

Medicinrådets anbefaling
vedr. pembrolizumab i
kombination med
kemoterapi til behandling
af HER2-negativ
adenokarcinom i mavesæk
eller mavemund

Patienter med PD-L1CPS ≥ 1

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 19. juni 2024

Ikrafttrædelsesdato 19. juni 2024

Dokumentnummer 198606

Versionsnummer 1.1

Sagsoplysninger

Lægemiddel Pembrolizumab (KEYTRUDA) i kombination med kemoterapi

Indikation Pembrolizumab i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1

Lægemiddelfirma MSD Danmark ApS

ATC-kode L01FF02

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 15. maj 2023

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 25. marts 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 8. maj 2024

Rådets anbefaling 19. juni 2024

Sagsbehandlingstid 11 uger og 1 dag (56 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende kræft i mavesæk og mavemund



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** pembrolizumab i kombination med kemoterapi som 1. linjebehandling af fremskreden HER2-negativ adenokarcinom i mavemund eller mavesæk med PD-L1 CPS ≥ 5 .

Medicinerådet vurderer, at effekten og bivirkningsbyrden af pembrolizumab i kombination med kemoterapi er sammenlignelig med nivolumab i kombination med kemoterapi, som er nuværende behandling til patienterne.

Medicinerådet vurderer, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi kan betragtes som ligestillet med nivolumab i kombination med kemoterapi, og anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der samlet set er forbundet med de laveste omkostninger.

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

Medicinerådet **anbefaler ikke** pembrolizumab i kombination med kemoterapi som standardbehandling i 1. linje af fremskreden HER2-negativ adenokarcinom i mavemund eller mavesæk med PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5 .

Medicinerådet vurderer, at behandlingens kliniske effekt ikke er væsentligt bedre, end den behandling patienterne får i dag, som er kemoterapi alene. Behandlingen er forbundet med flere bivirkninger og er dyrere end kemoterapi. Derfor anbefaler Medicinerådet ikke pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5 .

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 27. september 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet pembrolizumab i kombination med kemoterapi (fluoropyrimidin- og platinbaseret kombinationskemoterapi) til førstelinjebehandling af patienter med lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk *human epidermal growth factor 2* (HER2)-negativ adenokarcinom i mavesæk (ventrikel) eller mavemund (gastroøsofageal junction), som udtrykker *programmed death-ligand 1* (PD-L1) med *combined positive score* (CPS) ≥ 1 .

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark ApS. Vurderingen er gennemført som en 14 ugers proces.

Fremskreden adenokarcinom i mavesæk eller mavemund

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

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

Andelen af danske patienter med kræft i spiserør, mavesæk eller mavemund, som er påbegyndt et onkologisk, palliativt forløb og er i live 1 år efter første systemiske behandling, ligger på landsplan på 40 % (95 % CI: 34-46) i 2022 [2]. HER2-negative patienter udgør ca. 80 % af patientpopulationen.

Det forventes, at ca. 307 nye patienter (både patienter med *de novo* metastatisk sygdom samt patienter, der får recidiv) årligt i dansk klinisk praksis kandiderer til behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi.

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi (fluoropyrimidin- og platinbaseret kombinationskemoterapi) er godkendt til patienter med metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund og PD-L1 CPS ≥ 1 .

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

Nuværende behandling i Danmark

Førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk adenokarcinom i mavesæk eller mavemund tilrettelægges ud fra tumorens PD-L1-score



(CPS) og HER2-status [3]. Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe (DEGCs) retningslinjer anbefaler, at behandlingsegnede patienter med HER2-negativ sygdom behandles med:

- **PD-L1 CPS ≥ 5** – nivolumab i kombination med platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi, hvis performance status er 0-1.
- **PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5** – to-stof kemoterapi (platin + fluoropyrimidin (CAPOX/FOLFOX) eller fluoropyrimidin + irinotecan) bør anvendes til patienter i PS 0-2 afhængig af behandlingsmål, bivirkningsprofil og patientønske. Trestofbehandling med platin + fluoropyrimidin + taxan skal reserveres patienter i performancestatus 0-1. I dansk klinisk praksis er det mest almindelige kemoterapiregime capecitabin + oxaliplatin (CAPOX).

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af pembrolizumab + kemoterapi er baseret på KEYNOTE (KN) 859-studiet, som er et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase III-studie. Medicinrådet har vurderet behandlingen i to patientpopulationer på baggrund af nuværende behandling i Danmark; patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 og patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5 med hhv. nivolumab + kemoterapi og placebo + kemoterapi som komparatorer.

Sammenligningen med nivolumab + kemoterapi er baseret på en indirekte sammenligning af subgruppedata hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 fra KN-859-studiet [4] og en tilsvarende patientpopulation fra CheckMate (CM) 649-studiet [5] i en netværksmetaanalyse [6]. Studiepopulationerne i både KN-859- og CM-649-studierne betragtes samlet set som repræsentative for danske patienter. De forskelle der er, vurderes ikke at være af betydning for overførbareheden af studieresultaterne til dansk klinisk praksis.

Sammenligningen med placebo + kemoterapi er baseret på en direkte sammenligning af subgruppedata hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5 fra KN-859-studiet [4].

Pembrolizumab + kemoterapi vs. nivolumab + kemoterapi hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 5

KN-859-studiet viste, at patienterne levede længere (median OS 14,0 mdr. (95 % CI 12,1; 15,4) vs. 11,5 mdr. (95 % CI 10,3; 12,5) og en hazardratio (HR) på 0,70 (95 % CI 0,60; 0,82)) og progredierede senere (median PFS 7,1 mdr. (95 % CI 6,1; 8,3) vs. 5,6 mdr. (5,4; 5,9) og en HR på 0,69 (95 % CI 0,58; 0,81)) i behandling med pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med placebo + kemoterapi [4]. CM-649-studiet viste sammenlignelige resultater. Også her levede patienterne længere (median OS 14,4 mdr. (95 % CI 13,1; 16,2) vs. 11,1 mdr. (95 % CI 10,0; 12,1) og en HR på 0,70 (95 % CI 0,61; 0,81)) og progredierede senere (median PFS 8,3 mdr. (95 % CI 7,0; 9,3) vs. 6,1 mdr. (5,6; 6,9) og en HR på 0,70 (95 % CI 0,60; 0,81)) på behandling med nivolumab + kemoterapi sammenlignet med placebo + kemoterapi [5]. Resultatet fra den indirekte sammenligning mellem de to studier (se Tabel 6 og Tabel 7) viste, at der ikke var statistisk signifikant forskel mellem pembrolizumab + kemoterapi og nivolumab + kemoterapi, hvad angår effektmålene OS og PFS, idet konfidensintervallerne for HR krydser 1. Resultaterne skal dog tages med forbehold, da der er tale om en eksplorativ post hoc-analyse fra KN-859, som ikke var præspecificeret i studiet.



Pembrolizumab + kemoterapi vs. placebo + kemoterapi hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5

KN-859-studiet viste, at der var en statistisk signifikant forskel i både OS og PFS ved behandling med pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med placebo + kemoterapi. De absolutte forskelle i median OS og PFS var dog kun 0,4 og 1,1 mdr. Median OS var 11,5 mdr. (95 % CI 10,3; 13,5) sammenlignet med 11,1 mdr. (95 % CI 9,7; 12,0) i hhv. pembrolizumab + kemoterapi- og placebo + kemoterapiarmene med en HR på 0,78 (95 % CI 0,64; 0,95). Median PFS var 6,7 mdr. (95 % CI 5,6; 7,1) sammenlignet med 5,6 mdr. (95 % CI 5,2; 5,7) i hhv. pembrolizumab + kemoterapi- og placebo + kemoterapiarmene med en HR på 0,78 (95 % CI 0,64; 0,96). Det bemærkes, at der ses en større adskillelse af pembrolizumab + kemoterapiarmen og placebo + kemoterapiarmen, efter at medianen er nået, se Figur 8 og Figur 9, men at der samtidig er mange censureringer, efter medianen er nået. Resultaterne skal ligeledes her tages med forbehold, da der er tale om en eksplorativ post-hoc-analyse fra KN-859, som ikke var præspecificeret i studiet.

Livskvalitets- og bivirkningsdata fra KN-859-studiet stammer fra patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 . Der forventes ikke, at disse effektmål påvirkes af PD-L1-ekspression.

Både KN-859- og CM-649-studiet indikerede, at behandling med pembrolizumab eller nivolumab i kombination med kemoterapi ikke forværrer patienternes livskvalitets sammenlignet med kemoterapi alene. Begge behandlinger var forbundet med flere grad 3-4 uønskede hændelser (■ %-point og 9,6 %-pointforskel vs. kemoterapi i hhv. KN-859 og CM-649), alvorlige uønskede hændelser (■ %-point og 10,4 %-pointforskel vs. kemoterapi i hhv. KN-859 og CM-649) og behandlingsophør grundet uønskede hændelser (■ %-point og 14,7 %-pointforskel vs. kemoterapi i hhv. KN-859 og CM-649) end behandling med kemoterapi alene. Da både pembrolizumab og nivolumab er checkpoint-hæmmere, er der risiko for immunrelaterede uønskede hændelser. De tilgængelige data for begge immunterapi-kombinationsbehandlinger viser, at det er sandsynligt, at de uønskede hændelser forbundet med behandlingerne ikke adskiller sig væsentligt fra hinanden.

Den største usikkerhed i vurderingen er, at data på pembrolizumab + kemoterapi stammer fra en eksplorativ post hoc-analyse. Dette betyder, at studiet ikke var designet til at have tilstrækkelig statistisk styrke i disse subgruppeanalyser. Derudover er sammenligningen mellem pembrolizumab + kemoterapi og nivolumab + kemoterapi til patienter med CPS ≥ 5 foretaget ved en indirekte sammenligning, hvilket i sig selv introducerer en usikkerhed.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Fremskreden adenokarcinom i mavesæk eller mavemund	10
1.3	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi	11
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning	13
2.2	Kliniske studier	14
2.2.1	KEYNOTE-859	15
2.2.2	CheckMate 649	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	18
2.3.1	Population	19
2.3.2	Intervention	22
2.3.3	Komparator	23
2.3.4	Effektmål	24
2.4	Sammenligning af effekt	25
2.4.1	Pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med nivolumab + kemoterapi hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 5	25
2.4.1.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	25
2.4.1.2	Samlet overlevelse (OS)	26
2.4.1.3	Progressionsfri overlevelse (PFS)	28
2.4.1.4	Helbredsrelateret livskvalitet ved EQ-5D VAS	30
2.4.2	Pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med placebo + kemoterapi hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5	34
2.4.2.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	34
2.4.2.2	Samlet overlevelse (OS)	34
2.4.2.3	Progressionsfri overlevelse (PFS)	35
2.4.2.4	Helbredsrelateret livskvalitet ved EQ-5D VAS	37
2.5	Sammenligning af sikkerhed	37
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	40
3.	Referencer	42
4.	Sammensætning af fagudvalg	44
5.	Versionslog	45
6.	Bilag 1	46
6.1	Disposition af patienter i KN-859	46
6.2	Disposition af patienter (IT-populationen) i CM-649 ved interimanalysen	46



7.	Bilag 2	48
	
	
	48
7.2	OS i præ-definerede subgrupper i PD-L1 CPS \geq 5-populationen i CM-649 [14]	50
8.	Bilag 3	51
8.1	Efterfølgende behandling i KN-859 (ITT-population) [11]	51
8.2	Efterfølgende behandling i CM-649 (patienter med PD-L1 CPS \geq 5) [14]	51
9.	Bilag 4	52
9.1	Mønster med manglende data og fuldførelse i EQ-5D-5L hos patienter med PD-L1 CPS \geq 1 fra KN-859	52
9.2	Mønster med manglende data og fuldførelse i EQ-5D-5L hos patienter med PD-L1 CPS \geq 5 fra CM-649	54
10.	Bilag 5	57
10.1	Oversigt over immunrelaterede uønskede hændelser i KN-859 (på tværs af PD-L1-ekspression).....	57
10.2	Oversigt over immunrelaterede uønskede hændelser i CM-649 (på tværs af PD-L1-ekspression) [16]	60



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 43.



Begreber og forkortelser

CM:	CheckMate
CPS:	<i>Combined Positive Score</i>
CTCAE:	<i>Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DEGC:	Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe
ECOG PS:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 Questionnaire</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D:	<i>European Quality of Life 5-Dimensions</i>
FACT-Ga:	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric</i>
GEJ:	<i>Gastro Esophageal Junction</i>
HER2:	<i>Human Epidermal Growth Factor 2</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
KN:	KEYNOTE
ITT:	<i>Intention to treat</i>
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PD-L1:	<i>Programmed Death Ligand-1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression-Free Survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet pembrolizumab i kombination med kemoterapi (fluoropyrimidin- og platinbaseret kombinationskemoterapi) til førstelinjebehandling af patienter med lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund, som udtrykker PD-L1 CPS \geq 1.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark ApS. Vurderingen er gennemført som en 14-ugers proces.

MSD Danmark ApS fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 23. november 2023.

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

1.2 Fremskreden adenokarcinom i mavesæk eller mavemund

Kræft i den øvre gastrointestinale kanal inddeles efter, om tumorlokationen er i mavesækken, mavemunden (*gastroesophageal junction* (GEJ)) eller spiserøret. I 2022 blev der ifølge årsrapporten fra DEGC registreret hhv. 264, 589 og 272 nye tilfælde af kræft i spiserør, mavemund og mavesæk [1].

Histologisk inddeles patienterne efter, om de har planocellulære karcinomer eller adenokarcinomer. Planocellulære karcinomer er oftest lokaliseret højt eller midt i spiserøret, mens adenokarcinomer oftest optræder i mavesæk og mavemund. Adenokarcinomer kan også være lokaliseret i den nedre del af spiserøret, men er kun i få tilfælde at finde i den øvre del [3]. I DEGC-databasen er alle adenokarcinomer i spiserør/mavemund på nuværende tidspunkt klassificeret som mavemund. Tumorer i mavemunden inddeles desuden i Siewert Type I, II og III.

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

Adenokarcinomer i den øvre gastrointestinale kanal optræder hyppigst hos mænd. Blandt risikofaktorer for adenokarcinomer placeret ved mavemunden er reflux (spiserørsbrok) og Barretts spiserør. For adenokarcinomer i mavesækken er bakterien *Helicobacter pylori* en risikofaktor og findes hos størstedelen af patienterne [8]. Gennemsnitsalderen ved diagnose for patienter med kræft i spiserør, mavemund eller mavesæk var i 2022 samlet set på 72 år [1]. Upublicerede data fra Rigshospitalet baseret



på 543 patienter indsamlet mellem 2016-2021 indikerer, at medianalder for danske patienter ved opstart af livsforlængende (palliativ) behandling er 64,6 år (range 27-91).

De mest almindelige symptomer ved kræft i spiserør, mavemund eller mavesæk er synkebesvær, opkastninger, træthed, kvalme og et betydeligt vægttab. Patienterne kan opleve trykken eller en brændende fornemmelse i brysthulen eller øvre del af bughulen. Nogle patienter har lav blodprocent grundet blødning fra tumoren [9].

Andelen af danske patienter med kræft i spiserør, mavesæk eller mavemund, som er påbegyndt et onkologisk, palliativt forløb og er i live 1 år efter første systemiske behandling, ligger på landsplan på 40 % (95 % CI: 34-46) i 2022 [2]. Det vil sige, at under halvdelen af patienterne er i live 1 år efter deres diagnose med metastatisk kræft i spiserør, mavesæk eller mavemund.

Antallet af patienter, der kandiderer til pembrolizumab i kombination med kemoterapi, dækker både over patienter, der modtager 1. linjebehandling for deres *de novo* metastatiske sygdom og patienter med recidiv. Patientantallet er estimeret med udgangspunkt i de seneste 4 årsrapporter fra DEGC (2019-2022) (kun patienter med *de novo* metastatisk sygdom) samt klinisk erfaring og data fra kliniske studier i kurativ setting, hvor det antages, at ca. 50 % af patienterne får recidiv. Det antages, at 80 % af patienterne er HER2-negative [10]. Der findes ikke særskilte opgørelser for PD-L1-ekspression i danske patienter. På baggrund af studiet, der ligger til grund for denne vurdering, antages det, at ca. 80 % har PD-L1 CPS ≥ 1 , og at omkring 60 % af patienterne har PD-L1 CPS ≥ 5 [11]. Baseret på dette er forventningen, at der vil være ca. 307 nye patienter årligt, der kandiderer til behandlingen (PD-L1 CPS ≥ 1), hvor omkring 230 patienter har PD-L1 CPS ≥ 5 , og omkring 77 har PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5 . Det fremhæves dog, at patientantal er forbundet med en vis usikkerhed, da der ikke findes opgørelser over danske patienter med recidiv, der modtager 1. linjebehandling.

1.3 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Pembrolizumab er et humant immunoglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistof, der binder til PD-1-receptoren og blokerer interaktionen med liganderne PD-L1 og PD-L2. PD-1-receptoren regulerer T-celle aktivitet og er vist at være involveret i kontrollen af T-celle medieret immunrespons. Pembrolizumab øger T-celleresponset, inklusiv anti-tumorrespons, ved at blokere PD-1's binding til PD-L1 and PD-L2. Pembrolizumab er en såkaldt checkpoint inhibitor-immunterapi [12].

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

Administrationen af pembrolizumab er intravenøs (i.v.) og gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i op til 2 år (35 serier, hvis administreret hver 3. uge). I dansk klinisk praksis bliver pembrolizumab anvendt med en vægtbaseret dosis på enten 2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge. I indeværende indikation er pembrolizumab godkendt i kombination med en af følgende kemoterapi-regimer:



- 800 mg/m² 5-fluorouracil (5-FU, i.v.) administreret på dag 1-5 af hver 3-ugers cyklus i kombination med 80 mg/m² cisplatin (i.v.) administreret på dag 1 af hver 3-ugers cyklus. Denne kombinationsbehandling kaldes også FP.
- 1.000 mg/m² capecitabin administreret oralt to gange dagligt på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus i kombination med 130 mg/m² oxaliplatin (i.v.) administreret på dag 1 af hver 3-ugers cyklus. Denne kombinationsbehandling kaldes også CAPOX.

I Danmark gives i udgangspunkt behandling med CAPOX til patienter med kræft i mavesæk eller mavemund.

Behandlingen blev godkendt af EMA den 23. november 2023 med følgende indikation:

KEYTRUDA® i kombination med fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1

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

1.4 Nuværende behandling

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

Førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk adenokarcinom i mavesæk eller mavemund tilrettelægges ud fra tumorens PD-L1-score (CPS) og HER2-status [3]. DEGC's retningslinjer anbefaler, at behandlingsegnete patienter med HER2-negativ sygdom behandles med:

- **PD-L1 CPS ≥ 5** – nivolumab i kombination med platin- og fluoropyrimidin-baseret kemoterapi hvis i performancestatus 0-1. Behandlingen gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i op til 2 år.
- **PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5** – to-stof kemoterapi (platin + fluoropyrimidin (CAPOX/FOLFOX) eller fluoropyrimidin + irinotecan) bør anvendes til patienter i PS 0-2 afhængig af behandlingsmål, bivirkningsprofil og patientønske. Trestofbehandling med platin + fluoropyrimidin + taxan skal reserveres patienter i performancestatus 0-1. I dansk klinisk praksis er det mest almindelige kemoterapiregime capecitabin + oxaliplatin (CAPOX). CAPOX gives normalt i op til 9 serier, hvis patienten tåler det.

Ved progression under eller efter 1. linjebehandling kan patienter i god almentilstand tilbydes yderligere systemisk onkologisk behandling [3]:

- *Irinotecan monoterapi*



- *Docetaxel eller paclitaxel monoterapi.*

Det forventes ikke, at 2. linjebehandlingen ændres ved evt. anbefaling af pembrolizumab som førstelinjebehandling.

Nærværende vurdering omfatter ikke patienter med adenokarcinom i spiserøret. Disse patienter tilbydes enten behandling med nivolumab eller pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Der henvises til DEGCs retningslinje for yderligere detaljer [3].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi er vurderet til to patientpopulationer med hver sin komparator jf. afsnit 1.4:

- Nivolumab i kombination med kemoterapi til patienter med $CPS \geq 5$
- Kemoterapi til patienter med $CPS \geq 1$ og < 5 .

Til sammenligning af effekt og sikkerhed mellem pembrolizumab i kombination med kemoterapi og nivolumab i kombination med kemoterapi til patienter med $CPS \geq 5$ har ansøger foretaget en systematisk litteratursøgning.

Til sammenligningen af effekt og sikkerhed mellem pembrolizumab i kombination med kemoterapi og kemoterapi alene til patienter med $CPS \geq 1$ og < 5 er det muligt at lave en direkte sammenligning med data fra KN-859-studiet. Ansøger har derfor ikke foretaget en systematisk litteratursøgning for pembrolizumab i kombination med kemoterapi vs. kemoterapi alene.

Ansøgers tilgang er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 1. Kliniske studier inkluderet i vurderingen

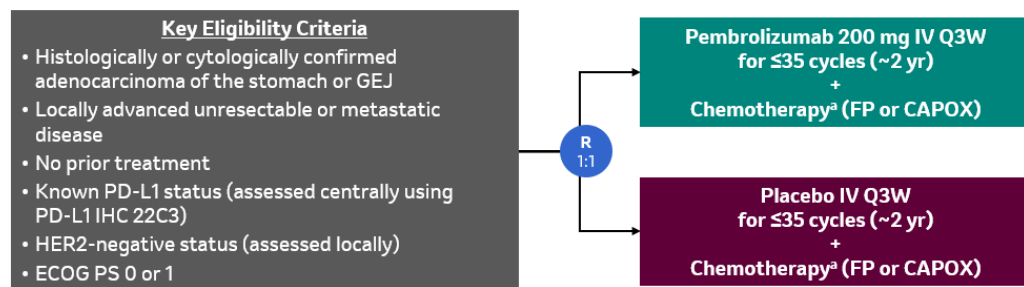
Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål
KEYNOTE 859 [NCT03675737] Randomiseret, dobbeltblindet, fase 3-studie Rha et al. 2023 [11] Lowery et al. 2023 [13] EPAR [4]	Voksne patienter med lokalt avanceret ikke-resektebar eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund, som udtrykker PD-L1 CPS ≥ 1	Pembrolizumab + kemoterapi (capecitabin + oxaliplatin (CAPOX)/cisplatin + 5-FU (FP))	Placebo + kemoterapi (CAPOX/FP)	Samlet overlevelse (OS) Progressionsfri overlevelse (PFS) Helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D VAS) Sikkerhed
CheckMate 649 [NCT02872116] Randomiseret, ublindt, fase 3-studie Janjigian et al. 2021 [7] Shitara et al. 2022 [14] Janjigian et al. 2023 [5] Moehler et al. 2023 [15]	Voksne patienter med avanceret ikke-resektebar eller metastatisk HER2-negativ (eller ukendt HER2-status) adenokarcinom i mavesæk, mavemund eller spiserør, som udtrykker PD-L1 CPS ≥ 5	Nivolumab + kemoterapi (CAPOX/leucovorin + 5-FU + oxaliplatin (FOLFOX))	Placebo + kemoterapi (CAPOX/FOLFOX)	Samlet overlevelse (OS) Progressionsfri overlevelse (PFS) Helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D VAS) Sikkerhed



2.2.1 KEYNOTE-859

KN-859 er et internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, fase 3-studie, der sammenligner pembrolizumab i kombination med kemoterapi med kemoterapi alene til 1. linjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund.

Figur 1 viser en oversigt over studiedesignet.



Figur 1. KEYNOTE-859 studiedesign

Blandt inklusionskriterierne var cytologisk eller histologisk bekræftet diagnose af behandlingsnaivt lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund. Yderligere var der krav til *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) score på 0 eller 1 ved inklusion. Patienternes HER2-ekspression blev testet lokalt ved brug af immunohistokemi. Bestemmelse af PD-L1-ekspression blev foretaget immunhistokemisk af et centralt laboratorium ved brug af 22C3 pharmDx assay (Agilent technologies, CA, USA) og målt ved CPS.

1.579 patienter blev randomiseret 1:1 til at modtage pembrolizumab + investigators valg af FP (cisplatin + 5-FU) eller CAPOX (carboplatin + oxaliplatin) (n = 790) eller placebo + investigators valg af FP eller CAPOX (n = 789). Heraf havde 1.235 patienter (78 %) PD-L1 CPS ≥ 1. Randomisering skete centralt ved brug af et interaktivt *voice/web response* system. Patienterne blev stratificeret efter geografi (Vesteuropa, Israel, Nordamerika og Australien vs. Asien vs. resten af verden), PD-L1 status baseret på CPS (positiv [CPS ≥ 1] vs. negativ [CPS < 1]) og kemoterapi-regime (FP vs. CAPOX). Overkrydsning var ikke tilladt.

Patienterne ophørte behandling 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 serier af aktiv behandling. Cis- eller oxaliplatinbehandling kunne dog begrænses til 6 serier.

Patienter i pembrolizumab + kemoterapi-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. Opfølgningstid og udfald under denne



anden fase af studiet indgår kun i analysen af død, idet fasen ligger efter første progression.

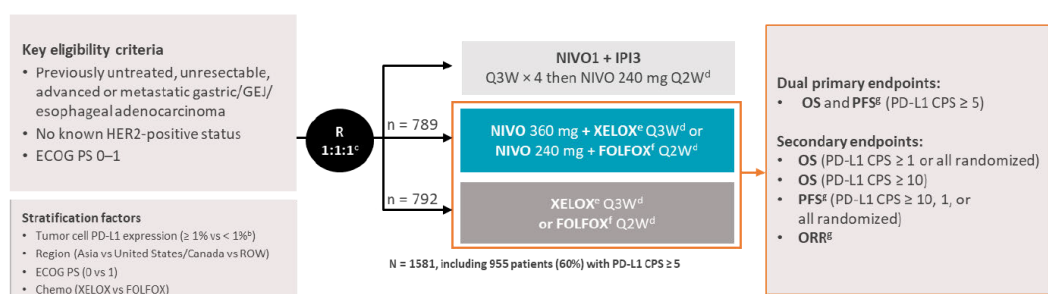
Det primære effektmål i studiet var samlet overlevelse (OS). De sekundære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet af BICR (*Blinded Independent Central Review*), objektiv responsrate (ORR) og varighed af respons (*Duration Of Response* (DOR) – alle vurderet efter RECIST 1.1, sikkerhed (vurderet efter *Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), version 4.0) samt livskvalitet (målt ved *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Core 30 Questionnaire* (QLQ-C30), EORTC QLQ-STO22 (gastric) og *European Quality of Life 5-Dimensions* (EQ-5D)).

Studiet blev påbegyndt i november 2018 og er estimeret til at slutte i september 2024. Den estimerede tid fra første patient blev inkluderet i studiet til den endelige OS-analyse er ~54 måneder. Ifølge protokollen er der i alt planlagt én interimanalyse samt én endelig analyse. Data i denne vurdering er fra interimanalysen, der havde database *cut-off* den 3. oktober 2022 og median opfølgningstid i CPS ≥ 1 subgruppen var 13,0 mdr. (0,2-45,9) i pembrolizumab + kemoterapi-armen og 11,5 mdr. (0,1-45,5) i placebo + kemoterapi-armen [11]. EMA-godkendelsen er også baseret på data fra denne interimanalyse. Patientdisposition fremgår af Bilag 1.

2.2.2 CheckMate 649

CheckMate (CM) 649 er et internationalt, multicenter, randomiseret, open-label (ublinde), 3-armet, placebo-kontrolleret, fase 3-studie af nivolumab i kombination med kemoterapi eller ipilimumab sammenlignet med kemoterapi alene til 1. linjebehandling af ikke-resektabel avanceret eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk, mavemund eller spiserør.

Figur 2 viser en oversigt over studiedesignet.



^aClinicalTrials.gov number, NCT02872116; ^b< 1% includes indeterminate tumour cell PD-L1 expression; determined by PD-L1 IHC 28-8 pharmDx assay (Dako); ^cAfter NIVO + chemo arm was added and before new patient enrollment in the NIVO1+IPI3 group was closed; ^dUntil documented disease progression (unless consented to treatment beyond progression for NIVO + chemo), discontinuation due to toxicity, withdrawal of consent, or study end. NIVO is given for a maximum of 2 years; ^eOxaliplatin 130 mg/m² IV (day 1) and capecitabine 1000 mg/m² orally twice daily (days 1–14); ^fOxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², and FU 400 mg/m² IV (day 1) and FU 1200 mg/m² IV daily (days 1–2); ^gBICR assessed

Figur 2. CheckMate 649 studiedesign

Patienterne skulle have en histologisk bekræftet diagnose af behandlingsnaivt avanceret ikke-resektabel eller metastatisk adenokarcinom i mavesæk, mavemund eller spiserør. (Neo-)adjuverende kemoterapi, radioterapi eller kemo-radioterapi mere end 6 måneder



før randomisering var tilladt. Patienterne skulle desuden have en ECOG PS score på 0 eller 1. HER2-testning og kendt HER2-status var ikke et krav for inklusion i studiet, men patienter med en kendt HER2-positiv-status blev ekskluderet. Bestemmelse af PD-L1-ekspression blev foretaget immunhistokemisk af et centralt laboratorium ved brug af 28-8 pharmDx assay (Agilent Technologies (tidligere DAKO), CA, USA) og målt ved CPS.

Inkluderede patienter blev randomiseret 1:1:1 til at modtage nivolumab + ipilimumab + investigators valg af FOLFOX (leucovorin + 5-FU + oxaliplatin) eller CAPOX eller nivolumab + investigators valg af FOLFOX eller CAPOX eller placebo + investigators valg af FOLFOX eller CAPOX. I denne vurdering indgår kun sammenligningen af nivolumab + kemoterapi vs. kemoterapi alene. 1.581 patienter blev randomiseret til at modtage nivolumab + FOLFOX/CAPOX (n = 789) eller placebo + FOLFOX/CAPOX (n = 792). Heraf havde 955 patienter (60 %) PD-L1 CPS \geq 5. Randomisering skete centralt ved brug af et interaktivt *web response* system. Patienterne blev stratificeret efter geografi (Asien vs. USA og Canada vs. resten af verden), PD-L1 status baseret på tumorceller (\geq 1 vs. $<$ 1 eller ubestemt] og kemoterapi-regime (FOLFOX vs. CAPOX).

Patienterne ophørte behandling ved bekræftet sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, ved beslutning om at stoppe deltagelse i studiet eller ved studiets afslutning. Nivolumab blev givet i maksimalt to år. Varigheden af kemoterapi fulgte lokale standarder. I nivolumab + kemoterapi-armen var det tilladt at fortsætte behandling efter initial sygdomsprogression pr. RECIST1.1 baseret på investigators vurdering. Som for KEYNOTE-859 antages der, at respons på behandling, progression eller død i denne anden fase af studiet ikke indgår i analysen af PFS, mens død må antages at indgå i analysen af OS.

De primære effektmål var OS og PFS ved BICR per RECIST 1.1 i CPS \geq 5 subgruppen. De sekundære effektmål var OS i CPS \geq 1 subgruppen og i alle randomiserede patienter (hierarkisk testet). Yderligere sekundære endepunkter, der ikke formelt blev testet, var OS i CPS \geq 10 subgruppen, PFS (per BICR) i CPS \geq 1 og CPS \geq 0 subgrupperne samt i alle randomiserede patienter, ORR (per BICR) i CPS \geq 1, \geq 5, \geq 10 subgrupper samt i alle randomiserede patienter, sikkerhed (vurderet med CTCAE, version 4.0 og *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MeDRA), version 23) samt livskvalitet (målt med *Functional Assessment of Cancer Therapy-Gastric* (FACT-Ga) og EQ-5D).

Studiet blev påbegyndt i oktober 2016 og er estimeret til at slutte i maj 2024. Studiet var designet til at foretage den endelige PFS-analyse samt en interimanalyse af OS ved minimum 12 måneders opfølgningstid (median opfølgningstid hos patienter med PD-L1 CPS \geq 5 13,57 måneder i nivolumab + kemoterapi-armen og 10,66 måneder i placebo + kemoterapi-armen) [7], og den endelige OS-analyse ved minimum 24 måneders opfølgningstid [14]. Der blev desuden foretaget en opfølgende analyse med 3 års opfølgningstid og data cut-off 31. maj 2022 [5]. OS- og PFS-data fra denne analyse indgår i nærværende vurdering. Patientdisposition fremgår af Bilag 1.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering
Population	Patienter med lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-negativ adenokarcinom i mavesæk eller mavemund, som udtrykker PD-L1 CPS \geq 1	Populationen er i overensstemmelse med den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis. I Medicinrådets vurdering vil patientpopulationen deles op i følgende subpopulationer: <ul style="list-style-type: none">• Patienter med CPS \geq 5• Patienter med CPS \geq 1 og $<$ 5
Intervention	Pembrolizumab (200 mg i.v. hver 3. uge) i kombination med CAPOX eller FP doseret som i KN-859 (se afsnit 2.3.2).	I Danmark doseres pembrolizumab efter vægt (2 mg/kg hver 3. uge el. 4 mg/kg hver 6. uge), dog kan dosis ikke overstige fast dosis (200 mg hver 3. uge). Effekt og sikkerhed forventes at være upåvirket heraf. Anvendelsen af FP adskiller sig fra dansk klinisk praksis, hvor CAPOX er førstevalget. CAPOX anvendes dog til størstedelen (ca. 85 %) af populationen i KN-859 og forventes at være non-inferior til FP.
Komparator	<i>Patienter med CPS \geq 5</i> Nivolumab (360 mg i.v. hver 3. uge eller 240 mg i.v. hver 2. uge) i kombination med CAPOX eller FOLFOX doseret som i CheckMate 649 (se afsnit 2.3.3). <i>Patienter med CPS \geq 1 og $<$ 5</i> Placebo i kombination med CAPOX eller FP doseret som i KN-859 (se afsnit 2.3.3)	<i>Patienter med CPS \geq 5</i> I Danmark doseres nivolumab efter vægt (4,5 mg/kg hver 3. uge), dog kan dosis ikke overstige fast dosis (360 mg hver 3. uge). Effekt og sikkerhed forventes at være upåvirket heraf. CAPOX og FOLFOX er ligeværdige behandlingsalternativer, og data fra studiet er derfor overførbart til dansk klinisk praksis. I dansk praksis anvendes primært CAPOX. <i>Patienter med CPS \geq 1 og $<$ 5</i> Ligesom for interventionen adskiller valget af kemoterapi sig fra dansk klinisk praksis, hvor CAPOX er førstevalget.
Effektmål	OS PFS	De valgte effektmål vurderes at være fyldestgørende for Medicinrådets vurdering.



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering
Livskvalitet målt med EQ-5D-VAS	
Grad 3-5 uønskede hændelser	
Alvorlige uønskede hændelser	
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	

2.3.1 Population

Tabel 3 viser baselinekarakteristika for interventions- og komparatorarmene i KN-859 og CM-649 hos hhv. patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og PD-L1 CPS ≥ 5 . I begge studier var baselinekarakteristika sammenlignelige i studierne ITT-populationer samt de angivne subgrupper [4,16], hvorfor det forventes, at baselinekarakteristika er konsistente på tværs af subgrupper, uafhængigt af PD-L1 ekspression.

Tabel 3. Baselinekarakteristika fra KN-859 og CM-649

	KEYNOTE-859 (PD-L1 CPS ≥ 1)		CheckMate 649 (PD-L1 CPS ≥ 5)	
	PEM + CT (n = 618)	PBO + CT (n = 617)	NIV + CT (n = 473)	PBO + CT (n = 482)
Alder (median)	62 (53-68)	63 (53-69)	63 (54-69)	62 (54-68)
<65, n (%)	377 (61)	364 (59)	266 (56)	286 (59)
≥ 65 , n (%)	241 (39)	253 (41)	207 (44)	196 (41)
Køn, n (%)				
Kvinde	196 (32)	169 (27)	142 (30)	133 (28)
Mand	422 (68)	448 (73)	331 (70)	349 (72)
Geografisk region, n (%)				
Asien	201 (33)	200 (32)	117 (25)	111 (23)
Vesteuropa/Israel/Nordamerica/Australien (KN-859)	166 (27)	166 (27)		
USA/Canada (CM-649)			67 (14)	70 (15)
Resten af verden (CM-649)	251 (41)	251 (41)	289 (61)	301 (62)
ECOG performancestatus, n (%)				
0	223 (36)	228 (37)	194 (41)	203 (42)
1	395 (64)	389 (63)	279 (59)	278 (58)
Ikke rapporteret				1 (<1)
Primær tumorlokation ved diagnose, n (%)				
Mavesund	123 (20)	164 (27)	84 (18)	86 (18)
Mavesæk	494 (80)	453 (73)	333 (70)	334 (69)
Spiserør	-	-	56 (12)	62 (13)
Andre	0	0	-	-
Ukendt	1 (<1)	0	-	-
Sygdomsstatus, n (%)				



	KEYNOTE-859		CheckMate 649	
	(PD-L1 CPS \geq 1)		(PD-L1 CPS \geq 5)	
	PEM + CT	PBO + CT	NIV + CT	PBO + CT
	(n = 618)	(n = 617)	(n = 473)	(n = 482)
Lokalavanceret	26 (4)	24 (4)	16 (3)	20 (4)
Metastatisk	591 (96)	593 (96)	454 (96)	461 (96)
Ukendt	1 (<1)			
<i>Locally recurrent</i>			3 (1)	1 (<1)
Histologisk subtype (Lauren klassifikation), n (%)				
Diffus	236 (38)	220 (36)	137 (29)	141 (29)
Intestinal	239 (39)	215 (35)	171 (36)	176 (37)
<i>Indeterminate</i>	141 (23)	182 (29)		
<i>Mixed</i>			37 (8)	30 (6)
Ukendt	1 (<1)	0 (0)	128 (27)	135 (28)
Manglende	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Levermetastaser, n (%)				
Nej	359 (58)	364 (59)	283 (60)	265 (55)
Ja	258 (42)	253 (41)	191 (40)	217 (45)
Manglende	1 (<1)	0		
Forudgående gastrektomi/esophagus-resektion, n (%)				
Ja	506 (82)	508 (82)	NA	NA
Nej	109 (18)	105 (17)	NA	NA
Ukendt	1 (<1)	4 (1)		
Mikrosatellit instabilitet, n (%)				
Høj	35 (6)	31 (5)	18 (4)	16 (3)
Lav eller stabil	503 (81)	500 (81)	423 (88)	423 (88)
Ukendt	-	1 (<1)	-	-
Manglende	80 (13)	85 (14)	32 (7)	43 (9)
Kemoterapi-regime, n (%)				
FOLFOX*	-	-	237/468 (51)	242/465 (52)
XELOX*/CAPOX*	528 (85)	528 (86)	231/468 (49)	223/465 (48)
FP*	90 (15)	90 (15)		
PD-L1 CPS, n (%)				
\geq 5	379 (61)	388 (63)	473 (100)	482 (100)
\geq 1 og < 5	239 (39)	229 (37)	0 (0)	0 (0)

PEM = pembrolizumab; NIV = nivolumab; CT = kemoterapi; PBO = placebo.

*FOLFOX = leucovorin, fluorouracil og oxaliplatin; XELOX/ CAPOX = capecitabin og oxaliplatin; FP = fluorouracil og cisplatin

Baselinekarakteristika var velbalancerede mellem interventions- og komparatorarmene i begge studier. KN-859 og CM-649 har sammenligneligt studiedesign, dog er KN-859 dobbeltblindet, mens CM-649 er ublindt. Begge studier inkluderede patienter med adenokarcinomer i mavesæk eller mavemund. CM-649 inkluderede derudover adenokarcinomer i spiserøret (ca. 13 % af patienterne). I begge studier havde hovedparten af patienterne metastatisk sygdom (> 95 %). Patienternes median alder, performancestatus og kønsfordeling (> 70 % mænd) var ligeledes sammenlignelig mellem studierne. Det er værd at bemærke, at KN-859 udelukkende inkluderede HER2-negative



patienter, mens CM-649 ikke havde krav om test for HER2, men dog ekskluderede patienter med kendt HER2-positiv status. Det betyder, at for 40,7 % af patienterne i CM-649 var HER2-status ukendt [16]. I de to studier blev de primære analysepopulationer defineret forskelligt med hensyn til PD-L1 CPS *cut off*. I KN-859 var de primære analysepopulationer patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 , CPS ≥ 10 samt alle deltagere. I CM-649 blev den primære analysepopulation ændret undervejs til at inkludere patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 .

Medicinrådets vurdering af population

I vurderingen af patientpopulationen er det relevant både at sammenligne de to studiepopulationer (KN-859 og CM-649) med hinanden samt sammenligne studiepopulation i KN-859 med danske patienter.

Samlet set betragtes studiepopulationerne i KN-859 og CM-649 som værende sammenlignelige. Den største forskel, der er mellem studierne, vedrører tumorlokation, hvor omkring 13 % af patienterne i CM-649 havde kræft i spiserøret, mens disse patienter ikke blev inkluderet i KN-859. Det forventes ikke, at denne forskel i tumorlokation er af betydning for tolkning af data eller for den komparative analyse. Data fra CM-649 viser, at den mediane samlede overlevelse er sammenlignelig mellem patienter med adenokarcinom lokaliseret i henholdsvis spiserør, mavemund og mavesæk. Desuden viste en *post hoc* eksplorativ interaktionsanalyse, at behandlingens effekt var uafhængig af tumorlokation [7].

Derudover vurderer Medicinrådet, at patientkarakteristika ikke giver anledning til forbehold angående overførbareheden af effekt og sikkerhedsdata fra KN-859 til en dansk kontekst. Patienterne i KN-859 er alders- og performancemæssigt svarende til de patienter, der forventes at kandidere til behandlingen i dansk klinisk praksis. Medianalderen i KN-859 er ca. 63 år ved baseline, mens upublicerede data fra Rigshospitalet som nævnt i afsnit 1.2 indikerer, at medianalder for danske patienter ved opstart af livsforlængende behandling er 64,6 år (range 27-91).

Det bemærkes, at fordelingen mellem karcinomer i mavesæk og mavemund adskiller sig fra dansk klinisk praksis. Over 70 % af patienterne i studiet har kræft i mavesækken. I dansk klinisk praksis er størstedelen af adenokarcinomer derimod lokaliseret i mavemunden. Det er velkendt, at fordelingen varierer globalt set, og forklaringen kan skyldes forskelle i livsstil såvel som genetik. Det er tidligere vist, at tumorlokationen er uden betydning for responsrate, overlevelse og sikkerhed ved kemoterapibehandling til patienter med adenokarcinomer i mavemund og mavesæk [17,18] og som beskrevet ovenfor, har CM-649 studiet vist samme resultater, hvorfor det samme vurderes at gælde for behandling med PD-L1-hæmmere. Patienterne i KN-859 har alle en ECOG-performancestatus på 0-1, hvilket svarer til de patienter, der forventes at kandidere til behandlingen i dansk klinisk praksis, og som modtager behandling med nivolumab i kombination med kemoterapi i dag. I Danmark anvendes CAPOX til > 95 % af patienterne, mens andelen lå på ca. 85 % for begge arme i KN-859. Da CAPOX og FP betragtes som effekt- og sikkerhedsmæssigt ligeværdige [19,20], forventes dette ikke have betydning for overførbareheden af studiedata. Dette samme gælder også for CAPOX og FOLFOX, som patienterne modtog i CM-649 [21].



2.3.2 Intervention

Den ansøgte indikation svarer til den anvendte interventionsarm i KN-859 bestående af pembrolizumab + kemoterapi. Kemoterapi-regimerne i KN-859 er FP (5-fluorouracil + cisplatin) eller CAPOX (capecitabin + oxaliplatin). Tabel 4 giver oversigt over dosering i KN-859. Pembrolizumab blev givet indtil progression eller uacceptabel toksicitet i op til 35 serier (svarende til 2 års behandling). Cis- eller oxaliplatin-behandling kunne begrænses til 6 serier.

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

KEYNOTE-859		Bemærkninger
Lægemiddel:	Dosis:	
Pembrolizumab	200 mg i.v. dag 1 i hver 3-ugers cyklus.	I dansk klinisk praksis er det standard med vægtbaseret dosering 2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge i maksimalt 2 år, dog kan dosis ikke overstige fast dosis (200 mg hver 3. uge).
FP		
Cisplatin	80 mg/m ² cisplatin i.v. på dag 1 af hver 3-ugers cyklus.	I dansk klinisk praksis består kemoterapiregimet som udgangspunkt i CAPOX, som effektmæssigt er ligestillet med FP.
5-fluorouracil	800 mg/m ² 5-FU i.v. på dag 1-5 af hver 3-ugers cyklus.	
CAPOX		
Oxaliplatin	130 mg/m ² i.v. dag 1 af hver 3-ugers cyklus.	
Capecitabin	1.000 mg/m ² oralt to gange dagligt på dag 1-14 af hver 3-ugers cyklus.	

I studiet var der mulighed for yderligere 1-års behandling (17 serier) med pembrolizumab. [redacted] patienter [redacted] modtog denne ekstra behandling i [redacted].

Medicinrådets vurdering af intervention

I dansk klinisk praksis vil pembrolizumab blive givet vægtbaseret. Forskellen mellem fast og vægtbaseret dosering forventes ikke at være af betydning for hverken den kliniske effekt eller sikkerhed [22]. Som nævnt i afsnit 2.3.1, anvendes kemoterapiregimet CAPOX til en højere andel af patienterne i dansk klinisk praksis (> 95 % i dansk klinisk praksis



	Nivolumab + CAPOX	Bemærkninger
Leucovorin calcium	400 mg/m ² i.v. dag 1 af hver 2-ugers cyklus	
5-fluorouacil	400 mg/m ² i.v. dag 1 + 2.400 mg/m ² i.v. over 46 timer af hver 2-ugers cyklus	
Oxaliplatin	85 mg/m ² i.v. dag 1 af hver 2-ugers cyklus	

Medicinerådets vurdering af komparator

Doseringen af CAPOX og FOLFOX i CM-649 jf. Tabel 5 svarer til dansk klinisk praksis. I Danmark vælges CAPOX oftest frem for FOLFOX, hvilket ikke forventes at have betydning for overførbareheden af studiedata, da de to behandlinger betragtes som klinisk ligeværdige [21]. I dansk klinisk praksis ophører behandling med oxaliplatin normalt efter maksimalt 9 behandlingsserier pga. af toksicitet eller progression.

I Danmark doseres nivolumab som udgangspunkt efter vægtbaseret dosering. Effekten ved vægtbaseret dosering antages at være ligestillet med den faste dosering, der er anvendt i CM-649.

2.3.4 Effektmål

Fra KN-859-studiet foreligger der data på:

- OS og PFS på patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 eller PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5 fra KN-859 efter median opfølgningstid i CPS ≥ 1 subgruppen på 13,0 mdr. (0,2-45,9) i pembrolizumab + kemoterapi-armen og 11,5 mdr. (0,1-45,5) i placebo + kemoterapi-armen [11]
- Livskvalitet (EQ-5D-VAS) hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 ved baseline til og med uge 18 [23]
- Sikkerhed for *All-Participants-as-Treated* (APaT) populationen (patienter, som har modtaget minimum én dosis studiemedicin) med PD-L1 CPS ≥ 1 [11].

Fra CM-649-studiet foreligger der data på:

- OS og PFS på patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 fra CM-649 efter median opfølgningstid på 13,57 måneder i nivolumab + kemoterapi-armen og 10,66 måneder i placebo + kemoterapi-armen [7], ved minimum 24-måneders opfølgningstid [14] samt en opfølgende analyse med 3-års opfølgningstid [5].
- Livskvalitet (EQ-5D-VAS) hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 ved baseline og ved mindst et senere opfølgningstidspunkt med en opfølgningstid på minimum 24 måneder [15]
- Sikkerhed for APaT *all-comers* populationen, da sikkerhedsdata på PD-L1 CPS ≥ 5 -populationen ikke er offentlig tilgængelig [16].



Medicinerådets vurdering af effektmål

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

2.4 Sammenligning af effekt

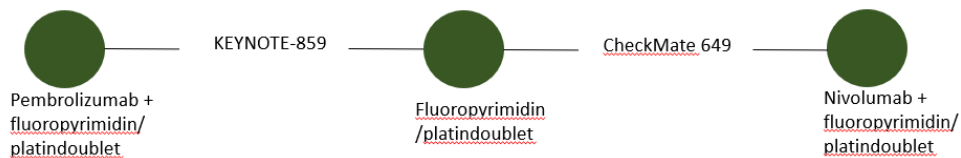
Gennemgangen af data vil blive delt op på patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 og patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5 med hhv. nivolumab + kemoterapi og placebo + kemoterapi som komparatorer jf. afsnit 1.4.

2.4.1 Pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med nivolumab + kemoterapi hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 5

2.4.1.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har indsendt en komparativ analyse af effekt på baggrund af data for pembrolizumab + kemoterapi fra KN-859-studiet og nivolumab + kemoterapi fra CM-649-studiet. De to studiers respektive designs samt baselinekarakteristika er tilpas ens til, at det er meningsfuldt at foretage en netværksmetaanalyse (NMA) af resultaterne for subpopulationerne med PD-L1 CPS ≥ 5 . De to studier er sammenlignet i dette netværk:



Figur 3. Netværk for analyse af effektmålene OS og PFS. KN-859 sammenligner pembrolizumab + fluoropyrimidin/platindoublet med fluoropyrimidin/platindoublet. CM-649 sammenligner nivolumab + fluoropyrimidin/ platindoublet med fluoropyrimidin/platindoublet. Fluoropyrimidin/platindoublet er således den fælles komparator, der knytter netværket sammen.

Analyserne er baseret på hazard ratioer vedr. pembrolizumab + kemoterapi fra EPAR [4] og på hazard ratioer vedr. nivolumab + kemoterapi fra 3-års opfølgningen [5].



Yderligere detaljer fremgår af ansøgers ansøgning.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet anvender ansøgers komparative analyse af effekt.



2.4.1.2 Samlet overlevelse (OS)

Tabel 6 viser OS-data for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 fra KN-

859-studiet [11] og fra CM-649-studiet [5,14] samt resultatet fra NMA'en med de tidsvarierende hazardratioer [6]. Figur 4 viser KM-kurver fra de to studier. Af Bilag 2 fremgår præspecificerede subgruppeanalyser fra begge studier.

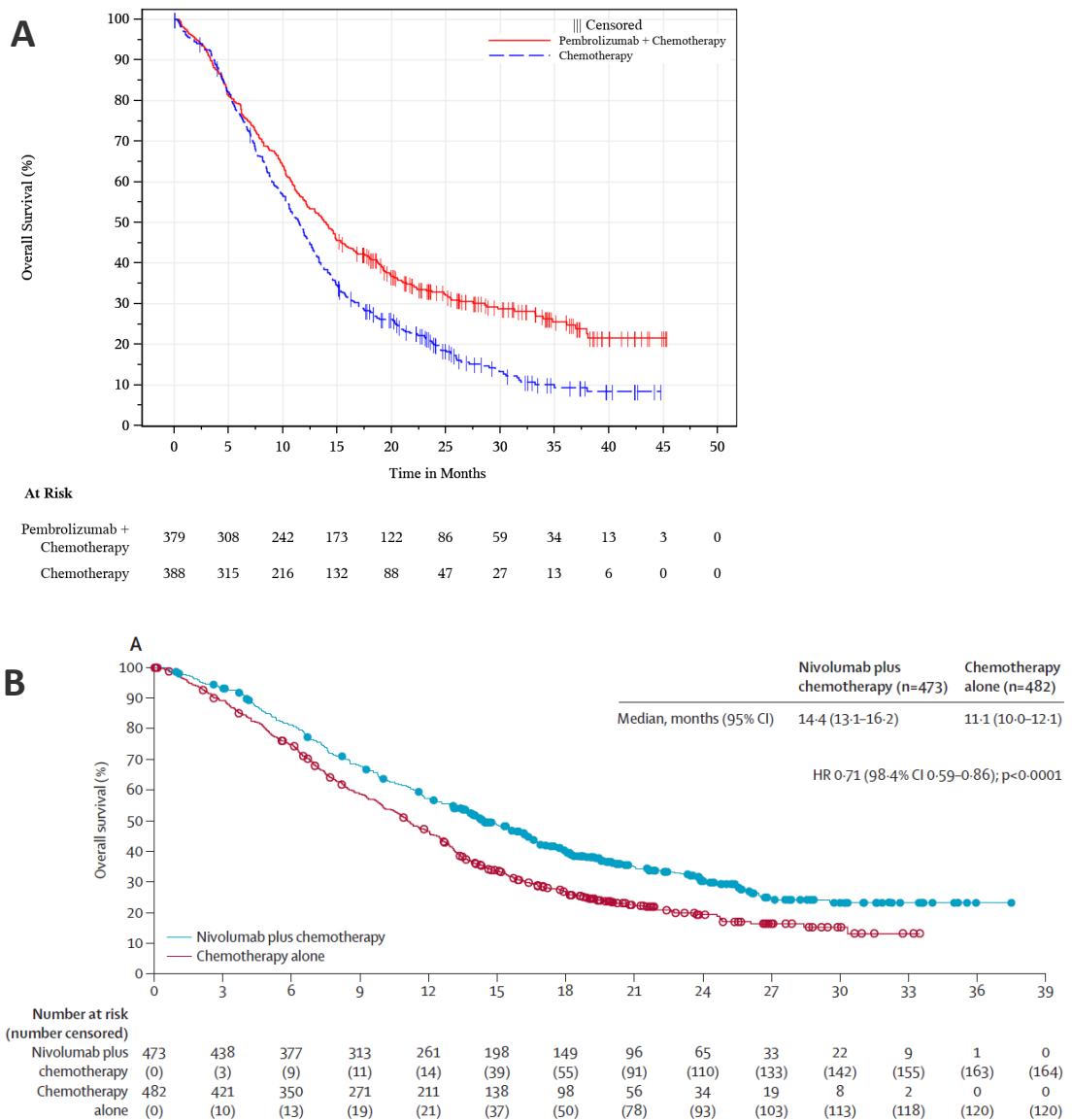
Tabel 6. Oversigt over OS-data fra KN-859 og CM-649-studierne samt resultatet fra den komparative analyse mellem KN-859 og CM-649, PD-L1 CPS ≥ 5

	KN-859*		CM-649*		NMA-resultat, PEM CT vs. NIV + CT [6] Tidsvarierende HR (95 % CI)**
	PEM + CT N = 379	PBO + CT N = 388	NIV + CT N = 473	PBO + CT N = 482	
Hændelser, n (%)	269 (71,0)	325 (83,8)	309 (65,3)	362 (75,1)	
Median OS (95 % CI)	14,0 mdr. (12,1; 15,4)	11,5 mdr. (10,3; 12,5)	14,4 mdr. (13,1; 16,2)	11,1 mdr. (10,0; 12,1)	
HR (95 % CI)	0,70 (0,60;0,82)		0,70 (0,61;0,81)		

PEM = pembrolizumab; NIV = nivolumab; CT = kemoterapi; PBO = placebo.

*Observeret data. Data fra KN-859 stammer fra en post hoc-eksplorativ analyse efter median opfølgningstid på 13,0 mdr. (0,2-45,9) i pembrolizumab + kemoterapi-armen [4]. Data fra CM-649 stammer fra analysen efter minimum 3-års opfølgningstid [5] og er uændret fra den endelige analyse efter 2-års opfølgningstid [14].

**Punktestimater på den estimerede HR-kurve.



Figur 4. KM-kurver for OS hos (A) patienter med PD-L1 CPS \geq 5 fra KN-859 [4] og (B) patienter med PD-L1 CPS \geq 5 fra CM-649 [14].

I begge studier var kemoterapi den mest hyppige efterfølgende behandling, mens < 10 % af patienterne modtog immunterapi som efterfølgende behandling, se Bilag 3.



Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse

Resultatet fra NMA'en jf. Tabel 6 indikerer, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem pembrolizumab + kemoterapi og nivolumab + kemoterapi, hvad angår OS til patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 , idet konfidensintervallerne for den tidsvarierende HR indeholder 1. Det bemærkes, at tendensen er en initial HR > 1 , hvorefter den falder under 1. Resultaterne skal dog tages med forbehold, da der er tale om en eksplorativ post hoc-analyse fra KN-859, som ikke var præspecificeret.

Naiv sammenligning af de observerede medianer samt HR fra de to studier peger ligeledes ikke i retning af klinisk betydende forskelle i samlet overlevelse mellem de to kombinationsbehandlinger, for så vidt angår subpopulationen med PD-L1 CPS ≥ 5 . Median overlevelse ved behandling med pembrolizumab + kemoterapi var sammenlignelig med nivolumab + kemoterapi (14,0 mdr. vs. 14,4 mdr.), og det samme gælder for studierne placeboarme (11,5 mdr. vs. 11,1 mdr.)

2.4.1.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

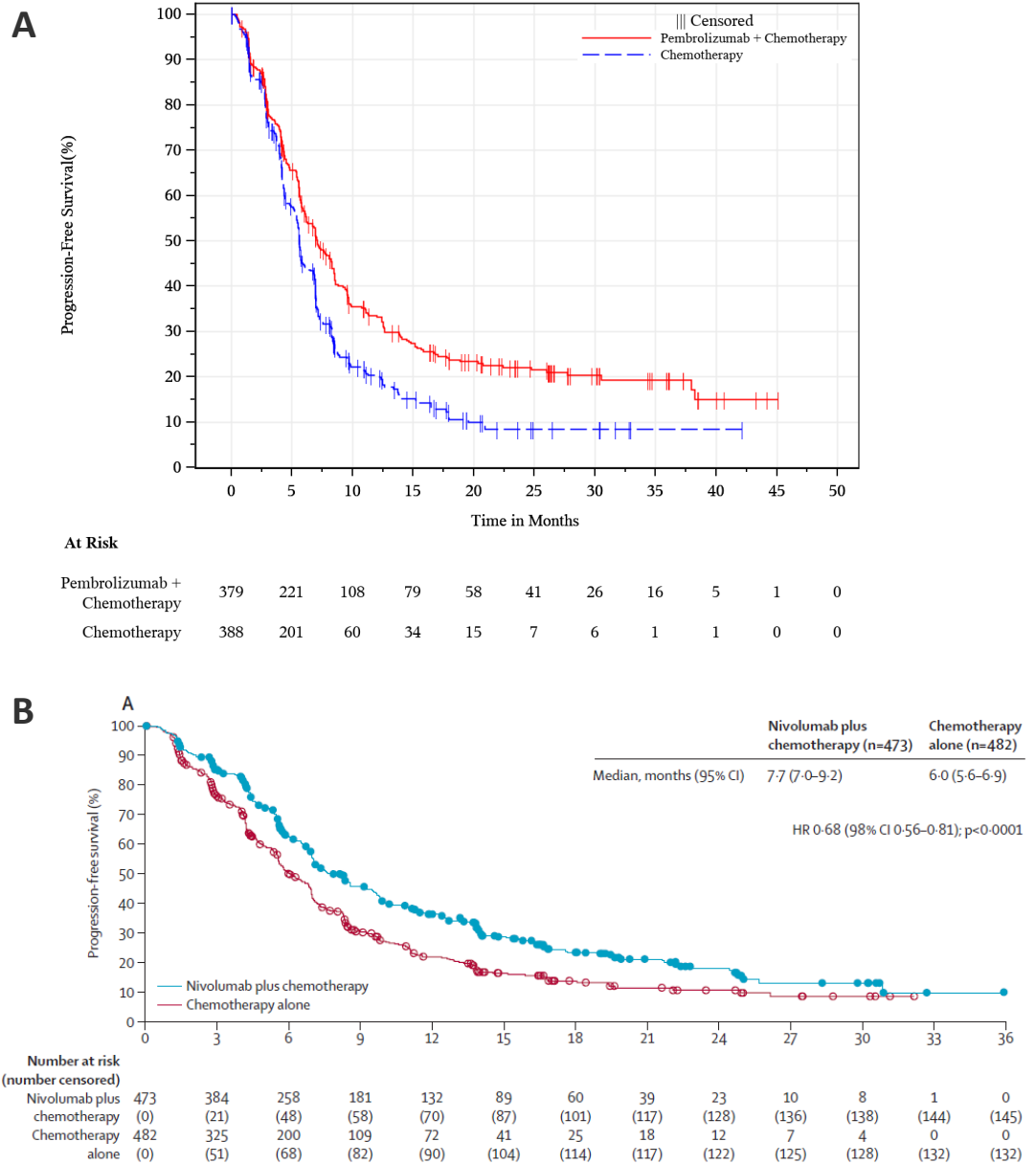
Tabel 7 viser PFS-data for patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 fra KN-859-studiet [11] og fra CM-649-studiet [5,7] samt resultatet fra NMA'en. Figur 4 viser KM-kurv fra de to studier.

Tabel 7. Oversigt over PFS-data fra KN-859 og CM-649-studierne samt resultatet fra den komparative analyse mellem KN-859 og CM-649, PD-L1 CPS ≥ 5

	KN-859*		CM-649*		NMA-resultat, PEM + CT vs. NIV + CT [6] HR (95 % CI)
	PEM + CT N = 379	PBO + CT N = 388	NIV + CT N = 473	PBO + CT N = 482	
Hændelser, n (%)	263 (69,4)	300 (77,3)	328 (69,3)	350 (72,6)	
Median PFS (95 % CI)	7,1 mdr. (6,1; 8,3)	5,6 mdr. (5,4; 5,9)	8,3 mdr. (7,0; 9,3)	6,1 mdr. (5,6; 6,9)	
HR (95 % CI)	0,69 (0,58;0,81)		0,70 (0,60;0,81)		

PEM = pembrolizumab; NIV = nivolumab; CT = kemoterapi; PBO = placebo.

*Observeret data. Data fra KN-859 stammer fra en post hoc-eksplorativ analyse efter median opfølgningstid på 13,0 mdr. (0,2-45,9) i pembrolizumab + kemoterapi-armen [4]. Data fra CM-649 stammer fra analysen efter minimum 3-års opfølgningstid [5].



Figur 5. KM-kurver for PFS hos (A) patienter med PD-L1 CPS \geq 5 fra KN-859 [4] og (B) patienter med PD-L1 CPS \geq 5 fra CM-649 (fra interimanalysen efter median opfølgningstid på 13,57 måneder i nivolumab + kemoterapi-armen [7]).

Medicinerådets vurdering af PFS

Resultatet fra NMA'en jf. Tabel 7 indikerer, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem pembrolizumab + kemoterapi og nivolumab + kemoterapi, hvad angår PFS til patienter med PD-L1 CPS \geq 5, idet konfidensintervallerne for HR indeholder 1.



Resultaterne skal dog tages med forbehold, da der er tale om en eksplorativ post hoc-analyse fra KN-859, som ikke var præspecificeret.

Naiv sammenligning af de observerede medianer samt HR fra de to studier peger ligeledes ikke i retning af klinisk betydende forskelle i progressionsfri overlevelse mellem de to kombinationsbehandlinger, for så vidt angår subpopulationen med PD-L1 CPS \geq 5. Median progressionsfri overlevelse ved behandling med pembrolizumab + kemoterapi var sammenlignelig med nivolumab + kemoterapi (7,1 mdr. vs. 7,7 mdr.), og det samme gælder for studierne placeboarme (5,6 mdr. vs. 6,0 mdr.).

2.4.1.4 Helbredsrelateret livskvalitet ved EQ-5D VAS

Helbredsrelateret livskvalitet er indsamlet med forskellige værktøjer. I KN-859 anvendes EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-STO22 og EQ-5D-5L i opgørelserne. CM-649 anvender FACT-Ga og EQ-5D. Kun data fra EQ 5D VAS indgår i vurderingen.

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [24]. De fem dimensioner i EQ-5D-5L repræsenterer følgende forskellige helbredsaspekter: bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. Hver dimension er scoret 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. 0 repræsenterer den værste mulige helbredstilstand, patienten kan forestille sig, og 100 repræsenterer den bedste (mindste klinisk relevante forskel er 7 point).

I KN-859 blev alle helbredsrelaterede livskvalitets-data rapporteres elektronisk ved cyklus 1 (baseline), 2, 3, 4 og 5 og derefter hver anden cyklus, ved besøget i forbindelse med afslutning af behandling samt ved kontrolbesøget 30 dage efter endt behandling. Der var et +/- 7-dages vindue i forbindelse med rapportering af helbredsrelateret livskvalitet. EQ-5D-5L blev så vidt muligt rapporteret inden administration af behandling, bivirkningsvurdering samt vurdering af sygdomsstadie. Data er opgjort for patienter med PD-L1 CPS \geq 1 og som gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 18.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [23], se Bilag 4.

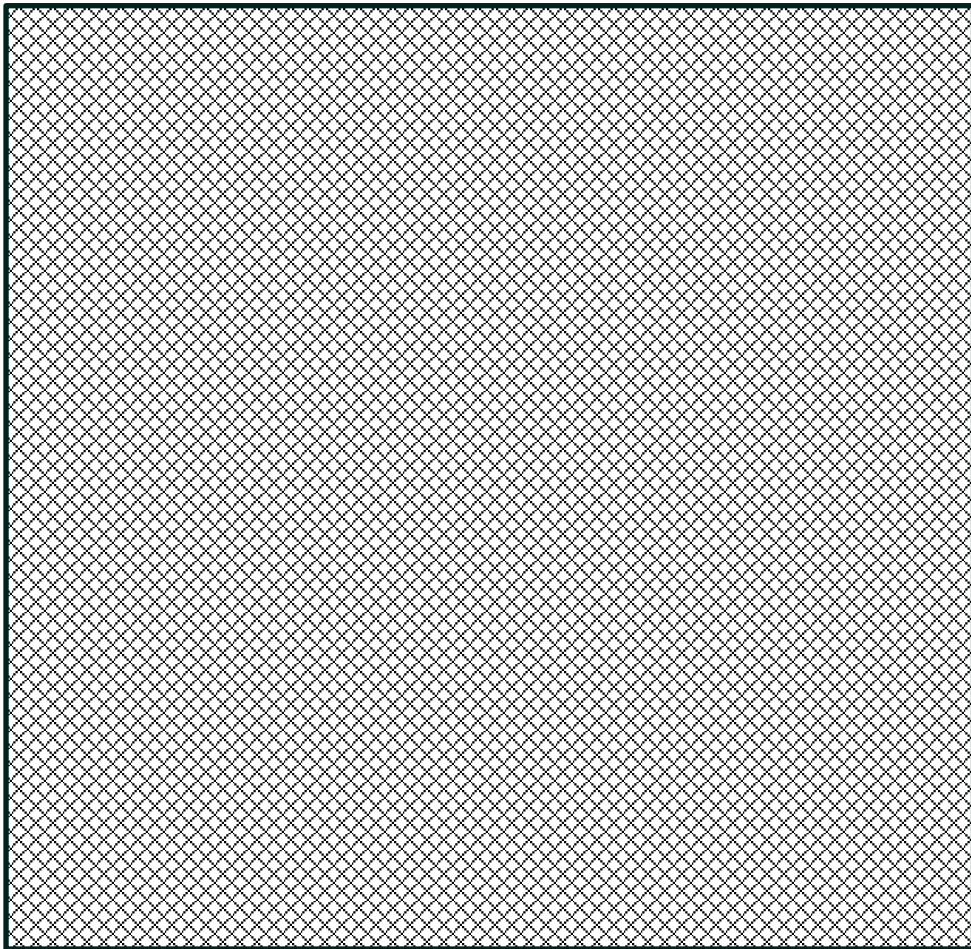
Fra CM-649 er der publiceret data for patienter med PD-L1 CPS \geq 5, der blev evalueret ved baseline, og ved mindst et senere opfølgningstidspunkt med en opfølgningstid på minimum 24 måneder fra database cut-off i maj 2021 [15]. Livskvalitetsdata rapporteres i behandlingsfasen hver 6. uge +/- 3 dage fra cyklus 1, dag 1. I opfølgningsfasen rapporteres data på opfølgningsbesøg 1 (30 dage efter sidste dosis), opfølgningsbesøg 2 (84 dage efter opfølgningsbesøg 1) og derefter hver 3. mdr. Andelen, der fuldførte spørgeskemaet, er generelt sammenlignelig mellem de to grupper [15], se Bilag 4. Over 90 % af patienterne besvarede EQ-VAS ved baseline, og der var besvarelser fra \geq 80 %



ved hovedparten af de efterfølgende opfølgningstidspunkter, hvor ≥ 10 patienter havde mulighed for at besvare.

[Redacted text block]

(se Figur 6 og Tabel 8).



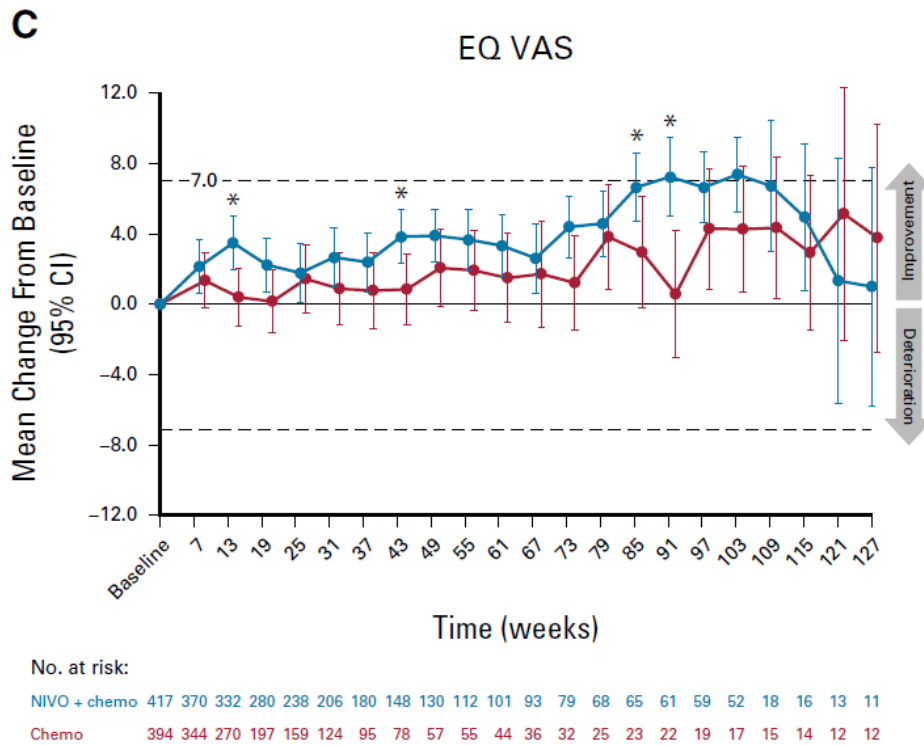
Figur 6. Gennemsnitlig ændring i EQ-5D VAS fra baseline over tid i KN-859, patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 [23]



Tabel 8. Gennemsnitlig ændring i EQ-5D VAS fra baseline til uge 18 hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 i KN-859 [13,23]

	PEM + CT		PBO + CT		PEM + CT vs. PBO + CT
	N	Middelværdi (SD)	N	Middelværdi (SE)	Forskel (95 % CI) p-værdi
Baseline (VAS)	■	■	■	■	■
Uge 18 (VAS)	■	■	■	■	■
Ændring fra baseline til uge 18 (VAS) (LS Mean)		-0,91 (95 % CI: -2,50; 0,68)		-1,21 (95 % CI: -2,79; 0,38)	0,30 (-1,78; 2,38)

Fra CM-649 var baseline-niveauerne konsistente mellem de to behandlingsarme. Resultaterne indikerer, at patienter i løbet af opfølgningen opnåede højere score end ved baseline, uanset behandlingsarm, se Figur 7. Patienter i behandling med nivolumab + kemoterapi havde numerisk lidt højere scores for livskvalitet sammenlignet med patienter i behandling med placebo + kemoterapi. Konfidensintervallerne krydser dog ved alle evaluerede tidspunkter, hvorfor der ikke er tale om en statistisk signifikant forskel [15].



Figur 7. Gennemsnitlig ændring i EQ-5D VAS fra baseline over tid i CM-649, patienter med PD-L1 CPS \geq 5 [15]

Medicinerådets vurdering af EQ-5D VAS

Resultaterne for EQ-5D VAS fra begge studier indikerer, at der ikke var klinisk signifikant ændring i livskvalitetsdata over tid sammenlignet med baseline, og at der ikke var en forskel mellem de to behandlingsarme. Det bemærkes dog, at der ikke er data tilgængelige for patienter efter behandlingsophør, og at antallet af besvarelser bliver reduceret over tid. Det gælder især for patienter i komparatorarmen i begge studier (se Figur 6 og Figur 7 samt Bilag 4). Derfor er det usikkert, hvor repræsentativt de tilgængelige data er for den samlede patientgruppe.

KN-859 og CM-649 har anvendt forskellige grænseværdier for PD-L1-ekspression i opgørelserne, men dette forventes at være uden betydning for EQ-5D VAS.



2.4.2 Pembrolizumab + kemoterapi sammenlignet med placebo + kemoterapi hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5

2.4.2.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har anvendt den direkte sammenligning af pembrolizumab i kombination med kemoterapi og placebo i kombination med kemoterapi i KN-859-studiet, se afsnit 2.3.4 for inkluderede effektmål og data cut-off-tidspunkter.

Kaplan-Meier-estimer er udarbejdet for samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse. Hazard ratioer og 95 % konfidensintervaller er estimeret ved *Cox proportional hazards* regressionsanalyse.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at den direkte sammenligning i KN-859-studiet kan ligge til grund for vurderingen af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5 , da komparator overordnet svarer til dansk klinisk praksis.

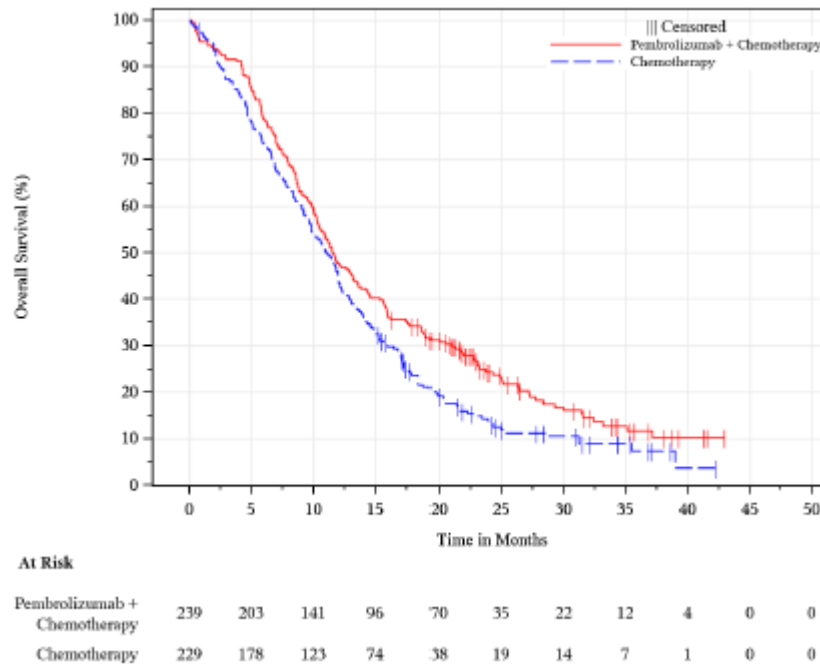
2.4.2.2 Samlet overlevelse (OS)

Tabel 9 viser OS-data for patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5 fra KN-859-studiet og Figur 8 viser KM-kurver [4].

Tabel 9. Oversigt over OS-data fra KN-859, PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5

Studie	KN-859*	
	Pembrolizumab + kemoterapi N = 239	Placebo + kemoterapi N = 229
Hændelser, n (%)	195 (81,6)	201 (87,8)
Median OS	11,5 mdr.	11,1 mdr.
(95 % CI)	(10,3; 13,5)	(9,7; 12,0)
HR (95 % CI)	0,78 (0,64;0,95)	

*Observeret data. Data fra KN-859 stammer fra en post hoc-eksplorativ analyse efter median opfølgningstid på 13,0 mdr. (0,2-45,9) i pembrolizumab + kemoterapi-armen [4].



Figur 8. KM-kurver for OS hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5 fra KN-859 [4]

Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse

Data på samlet overlevelse hos subgruppen af patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5 i KN-859 viser, at der er statistisk signifikant forskel mellem pembrolizumab + kemoterapi og placebo + kemoterapi til fordel for pembrolizumab + kemoterapi (HR 0,78 (95 % CI 0,64: 0,95)). Den absolutte forskel i median OS var dog kun 0,4 mdr. Det bemærkes, at der ses en større adskillelse af de to kurver jf. Figur 8, efter at medianen er nået med en 2-års-rate på ca. 25 % i pembrolizumab + kemoterapiarmen sammenlignet med ca. 15 % i placebo + kemoterapiarmen, men at de to kurver ser ud til at samles igen henimod ca. 35 måneder. Der er dog i begge arme flere censureringer efter ca. 20 måneder og få udfald især i kemoterapiarmen.

Resultaterne skal tages med forbehold, da der er tale om en eksplorativ post hoc-analyse fra KN-859, som ikke var præspecificeret.

2.4.2.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

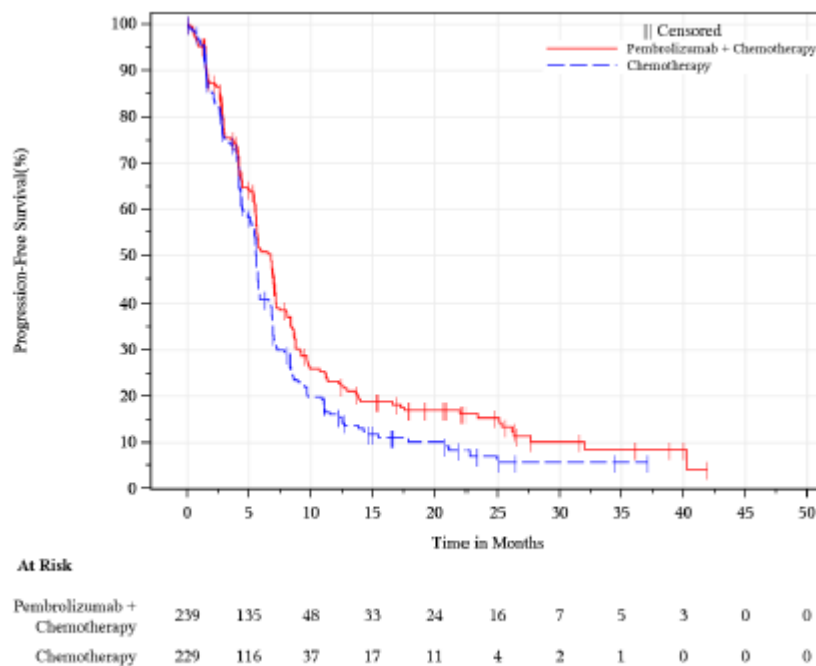
Tabel 10 viser PFS-data for patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5 fra KN-859-studiet, og Figur 9 viser KM-kurver [4].



Tabel 10. Oversigt over PFS-data fra KN-859, PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5

Studie	KN-859*	
	Pembrolizumab + kemoterapi N = 239	Placebo + kemoterapi N = 229
Hændelser, n (%)	180 (75,3)	183 (79,9)
Median PFS (95 % CI)	6,7 mdr. (5,6; 7,1)	5,6 mdr. (5,2; 5,7)
HR (95 % CI)	0,78 (0,64; 0,96)	

*Observeret data. Data fra KN-859 stammer fra en post hoc-eksplorativ analyse efter median opfølgningstid på 13,0 mdr. (0,2-45,9) i pembrolizumab + kemoterapi-armen [4].



Figur 9. KM-kurver for PFS hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5 fra KN-859 [4]

Medicinerådets vurdering af PFS

Data på progressionsfri overlevelse hos subgruppen af patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5 i KN-859 viser, at der er statistisk signifikant forskel mellem pembrolizumab + kemoterapi og placebo + kemoterapi til fordel for pembrolizumab + kemoterapi (HR 0,78 (95 % CI 0,64; 0,96)). Den absolutte forskel i median PFS var dog kun 1,1 mdr. Det bemærkes, at der ses en større adskillelse af de to kurver jf. Figur 9 efter ca. 10 mdr. med en 2-års-rate på ca. 15 % i pembrolizumab + kemoterapiarmen sammenlignet med



ca. 8 % i placebo + kemoterapiarmen, men at de to kurver ser ud til at samles igen henimod ca. 27 måneder. Der er dog i begge arme flere censureringer efter ca. 15 måneder.

Resultaterne skal tages med forbehold, da der er tale om en eksplorativ post hoc-analyse fra KN-859, som ikke var præspecificeret.

2.4.2.4 Helbredsrelateret livskvalitet ved EQ-5D VAS

Der findes kun data på helbredsrelateret livskvalitet fra KN-859-studiet opgjort på patienter med PD-L1 CPS \geq 1. Der forventes ikke at være forskel i livskvalitet på baggrund af PD-L1-ekspression. Der refereres derfor til afsnit 2.4.1.4 for gennemgang af data.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Bivirkningsdata fra KN-859-studiet er opgjort for APaT-patientpopulationen (patienter, som har modtaget minimum én dosis studiemedicin) med PD-L1 CPS \geq 1 efter median opfølgningstid på 13,0 mdr. (0,2-45,9) i pembrolizumab + kemoterapi-armen og 11,5 mdr. (0,1-45,5) i placebo + kemoterapi-armen [23]. Der forventes ikke at være forskel i bivirkninger på baggrund af PD-L1-ekspression. Bivirkningsdata fra CM-649-studiet er opgjort for APaT *all-comers* populationen (patienter, som har modtaget minimum én dosis studiemedicin) efter median opfølgningstid på 12,1 måneder som beskrevet i EPAREN [16]. Sikkerhedsprofilen i *all-comer* populationen er ifølge EMA konsistent med den CPS \geq 5 [16]. I begge studier er bivirkninger vurderet med CTCAE version 4.0. Tabel 11 giver oversigt over sikkerhedsdata fra begge studier.

Tabel 11. Oversigt over sikkerhedsdata fra KN-859 [23] og CM-649 [16]

	KN-859			CM-649		
	PEM + CT n = 615	PBO + CT n = 616	Forskel, %- point (95 % CI)	NIVO + CT n = 782	PBO + CT n = 767	Forskel
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Uønskede hændelser uanset årsag (AE)	■	■	■	776 (99,2)	752 (98,0)	1,2 %-point
Behandlingsrelaterede AE (TRAE)	■	■	■	738 (94,4%)	679 (88,5%)	5,9 %-point
AE \geq grad 3	■	■	■	-	-	-
Grad 3-4 AE	-	-	-	540 (69,1)	456 (59,5)	9,6 %-point
Grad 5 AE	-	-	-	12 (1,5)	4 (0,5)	1,0 %-point



	KN-859			CM-649		
	PEM + CT n = 615	PBO + CT n = 616	Forskel, %- point (95 % CI)	NIVO + CT n = 782	PBO + CT n = 767	Forskel
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Grad 3-4 TRAE	-	-	-	462 (59,1)	341 (44,5)	14,6 %- point
Alvorlige AE (SAE)	■	■	■	423 (54,1)	335 (43,7)	10,4 %- point
Behandlingsrelate rede SAE	-	-	-	172 (22,0)	93 (12,1)	9,9 %- point
Behandlingsophør pga. AE	■	■	■	371 (47,4)	251 (32,7)	14,7 %- point
Behandlingsophør pga. TRAE	-	-	-	284 (36,3)	181 (23,6)	12,7 %- point
Median behandlingsvarig- hed (<i>estimated Time-on- Treatment</i>)	■	■	-	6,75 mdr. (min-max 0,0; 33,5)	4,86 mdr. (min-max 0,0; 34,9)	-
Dosismodifikation som følge af en bivirkning*	■	■	3,9 (-0,1; 7,9)	NA	NA	NA

PEM = pembrolizumab; CT = kemoterapi; PBO = placebo; NIVO = nivolumab

*KN-859 - defineret som en dosisreduktion, behandling *interrupted* eller behandling afbrudt Medicinrådets vurdering af sikkerhed

I begge studier ses der en større andel af alvorlige og \geq grad 3/grad 3-4 uønskede hændelser i interventionsarmene sammenlignet med komparatorarmene med absolutte forskelle på hhv. ■ og ■-point i KN-859 og 10,4 og 9,6 %-point i CM-649. Ligeledes ophørte flere patienter i behandlingen i interventionsarmen sammenlignet med komparatorarmen i begge studier (■ %-point vs. 14,7 %-point i hhv. KN-859 og CM-649).

I KN-859-studiet var de hyppigste uønskede hændelser i både interventions- og komparatorarmen kvalme, anæmi, opkast og diarré (> 30 % af patienterne). De hyppigste grad 3-5 uønskede hændelser i begge arme var anæmi, fald i neutrofiler og neutropeni. De hyppigste alvorlige uønskede hændelser i pembrolizumab + kemoterapiarmen var diarré, pneumoni, opkast og colitis. Tabel 12 giver oversigt over alvorlige uønskede hændelser, opdelt efter type, hos patienter med PD-L1 CPS \geq 1 i KN-859. Generelt er bivirkningsprofilen for pembrolizumab + kemoterapi i KN-859 sammenlignelig med bivirkningsprofilen for pembrolizumab + kemoterapi på tværs af godkendte indikationer (n = 3.123).



I CM-649-studiet var de hyppigste uønskede hændelser i både interventions- og komparatorarmen kvalme, diarré og anæmi (> 30 % af patienterne). De hyppigste grad 3-4 uønskede hændelser i begge arme var neutropeni, fald i neutrofiler og anæmi. De hyppigste alvorlige uønskede hændelser i nivolumab + kemoterapiarmen var malign neoplasme progression, opkast og anæmi og malign neoplasme progression, opkast og dysfagi i placebo + kemoterapiarmen. Tabel 12 giver oversigt over alvorlige uønskede hændelser, opdelt efter type, hos ITT-populationen i CM-649.

Tabel 12. Oversigt over alvorlige uønskede hændelser i KN-859 [23] og CM-649 [16]

	PEM + CT n = 615 n (%)	PBO + CT n = 616 n (%)	NIVO + CT n = 782 n (%)	PBO + CT n = 767 n (%)
Gastrointestinal sygdom	■	■	133 (17)	123 (16)
General disorders og infusionsreaktioner	■	■	40 (5,1)	30 (3,9)
Infektioner og infestationer	■	■	72 (9,2)	33 (4,3)
Stofskifte- og ernæringssygdom	■	■	-	-
Respiratorisk, torakisk og mediastinal sygdom	■	■	45 (5,8)	29 (3,8)
Blod og lymfatisk system <i>disorder</i>	-	-	52 (6,6)	24 (3,1)
Neoplasmer (benigne, maligne og uspecificerede)	-	-	123 (15,7)	100 (13,0)

Begge behandlinger er forbundet med immunrelaterede uønskede hændelser ligesom colitis, hepatitis, pneumonitis, nefritis og nyredysfunktion, udslæt, infusionsrelaterede reaktioner og endokrinologisk påvirkning. De fleste hændelser kunne behandles med immunmodulerende agenter og var reversible, fraset nogle endokrinologiske hændelser. Bilag 5 giver oversigt over typer af immunrelaterede uønskede hændelser fra begge studier.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Både behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi og nivolumab i kombination med kemoterapi er forbundet med flere grad 3-4 uønskede hændelser (■)



%-point og 9,6 %-pointforskel vs. kemoterapi i hhv. KN-859 og CM-649), alvorlige uønskede hændelser (■ %-point og 10,4 %-pointforskel vs. kemoterapi i hhv. KN-859 og CM-649) og behandlingsophør grundet uønskede hændelser (■ %-point og 14,7 %-pointforskel vs. kemoterapi i hhv. KN-859 og CM-649) end behandling med kemoterapi alene, se Tabel 9 og Tabel 10. Da både pembrolizumab og nivolumab er checkpoint-hæmmere, er der risiko for immunrelaterede uønskede hændelser, jf. Bilag 5, der både kan være livstruende og langvarige/kroniske.

På baggrund af de tilgængelige data omkring begge immunterapi-kombinationsbehandlinger finder Medicinrådet det sandsynligt, at de uønskede hændelser forbundet med behandlingerne ikke adskiller sig væsentligt fra hinanden.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Datagrundlaget for vurderingen af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til førstelinjebehandling af patienter med lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-negativ adenocarcinom i mavesæk eller mavemund, som udtrykker PD-L1 CPS ≥ 1 , består af ét studie, hvilket gør resultatet usikkert i forhold til behandlingseffekter undersøgt i flere studier.

Patientpopulationen i det underliggende studie KN-859 deles op i to subpopulationer, som hver i ser sammenlignes med forskellige komparatorer.

Til patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 er pembrolizumab + kemoterapi blevet sammenlignet med nivolumab + kemoterapi (på baggrund af CM-649-studiet) via en indirekte sammenligning i form af en netværksmetaanalyse. Studiepopulationerne i begge studier betragtes samlet set at være repræsentative for danske patienter. De forskelle der er, vurderes ikke at være af betydning for overførbareheden af studieresultaterne til dansk klinisk praksis. CM-649-studiet er ublindat, hvilket introducerer usikkerhed i forhold til opgørelserne af helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed, idet patienter og investigator er bekendte med, hvilken behandling der er blevet givet. I sammenligningen med KN-859 ses der dog ikke en klinisk relevant forskel mellem de to studier, hvad angår livskvalitet og sikkerhed, hvorfor denne usikkerhed sandsynligvis er af minimal betydning. Udover at der er tale om en indirekte sammenligning, hvilket i sig selv introducerer en usikkerhed, er den største usikkerhed i sammenligningen, at data på pembrolizumab + kemoterapi stammer fra en eksplorativ post hoc-analyse. Dette betyder, at studiet ikke var designet til at have statistisk styrke til at påvise en forskel i disse subgruppeanalyser.

Til patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 og < 5 er pembrolizumab + kemoterapi blevet sammenlignet med placebo + kemoterapi via den direkte sammenligning i KN-859-studiet. Her er den største usikkerhed i vurderingen, at den baserer sig på en eksplorativ post hoc-analyse.

De to analyser, der ligger til grund for vurderingen af pembrolizumab + kemoterapi, viser, at effekten af pembrolizumab er afhængig af PD-L1-ekspressionen – jo større ekspression jo bedre respons af behandlingen, se Tabel 13. Samme tendens ses også for



nivolumab + kemoterapi fra CM649-studiet (se Tabel 13) samt andre studier indenfor kræft i spiserøret, mavemund eller mavesæk, bl.a. KN-811-studiet (pembrolizumab + trastuzumab + kemoterapi hos HER2-positive adenokarcinomer) [25] og KN-590-studiet (pembrolizumab + kemoterapi hos planocellulær karcinom i spiserøret eller HER2-negativ adenokarcinom i den gastro-esofageale overgang, Siewert type I) [26].

Tabel 13. Oversigt over OS-data i KN-859 og CM-649 på baggrund af PD-L1-ekspression

PD-L1-subgruppe	Median OS, mdr.		HR (95 % CI)
	Intervention	Komparator	
KN-859 [11]	PEM + CT	PBO + CT	
ITT	12,9 mdr. (11,9; 14,0)	11,5 mdr. (10,6; 12,1)	0,78 (0,70; 0,87)
PD-L1 CPS ≥ 1	13,0 mdr. (11,6; 14,2)	11,4 mdr. (10,5; 12,0)	0,74 (0,65; 0,84)
PD-L1 CPS ≥ 5	14,0 mdr. (12,1; 15,4)	11,5 mdr. (10,3; 12,5)	0,70 (0,60; 0,82)
PD-L1 CPS ≥ 10	15,7 mdr. (13,8; 19,3)	11,8 mdr. (10,2; 12,7)	0,65 (0,53; 0,79)
CM-649 [7]	NIV + CT	PBO + CT	
ITT	13,8 mdr.	11,6 mdr.	0,79 (0,70; 0,89)
PD-L1 CPS ≥ 1	14,0 mdr.	11,3 mdr.	0,76 (0,67; 0,87)
PD-L1 CPS ≥ 5	14,4 mdr. (13,1; 16,2)	11,1 mdr. (10,0; 12,1)	0,70 (0,61; 0,81)
PD-L1 CPS < 5	12,4 mdr.	12,3 mdr.	0,94 (0,78; 1,13)



3. Referencer

1. DECG. Dansk Esophago- Gastrisk Cancer årsrapport 2022 [internet]. 2023. Tilgængelig fra: https://www.sundhed.dk/content/cms/85/4685_degcaarsrapport-2022.pdf.
2. DECG. Dansk Esophago- Gastrisk cancer årsrapport 2021. 2022.
3. Dansk esophagogastrisk cancer gruppe (DECG). Onkologisk behandling af ikke-kurabel cancer i esophagus og ventrikel [internet]. 2023. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/degc/degc_onkologisk-palliativ_v.2.0_admgodk_27.01.2023.pdf
4. European Medicines Agency (EMA). EPAR - pembrolizumab + kemoterapi til adenokarcinom i mavesæk/mavemund. 2023; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0135-epar-assessment-report-variation_en.pdf
5. Janjigian YY, Shitara K, Moehler MH, Garrido M, Gallardo C, Shen L, et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 3-year follow-up from CheckMate 649. *J Clin Oncol* [internet]. 2023;41(4_suppl):291–291. Tilgængelig fra: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.291
6. Merck Sharp & Dohme LLC. Systematic literature review and network meta-analyses of first-line treatments for HER2-negative locally advanced unresectable or metastatic gastric and gastro-esophageal junction adenocarcinoma. PD-L1 CPS ≥ 5 NMA results memo. 2024.
7. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2021;398(10294):27–40. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621007972>
8. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2014.
9. Kræftens Bekæmpelse. Kræftens bekæmpelse - symptomer på mavesækskræft [internet]. [citeret 4. oktober 2023]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/mavekraeft-kraeft-i-mavesaekken-ventrikelcancer/symptomer-mavekraeft/>
10. Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, et al. HER2 testing in gastric cancer: A practical approach. *Mod Pathol*. 2012;25(5):637–50.
11. Rha SY, Oh D-Y, Yañez P, Bai Y, Ryu M-H, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2023;24(11):1181–95. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204523005156>
12. Jacob JB, Jacob MK, Parajuli P. Review of immune checkpoint inhibitors in immuno-oncology. *I* 2021. s. 111–39. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358921000028>
13. Lowery M, Wyrwicz L, Oh D-Y, Shiu K-K, Yanez Weber P, Bai Y, et al. 1516P Health-related quality of life (hrqol) analysis from KEYNOTE-859: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma. *Ann Oncol*



- [internet]. 2023;34:S854–5. Tilgængelig fra:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753423022664>
14. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature* [internet]. 2022;603(7903):942–8. Tilgængelig fra:
<https://www.nature.com/articles/s41586-022-04508-4>
 15. Moehler M, Xiao H, Blum SI, Elimova E, Cella D, Shitara K, et al. Health-Related Quality of Life With Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Patients With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Cancer or Esophageal Adenocarcinoma From CheckMate 649. *J Clin Oncol* [internet]. 2023;41(35):5388–99. Tilgængelig fra:
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.00170>
 16. European Medicines Agency (EMA). EPAR - nivolumab + kemoterapi til adenokarcinom i mavesæk/mavemund/spiserør. 2021; Tilgængelig fra:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0096-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 17. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Hawkins R, Iveson T, et al. The impact of primary tumour origins in patients with advanced oesophageal, oesophago-gastric junction and gastric adenocarcinoma - Individual patient data from 1775 patients in four randomised controlled trials. *Ann Oncol*. 2009;
 18. Shankaran V, Xiao H, Bertwistle D, Zhang Y, You M, Abraham P, et al. A Comparison of Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients Receiving First-Line Therapy for Unresectable Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Versus Esophageal Adenocarcinomas. *Adv Ther*. 2021;
 19. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med*. 2012;
 20. Steber C, Hughes RT, McTyre ER, Soike M, Farris M, Levine BJ, et al. Cisplatin/5-Fluorouracil (5-FU) Versus Carboplatin/Paclitaxel Chemoradiotherapy as Definitive or Pre-Operative Treatment of Esophageal Cancer. *Cureus*. 2021;
 21. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: Evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 2009;
 22. Freshwater T, Kondic A, Ahmadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):1–9.
 23. Merck Sharp & Dohme LLC. Clinical Study Report, Keytruda (MK-3475) Keynote 859 interim analysis (DATA ON FILE - CONFIDENTIAL). 2023.
 24. Rabin R, Charro F de. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* [internet]. 2001;33(5):337–43. Tilgængelig fra:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890109002087>
 25. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. *Nature* [internet]. 2021;600(7890):727–30. Tilgængelig fra:
<https://www.nature.com/articles/s41586-021-04161-3>
 26. Sun J-M, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* [internet]. 2021;398(10302):759–71. Tilgængelig fra:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621012344>



4. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund

Forperson

Lene Bæksgaard Jensen
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi

Medlemmer

Mette Karen Nytoft Yilmaz
Overlæge

Region Nordjylland

Marianne Nordsmark
Overlæge

Region Midtjylland

Rana Bahij
Afdelingslæge

Region Syddanmark

Kenneth Hofland
Specialeansvarlig overlæge

Region Sjælland

Jon Kroll Bjerregaard
Overlæge

Region Hovedstaden

Line Jarvig
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Rasmus Huan Olsen
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi



5. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	27. september 2024	ATC-koden på pembrolizumab er rettet til L01FF02
1.0	19. juni 2024	Godkendt af Medicinrådet.



6. Bilag 1

6.1 Disposition af patienter i KN-859

CPS \geq 1 subgruppe	Pembrolizumab+SOC n (%)	SOC n (%)
Patienter i populationen	618	617
Status for behandling ved IA2		
Påbegyndt behandling	615	616
Færdiggjort behandling	52 (8,5%)	13 (2,1%)
Afbrudt behandling	529 (86,0%)	586 (95,1%)
Uønskede hændelser	86 (14%)	77 (12,5%)
Associeret med COVID-19	1 (0,2%)	0 (0,7%)
Klinisk progression	68 (11,1%)	72 (11,7%)
Komplet respons	3 (0,5%)	1 (0,2%)
<i>Excluded medication</i>	0 (0,0%)	1 (0,2%)
<i>Lost to follow-up</i>	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Kræftbehandling – ikke som en del af studiet	8 (1,3%)	7 (1,1%)
Lægens beslutning	11 (1,8%)	11 (1,8%)
Progressiv sygdom	320 (52,0%)	377 (61,2%)
Protokol <i>violation</i>	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Tilbagekaldelse af patientens samtykke	32 (5,2%)	39 (6,3%)
I fortsat behandling	34 (5,5%)	17 (2,8%)

Data cut-off d. 3. oktober 2022

6.2 Disposition af patienter (IT-populationen) i CM-649 ved interimanalysen

	Nivolumab+SOC n (%)	SOC n (%)
Patienter i populationen	789	792
Status for behandling ved IA		
Påbegyndt behandling	782	767
Fortsat i behandling	84 (10,7%)	39 (5,1%)
Afbrudt behandling	698 (89,3%)	728 (95%)
Bivirkninger (relateret til behandling)	60 (7,7%)	40 (5,2%)



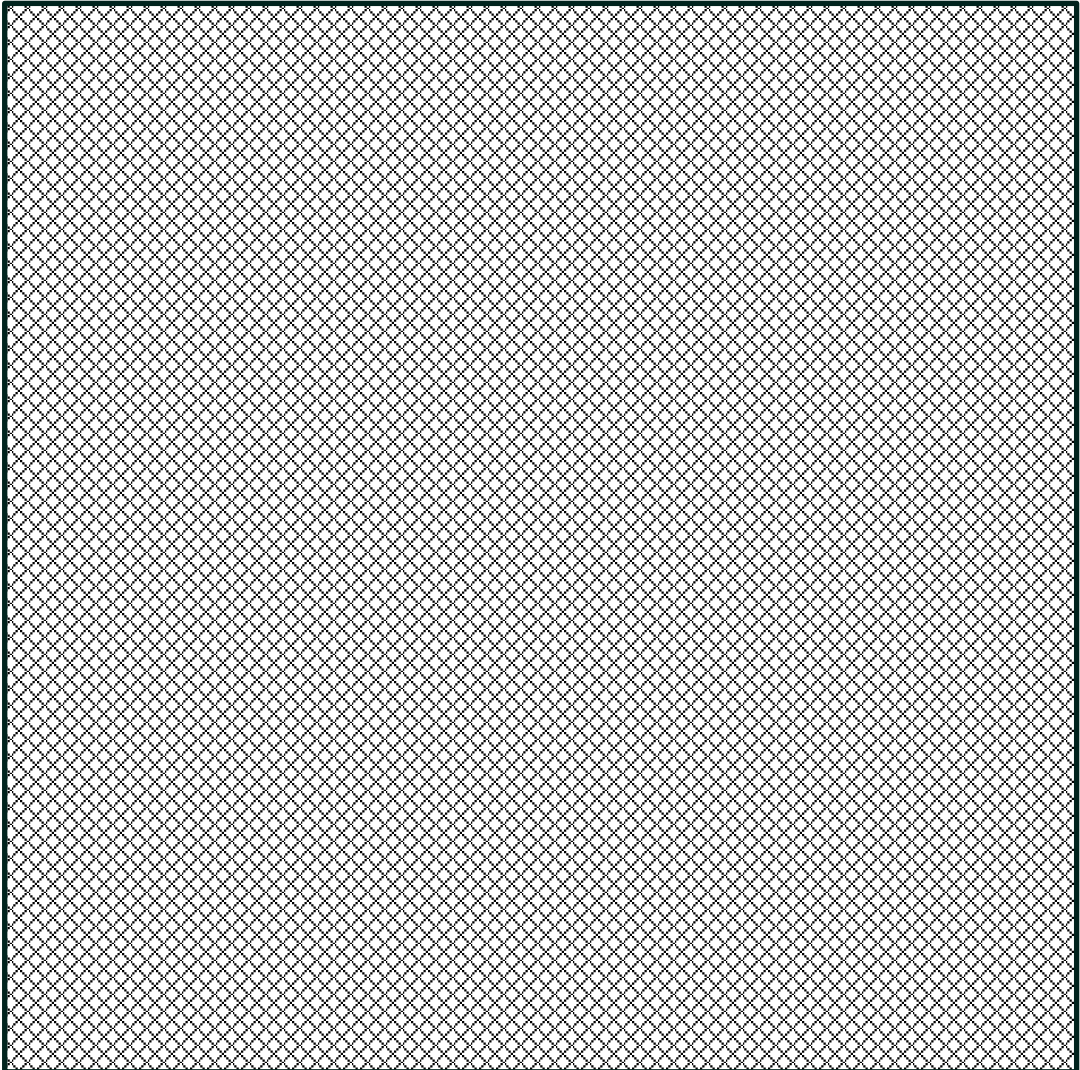
	Nivolumab+SOC n (%)	SOC n (%)
Uønskede hændelser (ikke-relateret til behandling)	46 (5,9%)	35 (4,5%)
Sygdomsprogression	515 (65,9%)	528 (68,8%)
Død	0	1 (0,1%)
<i>Request to discontinue study treatment</i>	13 (1,7%)	35 (4,6%)
Tilbagekaldelse af patientens samtykke	20 (2,6%)	41 (5,3%)
<i>Lost to follow-up</i>	2 (0,3%)	2 (0,3%)
<i>Maximum clinical benefit</i>	10 (1,3%)	25 (3,3%)
<i>Poor/non-compliance</i>	1 (0,1%)	4 (0,5%)
Møder ikke længere inklusionskriterier	1 (0,1%)	3 (0,4%)
Færdiggjort behandling per protokol	20 (2,6%)	0
Andre årsager	10 (1,3%)	14 (1,8%)

Data cut-off d. 27. maj 2020

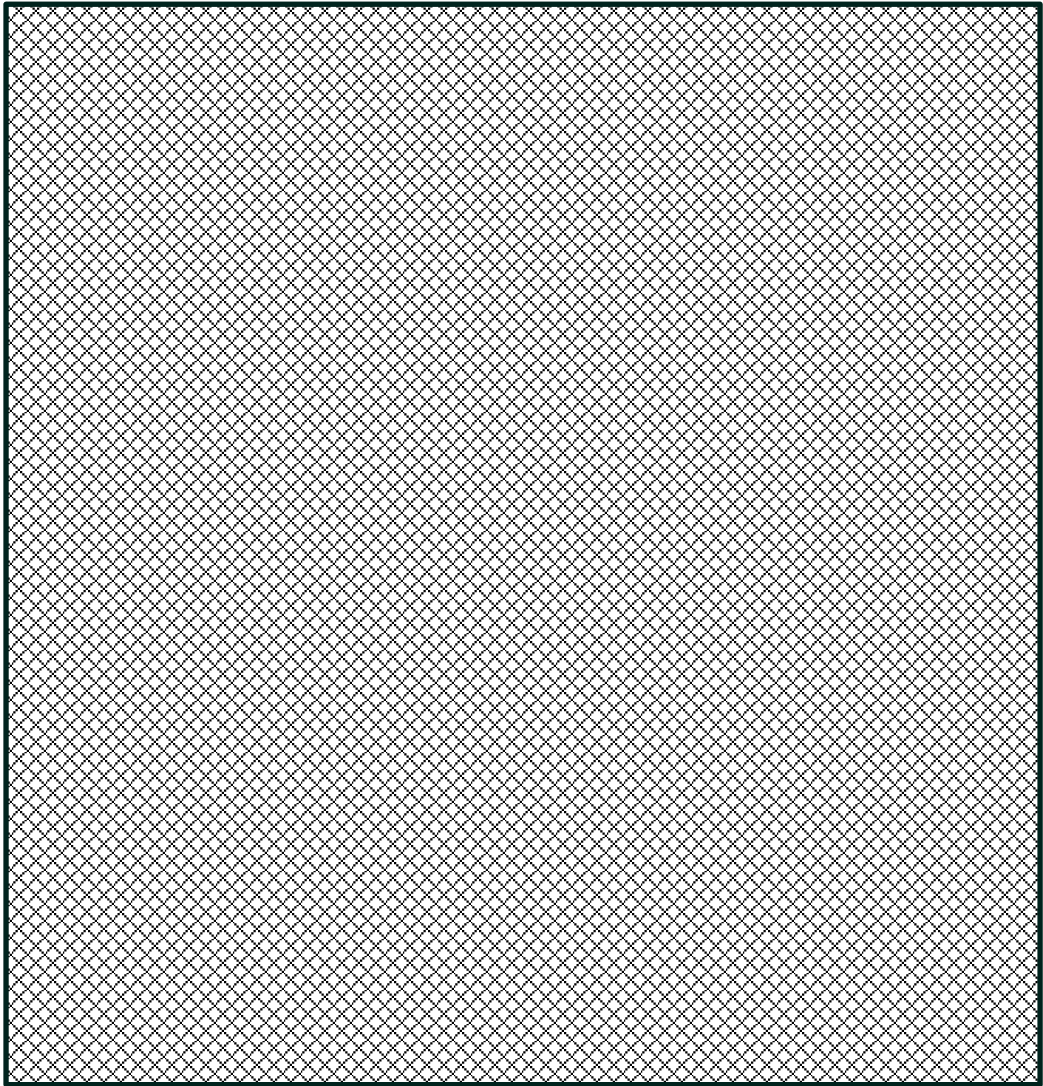


7. Bilag 2

[Redacted text]

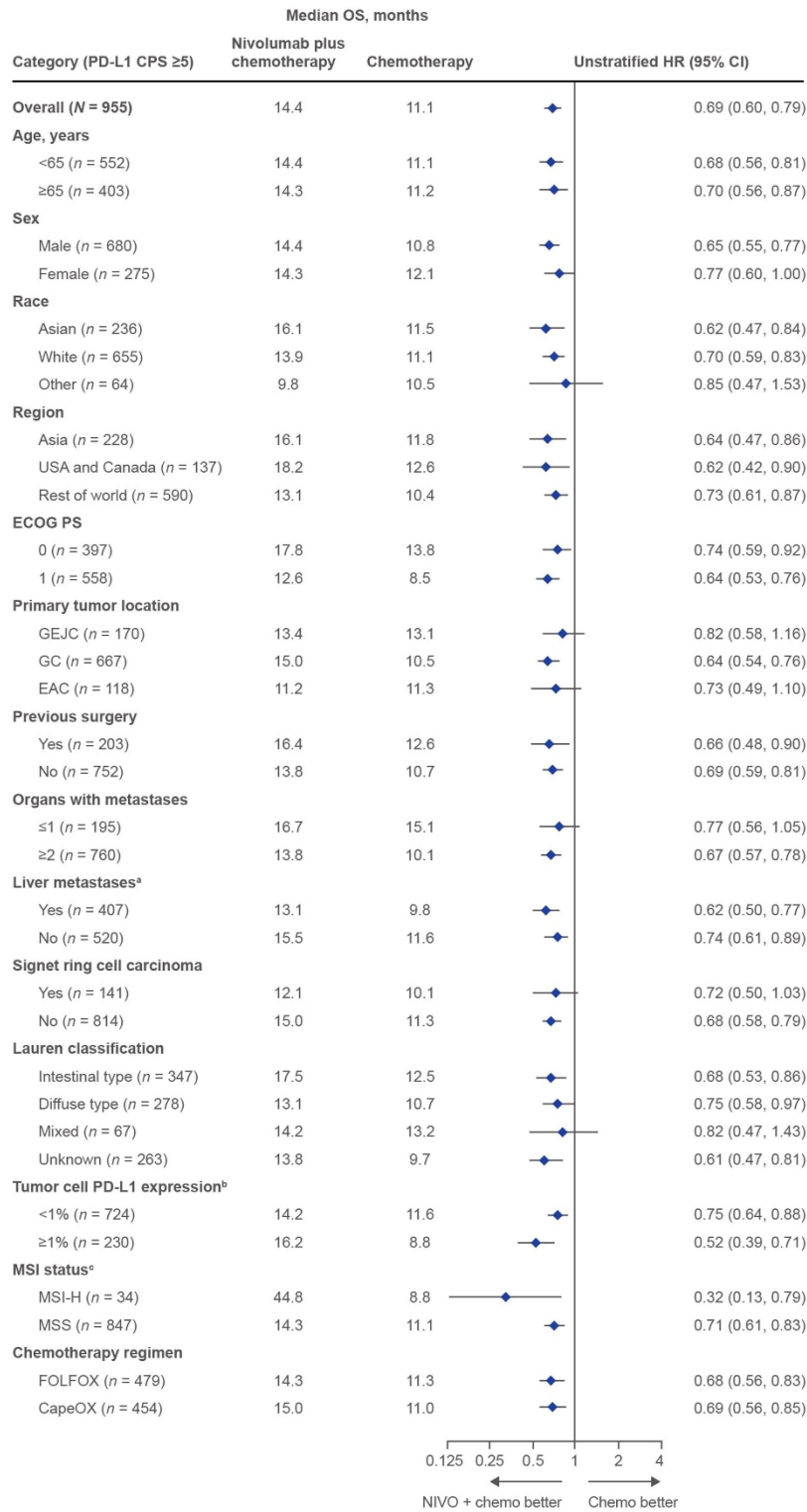


[Redacted text]





7.2 OS i præ-definerede subgrupper i PD-L1 CPS ≥ 5 -populationen i CM-649 [14]





8. Bilag 3

8.1 Efterfølgende behandling i KN-859 (ITT-population) [11]

	Pembrolizumab plus chemotherapy group (n=790)	Placebo plus chemotherapy group (n=789)
Any	355 (45%)	369 (47%)
Chemotherapy	339 (43%)	346 (44%)
PD-1/L1 inhibitor	66 (8%)	72 (9%)
VEGF/VEGFR inhibitor	137 (17%)	138 (17%)
Other	92 (12%)	96 (12%)

Data are n (%).

8.2 Efterfølgende behandling i CM-649 (patienter med PD-L1 CPS \geq 5) [14]

Supplemental Table 2 | Subsequent therapies

	Nivolumab plus chemotherapy (n = 789)	Chemotherapy (n = 792)
Any subsequent therapy*	325 (41)	346 (44)
Subsequent radiotherapy	43 (5)	48 (6)
Subsequent surgery	20 (3)	26 (3)
Subsequent systemic anti-cancer therapy	290 (37)	329 (42)
Most frequent systemic anti-cancer therapies		
Chemotherapy	281 (36)	306 (39)
Taxanes		
Paclitaxel	165 (21)	185 (23)
Docetaxel	20 (3)	23 (3)
Fluoropyrimidine-based chemotherapy		
Fluorouracil	78 (10)	108 (14)
Capecitabine	28 (4)	25 (3)
Fluoropyrimidine	0	2 ^b (<1)
Platinum-based chemotherapy		
Oxaliplatin	32 (4)	29 (6)
Carboplatin	9 (1)	10 (1)
Cisplatin	15 (2)	17 (2)
Targeted therapy		
Ramucirumab	101 (13)	96 (12)
Apatinib	13 (2)	21 (3)
Immunotherapy	17 (2)	73 (9)
Nivolumab	10 (1)	35 (4)
Pembrolizumab	3 (<1)	29 (4)
Atezolizumab	0	4 (<1)
Toripalimab	1 (<1)	3 (<1)
Ipilimumab	1 (<1)	2 (<1)
Other	3 (<1)	3 (<1)



9. Bilag 4

9.1 Mønster med manglende data og fuldførelse i EQ-5D-5L hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 fra KN-859

Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier (<i>'missing by design' + 'non-completers'</i>) N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter, for hvem der mangler data (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X	Antal patienter, der fuldførte (% af patienter, der forventes at fuldføre)
Baseline	████	████	████	████
Uge 3	████	████	████	████
Uge 6	████	████	████	████
Uge 9	████	████	████	████
Uge 12	████	████	████	████
Uge 18	████	████	████	████
Uge 24	████	████	████	████
Uge 30	████	████	████	████
Uge 36	████	████	████	████



Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier (<i>'missing by design' + 'non- completers'</i>) N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
	■	■	■	■
Uge 42	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Uge 48	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Uge 54	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Uge 60	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Uge 66	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Uge 72	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Uge 78	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Uge 84	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Uge 90	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Uge 96	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■
Uge 102	■ ■	■ ■	PEM+CT: 72 (11,9%) PBO+CT: 18 (3,0%)	PEM+CT: 62 (86,1%) PBO+CT: 16 (88,9%)



9.2 Mønster med manglende data og fuldførelse i EQ-5D-5L hos patienter med PD-L1 CPS ≥ 5 fra CM-649

Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier ('missing by design' + 'non-completers') N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter, for hvem der mangler data (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X	Antal patienter, der fuldførte (% af patienter der forventes at fuldføre)
Baseline	Nivo+CT: 422 PBO+CT: 400	Nivo+CT: 5 PBO+CT: 6	Nivo+CT: 422 PBO+CT: 400	Nivo+CT: 417 (98,8%) PBO+CT: 394 (98,5%)
Uge 7	Nivo+CT: 422 PBO+CT: 400	Nivo+CT: 47 PBO+CT: 53	Nivo+CT: 402 PBO+CT: 372	Nivo+CT: 375 (93,3%) PBO+CT: 347 (93,3%)
Uge 13	Nivo+CT: 422 PBO+CT: 400	Nivo+CT: 88 PBO+CT: 126	Nivo+CT: 369 PBO+CT: 314	Nivo+CT: 334 (90,5%) PBO+CT: 274 (87,3%)
Uge 19	Nivo+CT: 422 PBO+CT: 400	Nivo+CT: 139 PBO+CT: 201	Nivo+CT: 322 PBO+CT: 246	Nivo+CT: 283 (87,9%) PBO+CT: 199 (80,9%)
Uge 25	Nivo+CT: 422 PBO+CT: 400	Nivo+CT: 181 PBO+CT: 239	Nivo+CT: 273 PBO+CT: 186	Nivo+CT: 241 (88,3%) PBO+CT: 161 (86,6%)
Uge 31	Nivo+CT: 422 PBO+CT: 400	Nivo+CT: 213 PBO+CT: 239	Nivo+CT: 228 PBO+CT: 146	Nivo+CT: 209 (91,7%) PBO+CT: 124 (84,9%)
Uge 37	Nivo+CT: 422 PBO+CT: 400	Nivo+CT: 241 PBO+CT: 305	Nivo+CT: 201 PBO+CT: 117	Nivo+CT: 181 (90,0%) PBO+CT: 95 (81,2%)
Uge 43	Nivo+CT: 422	Nivo+CT: 271	Nivo+CT: 170	Nivo+CT: 151 (88,8%)



Tidspunkt	Population for helbredsrelate ret livskvalitet	Manglende værdier (<i>'missing by design'</i> + <i>'non-completers'</i>)	Forventes at fuldføre	Fuldførelse
	N	N (%)	N	N (%)
	PBO+CT: 400	PBO+CT: 322	PBO+CT: 90	PBO+CT: 78 (86,7%)
Uge 49	Nivo+CT: 422	Nivo+CT: 389	Nivo+CT: 151	Nivo+CT: 133 (88,1%)
	PBO+CT: 400	PBO+CT: 343	PBO+CT: 65	PBO+CT: 57 (87,7%)
Uge 55	Nivo+CT: 422	Nivo+CT: 308	Nivo+CT: 134	Nivo+CT: 114 (85,1%)
	PBO+CT: 400	PBO+CT: 345	PBO+CT: 61	PBO+CT: 55 (90,2%)
Uge 61	Nivo+CT: 422	Nivo+CT: 318	Nivo+CT: 123	Nivo+CT: 104 (84,6%)
	PBO+CT: 400	PBO+CT: 356	PBO+CT: 49	PBO+CT: 44 (89,8%)
Uge 67	Nivo+CT: 422	Nivo+CT: 327	Nivo+CT: 107	Nivo+CT: 95 (88,8%)
	PBO+CT: 400	PBO+CT: 364	PBO+CT: 42	PBO+CT: 36 (85,7%)
Uge 73	Nivo+CT: 422	Nivo+CT: 340	Nivo+CT: 94	Nivo+CT: 82 (87,2%)
	PBO+CT: 400	PBO+CT: 368	PBO+CT: 36	PBO+CT: 32 (88,9%)
Uge 79	Nivo+CT: 422	Nivo+CT: 353	Nivo+CT: 87	Nivo+CT: 69 (79,3%)
	PBO+CT: 400	PBO+CT: 375	PBO+CT: 28	PBO+CT: 25 (89,3%)
Uge 85	Nivo+CT: 422	Nivo+CT: 356	Nivo+CT: 79	Nivo+CT: 66 (83,5%)
	PBO+CT: 400	PBO+CT: 377	PBO+CT: 26	PBO+CT: 23 (88,5%)
Uge 91	Nivo+CT: 422	Nivo+CT: 360	Nivo+CT: 72	Nivo+CT: 62 (86,1%)
	PBO+CT: 400	PBO+CT: 378	PBO+CT: 25	PBO+CT: 22 (88%)
Uge 97	Nivo+CT: 422	Nivo+CT: 362	Nivo+CT: 68	Nivo+CT: 60 (88,2%)
	PBO+CT: 400	PBO+CT: 381	PBO+CT: 21	PBO+CT: 19 (90,5%)
Uge 103	Nivo+CT: 422	Nivo+CT: 370	Nivo+CT: 59	Nivo+CT: 52 (88,1%)
	PBO+CT: 400	PBO+CT: 383	PBO+CT: 19	PBO+CT: 17 (89,5%)
Uge 109	Nivo+CT: 422	Nivo+CT: 404	Nivo+CT: 19	Nivo+CT: 18 (94,7%)
	PBO+CT: 400	PBO+CT: 385	PBO+CT: 17	PBO+CT: 15 (88,2%)
Uge 115	Nivo+CT: 422	Nivo+CT: 406	Nivo+CT: 18	Nivo+CT: 16 (88,9%)
	PBO+CT: 400	PBO+CT: 386	PBO+CT: 15	PBO+CT: 14 (93,3%)
Uge 121	Nivo+CT: 422	Nivo+CT: 409	Nivo+CT: 15	Nivo+CT: 13 (86,7%)



Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier ('missing by design' + 'non-completers') N (%)	Forventes at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
	PBO+CT: 400	PBO+CT: 388	PBO+CT: 14	PBO+CT: 12 (85,7%)
Uge 127	Nivo+CT: 422 PBO+CT: 400	Nivo+CT: 411 PBO+CT: 387	Nivo+CT: 11 PBO+CT: 13	Nivo+CT: 11 (100%) PBO+CT: 12 (92,3%)



10. Bilag 5

10.1 Oversigt over immunrelaterede uønskede hændelser i KN-859 (på tværs af PD-L1-ekspression)

	KN859 Pembrolizumab + Chemotherapy		KN859 Placebo + Chemotherapy		Pembrolizumab + Chemo Pooled Dataset		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population with one or more adverse events	242	(30.8)	105	(13.3)	1,052	(33.7)	2,042	(26.8)
Participants in population with no adverse events	543	(69.2)	682	(86.7)	2,071	(66.3)	5,589	(73.2)
Adrenal Insufficiency	10	(1.3)	1	(0.1)	40	(1.3)	74	(1.0)
Adrenal insufficiency	10	(1.3)	1	(0.1)	39	(1.2)	69	(0.9)
Addison's disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Adrenocortical insufficiency acute	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
Secondary adrenocortical insufficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
Cholangitis Sclerosing	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Cholangitis sclerosing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)
Immune-mediated cholangitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)
Colitis	26	(3.3)	14	(1.8)	84	(2.7)	159	(2.1)
Colitis	20	(2.5)	14	(1.8)	64	(2.0)	134	(1.8)
Immune-mediated enterocolitis	4	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.1)	6	(0.1)
Enterocolitis	3	(0.4)	0	(0.0)	14	(0.4)	11	(0.1)
Autoimmune colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	6	(0.1)
Colitis microscopic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	4	(0.1)
Encephalitis	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)	5	(0.1)
Encephalitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	4	(0.1)
Encephalitis autoimmune	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	1	(0.0)
Guillain-Barre Syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	6	(0.1)
Axonal neuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Demyelinating polyneuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Guillain-Barre syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	4	(0.1)
Hepatitis	9	(1.1)	4	(0.5)	40	(1.3)	80	(1.0)
Hepatitis	5	(0.6)	2	(0.3)	14	(0.4)	34	(0.4)
Autoimmune hepatitis	3	(0.4)	0	(0.0)	16	(0.5)	35	(0.5)
Immune-mediated hepatitis	1	(0.1)	1	(0.1)	11	(0.4)	3	(0.0)
Drug-induced liver injury	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	8	(0.1)
Hepatitis acute	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyperthyroidism	44	(5.6)	13	(1.7)	173	(5.5)	398	(5.2)
Hyperthyroidism	44	(5.6)	13	(1.7)	171	(5.5)	398	(5.2)
Basedow's disease	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
Hypoparathyroidism	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hypoparathyroidism	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hypophysitis	3	(0.4)	0	(0.0)	28	(0.9)	52	(0.7)
Hypopituitarism	3	(0.4)	0	(0.0)	11	(0.4)	19	(0.2)
Hypophysitis	0	(0.0)	0	(0.0)	17	(0.5)	32	(0.4)
Lymphocytic hypophysitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
Hypothyroidism	120	(15.3)	34	(4.3)	434	(13.9)	939	(12.3)
Hypothyroidism	120	(15.3)	34	(4.3)	434	(13.9)	937	(12.3)
Autoimmune hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Immune-mediated hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)
Myxoedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Primary hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)



Infusion Reactions	44	(5.6)	37	(4.7)	246	(7.9)	165	(2.2)
Infusion related reaction	27	(3.4)	23	(2.9)	122	(3.9)	75	(1.0)
Hypersensitivity	9	(1.1)	7	(0.9)	76	(2.4)	49	(0.6)
Anaphylactic reaction	5	(0.6)	2	(0.3)	10	(0.3)	10	(0.1)
Drug hypersensitivity	4	(0.5)	7	(0.9)	41	(1.3)	24	(0.3)
Anaphylactoid reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cytokine release syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)	8	(0.1)
Infusion related hypersensitivity reaction	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Serum sickness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)
Myasthenic Syndrome	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	8	(0.1)
Myasthenia gravis	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	5	(0.1)
Myasthenic syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
Myelitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
Myelitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Myelitis transverse	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
Myocarditis	0	(0.0)	1	(0.1)	8	(0.3)	9	(0.1)
Autoimmune myocarditis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)
Immune-mediated myocarditis	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
Myocarditis	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.2)	9	(0.1)
Myositis	1	(0.1)	0	(0.0)	13	(0.4)	34	(0.4)
Myositis	1	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.2)	22	(0.3)
Autoimmune myositis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)
Dermatomyositis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)
Myopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)	8	(0.1)
Necrotising myositis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Rhabdomyolysis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
Nephritis	4	(0.5)	0	(0.0)	25	(0.8)	37	(0.5)
Tubulointerstitial nephritis	2	(0.3)	0	(0.0)	10	(0.3)	14	(0.2)
Immune-mediated nephritis	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Nephritis	1	(0.1)	0	(0.0)	14	(0.4)	10	(0.1)
Acute kidney injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
Autoimmune nephritis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	5	(0.1)
Glomerulonephritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Glomerulonephritis acute	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Glomerulonephritis membranous	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nephrotic syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Renal failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
Pancreatitis	3	(0.4)	3	(0.4)	15	(0.5)	28	(0.4)
Pancreatitis	3	(0.4)	2	(0.3)	11	(0.4)	24	(0.3)
Autoimmune pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pancreatitis acute	0	(0.0)	1	(0.1)	5	(0.2)	4	(0.1)
Pneumonitis	25	(3.2)	7	(0.9)	124	(4.0)	324	(4.2)
Pneumonitis	20	(2.5)	5	(0.6)	112	(3.6)	291	(3.8)
Immune-mediated lung disease	3	(0.4)	1	(0.1)	1	(0.0)	4	(0.1)
Interstitial lung disease	2	(0.3)	1	(0.1)	10	(0.3)	29	(0.4)
Organising pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	3	(0.0)
Sarcoidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	20	(0.3)
Cutaneous sarcoidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pulmonary sarcoidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
Sarcoidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	18	(0.2)
Severe Skin Reactions	16	(2.0)	1	(0.1)	96	(3.1)	130	(1.7)
Rash	5	(0.6)	1	(0.1)	37	(1.2)	44	(0.6)
Rash maculo-papular	5	(0.6)	0	(0.0)	37	(1.2)	23	(0.3)
Erythema multiforme	2	(0.3)	0	(0.0)	6	(0.2)	8	(0.1)
Cutaneous vasculitis	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Dermatitis bullous	1	(0.1)	0	(0.0)	8	(0.3)	9	(0.1)
Pemphigoid	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)	3	(0.0)
Pruritus	1	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.2)	16	(0.2)
Dermatitis exfoliative	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)
Dermatitis exfoliative generalised	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	2	(0.0)
Exfoliative rash	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
Lichen planus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(0.1)
Oral lichen planus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pemphigus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
Pruritus genital	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
Rash erythematous	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Rash pruritic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	4	(0.1)
Rash pustular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Skin necrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
Stevens-Johnson syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	4	(0.1)
Toxic skin eruption	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	4	(0.1)



Thyroiditis	9	(1.1)	1	(0.1)	41	(1.3)	74	(1.0)
Autoimmune thyroiditis	4	(0.5)	0	(0.0)	12	(0.4)	22	(0.3)
Thyroiditis	3	(0.4)	1	(0.1)	28	(0.9)	50	(0.7)
Silent thyroiditis	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Thyroid disorder	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)
Immune-mediated thyroiditis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thyroiditis acute	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)
Type 1 Diabetes Mellitus	5	(0.6)	1	(0.1)	11	(0.4)	34	(0.4)
Type 1 diabetes mellitus	3	(0.4)	1	(0.1)	9	(0.3)	25	(0.3)
Diabetic ketoacidosis	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.1)	15	(0.2)
Uveitis	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.1)	25	(0.3)
Uveitis	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.1)	16	(0.2)
Chorioretinitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Iridocyclitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	5	(0.1)
Iritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
Vasculitis	2	(0.3)	1	(0.1)	23	(0.7)	5	(0.1)
Vasculitis	2	(0.3)	1	(0.1)	22	(0.7)	4	(0.1)
Central nervous system vasculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)
Giant cell arteritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)

Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

Database cutoff date for KN859: 03OCT2022.



10.2 Oversigt over immunrelaterede uønskede hændelser i CM-649 (på tværs af PD-L1-ekspression) [16]

Table 34. Onset, Management, and Resolution of All-Causality IMAEs within 100 days of Last Dose - Nivolumab + Chemotherapy Treated Subjects (N = 782)

IMAE Category	% Subj. with Any Grade/ Grade 3-4 IMAEs	Median Time to IMAE Onset (range), wks	% Subj. with IMAE leading to DC / Dose Delay	% Subj. with IMAEs Receiving IMM / High-dose Corticosteroids ^a	Median Duration IMM (range), wks	% Subj. with Resolution of IMAE ^{d,e}	Median Time to Resolution (range), wks ^{b,c,d,e}	% Subj. with Recurrence after Reinitiation
Pneumonitis	4.2 / 1.9	25.43 (4.4 - 98.6)	1.8 / 2.0	100 / 84.8	9.29 (0.1 - 94.1)	63.6	14.86 (0.3+ - 66.6+)	28.6 (2 / 7)
Diarrhea/Colitis	3.3 / 2.2	11.29 (1.6 - 59.1)	2.0 / 1.5	100 / 69.2	6.71 (0.3 - 63.9)	84.6	4.57 (0.6 - 52.0+)	33.3 (1 / 3)
Hepatitis	2.4 / 1.7	8.43 (2.1 - 48.0)	0.8 / 1.2	100 / 78.9	6.14 (0.1 - 100.6)	89.5	8.00 (1.0 - 36.1+)	42.9 (3 / 7)
Nephritis/Renal Dysfunction	0.5 / 0.3	14.71 (4.4 - 26.1)	0.4 / 0.4	100 / 50	11.43 (6.1 - 14.4)	75.0	12.07 (1.1 - 26.4+)	50.0 (1 / 2)
Rash	6.5 / 1.4	8.14 (0.1 - 91.3)	0.1 / 1.3	100 / 23.5	7.14 (0.4 - 97.0)	78.4	7.00 (0.7 - 135.9+)	42.9 (3 / 7)
Hypersensitivity	0.8 / 0.1	3.64 (0.1 - 23.3)	0.1 / 0	100 / 83.3	0.21 (0.1 - 6.0)	100	0.14 (0.1 - 8.0)	N.A.
Adrenal Insufficiency	0.6 / 0.1	40.86 (15.0 - 57.4)	0 / 0.1	60 / 0	35.86 (15.1 - 41.0)	20.0	N.A. (1.4 - 52.9+)	0 (0 / 0)
Hypophysitis	0.8 / 0.4	32.86 (16.9 - 49.3)	0 / 0.5	83.3 / 33.3	24.57 (4.7 - 63.1)	66.7	6.93 (0.4 - 61.9+)	0 (0 / 3)
Hypothyroidism/Thyroiditis	9.5 / 0	17.57 (2.0 - 57.9)	0.3 / 0.9	5.4 / 5.4	4.64 (0.4 - 5.1)	36.5	N.A. (1.4 - 139.1+)	0 (0 / 2)
Hyperthyroidism	2.9 / 0	11.86 (3.3 - 46.3)	0 / 0.3	4.3 / 0	16.00 (16.0 - 16.0)	78.3	10.00 (1.0 - 68.1+)	N.A.
Diabetes Mellitus	0.3 / 0.1	29.64 (15.9 - 43.4)	0 / 0	50 / 0	0.43 (0.4 - 0.4)	0	N.A. (62.7+ - 88.0+)	N.A.

^a Denominator is based on the number of subjects who experienced the event.

^b From Kaplan-Meier estimation.

^c Symbol + indicates a censored value.

^d Subjects who experienced IMAE without worsening from baseline grade were excluded from time to resolution analysis.

^e Events without a stop date or with a stop date equal to the death as well as grade 5 events are considered unresolved.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk