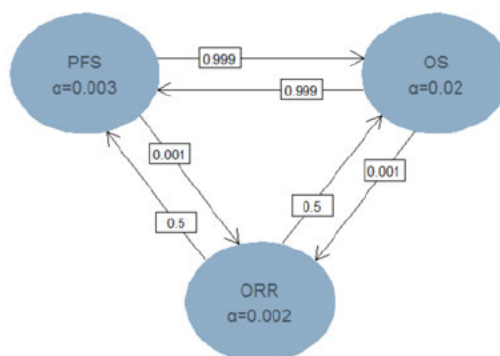


Studienavn: KEYNOTE-811

NCT-nummer:  
NCT03615326

<b>Hypotese (H1):</b> Pembro + SOC er superior over SOC ifht PFS vurderet vha RECIST1,1, ved BICR	eller død af enhver årsag, hvad end der kommer først
<b>Formål:</b> At sammenligne OS mellem behandlingsgrupperne <b>Hypotese (H2):</b> Pembrolizumab+SOC er superior over SOC ifht OS	<b>Overall Survival (OS):</b> Tid fra randomisering til død af enhver årsag
<b>Sekundære formål</b>	
<b>Formål:</b> At sammenligne objective response rate (ORR) mellem behandlingsgrupper. <b>Hypotese (H3):</b> Pembro+SOC er superior over SOC ifht ORR vurderet vha RECIST1,1 ved BICR	<b>Objective Response (OR):</b> Complete Response (CR) eller partial response (PR)
<b>Formål:</b> At estimere længden af respons (duration of response (DOR)) vha RECIST1,1 ved BICR for hver behandlingsgruppe	<b>Duration of Response (DOR):</b> Tiden fra første respons (CR eller PR) til efterfølgende sygdomsprogression eller død af enhver årsag, hvad end der kommer først.
<b>Formål:</b> At vurdere toxicitet og tolerabilitet af pembro+SOC ved andelen af bivirkninger	- Bivirkninger - Afbrydelse af behandling pga bivirkninger
<b>Tertiære formål</b>	
<b>Formål:</b> At sammenligne ændringerne fra baseline i Health-related Quality of Life (HRQoL) (vha EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-STO22) hos patienter behandlet med pembro+SOC med patienter behandlet med SOC alene.	- EORTC QLQ-C30 - EORTC QLQ-STO22
<b>Formål:</b> At karakterisere utilities ved at bruge EuroQoL-5 Dimension Questionnaire (EQ-5D-5L) hos patienter behandlet med pembro+SOC sammenlignet med patienter behandlet med SOC alene.	Health utility scores vurderes fra EQ-5D-5L

Den statistiske plan havde et overordnet alfa for studiet, som var kontrolleret ved *one-sided* 2,5% for alle sammenligninger. For at kontrollere for multiple test anvendtes den grafiske metode af Maurer og Bretz, som er illustreret i figuren herunder. Som det kan ses, er der initialt allokeret 0,2% til ORR, 0,3% til PFS og 2% til OS. Hvis én hypotese afvises, kan alfa blive overført til en anden hypotese. Hvor meget hver *allocation* vægtes fra én hypotese til den næste, er illustreret ved tallene i boksene i figuren. Den planlagte *sample size* var ifølge den statistiske plan 692 deltagere.





Studienavn: KEYNOTE-811

NCT-nummer:  
NCT03615326

*If both PFS and OS null hypotheses are rejected, the reallocation strategy allows re-testing of ORR at  $\alpha=0.025$  based on the p-value at IA1.  
ORR=objective response rate; OS=overall survival; PFS=progression-free survival.*

Den endelige PFS-analyse (IA3) er planlagt til at finde sted efter omkring 606 hændelser, hvilket betyder, at studiet har 95% power til at detektere en HR på 0,7 med det initialt tildelte 0,003 (*one-sided*) signifikansniveau. Den endelige OS-analyse (FA) er planlagt til at finde sted efter omkring 551 dødsfald, hvilket betyder at studiet har 90% power til at detektere en HR på 0,75 med det initialt tildelte 0,020 signifikansniveau.

Antagelsen om proportionale hazards blev vurderet ved at lede efter tendenser i de skalerede Schoenfeld-residualer.

<b>Undergruppeanalyser</b>	Der blev udført subgruppeanalyser baseret på PD-L1 status (CPS <1 vs CPS $\geq$ 1) af effekt-endepunkterne. Der er tale om præspecificerede subgruppeanalyser, og PD-L1 status blev anvendt som stratifikationsparameter i forbindelse med randomiseringen. Den statistiske analyseplan for KEYNOTE-811 var dog ikke designet til separat, inferentiell test af PD-L1-subgrupper, hvorfor analyserne i disse subgrupper kan være påvirket af patientantallet, med brede konfidensintervaller til følge.
<b>Andre relevante oplysninger</b>	Studiet består af to kohorter, hvoraf kun den ene er relevant for og medtaget i ansøgningen her. Denne globale kohorte modtog som beskrevet ovenfor pembrolizumab eller placebo i kombination med trastuzumab og enten CAPOX eller FP. Den anden kohorte var japansk og blev behandlet med pembrolizumab eller placebo i kombination med trastuzumab og S-1 + oxaliplatin (SOX).



## Appendix B. Resultater vedr. effekt pr. studie

### Resultater pr. studie

Tabel 38. Resultater per studie

Resultater af KEYNOTE-811 (NCT03615326)											
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
Median overall survival	Pembro+SOC	298	20,5 mdr. (18,2; 24,3)	4,9 mdr.			HR: 0,79	0,64; 0,98	0,0143	Hazard ratios blev estimeret ved brug af en stratificeret Cox regression model med <i>Efron's method of tie handling</i> med behandling som ko-variat.	[14]
	SOC	296	15,6 mdr. (13,5; 18,6)								[14]
OS rate 6 mdr	Pembro+SOC	298	88,9 % (84,8; 92,0)	6,5 %-point						Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	[14]
	SOC	296	82,4 % (77,6; 86,3)								[14]
OS rate 12 mdr	Pembro+SOC	298	69,2 % (63,6; 74,1)	8,6 %-point						Event rater over tid blev estimeret indenfor hver	[14]



Resultater af KEYNOTE-811 (NCT03615326)											
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
	SOC	296	60,6 % (54,7; 65,9)							gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	[14]
OS rate 18 mdr	Pembro+SOC	298	56,9 % (50,9; 35,6)	11,3 %-point						Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	[14]
	SOC	296	45,6 % (39,7; 51,4)								[14]
OS rate 24 mdr	Pembro+SOC	298	45,8 % (39,5; 51,8)	8,0 %-point						Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	[14]
	SOC	296	37,8 % (31,8; 43,8)								[14]
Median progression-free survival	Pembro+SOC	298	10,8 mdr. (8,5; 12,5)	3,6 mdr.	N/A	N/A	HR: 0,70	0,58; 0,85	0,0001	Hazard ratios blev estimeret ved brug af en stratificeret Cox regression model med Efron's method of tie handling med behandling som covariat. Event rater over tid blev estimeret	[14]
	SOC	296	7,2 mdr. (6,8; 8,4)								[14]



## Resultater af KEYNOTE-811 (NCT03615326)

Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
PFS rate 6 mdr	Pembro+SOC	298	72,3 % (66,7;77,1)	12,4 %-point						indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	[14]
	SOC	296	59,9 % (53,7; 65,5)								[14]
PFS rate 12 mdr	Pembro+SOC	298	45,7 % (39,7; 51,5)	12,8 %-point						indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	[14]
	SOC	296	32,9 % (27,2; 38,8)								[14]
PFS rate 18 mdr	Pembro+SOC	298	29,8 % (24,2; 35,6)	9,1 %-point						indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	[14]
	SOC	296	20,7 % (15,7; 26,2)								[14]



Resultater af KEYNOTE-811 (NCT03615326)											
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95% CI	P-værdi	Forskel	95% CI	P-værdi		
PFS rate 24 mdr	Pembro+SOC	298	27,0 % (21,5; 32,8)	13,7 %-point						Event rater over tid blev estimeret indenfor hver gruppe ved brug af Kaplan-Meier metoden.	[14]
	SOC	296	13,3 % (9,0; 18,5)								[14]





## Appendix C. Komparativ analyse af effekt

I det resultatene stammer fra den direkte sammenligning fra KEYNOTE-811 er dette appendix ikke udfyldt.

**Tabel 39. Komparativ analyse af studier, der sammenligner [intervention] med [komparator] for patienter med [indikation]**

Effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relativ forskel i effekt			Metode anvendt til kvantitativ syntese	Er resultat anvendt i den sundheds-økonomiske analyse?
		Forskel	CI	P-værdi	Forskel	CI	P-værdi		
N/A									



## Appendix D. Ekstrapolering

Idet vurderingen foregår i Medicinrådets fast-track proces uden sundhedsøkonomisk evaluering, er der ikke foretaget ekstrapolering.

### D.1 Ekstrapolering af overlevelse [effektmål 1]

N/A

#### D.1.1 Datainput

#### D.1.2 Model

#### D.1.3 Proportionale hazards

#### D.1.4 Vurdering af statistisk fit ved AIC/BIC, visuel vurdering og hazard-funktioner

#### D.1.5 Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver

#### D.1.6 Justering af baggrunds dødelighed

#### D.1.7 Justering for behandlingsskift/overkrydsning

#### D.1.8 Aftagende effekt

#### D.1.9 Kureringspunkt

### D.2 Ekstrapolering af [effektmål 2]

N/A

#### D.2.1 Datainput

#### D.2.2 Model

#### D.2.3 Proportionale hazards

#### D.2.4 Vurdering af statistisk fit ved AIC/BIC, visuel vurdering og hazard-funktioner

#### D.2.5 Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver

#### D.2.6 Justering af baggrunds dødelighed

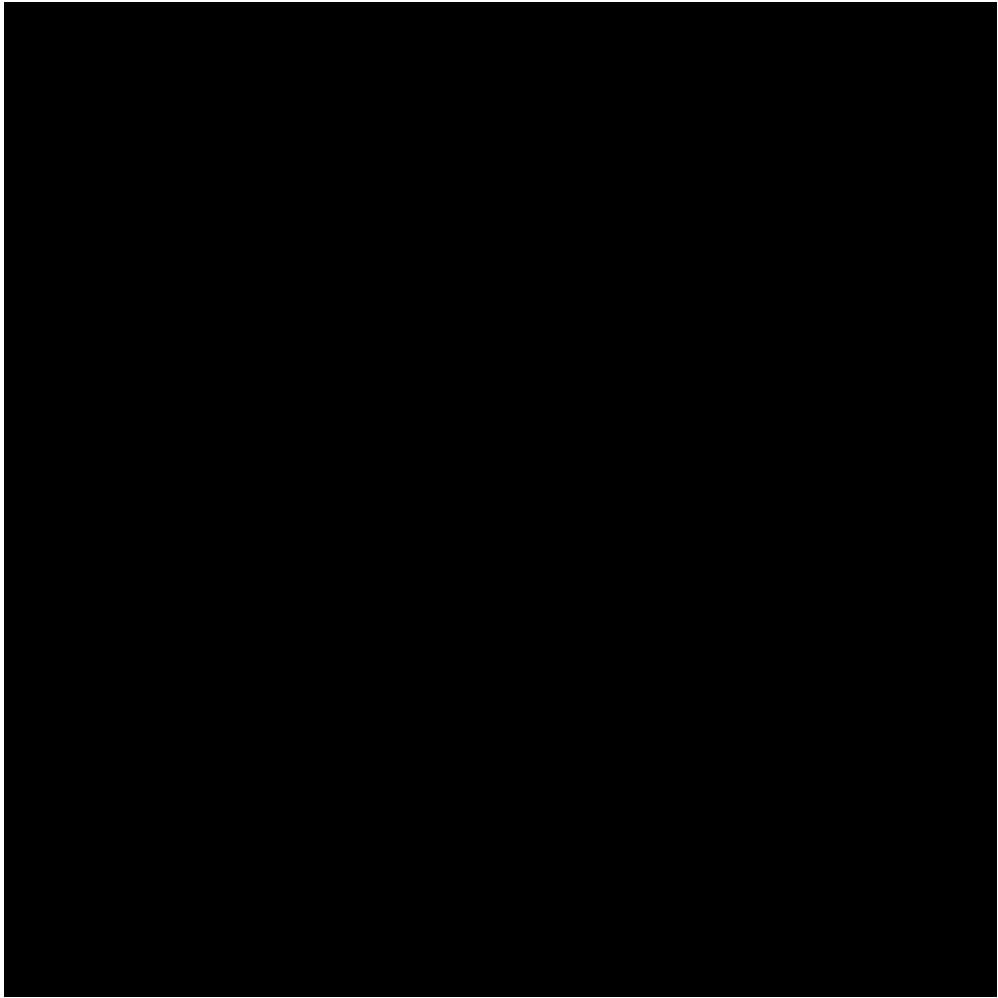


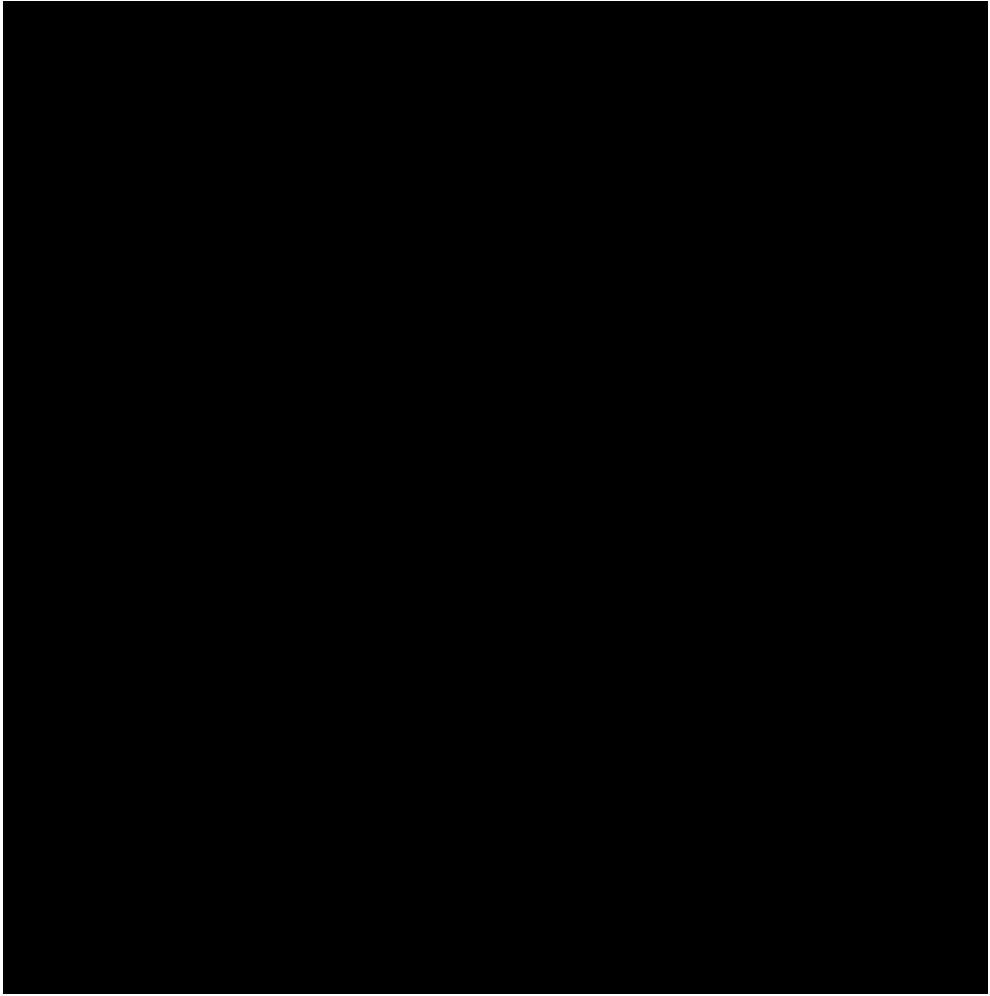
**D.2.7 Justering for behandlingsskift/overkrydsning.**

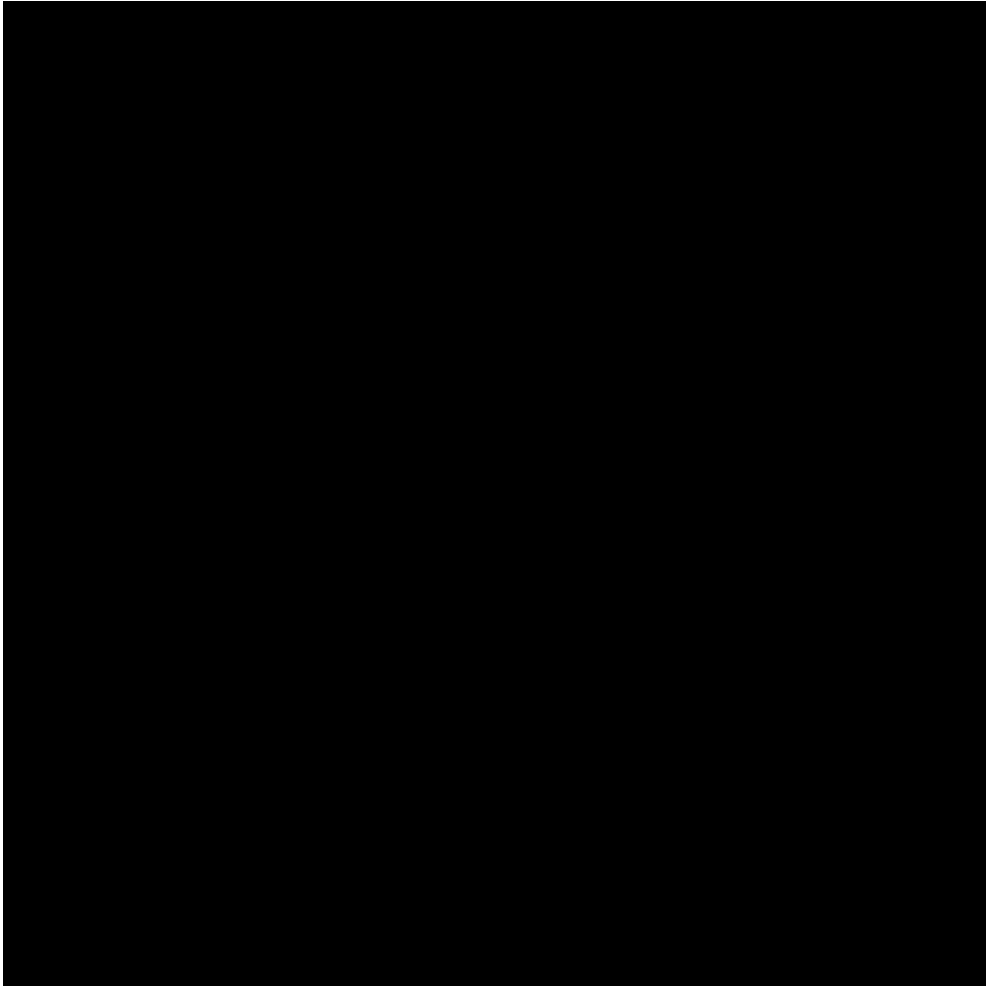
**D.2.8 Aftagende effekt**

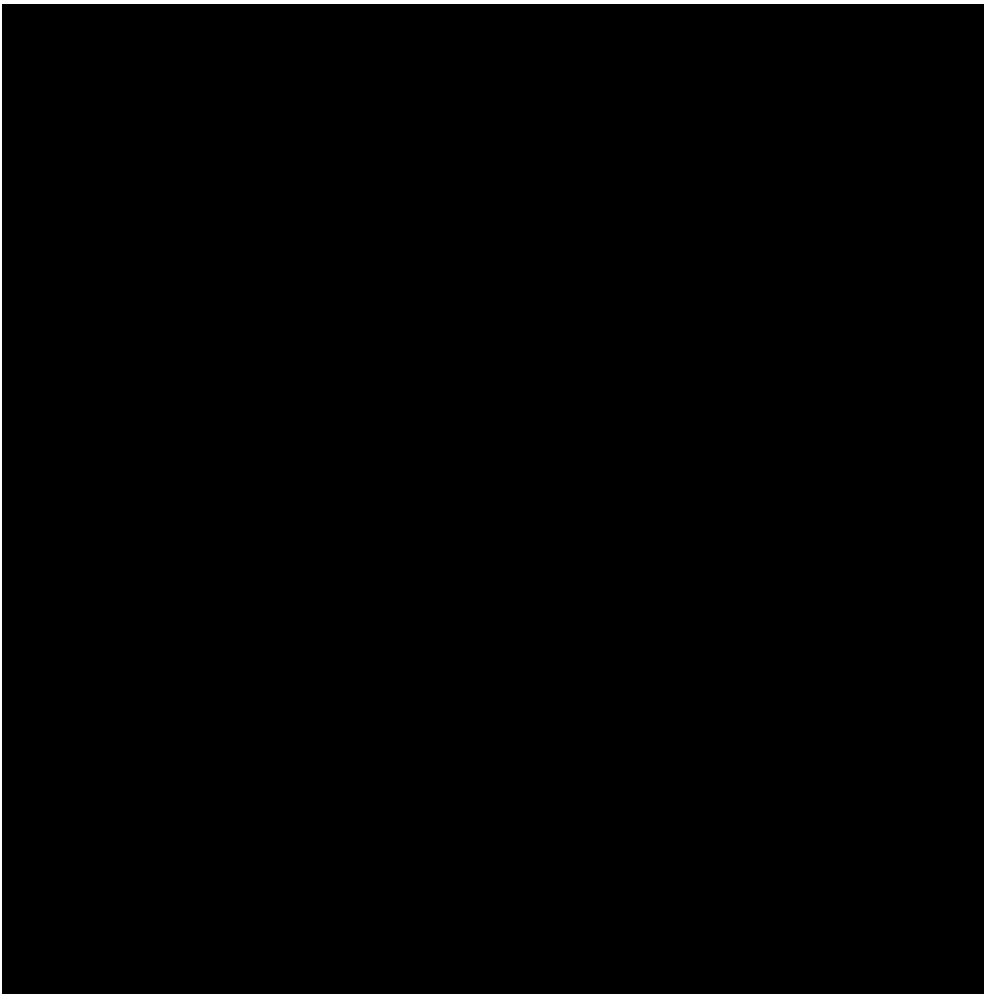
**D.2.9 Kureringspunkt**



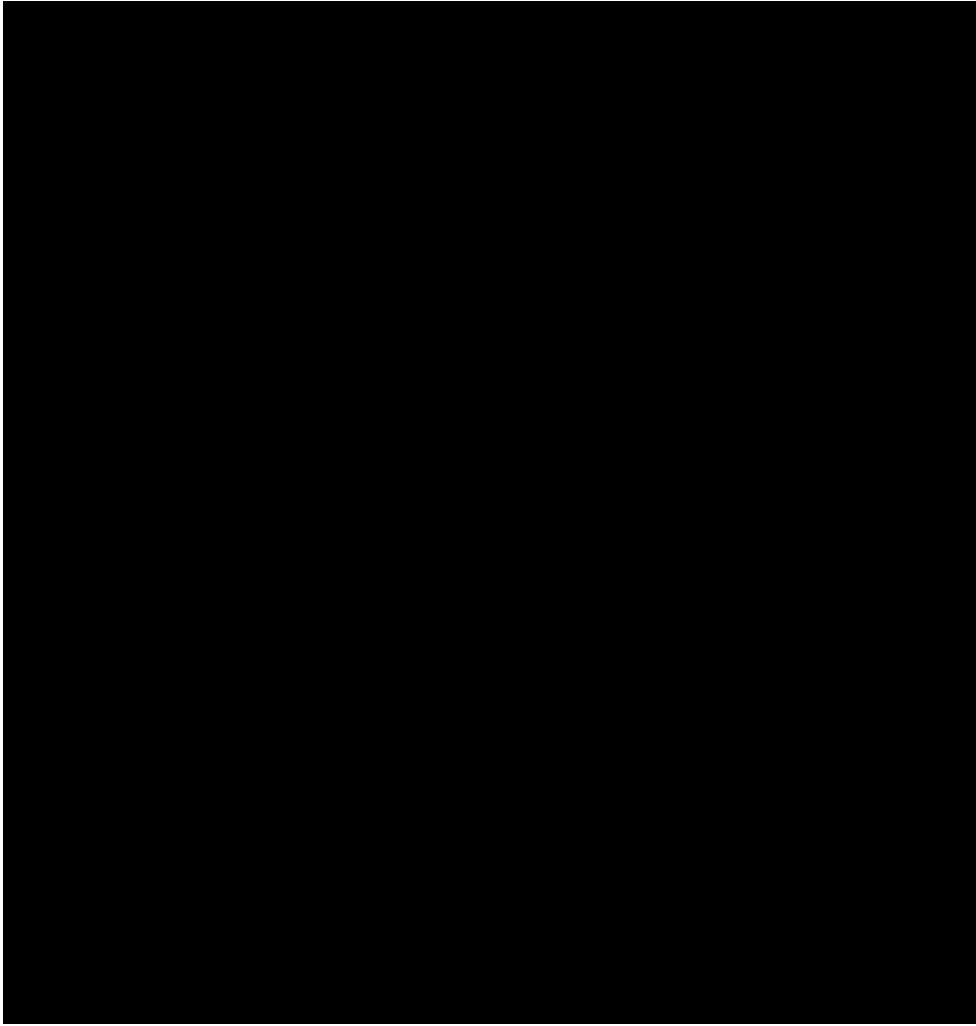


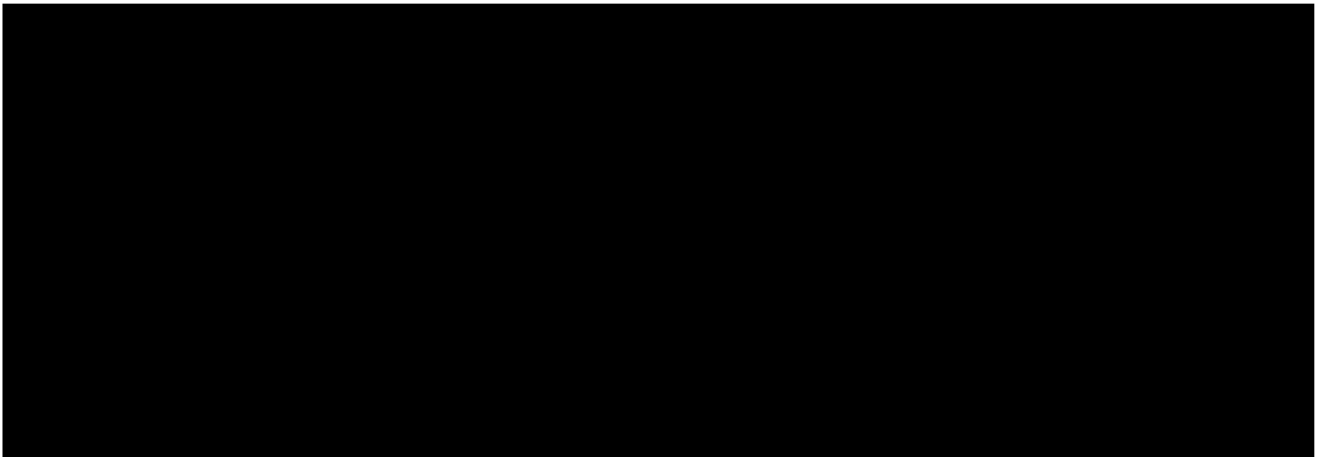
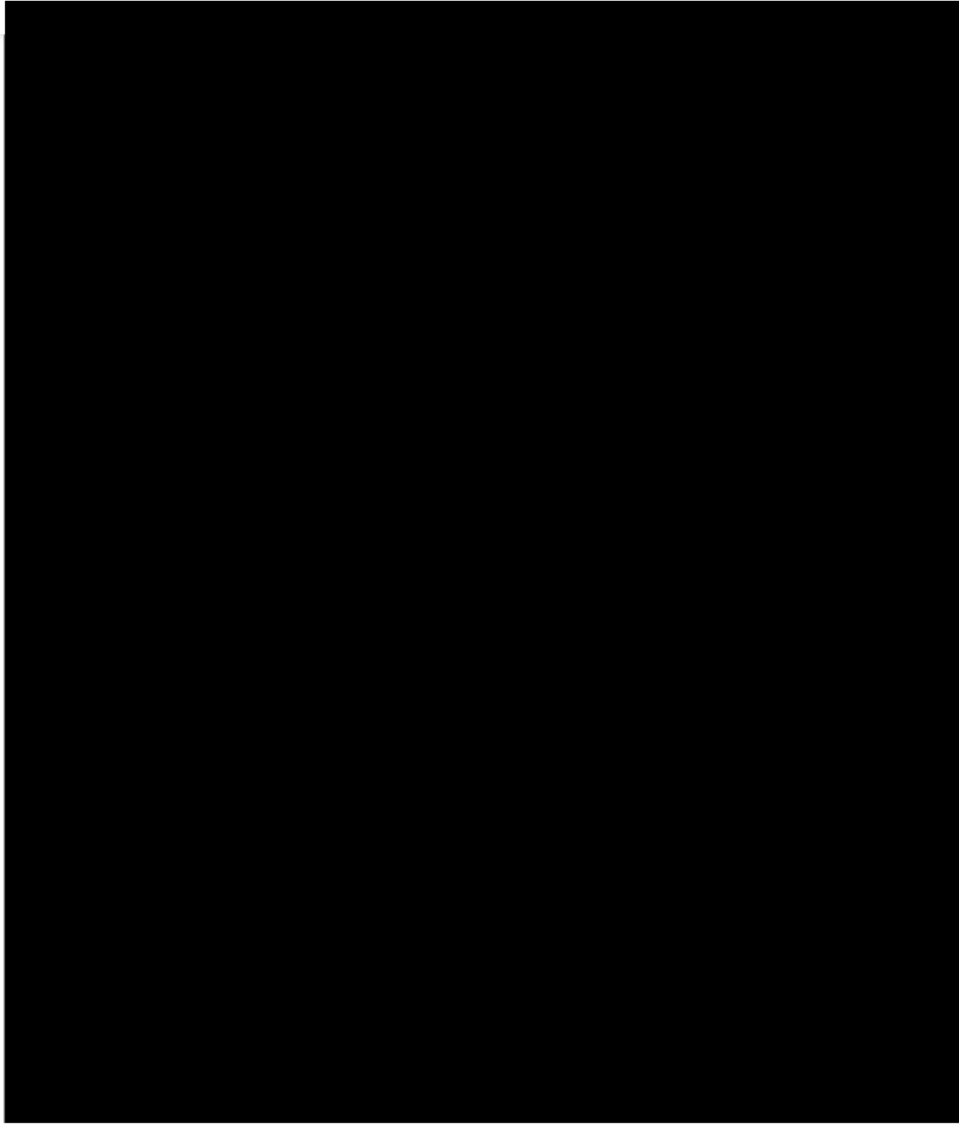


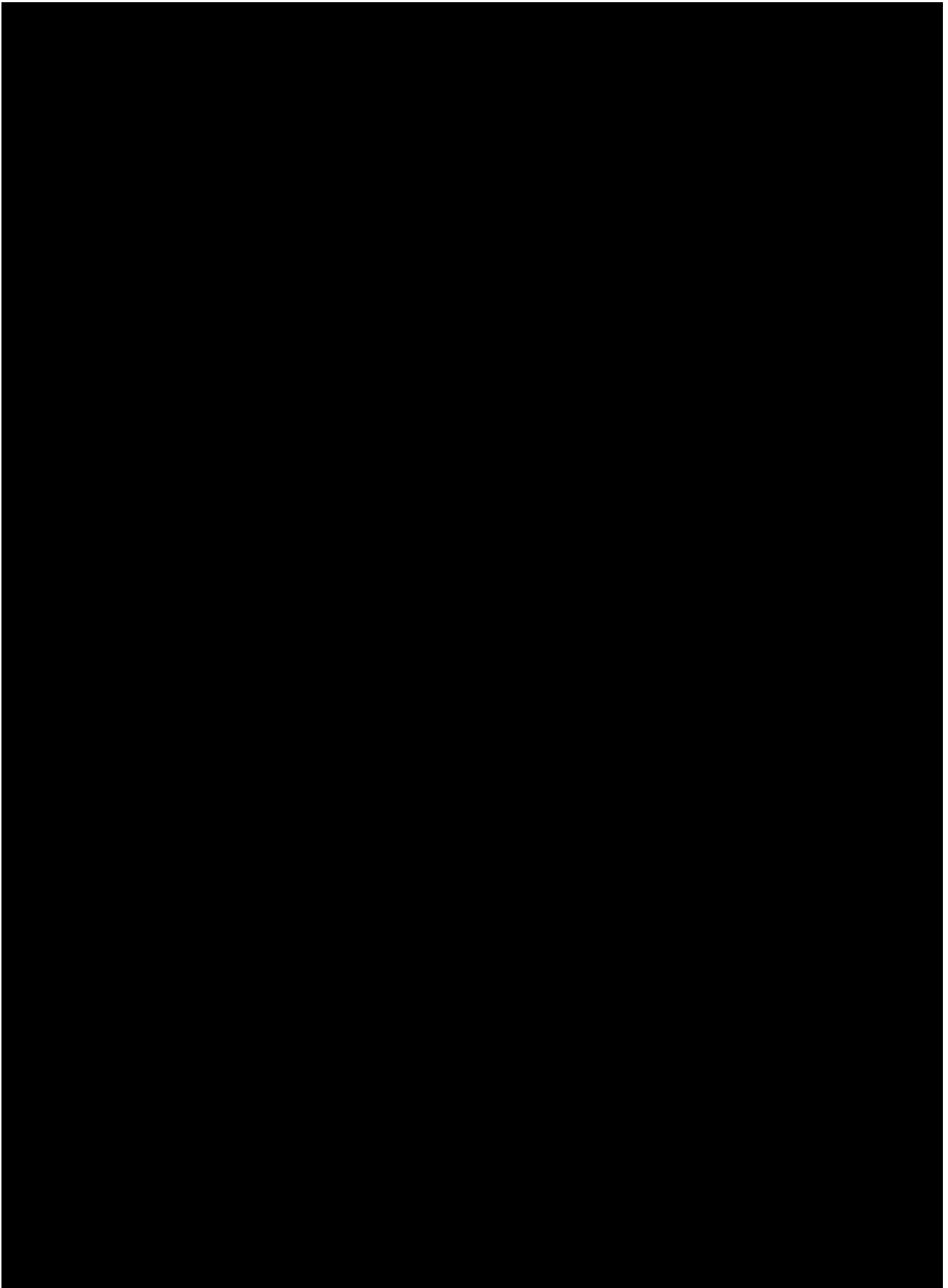


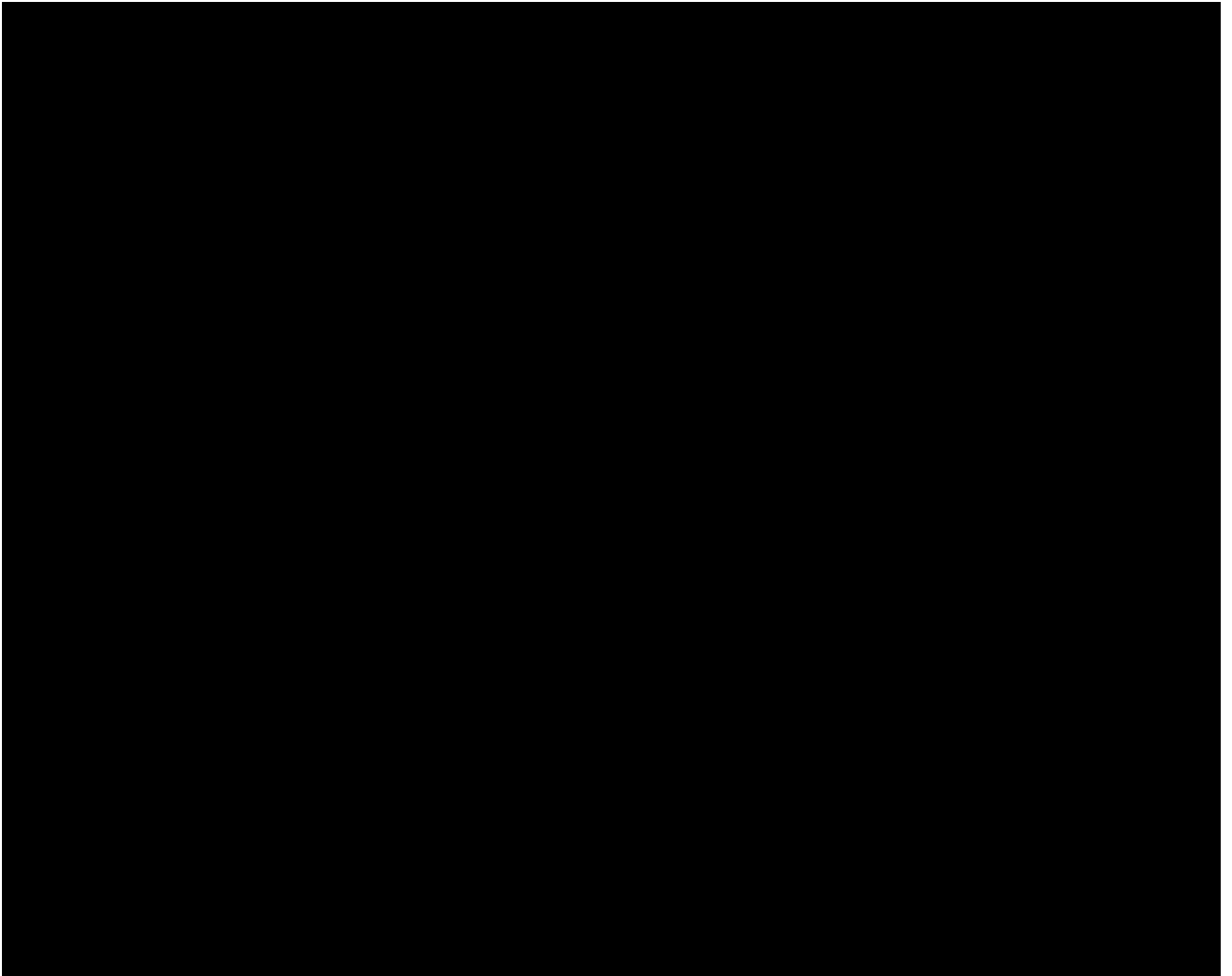


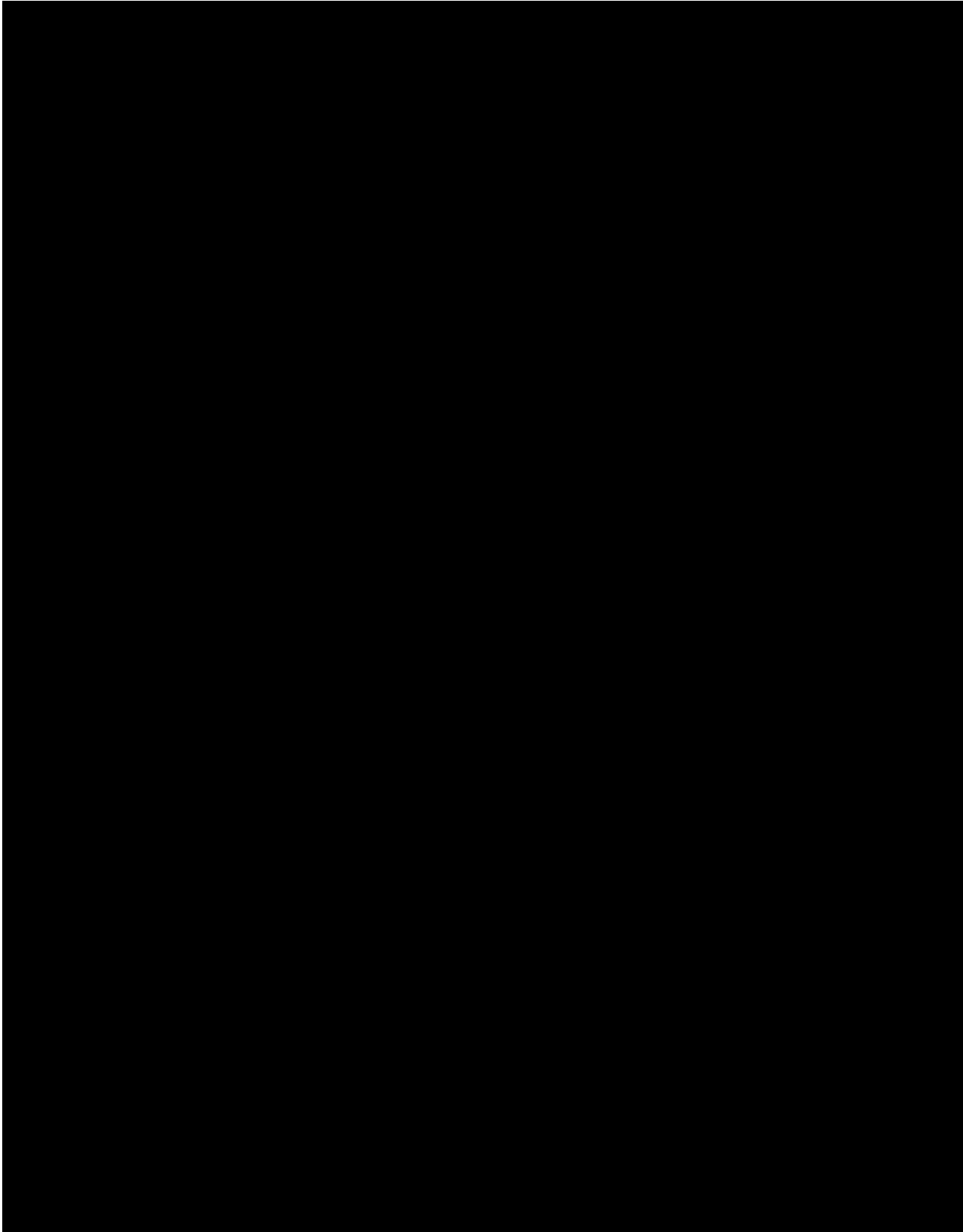


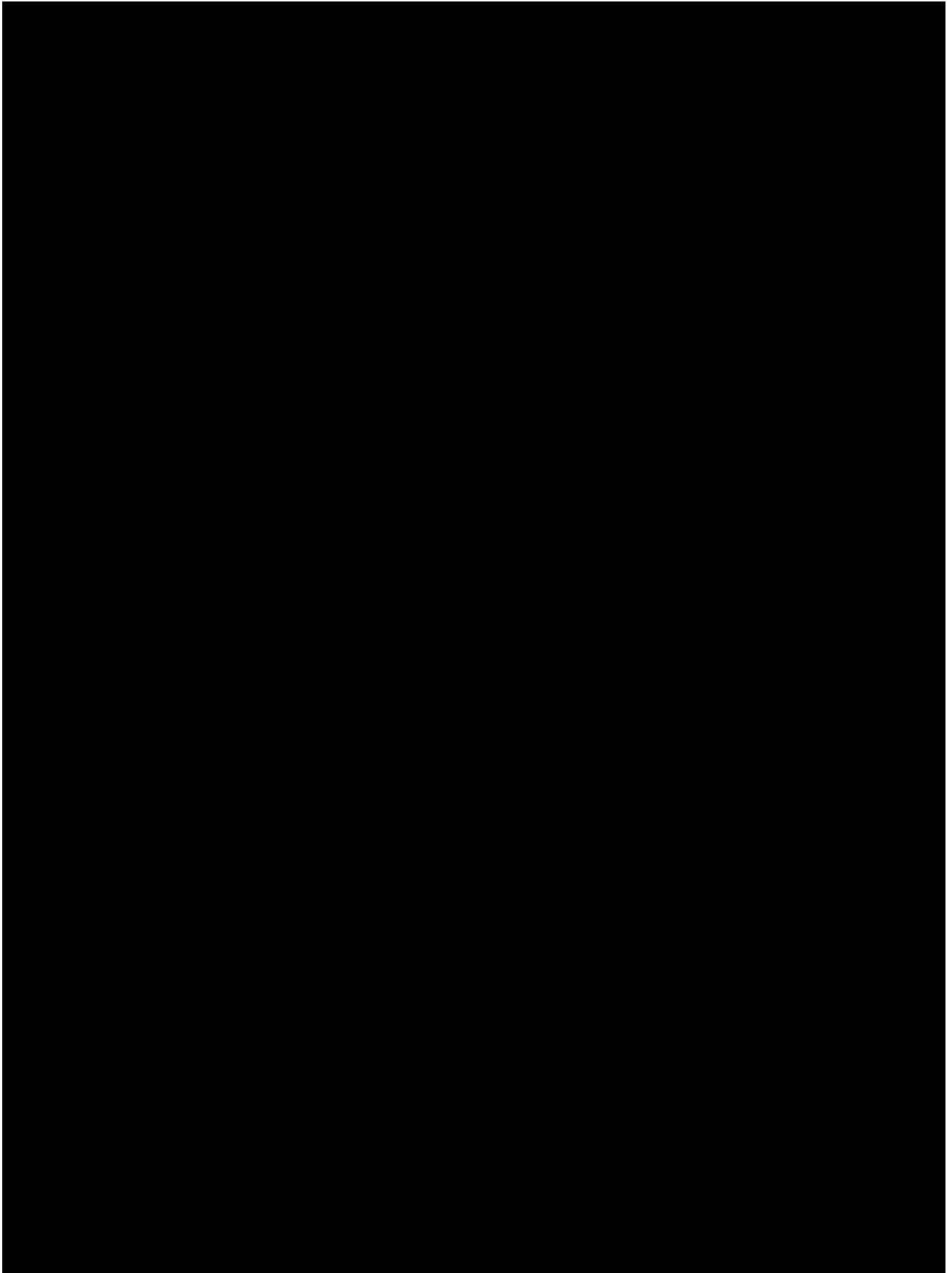


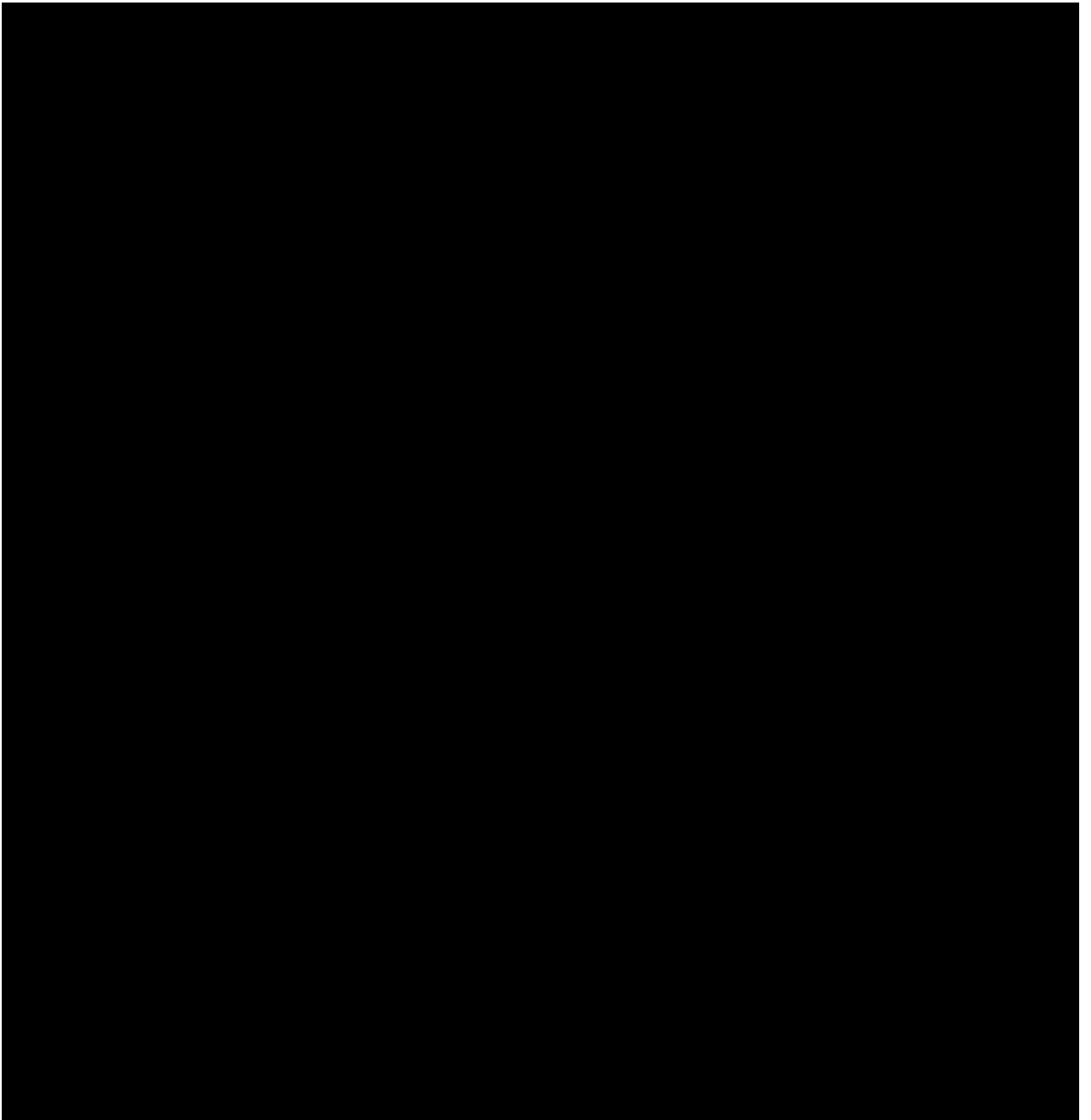














## Appendix F. Helbredsrelateret livskvalitet

N/A





## Appendix G. Probabilistiske følsomhedsanalyser

N/A

Tabel 40. Oversigt over parametre i PSA

Inputparameter	Punktestimat	Nedre grænse	Øvre grænse	Sandsynlighedsfordeling
----------------	--------------	--------------	-------------	-------------------------

---



# Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering

## H.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er)

I det der ikke er foretaget en systematisk litteratursøgning, er dette appendix ikke udfyldt.

**Tabel 41. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen**

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
----------	----------------	--------------------------------	-----------------------------

Forkortelser:

**Tabel 42. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen**

Kilde	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
-------	-----------------	--------------	------------------

**Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen**

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
------------	---------------------	--------------	------------------	------------------

### H.1.1 Søgestrategier

**Tabel 44. Søgestrategi for [navn på database]**

Nr.	Forespørgsel	Resultater
-----	--------------	------------

### H.1.2 Systematisk valg af studier

**Tabel 45. Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier**

Klinisk effekt	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
----------------	---------------------	----------------------



Tabel 46. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne

Studie/tid	Formål	Studiedesign	Patient-population	Intervention og komparator (prøvestørrelse (n))	Primært effektmål og opfølgningsperiode	Sekundært effektmål og opfølgningsperiode
------------	--------	--------------	--------------------	---	---	---

---

### H.1.3 Kvalitetsvurdering

### H.1.4 Ikke-offentliggjorte data



# Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet

## I.1 Helbredsrelateret livskvalitet

N/A

**Tabel 47. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen**

Database	Platform	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
----------	----------	--------------------------------	-----------------------------

**Tabel 48. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen**

Kildenavn	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
-----------	-----------------	--------------	------------------

**Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen**

Konference	Kilde til abstracts	Søgestrategi	Søgte ord/udtryk	Dato for søgning
------------	---------------------	--------------	------------------	------------------

### I.1.1 Søgestrategier

**Tabel 50. Søgestrategi for [navn på database]**

Nr.	Forespørgsel	Resultater
-----	--------------	------------

### I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater

### I.1.3 Ikke-offentliggjorte data



# Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model

## J.1 Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model

N/A

### J.1.1 Eks. systematisk søgning efter [...]

**Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen**

Database	Platform/kilde	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
----------	----------------	--------------------------------	-----------------------------

### J.1.2 Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimer]

**Tabel 52. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning**

Kildenavn/ database	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
------------------------	-----------------	--------------	------------------



## Appendix K. Øvrige indikationer godkendt af EMA og vurderet af Medicinrådet

### Melanom

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

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

### Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

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

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

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

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

### Klassisk Hodgkins lymfom (cHL)

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

### Urotelialt karcinom

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

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

### Planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC)

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



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

#### **Renalcellekarcinom (RCC)**

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

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

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

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

##### ***Kolorektal cancer (CRC)***

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

- førstelinjebehandling af metastatisk kolorektal cancer **Vurderet af MR**
- behandling af ikke-resektabel eller metastatisk kolorektal cancer efter tidligere fluoropyrimidinbaseret kombinationsbehandling.

##### ***Ikke-kolorektal cancer***

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

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

#### **Esophagus karcinom**

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

#### **Triple-negativ brystkræft (TNBC)**

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

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

#### **Endometriecancer (EC)**

KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til behandling af avanceret eller recidiverende endometriecancer hos voksne med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med



platinbaseret terapi i enhver setting, og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling.

**Vurderet af MR**

**Cervixcancer**

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





## Appendix L. Uønskede hændelser hos patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi på tværs af studier

		Combination Therapy (N=3473)	
		All AEs % (n)	Gr 3-5 AEs n
<b>Infections and infestations</b>			
Common	Pneumonia	8.0% (278)	161
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>			
Very common	Neutropenia	33.7% (1170)	750
Very common	Anaemia	53.6% (1861)	664
Very common	Thrombocytopenia	17.7% (615)	214
Very common	Leukopenia	10.9% (379)	147
Common	Febrile Neutropenia	7.8% (271)	261
Common	Lymphopenia	3.0% (105)	32
Uncommon	Eosinophilia	0.6% (20)	2
Rare	Haemolytic Anaemia	0.03% (1)	1
Rare	Immune Thrombocytopenia	0.03% (1)	0
<b>Immune system disorders</b>			
Common	Infusion Reactions <sup>a</sup>	8.7% (302)	50
Rare	Sarcoidosis	0.03% (1)	0
<b>Endocrine disorders</b>			
Very common	Hypothyroidism <sup>b</sup>	13.6% (471)	14
Common	Adrenal Insufficiency <sup>c</sup>	1.3% (44)	19
Common	Thyroiditis <sup>d</sup>	1.3% (45)	6
Common	Hyperthyroidism <sup>e</sup>	5.4% (187)	5
Uncommon	Hypophysitis <sup>f</sup>	0.9% (32)	17
Rare	Hypoparathyroidism	0.03% (1)	0
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>			
Very common	Hypokalaemia	11.2% (389)	116
Very common	Decreased Appetite	27.6% (960)	74
Common	Hyponatraemia	7.1% (245)	122
Common	Hypocalcaemia	4.2% (146)	24
Uncommon	Type 1 Diabetes Mellitus <sup>g</sup>	0.3% (12)	11



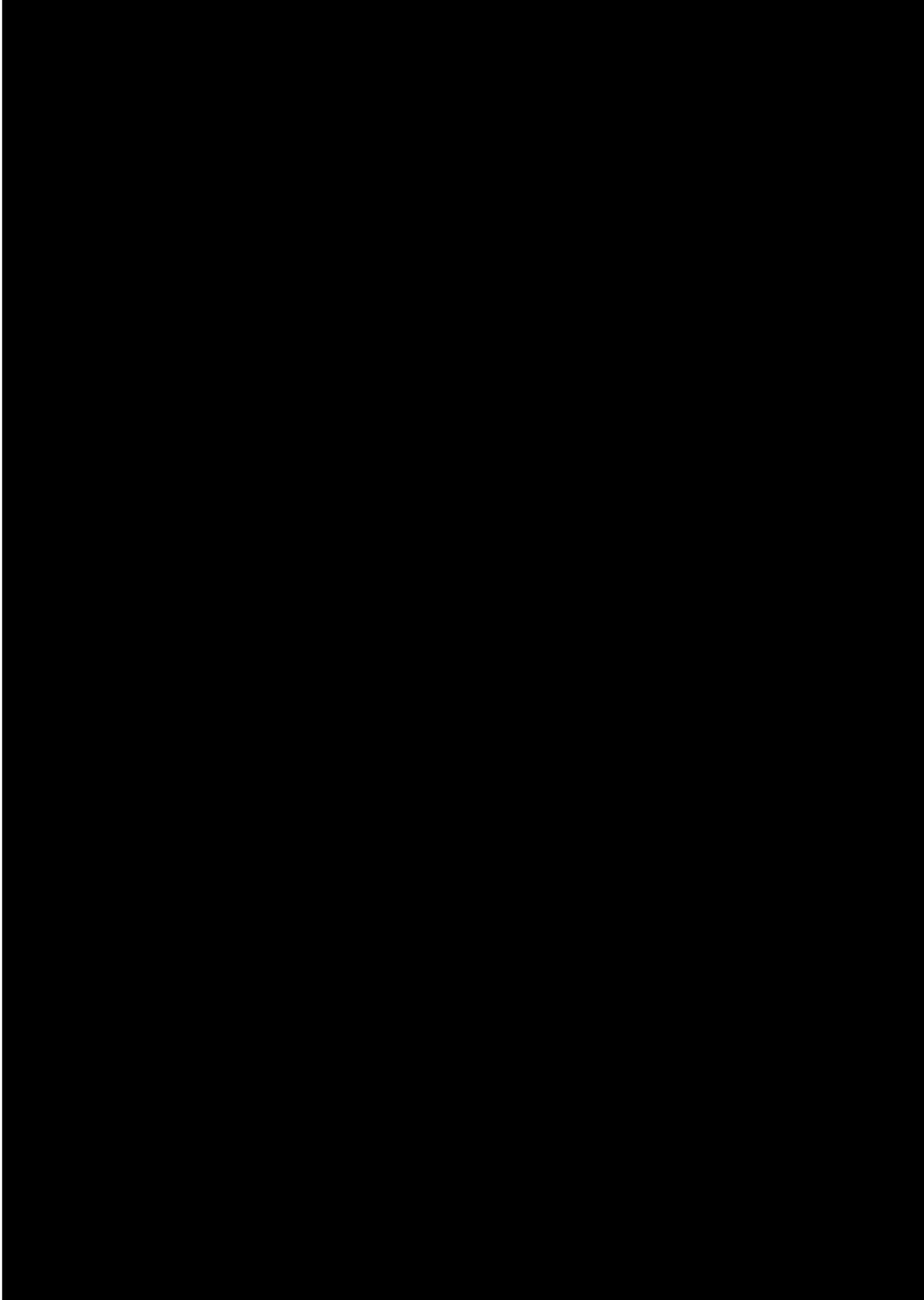
<b>Psychiatric disorders</b>			
Very common	Insomnia	12.1% (421)	5
<b>Nervous system disorders</b>			
Very common	Neuropathy Peripheral	15.3% (530)	41
Very common	Headache	17.0% (591)	13
Very common	Dizziness	11.0% (382)	11
Common	Lethargy	1.4% (47)	2
Common	Dysgeusia	9.9% (345)	1
Uncommon	Encephalitis <sup>b</sup>	0.1% (5)	5
Uncommon	Epilepsy	0.2% (6)	3
Rare	Guillain-Barre Syndrome <sup>l</sup>	0.06% (2)	2
Rare	Myasthenic Syndrome	0.03% (1)	1
<b>Eye disorders</b>			
Common	Dry Eye	3.8% (132)	1
Uncommon	Uveitis <sup>l</sup>	0.1% (4)	0
<b>Cardiac disorders</b>			
Common	Cardiac Arrhythmia (Including Atrial Fibrillation) <sup>k</sup>	4.2% (145)	38
Uncommon	Myocarditis <sup>l</sup>	0.2% (8)	6
Uncommon	Pericardial Effusion	0.3% (11)	3
Uncommon	Pericarditis	0.2% (6)	1
<b>Vascular disorders</b>			
Common	Hypertension	6.8% (237)	98
Uncommon	Vasculitis <sup>m</sup>	0.8% (27)	3
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>			
Very common	Dyspnoea	12.7% (440)	51
Very common	Cough	19.8% (688)	5
Common	Pneumonitis <sup>n</sup>	4.2% (145)	56
<b>Gastrointestinal disorders</b>			
Very common	Diarrhoea	36.1% (1254)	136
Very common	Nausea	53.6% (1863)	122
Very common	Vomiting	28.7% (998)	118
Very common	Abdominal Pain <sup>o</sup>	17.5% (608)	33
Very common	Constipation	33.6% (1166)	11
Common	Colitis <sup>p</sup>	2.9% (101)	44
Common	Gastritis	2.3% (79)	7
Common	Dry Mouth	4.9% (169)	1
Uncommon	Pancreatitis <sup>q</sup>	0.4% (15)	11
Uncommon	Gastrointestinal Ulceration <sup>r</sup>	0.5% (16)	2
Rare	Small Intestinal Perforation	0.03% (1)	1
<b>Hepatobiliary disorders</b>			
Common	Hepatitis <sup>s</sup>	1.2% (42)	37
Rare	Cholangitis Sclerosing <sup>t</sup>	0.06% (2)	2
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>			
Very common	Alopecia	31.9% (1107)	6
Very common	Rash <sup>u</sup>	23.8% (828)	4
Very common	Pruritus <sup>v</sup>	15.3% (530)	4
Common	Severe Skin Reactions <sup>w</sup>	2.9% (99)	87
Common	Erythema	4.9% (170)	3
Common	Dry Skin	5.8% (201)	2
Common	Dermatitis Acneiform	2.5% (88)	2
Common	Dermatitis	1.8% (63)	2
Common	Eczema	1.5% (51)	1
Uncommon	Psoriasis	0.5% (18)	4
Uncommon	Lichenoid Keratosis <sup>x</sup>	0.1% (5)	1
Uncommon	Vitiligo <sup>y</sup>	0.6% (21)	0
Uncommon	Papule	0.2% (8)	0
Rare	Stevens-Johnson Syndrome	0.03% (1)	1
Rare	Erythema Nodosum	0.09% (3)	0

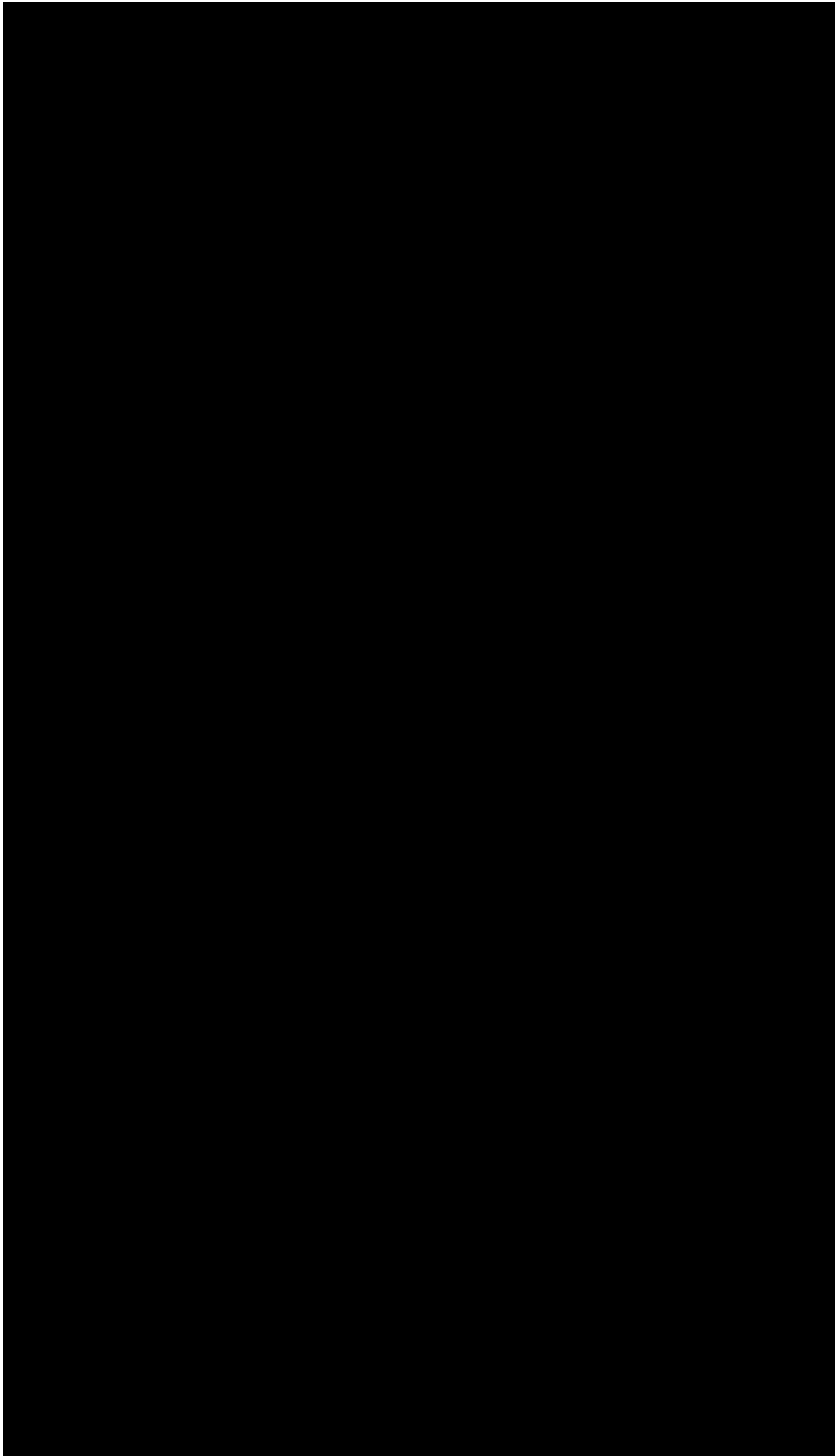


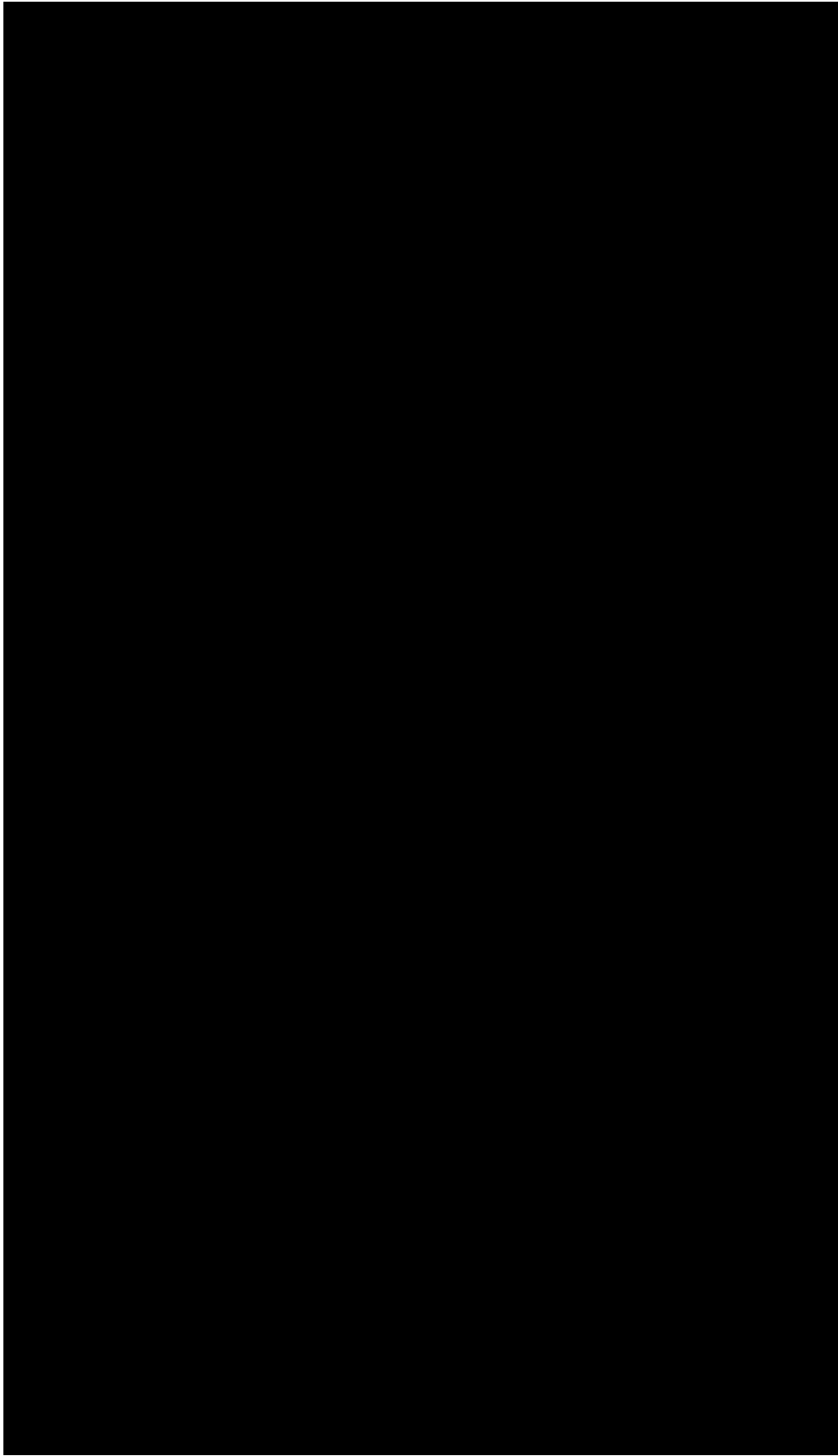
Rare	Hair Colour Changes	0.03% (1)	0
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>			
Very common	Arthralgia	19.7% (683)	27
Very common	Musculoskeletal Pain <sup>f</sup>	15.9% (551)	27
Very common	Myositis <sup>ga</sup>	11.0% (382)	15
Common	Pain In Extremity	8.5% (296)	9
Common	Arthritis <sup>bb</sup>	1.8% (62)	4
Uncommon	Tenosynovitis <sup>cc</sup>	0.5% (16)	1
Rare	Sjogren's Syndrome	0.03% (1)	0
<b>Renal and urinary disorders</b>			
Common	Acute Kidney Injury	3.8% (131)	64
Uncommon	Nephritis <sup>dd</sup>	0.8% (29)	15
Uncommon	Cystitis Noninfective	0.2% (7)	0
<b>General disorders and administration site conditions</b>			
Very common	Fatigue	36.8% (1278)	174
Very common	Asthenia	20.4% (708)	122
Very common	Pyrexia	19.7% (683)	25
Common	Oedema <sup>ee</sup>	5.3% (185)	7
Common	Influenza Like Illness	3.2% (112)	1
Common	Chills	3.3% (115)	0
<b>Investigations</b>			
Very common	Alanine Aminotransferase Increased	18.1% (627)	127
Very common	Aspartate Aminotransferase Increased	16.6% (575)	91
Common	Blood Creatinine Increased	9.5% (330)	20
Common	Blood Alkaline Phosphatase Increased	5.6% (194)	17
Common	Blood Bilirubin Increased	3.3% (114)	14
Common	Hypercalcaemia	1.8% (64)	14

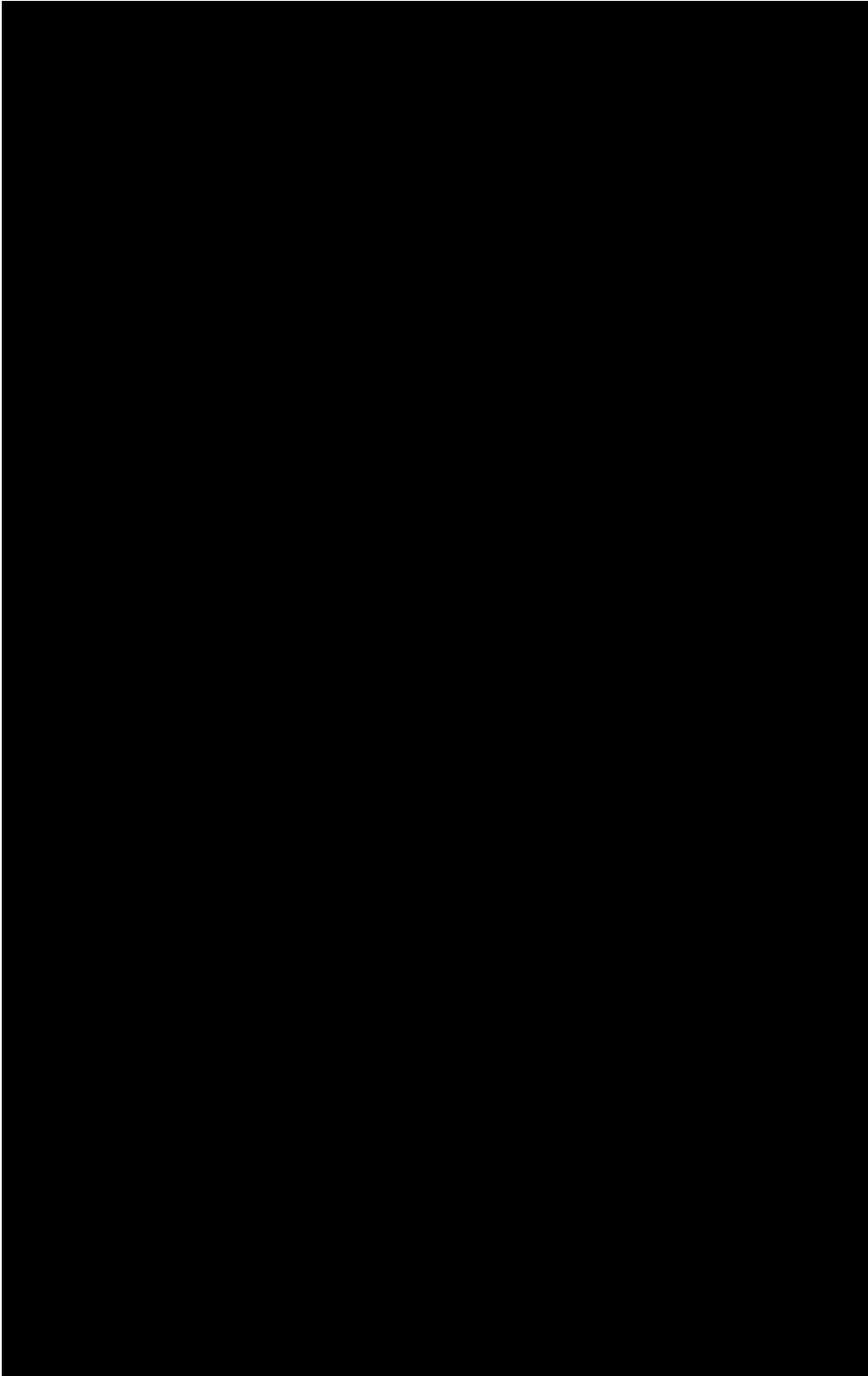


Uncommon	Amylase Increased	0.5% (16)	5
<p>Every participant is counted a single time for each applicable row.</p> <p>a. Infusion Reactions (Anaphylactic Reaction, Cytokine Release Syndrome, Drug Hypersensitivity, Hypersensitivity, Infusion Related Reaction, Serum Sickness)</p> <p>b. Hypothyroidism (Hypothyroidism, Immune-Mediated Hypothyroidism)</p> <p>c. Adrenal Insufficiency (Addison's Disease, Adrenal Insufficiency)</p> <p>d. Thyroiditis (Autoimmune Thyroiditis, Thyroid Disorder, Thyroiditis, Thyroiditis Acute)</p> <p>e. Hyperthyroidism (Basedow's Disease, Hyperthyroidism)</p> <p>f. Hypophysitis (Hypophysitis, Hypopituitarism)</p> <p>g. Type 1 Diabetes Mellitus (Diabetic Ketoacidosis, Type 1 Diabetes Mellitus)</p> <p>h. Encephalitis (Encephalitis, Encephalitis Autoimmune)</p> <p>i. Guillain-Barre Syndrome (Demyelinating Polyneuropathy, Guillain-Barre Syndrome)</p> <p>j. Uveitis (Iridocyclitis, Uveitis)</p> <p>k. Cardiac Arrhythmia (Including Atrial Fibrillation) (Arrhythmia, Atrial Fibrillation, Atrial Flutter, Atrioventricular Block, Atrioventricular Block First Degree, Atrioventricular Block Second Degree, Bundle Branch Block, Cardiac Flutter, Electrocardiogram Qt Prolonged, Electrocardiogram Repolarisation Abnormality, Extrasystoles, Heart Rate Irregular, Sinus Arrhythmia, Sinus Bradycardia, Sinus Tachycardia, Supraventricular Extrasystoles, Supraventricular Tachycardia, Ventricular Arrhythmia, Ventricular Extrasystoles, Ventricular Tachycardia)</p> <p>l. Myocarditis (Autoimmune Myocarditis, Myocarditis)</p> <p>m. Vasculitis (Central Nervous System Vasculitis, Vasculitis)</p> <p>n. Pneumonitis (Autoimmune Lung Disease, Immune-Mediated Lung Disease, Interstitial Lung Disease, Organising Pneumonia, Pneumonitis)</p> <p>o. Abdominal Pain (Abdominal Discomfort, Abdominal Pain, Abdominal Pain Lower, Abdominal Pain Upper)</p> <p>p. Colitis (Autoimmune Colitis, Colitis, Colitis Microscopic, Enterocolitis, Immune-Mediated Enterocolitis)</p> <p>q. Pancreatitis (Pancreatitis, Pancreatitis Acute)</p> <p>r. Gastrointestinal Ulceration (Duodenal Ulcer, Gastric Ulcer)</p> <p>s. Hepatitis (Autoimmune Hepatitis, Hepatitis, Immune-Mediated Hepatitis)</p> <p>t. Cholangitis Sclerosing (Cholangitis Sclerosing, Immune-Mediated Cholangitis)</p> <p>u. Rash (Genital Rash, Rash, Rash Erythematous, Rash Macular, Rash Maculo-Papular, Rash Papular, Rash Pruritic, Rash Vesicular)</p> <p>v. Pruritus (Pruritus, Urticaria)</p> <p>w. Severe Skin Reactions (Dermatitis Bullous, Dermatitis Exfoliative Generalised, Erythema Multiforme, Pemphigoid, Pruritus, Rash, Rash Erythematous, Rash Maculo-Papular, Rash Pruritic, Rash Pustular, Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Skin Eruption)</p> <p>x. Lichenoid Keratosis (Lichen Planus, Lichenoid Keratosis)</p> <p>y. Vitiligo (Skin Depigmentation, Skin Hypopigmentation, Vitiligo)</p> <p>z. Musculoskeletal Pain (Back Pain, Musculoskeletal Chest Pain, Musculoskeletal Discomfort, Musculoskeletal Pain, Musculoskeletal Stiffness)</p> <p>aa. Myositis (Myalgia, Myopathy, Myositis, Polymyalgia Rheumatica, Rhabdomyolysis)</p> <p>bb. Arthritis (Arthritis, Joint Effusion, Joint Swelling, Polyarthritis)</p> <p>cc. Tenosynovitis (Synovitis, Tendon Pain, Tendonitis, Tenosynovitis)</p> <p>dd. Nephritis (Autoimmune Nephritis, Nephritis, Tubulointerstitial Nephritis)</p> <p>ee. Oedema (Eyelid Oedema, Face Oedema, Fluid Retention, Generalised Oedema, Lip Oedema, Localised Oedema, Oedema, Periorbital Oedema)</p> <p>Includes all participants who received at least one dose of pembrolizumab combo therapy in KN021-A/C/G, KN048, KN189, KN355, KN407, KN522, KN590, KN826 and KN811.</p> <p>MK-3475 Database Cutoff Date for Lung (KN021: 19AUG2019, KN189: 20MAY2019, KN407: 09MAY2019)</p>			













## Appendix N. Interimanalyse 3

### Interimanalyse 3

Data i det følgende er baseret på publikationen fra oktober 2023 af Janjigian et al [37] og på fortrolige data-on-file vedr. interimanalyse 3 [38].

Interim analyse	Endepunkter	Kriterier for at foretage analysen	Analysens primære formål	Faktiske data cut-off	Median opfølgningstid [range]
IA1	ORR	Når 260 patienter var blevet fulgt i ~ 8,5 måneder	Effektanalyse af ORR	17. juni 2020	8,4 mdr. [0,1-19,0] i pembrolizumab+SOC-gruppen og 7,7 mdr. [0,5-17,9] i SOC-gruppen.
IA2	PFS + OS	~ 542 PFS-events og ~ 9 måneder efter sidste patient blev randomiseret	Effektanalyse af PFS og OS	25. maj 2022	17,0 mdr. [0,6-41,6] i pembrolizumab+SOC-gruppen og 13,9 mdr. [0,3-41,2] i SOC-gruppen
IA3	PFS + OS	Mindst 606 PFS-events og minimum 18 måneder efter sidste patient blev randomiseret	Effektanalyse af PFS og OS	29. marts 2023	22,1 mdr. [SE 0,8] i pembrolizumab+SOC-gruppen og 19,3 mdr. [SE 0,8] i SOC-gruppen

### Samlet overlevelse (OS) i patienter med PD-L1 CPS $\geq 1$ populationen ved IA3

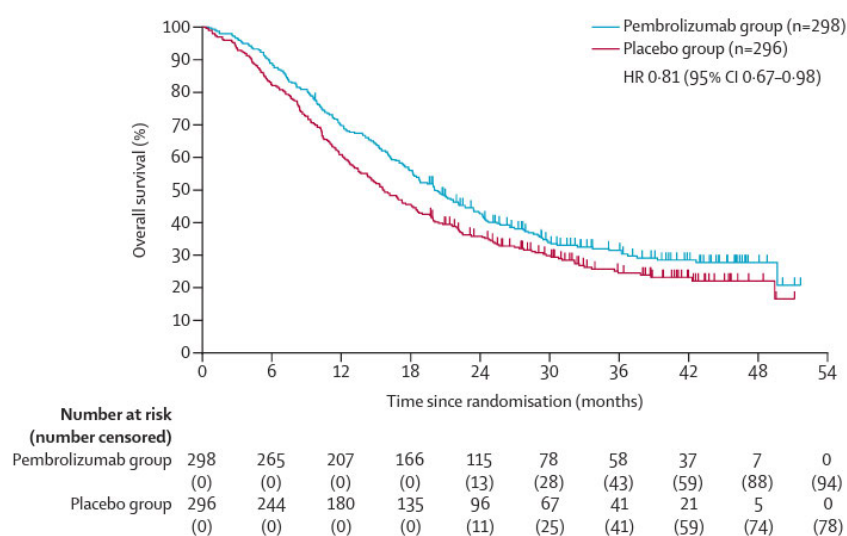
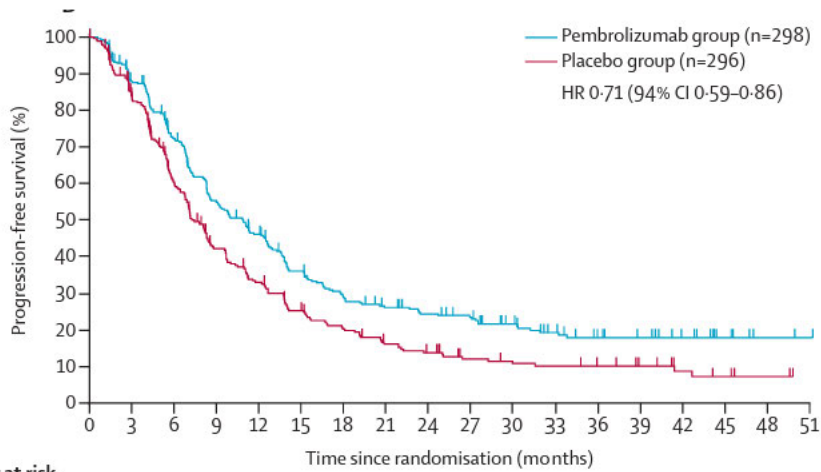


Figure 11 – Kaplan Meier kurve af OS i PD-L1 CPS  $\geq 1$  populationen ved IA3 [37]




**Progressionsfri overlevelse (PFS) i PD-L1 CPS ≥1 populationen IA3**



Number at risk (number censored)		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Pembrolizumab group		298	250	200	151	123	91	74	63	56	51	39	30	23	20	14	6	2	1
		(0)	(13)	(19)	(21)	(24)	(30)	(31)	(34)	(37)	(40)	(48)	(53)	(58)	(61)	(67)	(75)	(79)	(80)
Placebo group		296	231	152	100	78	58	45	34	28	20	18	16	14	10	6	4	2	0
		(0)	(19)	(36)	(43)	(44)	(46)	(48)	(50)	(51)	(56)	(57)	(57)	(59)	(63)	(66)	(67)	(69)	(71)

**Figure 12 – Kaplan Meier kurve af PFS i CPS ≥1 populationen IA3 [37]**




	██████████	██████████
██████████	██████████	
██████	██████	

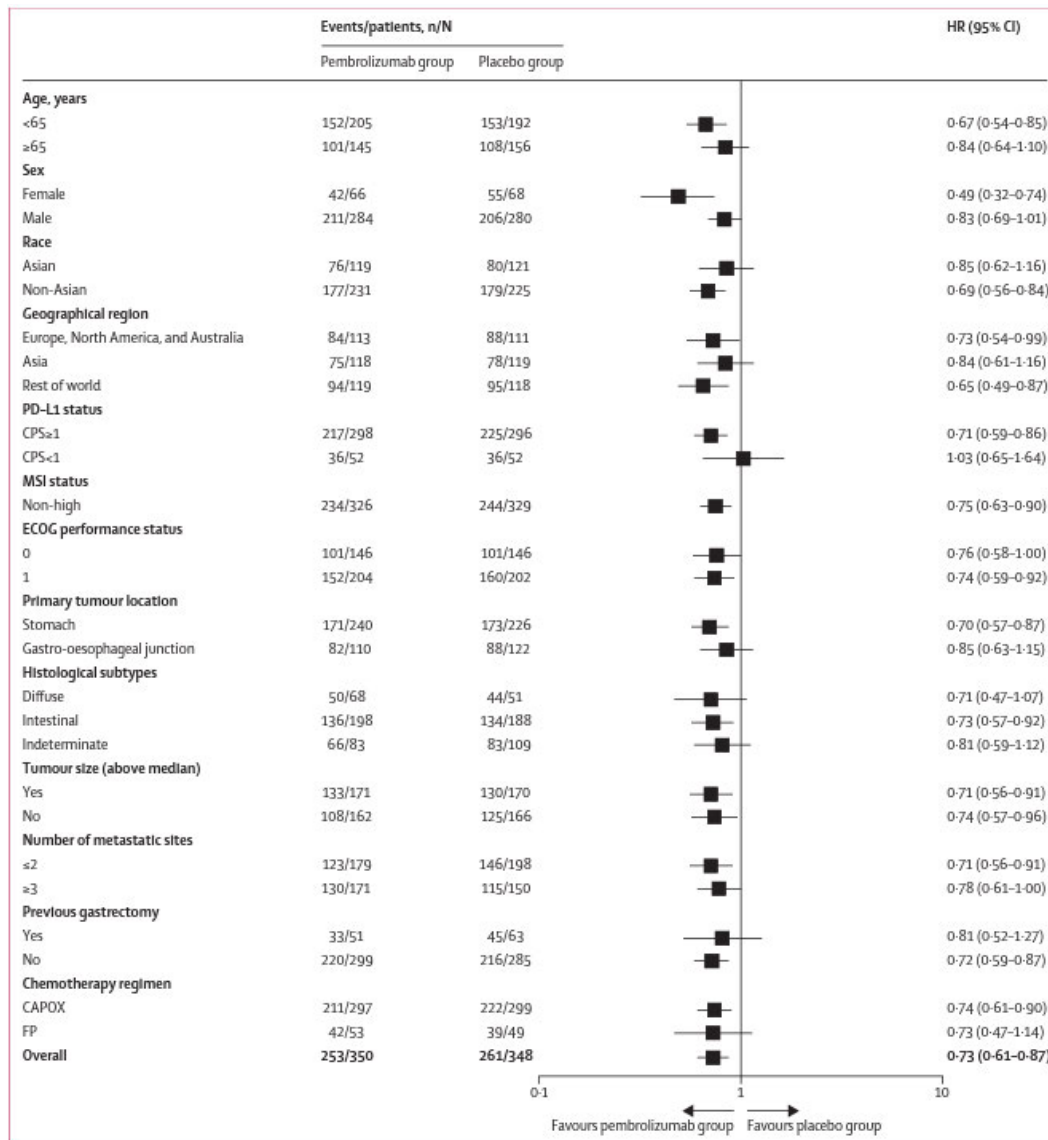


Figure 13 - PFS i præ-definerede subgrupper (patienter med PD-L1 CPS ≥1) [37]

Som det ses af ovenstående, er behandling med pembrolizumab+SOC også i IA3 fordelagtig i forhold til SOC - også på tværs af de præ-definerede subgrupper.

**Medicinrådet**

**Sekretariat**

Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)