

Medicinrådets anbefaling vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling efterfulgt af pembrolizumab monoterapi som post-operativ adjuverende behandling af triple-negativ brystkræft

*Patienter med lokalt fremskreden eller tidlig
triple-negativ brystkræft med høj risiko for
recidiv*



Dokumentoplysninger

Godkendt 26. april 2023

Ikrafttrædelsesdato 27. april 2023

Dokumentnummer 199581

Versionsnummer 2.1

Sagsoplysninger

Lægemiddel Pembrolizumab (KEYTRUDA) i kombination med kemoterapi

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

Lægemiddelfirma MSD Danmark ApS

ATC-kode L01FF02

Sagsbehandling – version 1.0

Anmodning modtaget fra ansøger 8. november 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 4. november 2022

Medicinerådet har anmodet ansøger om supplerende information Løbende dialog mellem november 2022 og januar 2023 omkring antagelser og funktioner i den sundhedsøkonomiske model

Supplerende information fra ansøger modtaget Løbende mellem november 2022 og januar 2023

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

Rådets anbefaling 22. februar 2023

Sagsbehandlingstid 15 uger og 5 dage (110 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende brystkræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** pembrolizumab i kombination med kemoterapi som **neoadjuverende behandling** efterfulgt af pembrolizumab monoterapi som **adjuverende behandling** efter operation til patienter, som ikke opnår komplet tumorsvind efter operation (**non-pCR**). Behandlingen gælder patienter med lokalt fremskreden eller tidlig triple-negativ brystkræft, som har høj risiko for tilbagefald.

Medicinerådet finder det dokumenteret, at en højere andel af patienterne har komplet tumorsvind i bryst- og lymfeknuder ved neoadjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med den behandling, de får i dag. Datagrundlaget tillader ikke en selvstændig vurdering af adjuverende pembrolizumab sammenlignet med nuværende dansk klinisk praksis. Medicinerådet finder det dog sandsynligt, at adjuverende pembrolizumab er mindst lige så effektivt som adjuverende kemoterapi til non-pCR-patienter, hvilket er den behandling patienterne får i dag.

Behandlingen er dyrere end nuværende standardbehandling, men samlet set vurderer Medicinerådet, at omkostningerne til behandlingen er rimelige i forhold til den dokumenterede effekt. Medicinerådet anbefaler, at pembrolizumab gives i vægtbaseret dosering i samlet set op til 12 måneder.

Medicinerådet opfordrer Danish Breast Cancer Group (DBCG) til at opsamle data vedrørende komplet tumorsvind og sikkerhed af pembrolizumab kombineret med kemoterapi som neoadjuverende behandling samt data vedrørende effekten af adjuverende pembrolizumab til non-pCR-patienter.

Senest om to år vil Medicinerådet vurdere, om anbefalingen fortsat skal være gældende.

Medicinerådet **anbefaler ikke** pembrolizumab som **adjuverende behandling** (efter operation) til patienter med lokalt fremskreden eller tidlig triple-negativ brystkræft, som har høj risiko for tilbagefald, og som opnår komplet tumorsvind (**pCR**) efter neoadjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi.

Datagrundlaget tillader ikke en selvstændig vurdering af adjuverende pembrolizumab sammenlignet med nuværende dansk klinisk praksis, og på nuværende tidspunkt er der ikke evidens for bedre effekt af adjuverende pembrolizumab sammenholdt med dansk klinisk praksis (behandlingsfri observation). Medicinerådet vurderer derfor, at der er en risiko for overbehandling ved adjuverende pembrolizumab til pCR-patienter, samtidig med at patienterne udsættes for risikoen for alvorlige immunrelaterede bivirkninger.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet pembrolizumab i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling efterfulgt af pembrolizumab monoterapi som post-operativ adjuverende behandling af voksne med lokalt fremskreden eller tidlig triple-negativ brystkræft med høj risiko for recidiv.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark ApS.

Tidlig triple-negativ brystkræft

Brystkræft er en hyppig sygdom i Danmark med ca. 4.800 nye tilfælde årligt. Omkring 15 % af alle brystkræfttilfælde er såkaldt triple-negativ brystkræft (eller i Danmark mest omtalt som dobbelt-negativ), kendetegnet ved negativ østrogenreceptor og normal HER2-receptor (der testes i Danmark ikke for den tredje receptor progesteron, da det ikke har klinisk relevans). Patienterne er gennemsnitligt yngre og har en forværret prognose med højere risiko for tilbagefald og død sammenlignet med øvrige brystkræftpatienter, uanset stadie ved diagnose. Risikoen for tilbagefald er størst i de første 3 år efter diagnose, hvorefter risikoen falder. Baseret på et dataudtræk fra Dansk Bryst Cancer Gruppens (DBCG) database er 5-årsoverlevelsen for patienter med tidlig triple-negativ brystkræft, som har fået neoadjuverende/adjuverende behandling, 82,5 %.

I Danmark bliver omkring 375 patienter årligt diagnosticeret med tidlig (ikke-metastatisk) triple-negativ brystkræft, hvoraf omkring 150 patienter vil være kandidater til neoadjuverende behandling.

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi (carboplatin og paclitaxel i serie 1-4 efterfulgt af doxorubicin/epirubicin og cyklofosamid i serie 5-8) er godkendt som neoadjuverende behandling af patienter med lokalt fremskreden eller tidlig triple-negativ brystkræft og høj risiko for recidiv (tumorstørrelse $> 10 \text{ mm} \leq 20 \text{ mm}$ i diameter med lymfeknudeinvolvering eller tumorstørrelse $> 20 \text{ mm}$ i diameter uanset lymfeknudeinvolvering) efterfulgt af post-operativ adjuverende behandling med pembrolizumab monoterapi. Kombinationsbehandlingen vil blive beskrevet som (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi igennem rapporten.

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.

Der gives i alt 17 eller 13 serier med pembrolizumab i en behandling af 1 års varighed. Behandlingen stoppes, hvis patienten oplever tilbagefald eller har uacceptable bivirkninger under behandling.



Nuværende behandling i Danmark

Patienter med tidlig brystkræft uden fjernmetastaser modtager behandling med henblik på helbredelse. Patienter med triple-negativ brystkræft tilbydes ofte neoadjuverende kemoterapi (NACT) med henblik på at mindske kræftknuden i brystet og lymfeknuderne for at optimere det kirurgiske resultat. Endvidere giver neoadjuverende behandling mulighed for at maksimere patologisk komplet respons (pCR, γ T0/Tis N0), dvs. ingen tilbageværende kræftforandringer i bryst eller lymfeknuder, da dette er en prædikator for god prognose og korrelerer med forbedret overlevelse. Derudover giver neoadjuverende behandling mulighed for individualiseret adjuverende behandling, idet patienter, som ikke opnår komplet patologisk respons, tilbydes adjuverende capecitabin med henblik på at reducere risikoen for tilbagefald.

Neoadjuverende og evt. adjuverende behandling skal sammen minimere risikoen for tilbagefald og progression til dissemineret sygdom, hvilket er forbundet med dårlig prognose (median overlevelse under 2 år).

Neoadjuverende behandling kan tilbydes patienter:

- med tumorer > 20 mm og/eller N+ sygdom
- med tumorstørrelse > 10 mm ≤ 20 mm i stedet for operation og adjuverende kemoterapi, hvis det skønnes, at præoperativ behandling er gunstig for patienten.

Behandlingen består af behandling med epirubicin og cyklofosamid hver 2. uge (*dose-dense*) eller hver 3. uge (4 serier i alt) efterfulgt af carboplatin hver 3. uge i kombination med paclitaxel ugentligt på dag 1, 8, og 15 (4 serier i alt). Den omvendte rækkefølge er også mulig.

Den post-operative adjuverende behandling tilrettelægges efter, om patienten opnår pCR. Patienter, som opnår pCR, behandles med stråleterapi, hvis indiceret. Jf. danske kliniske retningslinjer vil den adjuverende behandling for patienter, som ikke opnår pCR (non-pCR), bestå af capecitabin (6-8 serier af 1.000 mg/m², 2 gange dagligt i 14 dage efterfulgt af en uges pause) i tillæg til eventuel stråleterapi.

Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering af (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi er baseret på KEYNOTE (KN) 522-studiet. KN 522-studiet er et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, multicenterbaseret fase III-studie, som undersøger effekt og tolerabilitet af neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af adjuverende pembrolizumab som monoterapi vs. neoadjuverende placebo i kombination med kemoterapi efterfulgt af adjuverende behandling med placebo. Patienterne i studiet havde nydiagnosticeret tidlig triple-negativ brystkræft uden forudgående systemisk behandling og høj risiko for recidiv.

Den post-operative adjuverende behandling i dansk klinisk praksis tilrettelægges efter, om patienten opnår pCR eller ej, hvilket er i modsætning til KN 522-studiet, hvor både pCR- og non-pCR-patienter modtog adjuverende pembrolizumab eller placebo i hhv. interventions- og komparatorarmen. Pga. studiedesign er det ikke muligt at analysere effekten på EFS separat i den neoadjuverende og adjuverende fase i KN 522, men kun i



det samlede behandlingsforløb. Der findes en eksplorativ subgruppeanalyse fra studiet, på baggrund af patienternes pCR-status, se Bilag 4. Med udgangspunkt i denne analyse har Medicinrådet suppleret vurderingen med en naiv sammenstilling af adjuverende pembrolizumab med den behandling, patienterne får i dag, for at kunne belyse effekten af adjuverende pembrolizumab sammenlignet med gældende klinisk praksis. Disse sammenligninger skal tages med forbehold pga. ovennævnte studiedesign samt væsentlige forskelle mellem KN 522 og CREATE-X-studierne, som bliver gennemgået nedenunder. Da den sundhedsøkonomiske model ikke tillader at analysere effekten separat hos pCR og non-pCR-patienter eller at inkludere effekten af adjuverende capecitabin, kan omkostningseffektiviteten af disse supplerende sammenligninger ikke belyses.

Efter median opfølgningstid på 39,1 måneder – en periode, hvor risikoen for tilbagefald er størst – viste KN 522-studiet, at (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi førte til både en statistisk og klinisk relevant forbedring i både pCR (absolut forskel på 7,5 %) og EFS (HR: 0,63 (0,48; 0,82) og absolut forskel i 3-års EFS-rate på 7,7 % sammenlignet med studiets komparatorarm. Færre patienter udviklede fjernrecidiv (7,7 % vs. 13,1 %) eller progredierede før operation (1,8 % vs. 3,8 %) i pembrolizumab-kemoterapiarmen sammenlignet med placebo-kemoterapiarmen, hvilket er hændelser forbundet med dårlig prognose. Det er ikke muligt at konkludere ud fra KN 522-studiet, hvilken effekt (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi har på den samlede overlevelse sammenlignet med (neo)adjuverende placebo, da overlevelseshdata stadig er umodne pga. få hændelser i begge arme.

Studie	KN 522 – ITT	
	Pembrolizumab-kemoterapi	Placebo-kemoterapi
N	784	390
pCR		
pCR-rate	63 %	55,6 %
EFS		
Hændelser, n (%)	123 (15,7)	93 (23,8)
Median EFS (95 % CI)	Ikke nået	Ikke nået
HR (95 % CI)	0,63 (0,48; 0,82)	
EFS-rate, 3 år (95 % CI)	84,5 % (81,7; 86,9)	76,8 % (72,2; 80,7)
OS		
Hændelser, n (%)	80 (10,2)	55 (14,1)
Median OS (95 % CI)	Ikke nået	Ikke nået
HR (95 % CI)	0,72 (0,51; 1,02)	
OS-rate, 3 år (95 % CI)	89,7 % (87,3; 91,7)	86,9 % (83,0; 89,9)

pCR = patologisk komplet respons; EFS = eventfri overlevelse; OS = samlet overlevelse.



Data fra KN 522-studiet viste, at behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi hverken var forbundet med forbedring eller forværring i patienternes selvrapporterede livskvalitet sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi.

Den største forskel i sikkerhed mellem behandling med (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi og nuværende dansk klinisk praksis med neoadjuverende kemoterapi ligger i risikoen for udvikling af immunrelaterede bivirkninger, der både kan være livstruende eller langvarige/permanente. Overordnet vil der være mere monitorering end praksis er i dag ved eventuel implementering af (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi.

De væsentligste usikkerheder forbundet med vurderingen er, at der under KN 522-studiets opfølgningstid er sket få tilbagefald og dødsfald i begge arme, og på nuværende tidspunkt vides det ikke, om den (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi vil øge patienternes overlevelse sammenlignet med dansk standardbehandling. Derudover bidrager den manglende mulighed for at lave en kvantitativ sammenligning med adjuverende capecitabin til non-pCR patienter, hvilket er nuværende dansk standardbehandling, med usikkerhed i vurderingen. Desuden er det uklart, om den adjuverende behandling med pembrolizumab er klinisk relevant for alle patienter, uanset pCR-status, med tidlig triple-negativ brystkræft, dvs. at der er risiko for overbehandling af nogle patienter. Dette vil kræve et andet studiedesign, hvor effekten af pembrolizumab i den neoadjuverende og adjuverende fase kan analyseres separat.

Adjuverende behandling med pembrolizumab hos pCR- og non-pCR-patienter

pCR-patienter

Komparatorarmen i KN 522-studiet svarer til dansk klinisk praksis for pCR-patienter, da patienterne i studiet ikke modtog nogen medicinsk behandling efter operation (placebo).

Den eksplorative subgruppeanalyse viser, at adjuverende behandling med pembrolizumab hverken er forbundet med en klinisk relevant eller statistisk relevant effekt af adjuverende pembrolizumab sammenlignet med placebo. Den absolutte effektforskel ligger på 1,9 % med en HR på 0,73 (0,39; 1,36).

Denne analyse skal tages med forbehold, som skrevet ovenfor, da det ikke er muligt at konkludere på den separate EFS-effekt af intervention el. komparator i den neoadjuverende og adjuverende fase hver for sig. Det er dermed stadigvæk uklart, om adjuverende behandling med pembrolizumab er forbundet med en klinisk gevinst hos pCR-patienter.

På nuværende tidspunkt vurderer Medicinrådet, at der ikke er evidens for bedre effekt af adjuverende pembrolizumab sammenholdt med nuværende standardbehandling.

Non-pCR-patienter

Komparatorarmen i KN 522-studiet afviger fra dansk klinisk praksis for non-pCR-patienter, som tilbydes adjuverende capecitabin på baggrund af evidensen fra CREATE-X-



studiet. For at vurdere effekten af adjuverende pembrolizumab og adjuverende capecitabin hos non-pCR-patienter er data fra de to studier blevet gennemgået naivt.

Tabellen nedenfor viser den naive sammenstilling af effekten hos subpopulationen af patienter med triple-negativ brystkræft, der ikke har opnået pCR, i de to studier.

Studie	KN 522		CREATE-X	
	Pembrolizumab-kemoterapi	Placebo-kemoterapi	Capecitabin	Kontrol
N	784	390	443	444
Patienter med TNBC og non-pCR, n (%)	290 (37)	173 (44,4)	139 (31,4)	147 (33,1)
EFS/DFS-rate, 3 år	EFS-rate: 67,4 %	EFS-rate: 56,8 %	DFS-rate: ca. 75 %*	DFS-rate: ca. 60 %*
Forskel i rate	10,6 %		Ca. 15 %	
HR (95 % CI)	0,70 (0,52; 0,95)		0,58 (0,39; 0,87)	

*Aflæst af KM-plot

Derudover foreligger der også OS-data på subpopulationen af non-pCR patienter med triple-negativ brystkræft fra CREATE-X, som viser en OS-rate på 78,8 % ved år 5 ved behandling med capecitabin sammenlignet med 70,3 % i komparatorarmen og en HR på 0,52 (0,30; 0,90). Tilsvarende OS-data fra KN 522 er stadigvæk ikke tilgængelig.

De to studier adskiller sig fra hinanden på en række væsentlige parametre som betyder, at data fra de to studier ikke kan sammenlignes med hinanden. I KN 522-studiet foreligger der EFS-data, som belyser tilbagefald under både den neoadjuverende og adjuverende fase. I CREATE-X-studiet foreligger der DFS-data, som belyser tilbagefald under den adjuverende fase. Raterne i tabellen kan derfor ikke sammenlignes direkte med hinanden da patienternes udgangspunkt ved studiestart er forskelligt. Derudover er der forskel i den neoadjuverende behandling i de to studier, som er inferior i CREATE-X i forhold til KN 522. Dermed er patientpopulationerne (non-pCR-patienter) i de to studier også forskellige og ikke sammenlignelige.

Medicinerådet vurderer, at sammenligning af de to studier ikke kan belyse, om der forskel mellem adjuverende behandling med pembrolizumab eller capecitabin hos non-pCR-patienter efter behandling med neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Dette vil kræve et andet studie, hvor non-pCR patienter blev randomiseret til enten adjuverende pembrolizumab eller capecitabin efter neoadjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. For et samlet behandlingsforløb fra neoadjuverende behandling efterfulgt af operation og adjuverende behandling af patienter med tidlig triple-negativ brystkræft repræsenterer KN 522-studiet et stærkere evidensgrundlag end den evidens, der ligger til grund for nuværende adjuverende behandling med capecitabin til non-pCR-patienter.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse, der estimerer omkostningseffektiviteten af (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Den



sundhedsøkonomiske model tager primært udgangspunkt i data fra KN 522-studiet. Medicinrådet har foretaget en række ændringer i ansøgers analyse, herunder inkluderet en antagelse om remission efter 6 år, dvs. at hvis patienterne ikke har oplevet et lokoregionalt eller metastatisk tilbagefald efter 6 år, vil de ikke længere være i risiko for at opleve disse kliniske hændelser. Det er svarende til, at patienterne antages at være kurerede efter 6 år.

Medicinrådets hovedanalyse har til formål at estimere omkostningseffektiviteten i det scenarie, der afspejler det mest sandsynlige behandlingsforløb i dansk klinisk praksis. Dette betyder, at Medicinrådet er nødt til at lave centrale antagelser om EFS- og OS-kurvernes forløb i hele modellens tidshorisont (ca. 50 år), dvs. ud over det observerede studiedata fra KN 522-studiet. Udover at EFS- og OS-data fra KN 522-studiet er umodne pga. få hændelser (> 85 % er i live og > 75 % har ikke oplevet en EFS-hændelse ved seneste data-cut), har disse effektmål samtidig stor betydning for estimeringen af omkostningseffektiviteten af (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Medicinrådet vurderer derfor at det ikke er muligt kun at præsentere én hovedanalyse. Medicinrådet præsenterer i stedet resultaterne af to scenarier som et spænd, hvor omkostningseffektiviteten af pembrolizumab i kombination med kemoterapi kan befinde sig inden for. Begge scenarier er forbundet med en QALY-gevinst, og spændet repræsenterer hhv. en optimistisk og pessimistisk QALY-gevinst. Forskellen mellem de to scenarier er forløbet af de prædikterede EFS-kurver for pembrolizumab-armen, hvilket påvirker estimering for overlevelsen grundet antagelse omkring remission.

I det optimistiske scenarie (scenarie 1) anvendes ansøgers valgte fordeling til ekstrapolering af EFS, hvilket resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY, se Tabel 1-1. I scenarie 2 antages der at være en mindre forskel i effekt på EFS og OS mellem behandlingsarmene sammenlignet med scenarie 1, hvilket resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY, se Tabel 1-2. I begge analyser antages det, at patienter, der ikke har oplevet en EFS-hændelse efter 6 år, som minimum vil have samme risiko for at dø som baggrundsbefolkningen. I de to scenarieanalyser er de inkrementelle omkostninger sammenlignelige, og de er primært drevet af lægemiddelomkostningerne, der er forbundet med at tilføje pembrolizumab som (neo)adjuverende behandling. Årsagen til, at ICER-estimatet er højere i scenarieanalyse 2, er, at den inkrementelle QALY-gevinst er lavere i denne scenarieanalyse sammenlignet med scenarie 1.

Resultaterne af scenarieanalyserne skal tolkes med stor forsigtighed. Som det fremgår tidligere i opsummeringen, er der usikkerhed forbundet ved analysen, bl.a. pga. de få hændelser, der er sket under studiets opfølgningstid. Dette har betydning for ekstrapolering af data og dermed analysens resultater. En anden usikkerhed i de sundhedsøkonomiske scenarieanalyser er antagelsen om, at der er positiv korrelation mellem EFS og OS, på trods af at det på nuværende tidspunkt ikke vides, om den (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi vil øge patienternes overlevelse sammenlignet med dansk standardbehandling. I denne sammenhæng kan KN 522-studiets korte opfølgningstid dog være af betydning for, at der endnu ikke er observeret en forlængelse af patienternes overlevelse. Derudover vil patienter, der oplever et tilbagefald, have en dårligere prognose end patienter, der ikke



oplever et tilbagefald. Idet pembrolizumab som (neo)adjuverende behandling nedsætter risikoen for et tilbagefald sammenlignet med kemoterapi alene, og at det samtidig vurderes, at en andel af patienterne vil være kurerede efter 6 år, synes det rimeligt at det i modellen antages, at en forbedring i EFS er associeret med en forbedring i OS.

Tabel 1-1. Resultatet af Medicinrådets scenarieanalyse 1, diskonterede tal

	Pembrolizumab	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	17,40	15,28	2,12
Totale QALY	14,46	12,66	1,80
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 171.658	
		Beregnet med SAIP: ■	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 201.963	
		Beregnet med SAIP: ■	

Tabel 1-2. Resultatet af Medicinrådets scenarieanalyse 2, diskonterede tal

	Pembrolizumab	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	16,39	15,28	1,11
Totale QALY	13,61	12,66	0,95
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 322.188	
		Beregnet med SAIP: ■	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 385.281	
		Beregnet med SAIP: ■	

Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne for regionerne vil ved en anbefaling af (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi være ca. ■ DKK i år 5 sammenlignet med neoadjuverende behandling med kemoterapi. Dette estimat er baseret på et patientantal i år 5 på 114 patienter. Da der er minimal forskel mellem budgetkonsekvenserne ved de to scenarier, præsenteres kun én budgetkonsekvensanalyse. Den minimale forskel skyldes, at de inkrementelle omkostninger pr. patient er nogenlunde ens i de to scenarieanalyser. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 44,7 mio. DKK i begge scenarier.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	15
1.1	Om vurderingen	15
1.2	Tidlig triple-negativ brystkræft	15
1.3	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi	16
1.4	Nuværende behandling	17
2.	Effekt og sikkerhed	19
2.1	Litteratursøgning	19
2.2	Kliniske studier	20
2.2.1	KEYNOTE 522	22
2.2.2	CREATE-X	23
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	25
2.3.1	Population	26
2.3.2	Intervention	29
2.3.3	Komparator	30
2.3.4	Effektmål	31
2.4	Sammenligning af effekt	31
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	31
2.4.2	Oversigt over effektestimater	32
2.4.3	pCR-rate	33
2.4.4	Eventfri overlevelse (<i>event-free survival</i> (EFS))	34
2.4.5	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i> (OS))	41
2.4.6	Livskvalitet ved EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 og EQ-VAS	42
2.5	Sammenligning af sikkerhed	44
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	50
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	52
3.1	Analyseperspektiv	52
3.2	Model	52
3.2.1	Bevægelser i modellen	54
3.2.1.1	Ekstrapolering af (EFS) i den sundhedsøkonomiske analyse	54
3.2.1.2	Estimering af bevægelser fra EF → LR, DM og Død	58
3.2.1.3	Estimering af bevægelser fra LR → DM og Død	59
3.2.1.4	Estimering af bevægelse fra DM → Død	60
3.2.1.5	Kliniske hændelser (initial operation og stråbehandling)	64
3.2.2	Behandlingsvarighed	65
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	66
3.4	Omkostninger	67
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	67
3.4.2	Hospitalsomkostninger	68
3.4.3	Bivirkningsomkostninger	69



3.4.4	1. linjebehandling ved metastatisk sygdom.....	70
3.4.5	Patientomkostninger	71
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	71
3.6	Resultater.....	73
3.6.1	Resultat af Medicinrådets scenarieanalyser	73
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	74
4.	Budgetkonsekvenser.....	79
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	79
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	80
5.	Diskussion	81
6.	Referencer.....	83
7.	Sammensætning af fagudvalg	87
8.	Versionslog.....	89
9.	Bilag 1	90
9.1	Oversigt over EMA-godkendte pembrolizumab-indikationer.....	90
10.	Bilag 2	93
10.1	Oversigt over andel patienter, der modtog og stoppede i behandling, samt årsag i KN 522-studiet [26].....	93
11.	Bilag 3	94
11.1	Detaljeret oversigt over mediane behandlingstlængder i KN 522	94
12.	Bilag 4	95
12.1	EFS-data hos pCR- og non-pCR-patienter fra KN 522 på baggrund af en eksplorativ analyse	95
13.	Bilag 5	96
13.1	Vurdering af proportionale hazards, EFS-data, KN 522	96
14.	Bilag 6	97
14.1	EFS-kurver justeret for baggrundsdødelighed	97
15.	Bilag 7	99
15.1	Event-free survival pr. hændelse, KN 522.....	99
16.	Bilag 8	100
16.1	LR-helbredsstadie	100



17. Bilag 9	102
17.1 Ekstrapolerede OS-kurver, KN 355	102
18. Bilag 10.....	103
18.1 EQ-5D-data, KN 522	103
19. Bilag 11.....	104
19.1	106

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

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

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

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

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

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

Se fagudvalgets sammensætning på side 87.



Begreber og forkortelser

AJCC:	<i>The American Joint Committee on Cancer</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
DBCG:	Dansk Bryst Cancer Gruppe
DFS:	Sygdomsfri overlevelse (<i>Disease-Free Survival</i>)
DMCG:	Danske Multidisciplinære Cancer Grupper
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS:	Eventfri overlevelse (<i>Event-Free Survival</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core 30 Questionnaire</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D:	<i>European Quality of Life 5-Dimensions</i>
ER:	Østrogen receptor (<i>Estrogen receptor</i>)
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
KN:	KEYNOTE
i.v.:	Intravenøs
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
NACT:	Neoadjuverende kemoterapi (<i>NeoAdjuvant ChemoTherapy</i>)
OS:	Overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
pCR:	Patologisk komplet respons (<i>pathological complete response</i>)
PD-1:	<i>Programmed cell Death-1</i>
PD-L1:	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)



QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
QLQ- BR23:	<i>Breast Cancer-Specific QoL Questionnaire</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SEER:	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
TNBC:	Triple-negativ brystkræft (<i>Triple-Negative Breast Cancer</i>)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet pembrolizumab i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling efterfulgt af pembrolizumab monoterapi som post-operativ adjuverende behandling af voksne med lokalt fremskreden eller tidlig triple-negativ brystkræft med høj risiko for recidiv.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark ApS.

MSD fik markedsføringsstilladelse til indikationen i Europa den 24. maj 2022.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af MSD Danmark ApS. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Tidlig triple-negativ brystkræft

Brystkræft er en hyppig sygdom i Danmark med ca. 4.800 nye tilfælde årligt [1]. Omkring 15 % af alle brystkræfttilfælde er såkaldt triple-negativ brystkræft (eller i Danmark mest omtalt som dobbelt-negativ), kendetegnet ved negativ østrogenreceptor og normal HER2-receptor (der testes i Danmark ikke for den tredje receptor progesteron, da det ikke har klinisk relevans). Sammenlignet med andre typer af brystkræft er patienter med triple-negativ brystkræft gennemsnitligt yngre (idet en højere andel af patienterne har arvelig brystkræft) og har en dårligere prognose sammenlignet med andre brystkræfttyper i samme stadier, da triple-negativ brystkræft er en mere aggressiv form for brystkræft karakteriseret ved højere risiko for fjernmetastasering og død [2,3].

Langt størstedelen (85-90 %) af nydiagnosticerede brystkræfttilfælde er tidlig brystkræft, der ikke er dissemineret, og anses for at være kurabel sygdom [1]. I Danmark bliver omkring 300 patienter årligt diagnosticeret med tidlig (ikke-metastatisk) triple-negativ brystkræft [4,5]. Et udtræk fra Dansk Bryst Cancer Gruppens (DBCG) database viser, at der i 2019 blev registreret i alt 4.527 patienter uden tegn på fremskreden sygdom, hvor 375 patienter blev registreret med triple-negativ brystkræft. DBCGs dataudtræk viser ligeledes, at ud af de 375 patienter blev 152 patienter allokeret til neoadjuverende behandling, som derfor vil udgøre basis for patientgrundlaget til den nye intervention med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. De øvrige patienter tilbydes ikke neoadjuverende behandling, fx pga. sygdom i stadie I, komorbiditet, eller fordi de ikke er egnede til kemoterapi, men bliver behandlet med primær kirurgi, evt. efterfulgt af adjuverende behandling.



Prognosen for brystkræft er generelt god, idet ca. 85-90 % af patienterne bliver diagnosticeret tidligt i deres sygdom med stadium I-II sygdom [6] med en forventet 3-årsoverlevelse på over 95 % [7]. Patienter med triple-negativ brystkræft har en forværret prognose med højere risiko for tilbagefald og død sammenlignet med øvrige brystkræftpatienter, uanset stadie ved diagnose. Risikoen for tilbagefald er størst i de første 3 år efter diagnose, hvorefter risikoen falder [8]. 4-årsoverlevelsen ligger på omkring 90 % ifølge de nyeste kliniske studier, der undersøger nuværende neoadjuverende behandling, samt en 4-års EFS-rate på omkring 80 % (3-års DFS-rate på 86,1 % i GeparSixto-studiet og 4-års EFS-rate på 79 % i BrightNess-studiet) [9,10]. Baseret på et dataudtræk fra DBCGs database for perioden 2016-2019 (n = 1.419) er 5-årsoverlevelsen for danske patienter med tidlig triple-negativ brystkræft, som har fået neoadjuverende/adjuverende behandling, 82,5 %.

1.3 Pembrolizumab i kombination med kemoterapi

Pembrolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til overfladeproteinet *programmed cell death-1* (PD-1), som bl.a. er udtrykt på T-lymfocytter og forhindrer binding til overfladeproteinerne *programmed death-ligand 1* (PD-L1) og 2 (PD-L2). På den måde forhindrer lægemidlet tumorcellernes og andre PD-L1-positive cellers hæmning af immunresponset. Pembrolizumab er en såkaldt checkpoint inhibitor-immunterapi [11].

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

I den aktuelle indikation anvendes der følgende dosering:

- **Neoadjuverende fase.** Hver serie varer 21 dage:
 - pembrolizumab 200 mg intravenøst (i.v.) hver 3. uge, 8 serier i alt eller 400 mg i.v. hver 6. uge, 4 serier i alt
 - carboplatin: AUC5 (*area under the curve*) hver 3. uge på dag 1 i serie 1-4 el. AUC1,5 ugentligt på dag 1, 8 og 15 i serie 1-4
 - paclitaxel: 80 mg/m², ugentlig dag 1, 8, og 15 i serie 1-4
 - doxorubicin: 60 mg/m², hver 3. uge på dag 1 i serie 5-8 el. epirubicin 90 mg/m², hver 3. uge på dag 1 i serie 5-8
 - cyklofosamid: 600 mg/m², hver 3. uge på dag 1 i serie 5-8.
- **Adjuverende fase:**
 - Pembrolizumab 200 mg i.v. hver 3. uge, 9 serier i alt eller 400 mg i.v. hver 6. uge, 5 serier i alt.

Kombination af pembrolizumab og kemoterapi giver mulighed for en eventuel synergistisk (gensidigt forstærkende) effekt mellem de to modaliteter, men kan potentielt medføre flere og alvorligere bivirkninger.



Behandlingen blev godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency (EMA)*) den 24. maj 2022 med følgende indikation:

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

Patienter med høj risiko for recidiv defineres jf. produktresuméet [12] som havende:

- tumorstørrelse $> 10 \text{ mm} \leq 20 \text{ mm}$ i diameter med lymfeknudeinvolvering eller
- tumorstørrelse $> 20 \text{ mm}$ i diameter uanset lymfeknudeinvolvering.

Hvis patienter progredierer eller oplever uacceptable bivirkninger under behandling, stoppes behandlingen. Patienter, som oplever sygdomsprogression, der udelukker definitiv operation, eller uacceptabel toksicitet relateret til pembrolizumab som neoadjuverende behandling i kombination med kemoterapi, må ikke få pembrolizumab monoterapi som adjuverende behandling [12].

Pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler har EMAs indikation til behandling af adskillige kræftsygdomme ud over brystkræft, heriblandt modermærkekræft, lungekræft, Hodgkins lymfom, blærekræft, hovedhalskræft og nyrekræft (se Bilag 1).

1.4 Nuværende behandling

Patienter med tidlig brystkræft uden fjernmetastaser modtager behandling med henblik på helbredelse, hvilket for patienter med triple-negativ brystkræft ofte omfatter præoperativ neoadjuverende kemoterapi (NACT) [13]. Kun de laveste stadier (T1N0) tilbydes primær kirurgi efterfulgt af adjuverende kemoterapi.

Målet med den neoadjuverende behandling er at mindske (downstage) tumor i bryst og eventuelt i lymfeknuder og samtidig mindske risikoen for tilbagefald et andet sted i kroppen (lunge, lever og knogler). Fordelene ved neoadjuverende behandling er:

- At mindske kræftknuden i brystet og lymfeknuderne med henblik på at optimere det kirurgiske resultat. Dermed vil flere patienter kunne tilbydes brystbevarende operation og om muligt undgå fjernelse af alle lymfeknuder i armhulen [14].
- At give mulighed for tæt monitorering af kemofølsomhed med mulighed for skift til anden kemoterapibehandling eller fremrykke kirurgi ved manglende effekt. Dette fører til større individualisering i kemoterapiforløbet [14].
- At opnå prognostisk information efter kirurgi og dermed mulighed for at tilbyde individualiseret forløb med tillæg af adjuverende behandling til patienter, som ikke opnår patologisk komplet respons (pCR) [14]. pCR korrelerer med en lavere risiko for recidiv og bedre overlevelse, især hos patienter med triple-negativ brystkræft [15–18].



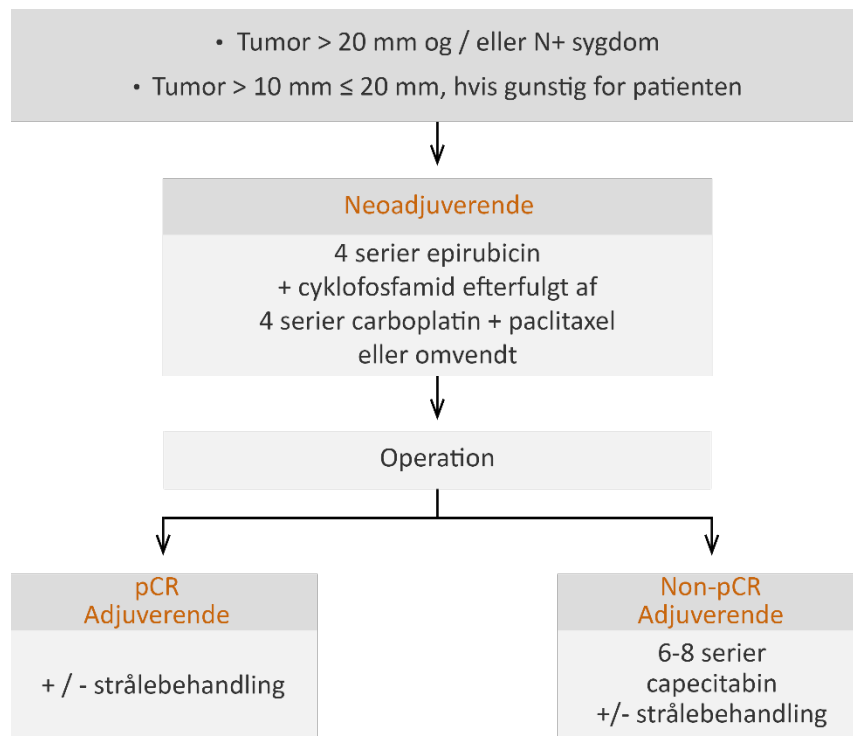
Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG) og Dansk Bryst Cancer Gruppe (DBCG) har beskrevet de kliniske retningslinjer for den systemiske (neo)adjuverende behandling af tidlig triple-negativ brystkræft [19], illustreret i Figur 1-1. Neoadjuverende behandling kan tilbydes patienter:

- med tumorer > 20 mm og/eller N+ sygdom
- med tumorstørrelse > 10 mm ≤ 20 mm, uanset lymfeknudeinvolvering, i stedet for operation og adjuverende kemoterapi, hvis det skønnes, at præoperativ behandling er gunstig (e.g. konverterer mastektomi til en brystbevarende operation) for patienten.

Behandlingen består af:

- epirubicin 90 mg/m² og cyklofosamid 600 mg/m², hver 2. (*dose-dense*) eller hver 3. uge på dag 1, 4 serier i alt.
efterfulgt af
- carboplatin AUC5 hver 3. uge på dag 1 og paclitaxel 80 mg/m², ugentlig dag 1, 8 og 15, 4 serier i alt.

Behandlingen kan også gives i omvendt rækkefølge, dvs. carboplatin/paclitaxel efterfulgt af epirubicin/cyklofosamid.



Figur 1-1. Nuværende neoadjuverende og adjuverende behandling af patienter med tidlig triple-negativ brystkræft



Omkring 80 % af patienterne får *dose-dense*-behandling med epirubicin og cyklofosamid, mens patienter, der ikke er egnede til *dose-dense* epirubicin/cyklofosamid hver 2. uge, behandles hver 3. uge. Patienter, der ikke kan tåle carboplatin, vil ikke være kandidater til (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi.

Den post-operative adjuverende behandling tilrettelægges efter patientens pCR-status. Jf. danske kliniske retningslinjer vil en eventuel post-operativ behandling for patienter, som opnår pCR (yT0/Tis N0), dvs. ingen tilbageværende kræftforandringer i bryst eller lymfeknuder, bestå af stråleterapi mod enten bryst eller brystvæg og evt. inkl. lokoregionale lymfeknudestationer i henhold til DBCGs retningslinjer [20]. Jf. danske kliniske retningslinjer vil den adjuverende behandling for patienter, som ikke opnår pCR (non-pCR), bestå af strålebehandling hvis indiceret efterfulgt af capecitabin (6-8 serier af 1.000 mg/m², 2 gange dagligt i 14 dage efterfulgt af en uges pause) [19]. Evidensen stammer fra resultaterne fra CREATE-X-studiet [21] (adjuverende behandling med capecitabin el. placebo hos post-operative non-pCR HER2-negative patienter efter NACT (antracyklin, taxan eller begge)) samt en på daværende tidspunkt (af retningslinjernes udformning) upubliceret metaanalyse [22]. Metaanalysen er sidenhen blevet publiceret og samler sammen med en Cochrane-analyse fra 2021 den tilgængelige evidens for capecitabin i brystkræft [23,24].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger argumenterer for, at kontrolarmen i det underliggende KEYNOTE (KN) 522-studie overordnet afspejler nuværende dansk klinisk praksis og derfor benyttes som komparator i vurderingen. Som konsekvens har ansøger ikke udført en systematisk litteratursøgning, idet der foreligger en direkte sammenligning mellem intervention og relevant (jf. dansk klinisk praksis) komparator i KN 522-studiet.

Som beskrevet i afsnit 1.4 behandles non-pCR patienter med adjuverende capecitabin jf. danske kliniske retningslinjer [19], hvilket delvist baserer sig på evidensen fra CREATE-X-studiet [21]. I KN 522-studiet differentieres adjuverende behandling ikke efter patienters pCR-status, og i kontrolarmen gives der adjuverende placebo. Som supplement, vil effekten og sikkerheden af adjuverende capecitabin fra CREATE-X-studiet [21], som er en del af datagrundlag, som den danske kliniske retningslinje baseres på [19], blive beskrevet narrativt. På grund af en række forskelle mellem KN 522- og CREATE-X-studierne kan disse ikke indgå i en formel indirekte statistisk sammenligning, se detaljer i afsnit 2.4.1.



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 2-1. Kliniske studier inkluderet i vurderingen

Studienavn [NCT-nummer] og referencer	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
KEYNOTE 522 [NCT03036488] Randomiseret, dobbeltblindet, fase III-studie Schmid et al. 2020 [25] Schmid et al. 2022 [26]	Patienter med tidlig triple-negativ brystkræft og høj risiko for recidiv (T1c og N1-2; T2-4 og N0-2)	Neoadjuverende pembrolizumab (200 mg i.v. hver 3. uge, 8 serier) i kombination med kemoterapi (carboplatin, paclitaxel, doxorubicin/epirubicin og cyklofosfamid) efterfulgt af adjuverende pembrolizumab som monoterapi (200 mg i.v. hver 3. uge (9 serier) el. 400 mg i.v. hver 6. uge (5 serier)). I alt 17 el. 13 serier med pembrolizumab i en behandling af 1 års varighed.	Neoadjuverende kemoterapi (carboplatin, paclitaxel, doxorubicin/epirubicin og cyklofosfamid) i kombination med placebo efterfulgt af adjuverende behandling med placebo.	Eventfri overlevelse (<i>event-free survival</i> (EFS)) Samlet overlevelse (OS) Livskvalitet (EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 og EQ-5D) Sikkerhed	EFS OS Livskvalitet Sikkerhed
CREATE-X [UMIN00000843] Randomiseret, ublindat, fase 3-studie Masuda et al. 2017 [21]	Post-operative non-pCR HER2-negative patienter, der har modtaget neoadjuverende behandling med antracyclin, taxan eller begge	Adjuverende capecitabin (1.250 mg/m ² , 2 gange dagligt på dag 1 til 14 hver 3. uge, 6-8 serier i alt). Patienterne modtog derudover endokrin	Standardbehandling (endokrin og/eller strålebehandling hvis indiceret)	Sygdomsfri overlevelse (<i>disease-free survival</i> (DFS)) OS	Nej



Studienavn [NCT-nummer] og referencer	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
--	------------	--------------	------------	-----------	---

behandling og/eller
strålebehandling hvis indiceret.

Sikkerhed



2.2.1 KEYNOTE 522

KEYNOTE 522 er et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, multicenterbaseret fase III-studie, som undersøger effekt og tolerabilitet af neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af adjuverende pembrolizumab som monoterapi vs. neoadjuverende placebo i kombination med kemoterapi efterfulgt af adjuverende behandling med placebo.

Patienter havde nydiagnosticeret tidlig (ikke-metastatisk) centralt defineret (jf. *American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists* retningslinjer [27,28]) triple-negativ brystkræft uden forudgående systemisk behandling og høj risiko for recidiv, defineret jf. AJCC [29] som sygdom af stadie:

- T1c, N1-N2
- T2-4, N0-N2.

Patienterne skulle være i *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance-status 0 eller 1. 1.174 patienter blev randomiseret 2:1 til at modtage pembrolizumab eller placebo. Behandlingen bestod af en neoadjuverende fase efterfulgt af operation og post-operativ adjuverende fase. Overkrydsning mellem den neoadjuverende og adjuverende fase var ikke tilladt. Den neoadjuverende fase bestod af:

- 4 serier pembrolizumab (200 mg i.v.) eller placebo hver 3. uge i kombination med paclitaxel (80 mg/m², én gang om ugen) og carboplatin (AUC5 hver 3. uge el. AUC1,5 ugentligt på dag 1, 8 og 15 i serie 1-4).

efterfulgt af

- 4 serier pembrolizumab eller placebo hver 3. uge i kombination med doxorubicin (60 mg/m²) eller epirubicin (90 mg/m²) og cyklofosamid (600 mg/m²).

3-6 uger efter den neoadjuverende behandling blev patienterne opereret (brystbevarende operation eller mastektomi). I den adjuverende fase modtog patienter strålebehandling, hvis indiceret, i kombination med pembrolizumab eller placebo hver 3. uge i 9 serier i alt. Patienterne stoppede i behandling ved progression eller ved uacceptable bivirkninger. Patienterne blev stratificeret før randomisering på baggrund af lymfeknudestatus (positiv eller negativ), tumorstørrelse (T1 til T2 eller T3 til T4) og administration af carboplatin (hver uge eller hver 3. uge).

I forbindelse med operation blev patienterne vurderet, om de havde opnået pCR eller ej, vurderet af lokal patolog, der var blindet. pCR blev defineret som post-neoadjuverende (yp) T0/Tis ypN0, ypT0 ypN0, ypT0/Tis. Patienterne blev monitoreret hver tredje måned de første 2 år efter randomisering, derefter hver sjette måned fra år 3-5 og én gang om året derefter.

Studiet havde to primære endepunkter:

- patologisk komplet respons, defineret som ypT0/Tis ypN0 ved operation
- eventfri overlevelse (EFS), defineret som tiden fra randomisering til sygdomsprogression før operation, lokalt eller fjernt tilbagefald, en ny primær kræftsygdom eller død uanset årsag. EFS blev vurderet af investigator, der var blindet.



Sekundære endepunkter inkluderede OS hos ITT og PD-L1-positive ($\geq 1\%$) patienter, alternativt definerede pCR-rater, pCR og EFS opgjort hos PD-L1-positive patienter, livskvalitet målt med *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Core 30 Questionnaire (QLQ-C30)*, *EORTC Breast Cancer-Specific QoL Questionnaire (QLQ-BR23)* og *European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D)* og sikkerhed (evalueret i alle patienter, der modtog mindst én studiedosis eller blev opereret). Eksplorativ endepunkt var distant progressionsfri overlevelse eller *distant recurrence-free survival*, defineret som tiden fra randomisering til progression i bryst eller lymfeknuder, der medfører inoperabilitet, eller tilbagefald (*recurrence*) eller død uanset årsag.

Den primære pCR-analyse blev udført ved første interimanalyse (IA1), data-cut-off d. 24. september 2018. Hvis der ved IA1 i interventionsarmen (PEM + CTneo + PEMadj) var en statistisk signifikant forbedring i pCR sammenlignet med komparatorarmen (PBO + CTneo + PBOadj), ville dette være den definitive analyse for pCR, og der ville ikke blive foretaget en formel statistisk sammenligning ved efterfølgende interimanalyser. Første analyse af EFS blev udført ved anden interimanalyse (IA2), med data-cut-off d. 24. april 2019 og median opfølgningstid på 15,5 (2,7; 25,0) måneder (data ikke vist).

Der er i protokollen for KN 522 planlagt 7 interimanalyser (IA), hvor IA4 er den seneste analyse efter median opfølgningstid på 39,1 (30,0; 48,0) måneder (data-cut-off d. 23. marts 2021). *Final analysis* forventes at blive foretaget ca. 98 måneder efter første randomiserede patient og er på nuværende tidspunkt ikke publiceret/præsenteret.

I vurderingen indgår der pCR-data fra IA1 (data-cut-off d. 24. september 2018), IA2 (median opfølgningstid 15,5 måneder, data-cut-off d. 24. april 2019) og IA4. Alle øvrige resultater stammer fra den fjerde interimanalyse (IA4). I Bilag 2 fremgår en oversigt over andel patienter, der modtog og stoppede i behandling samt årsag hertil.

37,1 % af patienterne stoppede i behandling i pembrolizumab-kemoterapiarmen (24,2 % og 12,9 % i hhv. den neoadjuverende og adjuverende fase) sammenlignet med 27,2 % (14,9 % og 12,3 % i hhv. den neoadjuverende og adjuverende fase) i placebo-kemoterapiarmen (se Bilag 2). Den hyppigste årsag til behandlingsophør var uønskede hændelser (58,9 % og 41,6 % af patienter, der stoppede i behandling med pembrolizumab-kemoterapi i hhv. den neoadjuverende og adjuverende faser sammenlignet med 34,5 % og 20,8 % i placebo-kemoterapiarmen).

2.2.2 CREATE-X

CREATE-X er et ublindet, randomiseret, placebo-kontrolleret fase III-studie, som undersøger effekt og tolerabilitet af adjuverende capecitabin i kombination med standardbehandling (endokrin og/eller strålebehandling hvis indiceret) versus standardbehandling alene i post-operative (stadie I-IIIb) non-pCR HER2-negative patienter, der har modtaget neoadjuverende behandling med antracyclin, taxan eller begge. Patienter skulle være i performance status 0-1.

887 patienter blev randomiseret 1:1 til at modtage capecitabin (1.250 mg/m², 2 gange dagligt på dag 1 til 14 hver 3. uge, 6-8 serier i alt) i kombination med standardbehandling



eller standardbehandling alene. Patienterne blev stratificeret efter østrogenreceptor (positiv vs. negativ), alder (≤ 50 år vs. > 50 år), taxan (ja vs. nej vs. ≥ 4 cyklusser docetaxel og cyklofosfamid), aksillær lymfeknude metastaser (ingen vs. 1, 2 el. 3 lymfeknuder vs. ≥ 4 lymfeknuder vs. ukendt), fluorouracil (ja el. nej) og lokation.

Studiets primære endepunkt var DFS, defineret som tiden fra randomisering til tilbagefald, en ny primær kræft eller død uanset årsag. Sekundære endepunkter inkluderede OS og sikkerhed.

Studiets median opfølgningstid var 3,6 år.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	<p>Patienter med tidlig triple-negativ brystkræft og høj risiko for recidiv jf. ITT-populationen i KN 522.</p> <p>Se definition i afsnit 2.2.1</p>	<p>Medicinrådet vurderer, at studiets patientpopulation svarer til den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis.</p> <p>Patienter med høj risiko for recidiv defineres jf. produktresuméet som havende tumorstørrelse > 10 mm ≤ 20 mm i diameter med lymfeknudeinvolvering eller tumorstørrelse > 20 mm i diameter uanset lymfeknudeinvolvering.</p> <p>Se yderligere i afsnit 2.3.1.</p>	<p>ITT-populationen fra KN 522 anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.</p>
Intervention	<p><u>Neoadjuverende:</u></p> <p>Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge (8 serier) el. 400 mg hver 6. uge i kombination med:</p> <p><i>Serie 1-4:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> carboplatin AUC5 hver 3. uge el. AUC1,5 hver uge paclitaxel 80 mg/m² hver uge <p><i>Serie 5-8:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> doxorubicin 60 mg/m² el. epirubicin 90 mg/m² hver 3. uge cyklofosamid 600 mg/m² hver 3. uge <p><u>Adjuverende:</u></p> <p>Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge (9 serier) el. 400 mg hver 6. uge (5 serier).</p> <p>Strålebehandling som indiceret.</p>	<p>Medicinrådet vurderer, at ved anbefaling vil dosering i dansk klinisk praksis svare til dosering i KN 522-studiet.</p> <p>Pembrolizumab vil blive givet vægtbaseret (2 mg/kg hver 3. uge el. 4 mg/kg hver 6. uge), dog kan dosis ikke overstige fast dosis (200 mg hver 3. uge). Carboplatin vil blive givet hver 3. uge. Der vil blive anvendt epirubicin og ikke doxorubicin i kombination med cyclofosamid og denne behandling vil blive givet med 3 ugers intervaller og ikke som <i>dose-dense</i>.</p>	<p>I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes der vægtbaseret dosis af pembrolizumab (2 mg/kg hver 3. uge) og samme dosis og rækkefølge af kemoterapi som i interventionsarmen i KN 522.</p>
Komparator	<p><u>Neoadjuverende:</u></p>	<p>Medicinrådet bemærker, at studiets komparator</p>	<p>I den sundhedsøkonomiske</p>



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	Placebo i kombination med: <i>Serie 1-4:</i> <ul style="list-style-type: none"> carboplatin AUC5 hver 3. uge el. AUC1,5 hver uge paclitaxel 80 mg/m² hver uge <i>Serie 5-8:</i> <ul style="list-style-type: none"> doxorubicin 60 mg/m² el. epirubicin 90 mg/m² hver 3. uge cyklofosamid 600 mg/m² hver 3. uge <u>Adjuverende:</u> Strålebehandling som indiceret samt placebo i op til 9 serier.	overordnet svarer til dansk klinisk praksis, men afviger, hvad angår: <ul style="list-style-type: none"> epirubicin, som de fleste danske patienter modtager som <i>dose-dense</i> hver 2. uge sammen med cyklofosamid manglende adjuverende capecitabin, som gives i dansk klinisk praksis til non-pCR patienter, 6-8 serier i dosis 1.000 mg/m², 2 gange dagligt i 14 dage efterfulgt af en uges pause. 	analyse anvendes der samme dosis og samme rækkefølge af kemoterapi som i komparatorarmen i KN 522. I modellen er det ikke muligt at adskille pCR og non-pCR patienter eller modellere effekten på baggrund af adjuverende capecitabin.
Effekt mål	Andel patienter, der opnår pCR EFS OS Livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 og EQ-5D Grad 3-5 uønskede hændelser Alvorlige uønskede hændelser Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Medicinrådet vil inddrage de nævnte effekt- og sikkerhedsdata.	Effektmålene EFS og OS benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse. EQ-5D-5L-besvarelser benyttes til at estimere helbredsrelateret livskvalitet, der anvendes til at udregne QALY.

2.3.1 Population

Tabel 2-3 viser baselinekarakteristika for interventions- og komparatorarmen i KN 522.

Tabel 2-3 Baselinekarakteristika og median behandlingstid fra KN 522

	Pembrolizumab-kemoterapi (n = 784)	Placebo-kemoterapi (n = 390)
Alder, år		
Median	49 (22-80)	48 (24-79)



	Pembrolizumab-kemoterapi (n = 784)	Placebo-kemoterapi (n = 390)
< 65 år, n (%)	701 (89,4)	342 (87,7)
ECOG-performancestatus, n (%)		
0	678 (86,5)	341 (87,4)
1	106 (13,5)	49 (12,6)
Etnicitet, n (%)		
Hvid	504 (64,3)	242 (62,1)
Sort	38 (4,8)	15 (3,8)
Asiatisk	149 (19,0)	89 (22,8)
Anden	28 (3,6)	13 (3,3)
Ukendt	65 (8,3)	31 (7,9)
PD-L1-status*, n (%)		
Positiv	656 (83,7)	317 (81,3)
Negativ	128 (16,3)	69 (17,7)
Ukendt	0 (0)	4 (1,0)
Carboplatin-administration, n (%)		
Hver 3. uge	335 (42,7)	167 (42,8)
Hver uge	449 (57,3)	223 (57,2)
Primær tumorklassificering, n (%)		
T1 til T2	580 (74,0)	290 (74,4)
T3 til T4	204 (26,0)	100 (25,6)
Lymfeknudestatus, n (%)		
Positiv	405 (51,7)	200 (51,3)
Negativ	379 (48,3)	190 (48,7)
Sygdomsstadie, n (%)		



	Pembrolizumab-kemoterapi (n = 784)	Placebo-kemoterapi (n = 390)
I	0 (0)	1 (0,3)
II	590 (75,3)	291 (74,6)
III	194 (24,7)	98 (25,1)
HER2-status**, n (%)		
0-1	595 (75,9)	286 (73,3)
2+	188 (24,0)	104 (26,7)
Ukendt	1 (0,1)	0 (0)
Median behandlingstid (alle lægemidler)[§], uger	57,9 (0,1-95,3)	59,1 (0,1-86,1)

*PD-L1 kombineret score (CPS) defineret som antal PD-L1-positive celler (tumorceller, lymfocytter og makrofager) delt med total antal tumorceller x 100. PD-L1-positivitet blev defineret som CPS \geq 1. **På baggrund af immunhistokemi. § Flere detaljer kan ses i Bilag 3.

KN 522-studiet inkluderede patienter med tidlig triple-negativ brystkræft og høj risiko for recidiv. Triple-negativ brystkræft blev defineret jf. *American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists* retningslinjer, med en tærskelværdi på < 1 % for receptorekspression (ER/PR/HER2) ved immunhistokemi. Omkring 20 % af patienterne var asiater, over 80 % af patienterne var i performancestatus 0, og omkring 75 % af patienterne havde stadie II sygdom.

Baselinekarakteristika var velbalancerede mellem de to arme.

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet finder, at patientpopulationen i KN 522-studiet overordnet er tilsvarende danske patienter med triple-negativ brystkræft, der er kandidater til neoadjuverende behandling. Medicinrådet bemærker, at KN 522-studiet adskiller sig fra dansk kontekst, hvad angår følgende:

- Etnicitet, hvor der er flere asiatiske patienter inkluderet i studierne, end der forventes i en dansk patientpopulation.
- Patientdiagnostikken er inferiør i forhold til dansk klinisk praksis, hvor man har optimeret diagnostik forud for opstart. Stadieklassificering er derfor muligvis suboptimal i studiet sammenlignet med dansk standard. Nogle patienter kan derfor have været underdiagnosticeret i studiet, men vil være dækket af definitionen af højrisikopatienter (tumorstørrelse > 10 mm ≤ 20 mm i diameter med lymfeknudeinvolvering eller tumorstørrelse > 20 mm i diameter uanset lymfeknudeinvolvering).



Medicinerådet vurderer, at de forskelle, der er mellem studiepopulationen i KN 522-studiet og en dansk patientpopulation, vil være af minimal betydning for tolkning af data, hvorfor studiedata kan overføres til dansk klinisk praksis.

2.3.2 Intervention

I den indsendte ansøgning er pembrolizumab-kemoterapiarmen fra KN 522-studiet den valgte intervention. Kombinationen er godkendt som neoadjuverende behandling af tidlig triple-negativ brystkræft i den dosering som fremgår af Tabel 2-4. Hver serie varer 21 dage.

Tabel 2-4. Dosering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi i KN 522

KN 522-intervention	
Lægemiddel	Dosis
Pembrolizumab	200 mg i.v. hver 3. uge, 8 serier i alt eller 400 mg i.v. hver 6. uge, 4 serier i alt
Carboplatin	AUC5 (<i>area under the curve</i>) hver 3. uge på dag 1 i serie 1-4 el. AUC1,5 ugentligt på dag 1, 8 og 15 i serie 1-4
Paclitaxel	80 mg/m ² , ugentlig dag 1, 8 og 15 i serie 1-4
Doxorubicin el. epirubicin	Doxorubicin: 60 mg/m ² hver 3. uge på dag 1 i serie 5-8 el. epirubicin 90 mg/m ² hver 3. uge på dag 1 i serie 5-8
Cyklofosamid	600 mg/m ² hver 3. uge på dag 1 i serie 5-8

I den adjuverende fase gives der pembrolizumab 200 mg i.v. hver 3. uge, 9 serier i alt eller 400 mg i.v. hver 6. uge, 5 serier i alt.

I alt gives der 17 serier med pembrolizumab (200 mg)/13 serier med pembrolizumab (400 mg) i en samlet (neo)adjuverende behandling af ca. 1 års varighed.

I den indsendte ansøgning anvendes den godkendte dosering, dog gives pembrolizumab vægtbaseret som 2 mg/kg hver 3. uge (17 serier i alt). Behandlingsophør pga. uønskede hændelser stammer fra KN 522-studiet.

Imellem den neoadjuverende og adjuverende fase blev patienterne opereret. Hvis indiceret, modtog patienter ud over pembrolizumab strålebehandling i den adjuverende fase.

Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet vurderer, at ved anbefaling af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vil dosering i dansk klinisk praksis svare til dosering angivet i produktresuméet til (neo)adjuverende behandling af triple-negativ brystkræft med pembrolizumab i kombination med kemoterapi [12].

I dansk klinisk praksis vil pembrolizumab blive givet vægtbaseret (dog kan dosis ikke overstige fast dosis (200 mg hver 3. uge)), carboplatin vil blive givet hver 3. uge, og



doxorubicin vil ikke blive anvendt. Rækkefølgen af kemoterapi vurderes hverken at være af betydning for den kliniske effekt eller for den sundhedsøkonomiske analyse.

I den adjuverende fase vurderes det, at pembrolizumab kan håndteres vægtbaseret både hver 3. uge (2 mg/kg) og hver 6. uge (4 mg/kg). I Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse antages det, at alle patienter modtager adjuverende behandling med pembrolizumab hver 6. uge.

2.3.3 Komparator

I den indsendte ansøgning er placebo-kemoterapiarmen fra KN 522-studiet den valgte komparator. Den anvendte dosering fremgår af Tabel 2-5, og hver serie varer 21 dage.

Tabel 2-5. Dosering af placebo i kombination med kemoterapi i KN 522

KN 522-komparator	
Lægemiddel	Dosis
Carboplatin	AUC5 (<i>area under the curve</i>) hver 3. uge på dag 1 i serie 1-4 el. AUC1,5 ugentligt på dag 1, 8 og 15 i serie 1-4
Paclitaxel	80 mg/m ² , ugentlig dag 1, 8 og 15 i serie 1-4
Doxorubicin el. epirubicin	Doxorubicin: 60 mg/m ² hver 3. uge på dag 1 i serie 5-8 el. epirubicin 90 mg/m ² hver 3. uge på dag 1 i serie 5-8
Cyklofosamid	600 mg/m ² hver 3. uge på dag 1 i serie 5-8

I den adjuverende fase gives der placebo, 9 serier i alt.

Imellem den neoadjuverende og adjuverende fase blev patienterne opereret. Hvis indiceret, modtog patienter ud over placebo strålebehandling i den adjuverende fase.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at den neoadjuverende behandling med kemoterapi i KN 522-studiet overordnet svarer til dansk klinisk praksis med følgende bemærkninger:

- Nogle danske patienter modtager kemoterapi i omvendt rækkefølge fra KN 522-studiet. Dette vurderes ikke at være af betydning for hverken den kliniske effekt eller den sundhedsøkonomiske analyse.
- I Danmark modtager omkring 80 % af patienterne *dose-dense* epirubicin og ikke doxorubicin. BrighTNess-studiet viste, at hos patienter med triple-negativ brystkræft var der ikke forskel i effekt ved administration af epirubicin hver 2. (*dose-dense*) eller hver 3. uge [30]. Derfor vurderes denne forskel mellem KN 522-studiet og dansk klinisk praksis ikke at være af betydning for vurderingen af den kliniske effekt.
- Carboplatin gives hver 3. uge i dansk klinisk praksis og ikke hver uge, som det er tilfældet for omkring 57 % af patienterne i KN 522-studiet. Dette vurderes ikke at



være af betydning for den kliniske effekt og vil blive justeret for i den sundhedsøkonomiske analyse.

KN 522-studiet afviger fra dansk klinisk praksis, hvad angår den adjuverende fase af behandlingen. I dansk klinisk praksis tilrettelægges den adjuverende behandling på baggrund af pCR-status. Patienter, der opnår pCR, modtager strålebehandling, hvis indiceret, hvilket svarer til placebo-kemoterapiarmen i KN 522-studiet. Non-pCR-patienter tilbydes til gengæld strålebehandling i kombination med capecitabin (6-8 serier i dosis 1.000 mg/m², 2 gange dagligt i 14 dage efterfulgt af en uges pause). Denne forskel mellem behandling af non-pCR-patienter i KN 522-studiet sammenlignet med dansk klinisk praksis bidrager med usikkerhed i vurderingen.

I den sundhedsøkonomiske model er det ikke muligt at adskille effekten af (neo)adjuverende pembrolizumab i forhold til studiets komparator hos pCR og non-pCR patienter eller modellere effekten på baggrund af adjuverende capecitabin. Se yderligere detaljer i afsnit 2.4.1.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for andel patienter, der opnår pCR, eventfri overlevelse (EFS), samlet overlevelse (OS), lokation af første tilbagefald, livskvalitet og bivirkningsdata.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet de relevante effekt- og sikkerhedsmål.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har indsendt en direkte sammenligning af (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi på baggrund af KN 522-studiet [25,26]. Data stammer fra studiets ITT-population.

I analysen har ansøger anvendt resultaterne fra data-cut-off i marts 2021, hvor medianopfølgningstiden var 39,1 måneder.

Komparator i KN 522-studiet afviger fra dansk klinisk praksis, jf. afsnit 1.4 og 2.3.3, hvor der gives adjuverende capecitabin til non-pCR-patienter, hvilket ikke var tilfældet i KN 522-studiet. Evidensen stammer fra resultaterne fra CREATE-X-studiet [21] (adjuverende behandling med capecitabin el. placebo hos post-operative non-pCR HER2-negative patienter efter NACT (antracyclin, taxan eller begge)) samt en på daværende tidspunkt (af retningslinjernes udformning) upubliceret metaanalyse [22]. Metaanalysen er sidenhen blevet publiceret og samler sammen med en Cochrane-analyse fra 2021 den tilgængelige evidens for capecitabin i brystkræft [23,24]. I de to metaanalyser er der høj grad af heterogenitet mellem de inkluderede studier, som inkluderer forskellige patientpopulationer defineret på baggrund af receptorstatus, komparator i studierne, og



hvordan capecitabin indgår som intervention (tillæg vs. erstatning, (neo)adjuverende vs. metastatisk, kombination vs. monoterapi). Ansøger fremhæver, at det i forbindelse med denne aktuelle vurdering kun er relevant at inddrage CREATE-X-studiet, da det undersøger effekt og sikkerhed af adjuverende capecitabin som monoterapi til tidligere neoadjuverende-behandlede non-pCR-patienter.

Ansøger argumenterer for, at KN 522- og CREATE-X-studierne adskiller sig fra hinanden på en række væsentlige parametre, som ikke tillader en formel indirekte statistisk sammenligning. I KN 522-studiet blev triple-negative brystkræftspatienter, uafhængigt af pCR-status, randomiseret til en præ-operativ (neoadjuverende) og post-operativ (adjuverende) behandling, hvorimod i CREATE-X-studiet randomiserede post-operative, asiatiske HER-negative patienter, der ikke havde opnået pCR. Derudover var der forskel i den neoadjuverende behandling i de to studier, som var inferiør i CREATE-X sammenlignet med det platinholdige regime, patienterne modtog i KN 522-studiet. De to studiepopulationers udgangspunkt og prognose samt behandlingsrespons er derfor forskellig.

I stedet for har ansøger inkluderet en naiv sammenstilling af effekten (DFS) af capecitabin fra CREATE-X-studiet og effekten (EFS) af (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi hos non-pCR patienter.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at ansøgers indsendte datagrundlag kan ligge til grund for vurderingen, da studiepopulationen svarer til dansk klinisk praksis, og der foreligger en direkte sammenligning med en komparator, som overordnet svarer til dansk klinisk praksis.

Medicinerådet er enig med ansøger i, at en formel statistisk sammenligning mellem KN 522- og CREATE-X-studierne ikke er meningsfuld pga. af væsentlige forskelle mellem studierne. Medicinerådet vælger at supplere vurderingen med en naiv gennemgang af EFS-effekten af adjuverende pembrolizumab hos pCR- og non-pCR-patienter samt DFS- og OS-effekten af adjuverende capecitabin hos non-pCR-patienter (afsnit 2.4.4). Derudover vil bivirkninger forbundet med adjuverende pembrolizumab og adjuverende capecitabin blive kvalitativt beskrevet (afsnit 2.5).

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 2-6 viser en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra KN 522-studiet [25,26].

Tabel 2-6 Oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra KN 522-studiet

Effekt mål	Pembrolizumab-kemoterapi (n = 784)	Placebo-kemoterapi (n = 390)	Forskel
pCR-rate	IA1: 64,8 %	IA1: 51,2 %	IA1: 13,6 %
(yp T0/Tis yp N0)	IA2: 64 %	IA2: 54,7 %	(95 % CI: 5,4; 21,8)
	IA4: 63 %	IA4: 55,6 %	IA2: 9,2 % (95 % CI: 2,8; 15,6)



Effekt mål	Pembrolizumab-kemoterapi (n = 784)	Placebo-kemoterapi (n = 390)	Forskel
			IA4: 7,5 % (95 % CI: 1,6; 14,4)
EFS, ITT	Median: ikke nået 3-års rate: 84,5 % (95 % CI: 81,7; 86,9)	Median: ikke nået 3-års rate: 76,8 % (95 % CI: 72,2; 80,7)	HR: 0,63 (95 % CI: 0,48; 0,82)
OS, ITT	Median: ikke nået 3-års rate: 89,7 % (95 % CI: 87,3; 91,7)	Median: ikke nået 3-års rate: 86,9 % (95 % CI: 83,0; 89,9)	HR: 0,72 (95 % CI: 0,51; 1,02)
EORTC QLQ-C30 LS mean fra baseline	Neoadj.: -11,24 (95 % CI: -12,82; -9,66) Adj.: 2,47 (95 % CI: 1,05; 3,88)	Neoadj.: -10,20 (95 % CI: -12,30; -8,10) Adj.: 2,88 (95 % CI: 1,05; 4,71)	Neoadj.: -1,04 point (95 % CI: -3,46; 1,38) Adj.: -0,41 point (95 % CI: 2,60; 1,77)
EORTC QLQ-BR23 LS mean fra baseline	■	■	■
EQ-VAS LS mean fra baseline	■	■	■
Grad 3-5 uønskede hændelser grad 3	Neoadj. + adj.: 645/783 (82,4 %) Neoadj.: 627/783 (80,1 %) Adj.: 316/588 (53,7 %)	Neoadj. + adj.: 306/389 (78,7 %) Neoadj.: 295/389 (75,8 %) Adj.: 38/331 (11,5 %)	Neoadj. + adj.: 3,7 % Neoadj.: 4,3 % Adj.: 42,2 %
Alvorlige uønskede hændelser	Neoadj. + adj.: 341/783 (43,6 %) Neoadj.: 315/783 (40,2 %) Adj.: 41/588 (7,0 %)	Neoadj. + adj.: 111/389 (28,5 %) Neoadj.: 101/389 (26,0 %) Adj.: 14/331 (4,2 %)	Neoadj. + adj.: 15,1 % Neoadj.: 14,2 % Adj.: 2,8 %
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Neoadj. + adj.: 234/783 (29,9 %) Neoadj.: 205/783 (26,2 %) Adj.: 32/588 (5,4 %)	Neoadj. + adj.: 60/389 (15,4 %) Neoadj.: 53/389 (13,6 %) Adj.: 8/331 (2,4 %)	Neoadj. + adj.: 14,5 % Neoadj.: 12,6 % Adj.: 3,0 %

2.4.3 pCR-rate

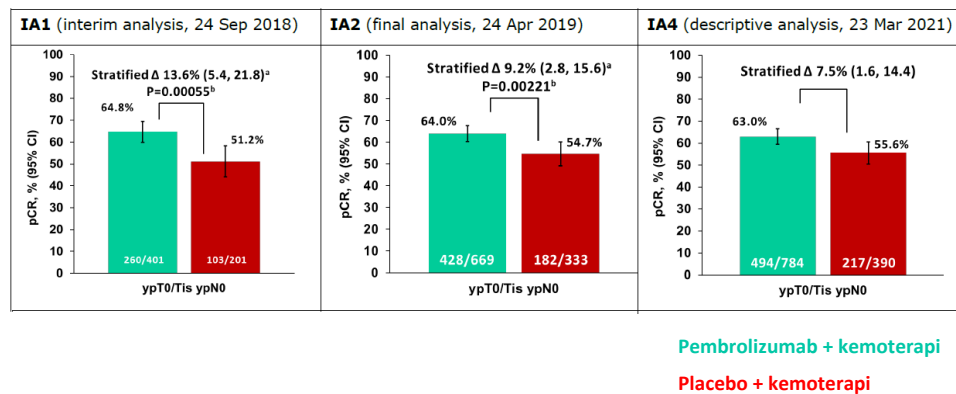
pCR defineres som ingen tegn på kræft i brystet efter neoadjuverende behandling. pCR-status afgøres i forbindelse med operation og før adjuverende behandling. Det er anerkendt, at pCR er en prædikator for god prognose [19] og korrelerer med forbedret



overlevelse [15]. pCR er accepteret som et relevant klinisk effektmål i kliniske studier af både *Food and Drug Administration* (FDA) og EMA [31,32].

I KN 522 var pCR et af studiets primære endepunkter, defineret som ypT0/Tis ypN0 (ingen tegn på kræft i brystet eller lymfeknuder; ikke-invasive resterende forstadier tilladt). Der foreligger data fra tre data-cut-tidspunkter: fra den 24. september 2018 (IA1), fra den 24. april 2019 efter opfølgning på 15,5 måneder (IA2) og fra den 23. marts 2021 efter opfølgning på 39,1 måneder (IA4).

Figur 2-1 viser pCR-rater fra de tre data-cut-datoer.



Figur 2-1. pCR-rate fra IA1, IA2 og IA4 [28]. Patientantal på de tre data-cut-off-tidspunkter afspejler, hvor mange patienter der var randomiseret på det givne tidspunkt.

Medicinerådets vurdering af pCR-rate

KN 522-studiet viser, at på alle tre tidspunkter opnåede en større andel patienter i behandling med neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi pCR-status sammenlignet med neoadjuverende kemoterapi. pCR-raten i kontrolarmen er forventelig og sammenlignelig med historisk publicerede pCR-rater på 52,1 % efter neoadjuverende behandling med platinbaserede regimer [33] samt dansk klinisk praksis.

I vurderingen lægger Medicinerådet vægt på resultaterne ved det seneste data-cut, hvor der ses en forskel i pCR-rate på 7,5 %.

Effektdata for pCR indgår ikke i den sundhedsøkonomiske model.

2.4.4 Eventfri overlevelse (*event-free survival* (EFS))

Eventfri overlevelse blev i KN 522-studiet defineret som tiden fra randomisering til sygdomsprogression før operation, lokalt eller fjernt tilbagefald, en ny primær kræft eller død uanset årsag. EFS er accepteret som et relevant klinisk effektmål i kliniske studier af både *Food and Drug Administration* (FDA) og EMA [31,32]. Pga. studiedesign er det ikke muligt at analysere effekten på EFS separat i den neoadjuverende og adjuverende fase i KN 522, men kun i det samlede behandlingsforløb.

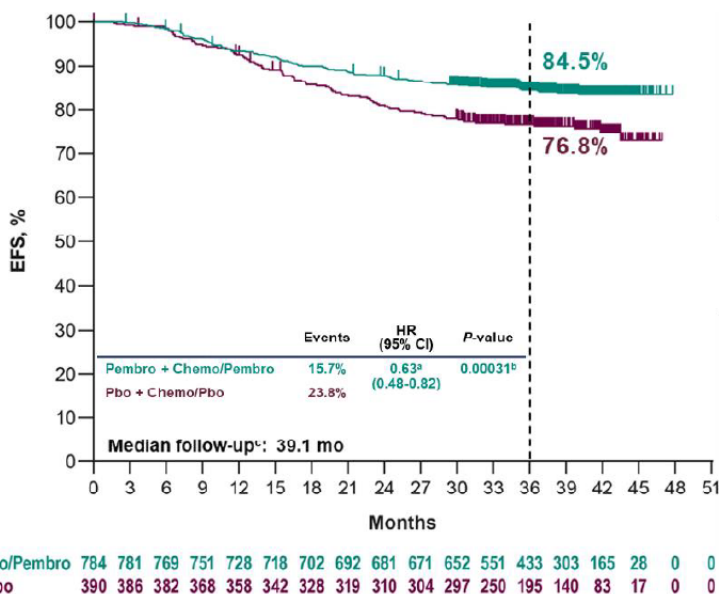
Tabel 2-7 viser EFS-data for ITT-populationen i KN 522 [26] efter median opfølgningstid på 39,1 måneder.



Tabel 2-7. EFS-data for ITT-populationen fra KN 522 [26]

Studie	KN 522 – ITT	
	Pembrolizumab-kemoterapi	Placebo-kemoterapi
N	784	390
Hændelser, n (%)	123 (15,7)	93 (23,8)
Median EFS, måneder (95 % CI)	Ikke nået	Ikke nået
HR (95 % CI)	0,63 (0,48; 0,82)	
EFS-rate, 1 år (95 % CI)	93,3 (91,4; 94,9)	92,5 (89,4; 94,7)
EFS-rate, 2 år (95 % CI)	87,8 (85,3; 89,9)	81,0 (76,8; 84,6)
EFS-rate, 3 år (95 % CI)	84,5 % (81,7; 86,9)	76,8 % (72,2; 80,7)

15,7 % af patienterne i pembrolizumab-kemoterapiarmen oplevede tilbagefald sammenlignet med 23,8 % af patienterne i placebo-kemoterapiarmen. Median EFS er ikke nået i de to arme. Den relative forskel er en HR 0,63 (95 % CI: 0,48; 0,82). De opgjorte EFS-rater ved 1, 2 og 3 år er aflæst af Kaplan-Meier (KM)-kurvene, som kan ses i Figur 2-2 nedenfor.



Figur 2-2. EFS-kurve for ITT-populationen fra KN 522

Tabel 2-8 viser en oversigt over første EFS-hændelse i KN 522-studiet [26]. Den mest hyppige hændelse var i begge arme fjernrecidiv, som forekom hos 7,7 % og 13,1 % af patienterne i hhv. pembrolizumab-kemoterapiarmen og placebo-kemoterapiarmen. Flere patienter i placebo-kemoterapiarmen oplevede progression før operation (3,8 % vs. 1,8 %). Andelen af patienter, der oplevede dødsfald som den første hændelse, var sammenlignelig mellem de to arme (1,9 % vs. 1,5 %).



Hvis andel hændelser opgøres som andel af de observerede hændelser, udgjorde fjernrecidiver hhv. 48,4 % (60/123) af EFS-hændelserne i pembrolizumab-kemoterapiarmen og 54,8 % (51/93) af EFS-hændelserne i placebo-kemoterapiarmen. Død udgjorde en større andel af EFS-hændelserne i pembrolizumab-kemoterapiarmen (12,2 %) sammenlignet med placebo-kemoterapiarmen (6,5 %).

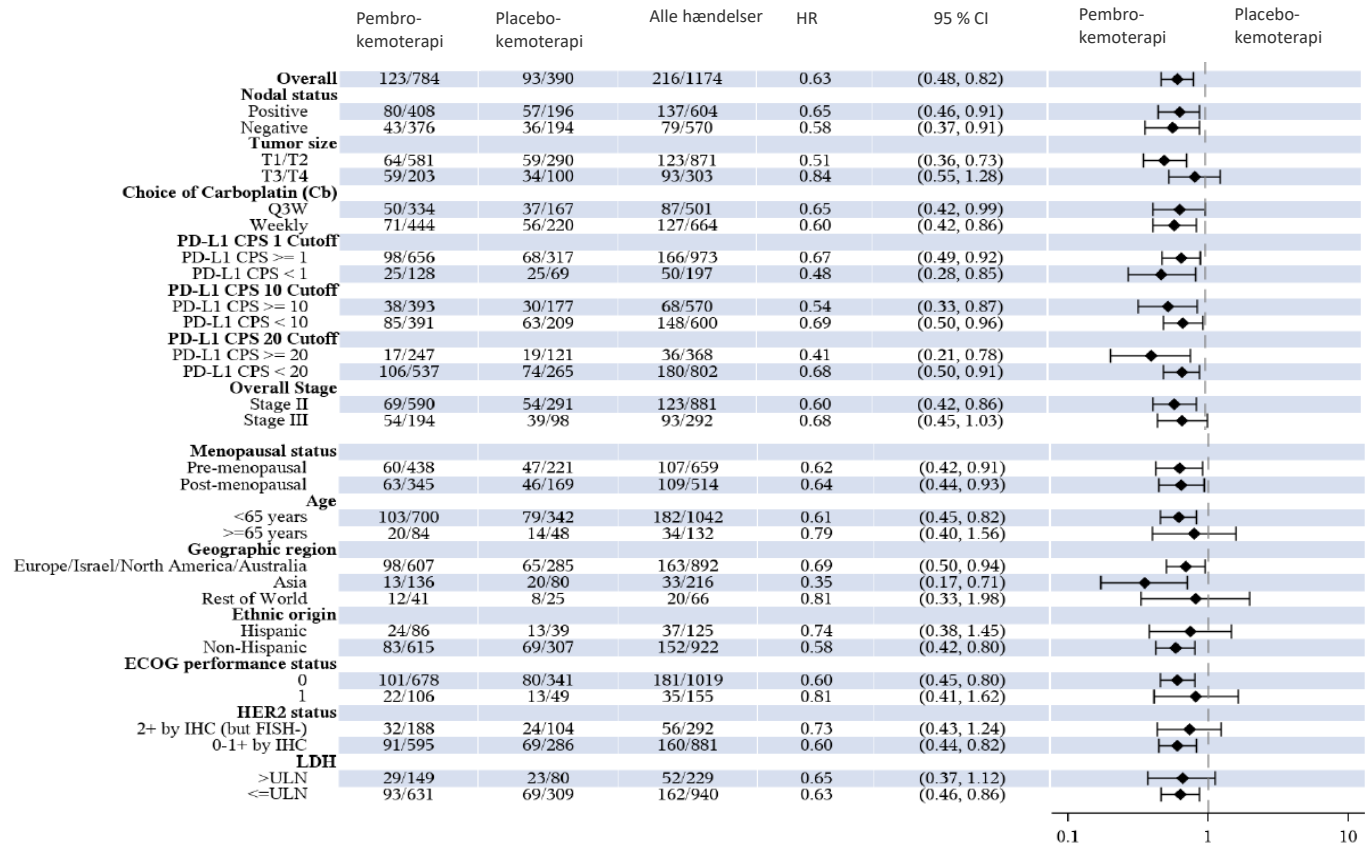
Tabel 2-8. Oversigt over første EFS-hændelse i KN 522 [26]

Intervention	KN 522 – ITT	
	Pembrolizumab-kemoterapi n = 784	Placebo-kemoterapi n = 390
Hændelser, n (%)	123 (15,7)	93 (23,8)
Progression før operation	14 (1,8)	15 (3,8)
Lokalt tilbagefald*	28 (3,6)	17 (4,4)
Fjernrecidiv	60 (7,7)	51 (13,1)
Sekundær primær kræft	6 (0,8)	4 (1,0)
Død	15 (1,9)	6 (1,5)
Andel ud af observerede hændelser		
	Pembrolizumab-kemoterapi n = 123	Placebo-kemoterapi n = 93
Progression før operation, n (%)	14 (11,4)	15 (16,1)
Lokoregionalt tilbagefald, n (%)	28 (22,8)	17 (18,3)
Fjernrecidiv, n (%)	60 (48,4)	51 (54,8)
Sekundær primær kræft, n (%)	6 (4,9)	4 (4,3)
Død, n (%)	15 (12,2)	6 (6,5)

*Der var efterfølgende hhv. 13 patienter i pembrolizumab-kemoterapiarmen og 9 patienter i placebo-kemoterapiarmen, som fik fjernrecidiv.

Subgruppeanalyser

Der foreligger en række subgruppeanalyser på baggrund af studiets stratifikationsfaktorer (lymfeknudestatus, tumorstørrelse og administration af carboplatin) samt andre klinisk relevante subpopulationer, se Figur 2-3.



Figur 2-3. EFS-subgrubeanalyser fra KN 522



Data for EFS er inkluderet i ansøgers sundhedsøkonomiske model. Ansøgers antagelser vedr. EFS-data, herunder valg af fordeling til ekstrapolering, fremgår af afsnit 3.2.1.1.

Adjuverende behandling med pembrolizumab hos pCR- og non-pCR-patienter

Den post-operative adjuverende behandling i dansk klinisk praksis tilrettelægges efter, om patienten opnår pCR eller ej, hvilket er i modsætning til KN 522, hvor både pCR- og non-pCR-patienter modtog adjuverende pembrolizumab eller placebo i hhv. interventions- og komparatorarmen. Pga. studiedesign er det ikke muligt at analysere effekten på EFS separat i den neoadjuverende og adjuverende fase i KN 522, men kun i det samlede behandlingsforløb. Der findes en eksplorativ subgruppeanalyse fra studiet, på baggrund af patienternes pCR-status, se Bilag 4 [26]. Med udgangspunkt i denne analyse har Medicinrådet suppleret vurderingen ved at evaluere effekten af adjuverende pembrolizumab i pCR- og non-pCR-patienter sammenholdt med den behandling, patienterne får i dag.

Da den sundhedsøkonomiske model ikke tillader at analysere effekten separat hos pCR og non-pCR-patienter eller at inkludere effekten af adjuverende capecitabin, kan omkostningseffektiviteten af disse supplerende sammenligninger ikke belyses.

pCR-patienter

Komparatorarmen i KN 522-studiet svarer til dansk klinisk praksis for pCR-patienter, da patienterne i studiet ikke modtog nogen medicinsk behandling efter operation (placebo).

Den eksplorative analyse viser, at adjuverende behandling med pembrolizumab hverken er forbundet med en klinisk relevant eller statistisk relevant effekt af adjuverende pembrolizumab, sammenlignet med placebo. Den absolutte effektforskel på 3-års EFS-rate ligger på 1,9 % med en HR på 0,73 (0,39; 1,36).

Denne analyse skal tages med forbehold, da det som skrevet ovenfor ikke er muligt at konkludere på den separate EFS-effekt af intervention eller komparator i den neoadjuverende og adjuverende fase hver for sig. Det er dermed stadigvæk uklart, om adjuverende behandling med pembrolizumab er forbundet med en klinisk gevinst hos pCR-patienter.

Non-pCR-patienter

Komparatorarmen i KN 522-studiet afviger fra dansk klinisk praksis for non-pCR-patienter, som tilbydes adjuverende capecitabin på baggrund af evidensen fra CREATE-X-studiet. For at vurdere effekten af adjuverende pembrolizumab og adjuverende capecitabin hos non-pCR-patienter, er data fra de to studier blevet gennemgået naivt.

Tabel 2-9 viser den naive sammenstilling af effekten hos subpopulationen af patienter med triple-negativ brystkræft, der ikke har opnået pCR i de to relevante studier, og Figur 2-4 viser KM-plot fra de to studier.

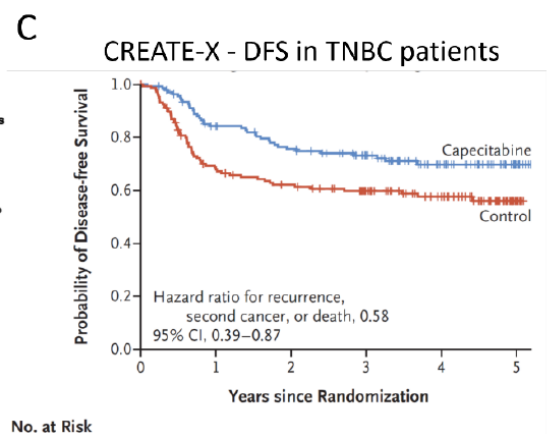
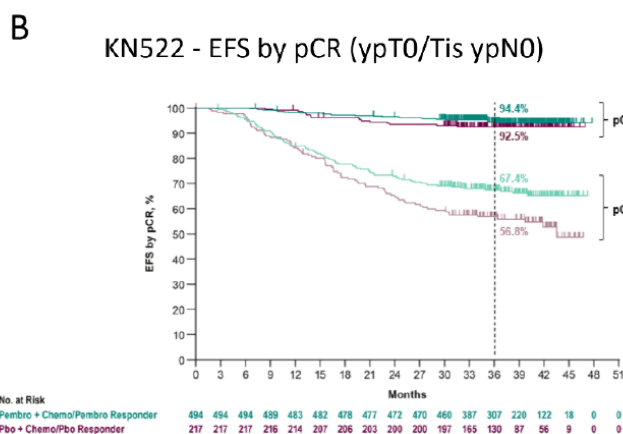
Tabel 2-9. EFS-data for subpopulationen af non-pCR patienter fra KN 522 samt DFS-data hos non-pCR patienter med triple-negativ brystkræft fra CREATE-X [21,26].

Studie	KN 522	CREATE-X
--------	--------	----------



Intervention	Pembrolizumab-kemoterapi	Placebo-kemoterapi	Capecitabin	Kontrol
N	784	390	443	444
Patienter med TNBC og non-pCR, n (%)	290 (37)	173 (44,4)	139 (31,4)	147 (33,1)
EFS/DFS-rate, 3 år	EFS-rate: 67,4 %	EFS-rate: 56,8 %	DFS-rate: ca. 75 %	DFS-rate: ca. 60 %
Forskel i rate	10,6 %		Ca. 15 %	
HR (95 % CI)	0,70 (0,52; 0,95)		0,58 (0,39; 0,87)	

KN522-EFS



Figur 2-4. B. EFS-data hos pCR- og non-pCR-patienter fra KN 522 på baggrund af en eksplorativ analyse. C. DFS-data hos TNBC-patienter (non-pCR) i CREATE-X.

Derudover foreligger der også OS-data på subpopulationen af non-pCR patienter med triple-negativ brystkræft fra CREATE-X, som viser en OS-rate på 78,8 % ved år 5 ved behandling med capecitabin sammenlignet med 70,3 % i komparatorarmen og en HR på 0,52 (0,30; 0,90) [21]. Tilsvarende OS-data fra KN 522 er stadigvæk ikke tilgængelig.

Ligesom for pCR-patienter skal den eksplorative analyse fra KN 522 tages med forbehold, da det ikke er muligt at konkludere på den separate EFS-effekt af intervention el. komparator i den neoadjuverende og adjuverende fase hver for sig. KN 522- og CREATE-X-studierne adskiller sig fra hinanden på en række væsentlige parametre, som betyder, at data fra de to studier ikke kan sammenlignes med hinanden, jf. afnist 2.4.1. I KN 522-studiet foreligger der EFS-data, som belyser tilbagefald under både den neoadjuverende og adjuverende fase. I CREATE-X-studiet foreligger der DFS-data, som belyser tilbagefald under den adjuverende fase. Raterne i tabellen kan derfor ikke sammenlignes direkte med hinanden, da patienternes udgangspunkt ved studiestart er forskelligt. Derudover er der forskel i den neoadjuverende behandling i de to studier, som er inferior i CREATE-X i forhold til KN 522. I CREATE-X blev patienter, der tidligere havde modtaget



neoadjuverende kemoterapi med antracyclin, taxan eller begge (antal serier ukendt), randomiseret, mens patienter i KN 522 modtog neoadjuverende behandling med platinholdig kemoterapi (8 serier), hvilket svarer til dansk klinisk praksis. Dermed er patientpopulationerne (non-pCR-patienter) i de to studier også forskellige og ikke sammenlignelige.

Medicinrådets vurdering af EFS

EFS giver en indikation af, om den undersøgte behandling reducerer tilbagefald. Korrelationen mellem forbedret EFS og forbedret overlevelse er dog ikke veletableret [34,35].

Efter median opfølgningstid på 39,1 måneder – en periode, hvor risikoen for tilbagefald er størst [8] – viser KN 522-studiet, at patienter i behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi får færre tilbagefald end ved behandling med placebo i kombination med kemoterapi (HR: 0,63 (0,48; 0,82) og absolut forskel i 3-års EFS-rate på 7,7 %). EFS-data i placebo-kemoterapiarmen er repræsentativ for danske patienter på trods af de afvigelser, der er i studiet med dansk klinisk praksis, jf. afsnit 2.3.3 og 2.4.1. Færre patienter udviklede fjernrecidiv (7,7 % vs. 13,1 %) eller progredierede før operation (1,8 % vs. 3,8 %) i i pembrolizumab-kemoterapiarmen sammenlignet med placebo-kemoterapiarmen, hvilket er hændelser forbundet med dårlig prognose. Jf. Figur 2-3 er effekten sammenlignelig på tværs af subgrupper, og de forskelle, der ses på subgruppeniveau, er ikke af betydning for dansk klinisk praksis. Medicinrådet fremhæver, at KN 522-studiet ikke tillader en vurdering af effekten i de neoadjuverende og adjuverende faser hver for sig, hvilket betyder, at det er uklart, om behandling i den adjuverende fase med pembrolizumab er klinisk relevant for alle patienter, uanset pCR-status, med tidlig triple-negativ brystkræft, dvs. at der er risiko for overbehandling af nogle patienter. Dette vil kræve et andet studiedesign, hvor effekten af pembrolizumab i den neoadjuverende og adjuverende fase kan analyseres separat.

Studiets opfølgningstid er kort set i lyset af patienternes prognose. Der er sket få tilbagefald i begge arme (15,7 % i pembrolizumab-kemoterapiarmen og 23,8 % i placebo-kemoterapiarmen), og median EFS er ikke opnået. Studiedata er derfor stadig umodne.

For at undersøge muligheden for at belyse effekten af adjuverende pembrolizumab i non-pCR- og pCR-patienter yderligere, har Medicinrådet suppleret vurderingen ved at tage udgangspunkt i en eksplorativ EFS-subgruppeanalyse fra KN 522-studiet, på baggrund af patienternes pCR-status, samt inddrage effekten af adjuverende capecitabin fra CREATE-X-studiet.

Den eksplorative subgruppeanalyse på baggrund af patienternes pCR-status (se Bilag 4) indikerer, at der er minimal effekt af den adjuverende behandling med pembrolizumab hos patienter, der opnår pCR (absolut forskel i 3-års EFS-rate på 1,9 %). På nuværende tidspunkt vurderer Medicinrådet derfor, at der ikke er evidens for bedre effekt af adjuverende pembrolizumab sammenholdt med nuværende standardbehandling.

Hvad angår non-pCR patienter, er de to studier KN 522 og CREATE-X svært sammenlignelige pga. både forskel i studiepopulationerne, studiedesign og studiernes effektmål. Medicinrådet vurderer, at sammenligningen af de to studier ikke kan belyse,



om der forskel mellem adjuverende behandling med pembrolizumab eller capecitabin hos non-pCR-patienter.

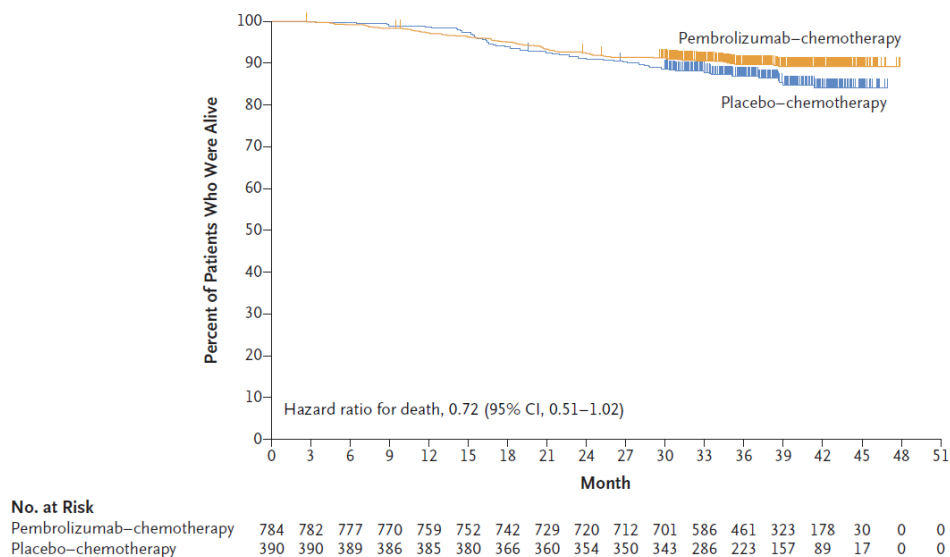
2.4.5 Samlet overlevelse (Overall Survival (OS))

Tabel 2-10 viser OS-data for ITT-populationen i KN 522 [26] efter median opfølgningstid på 39,1 måneder.

Tabel 2-10. OS-data for ITT-populationen fra KN 522 [26]

Studie	KN 522 – ITT	
	Pembrolizumab-kemoterapi	Placebo-kemoterapi
N	784	390
Hændelser, n (%)	80 (10,2)	55 (14,1)
Median OS (95 % CI)	Ikke nået	Ikke nået
HR (95 % CI)	0,72 (0,51; 1,02)	
OS-rate, 1 år (95 % CI)	97,2 % (95,8; 98,1)	98,7 % (96,9; 99,5)
OS-rate, 2 år (95 % CI)	92,3 % (90,2; 94,0)	91,0 % (87,7; 93,5)
OS-rate, 3 år (95 % CI)	89,7 % (87,3; 91,7)	86,9 % (83,0; 89,9)

Tabel 2-10 viser, at der under studiets opfølgningstid på lidt over 3 år er sket få dødsfald, og at median OS ikke er nået. De opgjorte OS-rater er aflæst på KM-kurverne, som kan ses i Figur 2-5 nedenfor.



Figur 2-5. OS-kurve for ITT-populationen fra KN 522

Ved vurderingen af overlevelsesdata er det vigtigt at medtage efterfølgende behandling ved tilbagefald. Der foreligger endnu ikke data på efterfølgende behandling fra KN 522-studiet.



Medicinrådets vurdering af OS

Medicinrådet vurderer, at det ikke er muligt at konkludere, hvilken effekt (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi har på den samlede overlevelse sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi. Det skyldes, at overlevelsedata stadig er umodne pga. relativt få hændelser i begge arme, hvilket er forventeligt set i lyset af studiets korte opfølgningstid. Overlevelseskurvene viser en lille adskillelse af de to arme, især hvor data er mest usikre pga. få hændelser og mange censureringer (efter 30 måneder).

2.4.6 Livskvalitet ved EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23 og EQ-VAS

Livskvalitet blev målt i KN 522 ved hjælp af de sygdomsspecifikke værktøjer EORTC-QLQ-C30 og QLQ-BR23 og det generiske EQ-5D.

EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder 5 funktionskalaer, 3 symptomskalaer, 6 enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore (GHS) [36]. Der anvendes en scoringsskala fra 0 til 100. En høj score på de 5 funktionskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score på global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de 3 symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. En lille ændring i livskvalitet er defineret som en ændring på 5-10 point i en publikation, hvor størstedelen af patienterne havde brystkræft [37].

QLQ-BR23 er et sygdomsspecifikt instrument, der vurderer livskvaliteten blandt patienter med brystkræft [38]. Det er et tillæg til EORTC-QLQ-C30 og består af 4 funktionskalaer og 4 symptomskalaer. Scoringen foregår på samme måde som ved EORTC-QLQ-C30.

EQ-VAS er et patientrapporteret effektmål, hvor patienterne vurderer deres helbred på en skala, hvor 0 repræsenterer den værste mulige helbredstilstand, patienten kan forestille sig, og 100 repræsenterer den bedste (mindste klinisk relevante forskel er 7 point).

Spørgeskemaerne blev administreret på følgende måde:

- Neoadjuverende fase:
 - Dag 1 ved serie 1
 - Dag 1 ved serie 5 og 8
- Adjuverende fase:
 - Dag 1 ved serie 1, 5 og 9
- Ved tidligt behandlingsophør
- Hver 12. måned efter adjuverende behandling i 2 år eller indtil evt. recidiv.

Data er opgjort særskilt for den neoadjuverende og den adjuverende fase med en tidsramme på hhv. 21 og 24 uger, baseret på et præspecificeret krav og min. 60 % *completion rate*. Livskvalitetsdata stammer fra EMAs EPAR [39] og *data-on-file*.



Ved baseline i den neoadjuverende fase besvarede over 90 % af patienterne i begge behandlingsarme spørgeskemaerne EORTC-QLQ-C30 sammenlignet med omkring 80 % af patienterne ved uge 21. Tabel 2-11 viser, at fald i den globale livskvalitetsscore var sammenligneligt mellem de to arme med en forskel på -1,04 point (95 % CI: -3,46; 1,38).

Ved baseline i den adjuverende fase besvarede over 90 % af patienterne i begge behandlingsarme spørgeskemaerne EORTC-QLQ-C30 sammenlignet med over 80 % af patienterne ved uge 24. Tabel 2-11 viser, at den lille forbedring observeret i den globale livskvalitetsscore var sammenlignelig mellem de to arme med en forskel på -0,41 point (95 % CI: -2,60; 1,77).

Tabel 2-11. Gennemsnitlig ændring i EORTC-QLQ-C30 i den neoadjuverende og den adjuverende fase

Studie	KN 522 – EORTC-QLQ-C30				
	N	Baselinescore i GHS, gennemsnit (SD)	N	Ved uge 21, gennemsnit (SD)	LS mean (95 % CI)
Neoadjuverende fase					
Pembrolizumab-kemoterapi	701	77,08 (18,49)	615	66,79 (19,39)	-11,24 (-12,82; -9,66)
Placebo-kemoterapi	366	78,96 (17,12)	309	68,26 (17,81)	-10,20 (-12,30; -8,10)
Forskel mellem armene, LS mean (95 % CI)	-1,04 (-3,46; 1,38)				
	N	Baselinescore i GHS, gennemsnit (SD)	N	Ved uge 24, gennemsnit (SD)	LS mean (95 % CI)
Adjuverende fase					
Pembrolizumab-kemoterapi	489	73,82 (15,68)	444	76,26 (16,67)	2,47 (1,05; 3,88)
Placebo-kemoterapi	283	73,14 (18,15)	249	76,24 (16,56)	2,88 (1,05; 4,71)
Forskel mellem armene, LS mean (95 % CI)	-0,41 (-2,60; 1,77)				

LS = least squares, SD = standard deviation, GHS = global health score.

Tabel 2-12 og Tabel 2-13 viser tilsvarende data målt med livskvalitetsværktøjerne EORTC-QLQ-BR23 og EQ-VAS. Her ses der ligeledes ikke forskel mellem de to behandlingsarme.

Tabel 2-12. Gennemsnitlig ændring i EORTV-QLQ-BR23 i den neoadjuverende og den adjuverende fase

Studie	KN 522 – EORTC-QLQ-BR23		
	Pembrolizumab-kemoterapi	Placebo-kemoterapi	Forskel mellem de to arme
Intervention			



	Neoadjuverende		
N	695	361	
Ændring i points fra baseline til uge 21, opgjort som LS mean (95 % CI)	■	■	■
	Adjuverende		
N	356	353	
Ændring i points fra baseline til uge 24, opgjort som LS mean (95 % CI)	■	■	■

LS = least squares, GHS = global health score.

Tabel 2-13. Gennemsnitlig ændring i EQ-VAS i den neoadjuverende og den adjuverende fase

Studie	KN 522 – EQ-VAS		
	Pembrolizumab-kemoterapi	Placebo-kemoterapi	Forskel mellem de to arme
	Neoadjuverende		
N	707	369	
Ændring i points fra baseline til uge 21, opgjort som LS mean (95 % CI)	■	■	■
	Adjuverende		
N	495	285	
Ændring i points fra baseline til uge 24, opgjort som LS mean (95 % CI)	■	■	■

LS = least squares, GHS = global health score.

Medicinerådets vurdering af EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23 og EQ-VAS

KN 522-studiet viste, at behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi hverken er forbundet med forbedring eller forværring i patienternes selvrapporterede livskvalitet sammenlignet med placebo i kombination med kemoterapi. Den neoadjuverende behandling er forbundet med forværring af patienternes livskvalitet, målt med EORTC-QLQ-C30, formentlig grundet kemoterapi, men det gjaldt for begge behandlingsarme.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Til sammenligning af sikkerhed har ansøger indsendt data fra den direkte sammenligning i KN 522-studiet mellem pembrolizumab-kemoterapiarmen og placebo-kemoterapiarmen og fra CREATE-X-studiet for capecitabin. Ansøger har ikke udført en formel statistisk analyse. Bivirkningsdata fra KN 522-studiet bliver opgjort for de to behandlingsfaser hver for sig og samlet. Bivirkningsdata er opgjort ved seneste data-cut efter median opfølgningstid på 39,1 måneder, publiceret i Schmid et al. [26] og i EMAs EPAR [39].



Tabel 2-14. Oversigt over sikkerhedsdata fra KN 522 [39]

	Pembrolizumab-kemoterapi, n (%)			Placebo-kemoterapi, n (%)		
	Neoadj. + adj. n = 783	Neoadj. n = 783	Adj. n = 588	Neoadj. + adj. n = 389	Neoadj. n = 389	Adj. n = 331
Median behandlingsvarighed, uger	-	22,1 (0,1-31,1)	24,1 (0,1-37,7)	-	22,1 (0,1-31,1)	24,1 (0,1-37,7)
Median behandlingsvarighed, måneder	13,31 (0,03-21,91)			13,60 (0,03-19,81)		
AE, alle grader	777 (99,2)	777 (99,2)	542 (92,2)	389 (100,0)	389 (100,0)	294 (88,8)
Behandlingsrelaterede [§]	774 (98,9)	773 (98,7)	316 (53,7)	388 (99,7)	388 (99,7)	161 (48,6)
AE ≥ grad 3	645 (82,4)	627 (80,1)	88 (15,0)	306 (78,7)	295 (75,8)	38 (11,5)
Behandlingsrelaterede [§]	604 (77,1)	595 (75,7)	37 (6,3)	285 (73,3)	282 (72,5)	9 (2,7)
Alvorlige AE (SAE)	341 (43,6)	315 (40,2)	41 (7,0)	111 (28,5)	101 (26,0)	14 (4,2)
Behandlingsrelaterede [§]	267 (34,1)	252 (32,4)	19 (3,2)	78 (20,1)	77 (19,8)	2 (0,6)
Dødsfald	7 (0,9)*	5 (0,6)	2 (0,3)	1 (0,3)**	1 (0,3)	0
Dosisjusteringer grundet AE	644 (82,2)	628 (80,2)	105 (17,9)	306 (78,7)	296 (76,1)	45 (13,6)
Behandlingsophør grundet AE	234 (29,9)	205 (26,2)	32 (5,4)	60 (15,4)	53 (13,6)	8 (2,4)
Behandlingsrelaterede [§]	217 (27,2)	194 (24,8)	25 (4,3)	55 (14,1)	49 (12,6)	6 (1,8)



	Pembrolizumab-kemoterapi, n (%)			Placebo-kemoterapi, n (%)		
	Neoadj. + adj. n = 783	Neoadj. n = 783	Adj. n = 588	Neoadj. + adj. n = 389	Neoadj. n = 389	Adj. n = 331
Behandlingsophør grundet pembrolizumab eller placebo	157 (20,1)			31 (8,0)		
Behandlingsophør grundet kemoterapi	136 (17,4)			42 (10,8)		
Behandlingsophør grundet SAE	94 (12,0)	82 (10,5)	12 (2,0)	15 (3,9)	13 (3,3)	2 (0,6)
Behandlingsrelaterede [§]	84 (10,7)	75 (9,6)	9 (1,5)	11 (2,8)	10 (2,6)	1 (0,3)

§Dømt af investigator. *4 dødsfald relateret til behandling (pneumonitis, blodprop i lungerne, autoimmun hjernebetændelse (encefalitis), 1 blodforgiftning + multiorgan dysfunktionssyndrom + myokardieinfarkt. **Septisk shock relateret til kemoterapi.



99,2 % og 100 % af patienterne i hhv. pembrolizumab-kemoterapiarmen og placebo-kemoterapiarmen oplevede uønskede hændelser, se Tabel 2-14. De hyppigste uønskede hændelser var kvalme (66,7 % vs. 66,1 %), pletsældethed (60,9 % vs. 58,1 %), anæmi (59,1 % vs. 58,9 %), træthed (43,2 % vs. 46,6 %), forstoppelse (41,9 % vs. 38,6 %) og diarré (40,6 % vs. 34,2 %) i hhv. pembrolizumab-kemoterapiarmen og placebo-kemoterapiarmen. I pembrolizumab-kemoterapiarmen sås en overhyppighed af pyreksi, hypothyroidisme, diarré, udslæt og nedsat appetit sammenlignet med placebo-kemoterapiarmen, hvoraf størstedelen af disse var af grad 1-2 [39].

82,4 % og 78,7 % af patienterne i hhv. pembrolizumab-kemoterapiarmen og placebo-kemoterapiarmen oplevede \geq grad 3 uønskede hændelser, se Tabel 2-14. For \geq grad 3 uønskede hændelser var de hyppigste neutropeni (35,5 % vs. 34,4 %), nedsat antal neutrofile leukocytter (19,0 % vs. 23,7 %), anæmi (19,5 % vs. 15,7 %) og febril neutropeni (18,4 % vs. 16,2 %) i hhv. pembrolizumab-kemoterapiarmen og placebo-kemoterapiarmen. Patienterne oplevede de fleste \geq grad 3 uønskede hændelser i den neoadjuverende fase, og de observerede bivirkninger er primært forbundet med kemoterapibehandling. I den adjuverende fase blev der generelt rapporteret en lavere frekvens af \geq grad 3 uønskede hændelser. Her blev der samlet set rapporteret en incidens på 15,0 % i pembrolizumab-kemoterapiarmen og 11,5 % i placebo-kemoterapiarmen, se Tabel 2-14.

For de alvorlige uønskede hændelser rapporteret i KN 522-studiet var der en højere incidens i pembrolizumab-kemoterapiarmen med 43,6 % vs. 28,5 % i placebo-kemoterapiarmen. De mest hyppige alvorlige uønskede hændelser i pembrolizumab-kemoterapiarmen var febril neutropeni (15,1 %), pyreksi (3,7 %) og anæmi (2,6 %). Til sammenligning var de mest hyppige uønskede hændelser i placebo-kemoterapiarmen febril neutropeni (12,1 %), anæmi (2,3 %) og pneumoni (2,1 %) [39].

Flere patienter stoppede i behandling pga. uønskede hændelser i pembrolizumab-kemoterapiarmen (29,9 %) sammenlignet med placebo-kemoterapiarmen (15,4 %). De mest hyppige behandlingsrelaterede uønskede hændelser, som førte til behandlingsophør, var stigning i ALT (alanin aminotransferase) (2,8 % vs. 1,3 %), stigning i AST (aspartat aminotransferase) (1,7 % vs. 0,0 %) og febril neutropeni (1,5 % vs. 0,5 %) [39].

Immunrelaterede uønskede hændelser, opgjort samlet for den neoadjuverende og adjuverende fase, var hyppigst forekommende i pembrolizumab-kemoterapiarmen (43,6 % vs. 21,9 % i placebo-kemoterapiarmen), se Tabel 2-15. Den hyppigste hændelse var hypothyroidisme (15,1 %), hvoraf de fleste tilfælde var grad 1 eller 2 (14,5 %). Der var to dødsfald (1 pneumonit og 1 autoimmun encefalitis) som følge af en immunrelateret bivirkning, vurderet af investigator til at være associeret med pembrolizumab-behandling [39]. Der foreligger også data vedrørende de immunrelaterede uønskede hændelser i den adjuverende fase separat, hvor patienter i interventionsarmen modtog pembrolizumab-monoterapi. Disse viser, at patienterne oplevede færre immunrelaterede uønskede hændelser i den adjuverende fase end i den neoadjuverende fase (8,5 % vs. 4,8 % i placebo-kemoterapiarmen), se Tabel 2-16.



Tabel 2-15. Oversigt over immunrelaterede uønskede hændelser i KN 522, opgjort samlet for den neoadjuverende og adjuverende fase [26,39]

	Pembrolizumab-kemoterapi n = 783		Placebo-kemoterapi n = 389	
	Alle grader	≥ grad 3	Alle grader	≥ grad 3
Immunrelaterede uønskede hændelser	341 (43,6)	117 (14,9)	85 (21,9)	8 (2,1)
Hypothyroidisme	118 (15,1)	4 (0,5)	22 (5,7)	0
Alvorlig hudreaktion	45 (5,7)	37 (4,7)	4 (1,0)	1 (0,3)
Hyperthyroidisme	41 (5,2)	2 (0,3)	7 (1,8)	0
Binyrebarkinsufficiens	20 (2,6)	8 (1,0)	0	0
Pneumonit	17 (2,2)	7 (0,9)	6 (1,5)	2 (0,5)
Thyroiditis	16 (2,0)	2 (0,3)	5 (1,3)	0
Hypofysitis	15 (1,9)	10 (1,3)	1 (0,3)	0
Colitis	13 (1,7)	-	3 (0,8)	-
Hepatitis	11 (1,4)	-	3 (0,8)	-
Myokarditis	5 (0,6)	-	0	-
Myositis	4 (0,5)	-	0	-
Nefritis	7 (0,9)	-	0	-
Pancreatitis	5 (0,6)	-	0	-
Type 1 diabetes	4 (0,5)	-	0	-
Vasculitis	4 (0,5)	-	0	-
Encefalitis	2 (0,3)	-	0	-



Table 2-16. Overview of immunorelated adverse events in the adjuvant phase in KN 522 [26]

	Pembrolizumab-chemotherapy n = 588		Placebo-chemotherapy n = 331	
	All grades	≥ grade 3	All grades	≥ grade 3
Immunorelated adverse events	50 (8,5)	17 (2,9)	16 (4,8)	1 (0,3)
Hypothyroidism	17 (2,9)	1 (0,2)	12 (3,6)	0
Severe skin reaction	11 (1,9)	6 (1,0)	0	0
Hyperthyroidism	5 (0,9)	0	2 (0,6)	0
Adrenal insufficiency	3 (0,5)	0	0	0
Pneumonitis	7 (1,2)	4 (0,7)	2 (0,6)	1 (0,3)
Colitis	2 (0,3)	1 (0,2)	0	0
Myocarditis	2 (0,3)	1 (0,2)	0	0

For adjuvant capecitabine the most frequent adverse event, based on the results from the CREATE-X study, was hand- and foot syndrome (73,4 %). In addition, the most frequent hematologic adverse events were leukopenia (63,2 %), thrombocytopenia (54,9 %), neutropenia (43,6 %) and anemia (39,5 %). The most common non-hematologic adverse events were fatigue (25,5 %), nausea (22,1 %), diarrhea (21,9 %), mucositis or stomatitis (39,3 %), and increases in ALT (35,6 %), bilirubin (32,1 %), lactate dehydrogenase (31,8 %), AST (28,7 %) and alkaline phosphatase (25,5 %) levels. The most frequent grade 3-4 adverse events were hand- and foot syndrome (11,1 %), neutropenia (6,3 %), diarrhea (2,9 %), leukopenia (1,6 %) and fatigue (1,1 %) [21].

Medicinal Board's assessment of safety

KN 522 study shows that there was no difference in ≥ grade 3 adverse events/adverse effects between the two arms of the study, but that patients treated with pembrolizumab in combination with chemotherapy experienced more severe adverse events/adverse effects. The chemotherapy-related adverse effects were not increased in combination with pembrolizumab. Data divided into two phases shows that for both arms the most frequent ≥ grade 3 adverse events occurred in the neoadjuvant phase, probably due to the chemotherapy. It was also observed for the immunorelated adverse events, which were more frequent in the neoadjuvant phase. The adverse effects, which were observed during treatment with pembrolizumab in combination with chemotherapy, are in accordance with previous descriptions of the combination treatment of pembrolizumab product summary [12].



Behandling med capecitabin er forbundet med bivirkninger, der kendetegner kemoterapi, og adskiller sig dermed fra pembrolizumab, hvad angår type af hændelser.

Da pembrolizumab er en checkpoint-hæmmer, er der risiko for immunrelaterede bivirkninger, som både kan være livstruende og langvarige/permanente. Her fremhæver Medicinrådet især risikoen for binyrebarkinsufficiens, hypofysitis, myokarditis og pneumonit. Derfor vil der være skærpet opmærksomhed omkring bivirkninger i den neoadjuverende fase, som vil kræve hyppigere monitorering for at skelne de kemoterapirelaterede bivirkninger fra de mere alvorlige immunrelaterede bivirkninger. Desuden vil der være fokus på immunrelaterede bivirkninger i den adjuverende fase. Overordnet vil der være mere monitorering, end praksis er i dag, ved eventuel implementering af (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De væsentligste usikkerheder forbundet med vurderingen er, at i løbet af KN 522-studiets opfølgningstid er der i begge arme sket få tilbagefald (15,7 % i pembrolizumab-kemoterapiarmen og 23,8 % i placebo-kemoterapiarmen) og få hændelser i overlevelsedata (10,2 % i pembrolizumab-kemoterapiarmen og 14,1 % i placebo-kemoterapiarmen). Desuden bidrager den manglende mulighed for at foretage en kvantitativ sammenligning med adjuverende capecitabin til non-pCR-patienter, hvilket er nuværende dansk standardbehandling, med usikkerhed til vurderingen.

Baseret på et dataudtræk fra DBCGs database er 5-årsoverlevelsen for danske patienter med tidlig triple-negativ brystkræft, som har fået neoadjuverende/adjuverende behandling, 82,5 %. På nuværende tidspunkt vides det ikke, om den (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi vil øge patienternes overlevelse sammenlignet med dansk standardbehandling. De fleste tilbagefald sker inden for de første 3 år fra diagnose, hvorefter risikoen falder [8], hvorfor studiets opfølgningstid på 39,1 måneder dækker over den periode, hvor patienternes risiko for tilbagefald er størst.

Non-pCR-patienter bliver behandlet med adjuverende capecitabin, hvilket ikke er tilfældet i KN 522-studiet. Det er dog vanskeligt at sammenligne den evidens, der ligger til grund for adjuverende capecitabin med KN 522-studiet pga. forskelle i studiedesign og patientpopulationer, jf. afsnit 2.4.1. Den neoadjuverende kemoterapi, patienterne har modtaget i KN 522-studiet, er tilsvarende dansk klinisk praksis, og med den tilgængelige evidens fra KN 522-studiet er det ikke muligt at vurdere, om behandling med adjuverende pembrolizumab er en bedre behandling end nuværende praksis med adjuverende capecitabin til non-pCR-patienter. For et samlet behandlingsforløb fra neoadjuverende behandling efterfulgt af operation og adjuverende behandling til patienter med tidlig triple-negativ brystkræft repræsenterer KN 522-studiet et stærkere evidensgrundlag end den evidens, der ligger til grund for nuværende adjuverende behandling med capecitabin til non-pCR-patienter.



Endelig kan KN 522-studiet ikke afklare, om den adjuverende behandling med pembrolizumab er klinisk relevant for alle patienter, uanset pCR-status, med tidlig triple-negativ brystkræft, dvs. at der er risiko for overbehandling af nogle patienter. Dette vil kræve et andet studiedesign, hvor effekten af pembrolizumab i den neoadjuverende og adjuverende fase kan analyseres separat.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (neoadjuverende behandling) efterfulgt af pembrolizumab monoterapi (adjuverende behandling) sammenlignet med kemoterapi.

Den sundhedsøkonomiske analyse er primært baseret på data fra KN 522-studiet. Ansøger har dog også inkluderet data fra KN 355-studiet, som undersøger effekten og sikkerheden af pembrolizumab i kombination med kemoterapi som 1. linjebehandling af metastatisk triple-negativ brystkræft [40].

I vurderingen indgår der også en naiv sammenstilling af adjuverende pembrolizumab hos pCR og non-pCR-patienter med den behandling patienterne modtager i dag i dansk klinisk praksis, se afsnit 2.4.4. Da den sundhedsøkonomiske model ikke tillader at analysere effekten separat hos pCR og non-pCR-patienter eller at inkludere effekten af adjuverende capecitabin, kan omkostningseffektiviteten af disse supplerende sammenligninger ikke belyses.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en livslang tidshorisont på 51 år, da patienterne i gennemsnit var ca. 49 år ved studiestart i KN 522-studiet.

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder er omkostninger og effekter diskonteret med en rate på 3,5 % mellem år 1-35 og 2,5 % derefter.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender samme analyseperspektiv som ansøger.

3.2 Model

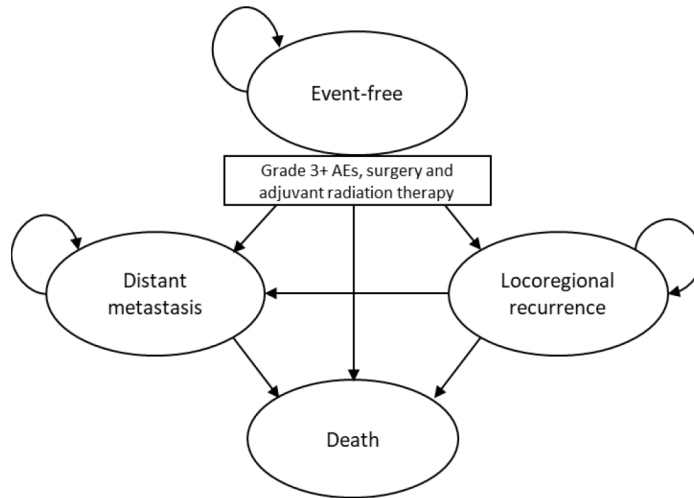
Ansøger har indsendt en Markov-model til at estimere effekten og omkostningerne forbundet med hhv. (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi og neoadjuverende behandling med kemoterapi. I modellen indgår 4 helbredstilstande:

1. Eventfri (EF)
2. Lokoregionalt tilbagefald (LR)
3. Fjernrecidiv (DM)
4. Død.

I en Markov-model estimeres patienternes bevægelse mellem de forskellige helbredstilstande ud fra transitionssandsynligheder. I modellen starter alle patienter i



helbredstilstanden EF. I modellen er der 6 mulige bevægelser, som er illustreret i Figur 3-1. Modellen har en cykluslængde på én uge, og ansøger benytter *half-cycle correction*.



Figur 3-1. Struktur i den sundhedsøkonomiske model med 4 helbredstilstande: eventfri sygdom (EF), lokoregionalt tilbagefald (LR), fjernrecidiv (DM) og Død. I hver cyklus er det – foruden at bevæge sig til en ny helbredstilstand – muligt, at patienten bliver i den pågældende tilstand. Helbredstilstanden Død er et absorberende stadie.

Data fra KN 522-studiet anvendes til at modellere bevægelserne fra EF → LR, DM og Død samt LR og DM → Død, mens data fra KN 355-studiet primært anvendes til at modellere bevægelsen fra DM → Død, se Tabel 3-1. Bevægelserne (og det bagvedliggende datagrundlag) gennemgås mere detaljeret i afsnit 3.2.1. Foruden de fire helbredstilstande har ansøger også inkluderet tre såkaldte kliniske hændelser, herunder initial operation, stråleterapi og bivirkninger (grad 3+).

Tabel 3-1. Bevægelser i den sundhedsøkonomiske model

Bevægelse	Datakilde
EF → LR EF → DM EF → Død	Ekstrapoleret data for EFS samt data for proportionen af hændelserne, der var hhv. et lokoregionalt tilbagefald, fjernrecidiv eller død fra KN 522-studiet og den generelle befolknings overlevelse fra Danmarks Statistik.
LR → DM LR → Død	KN 522-studiet og den generelle befolknings overlevelse fra Danmarks Statistik.
DM → Død	KN 522-studiet, ekstrapoleret data for OS fra KN 355-studiet, data fra SEER Medicare-database, danske kliniske eksperter og den generelle befolknings overlevelse fra Danmarks Statistik.



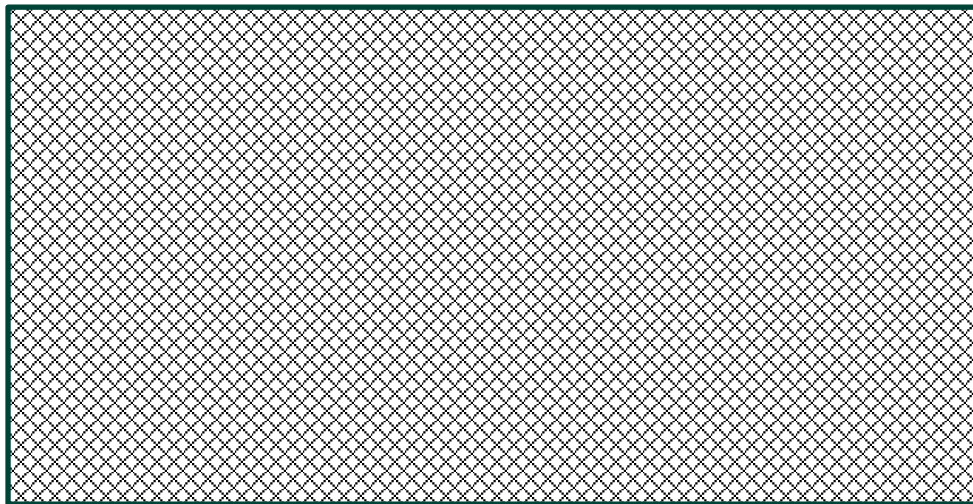
3.2.1 Bevægelser i modellen

3.2.1.1 Ekstrapolering af (EFS) i den sundhedsøkonomiske analyse

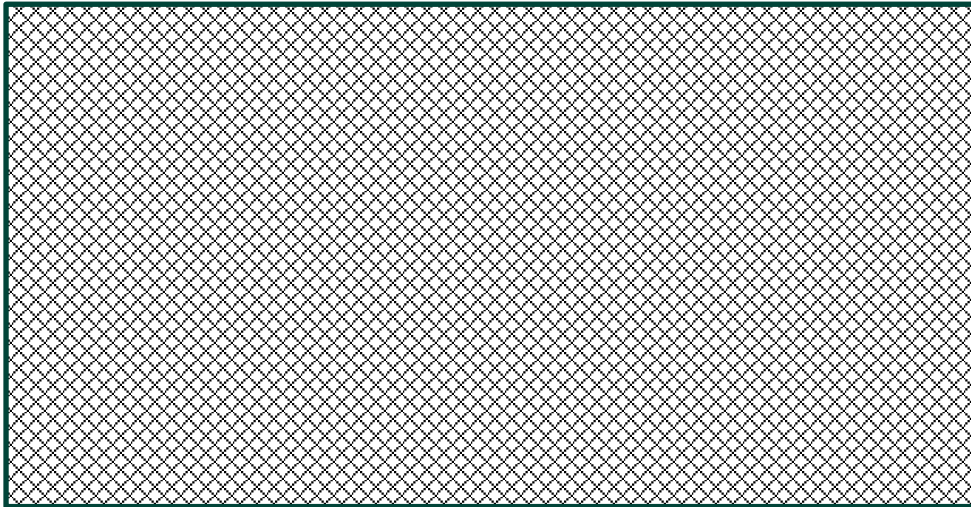
I den sundhedsøkonomiske model er det nødvendigt at ekstrapolere KM-data for EFS, da opfølgningen i KN 522-studiet er kortere end den anvendte tidshorisont i modellen. Det observerede EFS-data fra KN 522-studiet fremgår af afsnit 2.4.4.

Ansøger vurderer på baggrund af log-kumulative hazard plots (se Bilag 5), at der ikke er proportional hazards mellem behandlingsarmene. Derfor modellerer ansøger EFS-kurverne for hhv. pembrolizumab + kemoterapi og kemoterapi alene med separate modeller.

Ansøger har testet 7 standardparametriske fordelinger til ekstrapolering af EFS-data, se hhv. Figur 3-2 og Figur 3-3. De ekstrapolerede kurver, der yderligere er justeret for baggrunds dødeligheden i den danske befolkning, fremgår af Bilag 6.



Figur 3-2. Observeret EFS-kurve fra KN 522-studiet samt ekstrapolerede EFS-kurver, pembrolizumab + kemoterapi



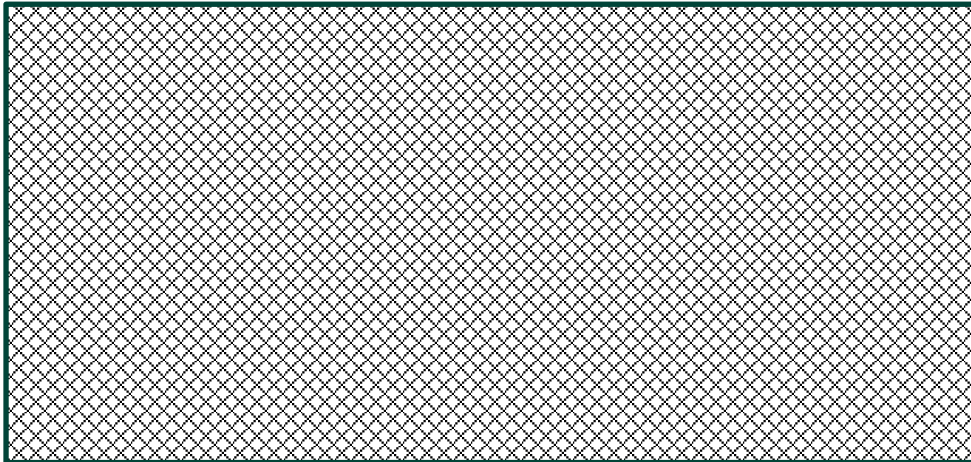
Figur 3-3. Observeret EFS-kurve fra KN 522-studiet samt ekstrapolerede EFS-kurver, placebo + kemoterapi

Ansøger vurderer, at ingen af de 7 parametriske modeller har et godt fit til det observerede data fra KN 522-studiet. På den baggrund vælger ansøger at anvende en stykvis (*piecewise*) model, hvor EFS-kurverne modelleres med observeret data (KM-data) fra uge 0 til 50, hvorefter data ekstrapoleres med en parametrisk model. Skæringspunktet på 50 uger er valgt, idet der herved anvendes robust KM-data direkte, mens der stadig er tilstrækkeligt data til at estimere den parametriske model efter uge 50. Ansøger anvender en generaliseret gamma-fordeling til at ekstrapolere data for pembrolizumab-kemoterapiarmen, mens der anvendes en log-normal fordeling for placebo-kemoterapiarmen. Fordelingerne er udvalgt på baggrund af statistisk fit og visuel inspektion.

EFS-estimerne, som genereres i ansøgers analyse, fremgår af Tabel 3-2, mens de estimerede EFS-kurver, som er korrigeret for baggrunds dødeligheden, fremgår af Figur 3-4 (af figuren fremgår også de modellerede OS-kurver for behandlingsarmene).

Tabel 3-2. Modellerede EFS-rater i ansøgers hovedanalyse

Behandling	EFS-rate	
	År 6	År 10
Pembrolizumab + kemoterapi	■	■
Placebo + kemoterapi	■	■



Figur 3-4. Estimerede EFS- og OS-kurver i ansøgers analyse

Ansøger har inkluderet muligheden for at antage hhv. remission og aftagende behandlingseffekt ved ophør med pembrolizumab (*waning effect*), se Tabel 3-3. Ingen af disse modificeringer af EFS-kurverne anvendes dog i ansøgers hovedanalyse.

Tabel 3-3. Beskrivelse af antagelser vedr. remission og aftagende behandlingseffekt

Antagelse	Beskrivelse
Remission	Hvis der antages at være remission, vil patienter, som ikke har oplevet et lokoregionalt eller metastatisk tilbagefald inden for en prædefineret årrække, ikke længere være under risiko for at opleve disse kliniske hændelser. Det er svarende til, at sandsynligheden for at opleve en EFS-hændelse er lig 0. Patienterne vil – efter det prædefinerede tidspunkt – dermed kun være underlagt dødeligheden af baggrundsbefolkningen.
Aftagende behandlingseffekt af pembrolizumab	Ved aftagende behandlingseffekt antages det, at EFS-hazardraten for pembrolizumab + kemoterapi vil være lig EFS-hazardraten for placebo + kemoterapi (baseret på data fra KN 522-studiet) efter et prædefineret tidspunkt.

Ansøger argumenterer for, at langtidsdata fra andre kliniske studier vedr. adjuverende behandlinger understøtter antagelsen om vedvarende behandlingseffekt samt klinisk og biologisk plausibilitet (immunterapi). Derudover indikerer de observerede EFS-data fra KN 522-studiet, at effekten ikke er aftagende, da de to EFS-kurver holdes adskilte.

I ansøgers sundhedsøkonomiske model antages det, at der er en positiv korrelation mellem EFS og OS. Til at understøtte denne korrelation har ansøger indsendt to studier, der understøtter korrelationen mellem pCR og EFS samt EFS og OS [41,42].

Medicinrådets vurdering af ekstrapoleret EFS-data

Som beskrevet i afsnit 2.4.4 vurderer Medicinrådet, at datagrundlaget for EFS fra KN 522-studiet er umodent, idet median EFS ikke er nået, og at der kun er sket få tilbagefald i begge arme efter 3 år (estimeret ca. 16 % og 24 % i hhv. pembrolizumab + kemoterapi-



og placebo-kemoterapiarmen). Grundet det usikre datagrundlag, der er af stor betydning for estimeringen af EFS-kurverne og estimatet for ICER, udarbejder Medicinrådet to scenarieanalyser. I de to scenarieanalyser ekstrapoleres EFS-kurven for pembrolizumab + kemoterapiarmen med en mere optimistisk generaliseret gamma-fordeling (ansøgers valg) samt en eksponentiel fordeling (det mest pessimistiske valg af de parametriske fordelinger). Årsagen til, at der anvendes en parametriske fordeling, som er mere pessimistisk, er usikkerheden – særligt vedrørende effekten på EFS blandt patienter behandlet med (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. I de to scenarieanalyser justeres der ikke på EFS-kurven for kemoterapiarmen, der ekstrapoleres med en log-normal-fordeling.

I begge scenarier antages der at være en positiv korrelation mellem EFS og OS, på trods af at det – på baggrund af KN 522-studiet - endnu ikke er muligt at konkludere, om der er en overlevelsesgevinst forbundet med behandling med (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Medicinrådet vurderer dog, at patienter, der oplever et tilbagefald, vil have en dårligere prognose end patienter, der ikke oplever et tilbagefald. Idet pembrolizumab som (neo)adjuverende behandling nedsætter risikoen for et tilbagefald sammenlignet med kemoterapi alene, og at det samtidig vurderes, at en andel af patienterne vil være kurerede efter 6 år, synes det er rimeligt at det i modellen antages, at en forbedring i EFS er associeret med en forbedring i OS.

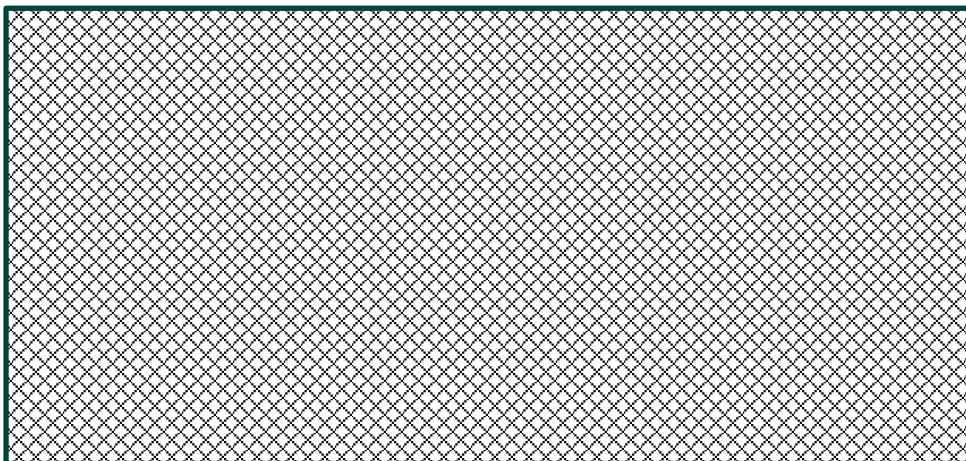
Medicinrådet anvender den samme stykvisse tilgang til at modellere EFS-kurverne som ansøger med et skæringspunkt på 50 uger samt separate modeller for hver behandlingsarm. Medicinrådet vurderer, at EFS-kurverne for de to behandlingsarme bør modelleres, så de ikke krydser hinanden, og vurderer – på baggrund af klinisk erfaring – at antagelsen om remission skal anvendes fra år 6. Medicinrådet udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor antagelsen om remission antages fra år 8.

Estimerterne for EFS-raterne ved år 6 og år 10, som genereres i Medicinrådets scenarieanalyser, fremgår af Tabel 3-4, mens de modellerede EFS- og OS-kurver fremgår af Figur 3-5 (scenarie 1) og Figur 3-6 (scenarie 2).

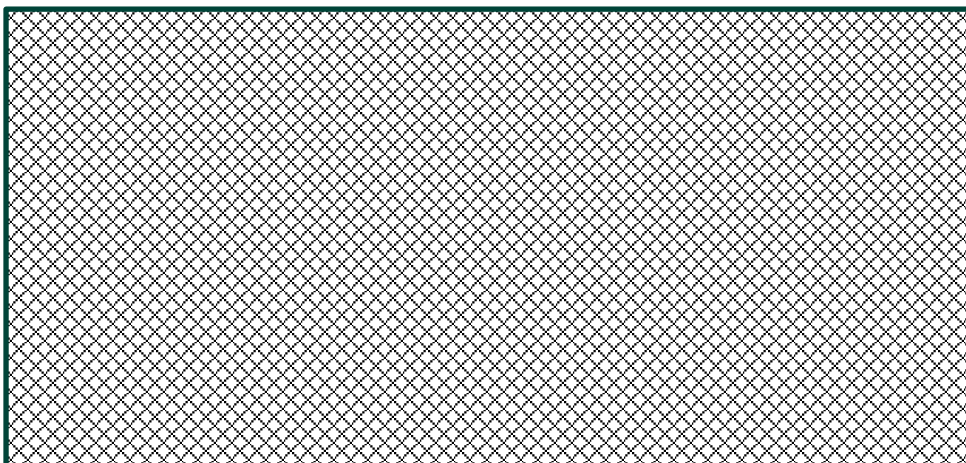
Tabel 3-4. Modellerede EFS-rater i Medicinrådets analyser

Behandling		EFS-rate	
		6 år	10 år
Pembrolizumab + kemoterapi	Scenarie 1	■	■
	Scenarie 2	■	■
Kemoterapi		■	■

EFS: Eventfri overlevelse.



Figur 3-5. Scenarieanalyse 1: modellerede EFS- og OS-kurver



Figur 3-6. Scenarieanalyse 2: modellerede EFS- og OS-kurver

3.2.1.2 Estimering af bevægelser fra EF → LR, DM og Død

I hver cyklus er den årsagsspecifikke sandsynlighed for hver transition (hhv. EF → LR, EF → DM eller EF → Død) udregnet baseret på den estimerede sandsynlighed for en EFS-hændelse og sandsynligheden for, at hændelsen er enten et lokoregionalt tilbagefald, fjernrecidiv eller død. Data er baseret på KN 522-studiet, og ansøger har anvendt *Gray's method of competing risks* [43] til at analysere tiden til hændelserne.

Transitionsandsynligheden fra EF → Død er modelleret, så den er mindst lige så høj som baggrunds dødeligheden i den danske befolkning.

Sandsynlighederne for, at en hændelse er hhv. et lokoregionalt tilbagefald, fjernrecidiv eller død, fremgår af Tabel 3-5. Datagrundlaget, som ligger til grund for estimerterne i tabellen, fremgår af ovenstående afsnit vedr. ekstrapolering af EFS-data samt Bilag 7.



Tabel 3-5. Sandsynligheder for, at hændelserne (baseret på EFS-data fra KN 522-studiet) er hhv. et lokoregionalt tilbagefald, fjernrecidiv og død i år 1 og år 2+

Behandlingsarm	År 1			År 2+*		
	% LR	% DM	% Død	% LR	% DM	% Død
Pembrolizumab + kemoterapi	36,5 %	48,1 %	15,4 %	26,8 %	63,4 %	9,9 %
Placebo + kemoterapi	44,8 %	51,7 %	3,4 %	28,1 %	64,1 %	7,8 %

*Sandsynlighederne for "År 2+" er konstante i modellens resterende tidshorisont.

Medicinerådets vurdering af bevægelser fra EF → hhv. LR, DM og Død

Medicinerådet vurderer, at data til at estimere transitionssandsynlighederne for bevægelsen mellem EF og hhv. LR, DM og Død er baseret på et spinkelt datagrundlag, og at der er betydelige usikkerheder forbundet med at anvende disse data. Medicinerådet har ikke kunnet vurdere, om sandsynlighederne i Tabel 3-5 er rimelige ift. dansk klinisk praksis.

3.2.1.3 Estimering af bevægelser fra LR → DM og Død

Transitionssandsynlighederne er estimeret på baggrund af *pooled* data fra de to behandlingsarme i KN 522-studiet. Ansøger anvender *pooled* data fremfor data pr. behandlingsarm separat for at reducere usikkerheden, der er forbundet med det begrænsede antal hændelser, som blev observeret i KN 522-studiet. Ansøger har undersøgt forskellige parametriske modeller til at beskrive tiden fra LR til hhv. DM og Død og vurderer, at den eksponentielle fordeling har det bedste fit (se Bilag).

Baseret på data fra 69 patienter, der havde et dokumenteret lokoregionalt tilbagefald i KN 522-studiet (se Tabel 15-1 i Bilag), estimeres – under antagelse om en eksponentiel fordeling – en ugentlig sandsynlighed på [redacted] for at gå fra helbredstilstanden LR til hhv. DM eller Død. Fordelingen mellem hændelserne fra LR → DM og LR → Død er hhv. 90 % og 10 % baseret på data fra KN 522-studiet, se Tabel 3-6.

Den ugentlige transitionssandsynlighed fra LR → Død er modelleret, så den er mindst lige så høj som baggrunds dødeligheden i den danske befolkning.

Tabel 3-6. Fordelingen mellem hændelserne (baseret på KN 522-data) fra LR → DM og LR → Død

Transition	Hændelser, n = 40 (%)	Ugentlig transitionssandsynlighed (konstant over analysens tidshorisont)
LR → DM	36 (90 %)	[redacted]
LR → Død	4 (10 %)	[redacted]



Medicinrådets vurdering af bevægelser fra LR → hhv. DM og Død

Medicinrådet vurderer, at transitionen fra LR til hhv. DM og Død er baseret på et meget spinkelt datagrundlag, og at der er betydelige usikkerheder forbundet med at anvende konstante sandsynligheder for transitionerne.

3.2.1.4 Estimering af bevægelse fra DM → Død

Til at estimere transitionssandsynligheden for, at patienterne bevæger sig fra helbredsstadiet DM → Død, anvender ansøger forskellige referencer, se Tabel 3-7. Datagrundlaget gennemgås i nærmere detaljer nedenfor.

Tabel 3-7. Overblik over datagrundlaget som anvendes til at estimere transitionssandsynligheden fra DM → Død, ansøgers analyse

Parameterinput i modellen	Reference
Antagelse om andelen af patienter, som udvikler fjernrecidiv, og som kandiderer til 1. linjebehandling	KN 522-studiet
Gennemsnitligt OS-estimat for hver 1. linjebehandling	KN 355-studiet Hazard ratio fra indirekte sammenligning anvendes vedr. atezolizumab + nab-paclitaxel Antagelse vedr. capecitabin anvendes
Gennemsnitligt OS-estimat for patienter, som udvikler fjernrecidiv, men som ikke kandiderer til 1. linjebehandling	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)</i>
Fordeling af 1. linjebehandlinger (markedsandel, %)	Dansk klinisk ekspert: Overlæge Ann Søegaard Knoop, Rigshospitalet

Andelen af patienter i KN 522-studiet, som udviklede fjernrecidiv/metastaser, og som efterfølgende modtog 1. linjebehandling (metastatisk sygdom) ved seneste opfølgningstidspunkt, fremgår af Tabel 3-8. Ansøger har ikke data tilgængeligt for, hvorfor det ikke var alle patienter, som udviklede fjernrecidiv/metastaser i KN 522-studiet, der modtog efterfølgende behandling. Baseret på erfaring med patienter i klinisk praksis vurderer ansøger dog, at det langt fra er alle patienter, der modtager behandling ved metastatisk sygdom, bl.a. grundet performance status, alment dårligt helbred, eller at patienterne ikke ønsker behandling.

Tabel 3-8. Andel patienter, som udviklede fjernrecidiv i KN 522-studiet, og som efterfølgende modtog 1. linjebehandling (metastatisk setting)

	Behandlingsarm	
	Pembrolizumab + kemoterapi	Placebo + kemoterapi
Andel patienter, der modtog 1. linjebehandling (KN 522-studiet)	62,5 %	70,3 %



Ansøger har adspurgte danske kliniske eksperter vedr. nuværende fordeling af 1. linjebehandlinger blandt patienter, som har fået fjernrecidiv efter neoadjuverende behandling med kemoterapi. Desuden har ansøger lavet antagelser om, hvordan fordelingen af 1. linjebehandling vil være blandt patienter med fjernrecidiv, hvis pembrolizumab (+ kemoterapi) som (neo)adjuverende behandling bliver anbefalet af Medicinrådet. Ansøgers antagelser fremgår af Tabel 3-9. I ansøgers model er det muligt for patienter, som tidligere er blevet behandlet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, at vælge mellem tre forskellige behandlingsregimer:

- *Pembrolizumab rechallenge*: Patienten kan – hvis der er gået over 2 år siden behandlingsstart for den neoadjuverende behandling med pembrolizumab + kemoterapi – blive behandlet med pembrolizumab igen i DM-stadiet (ved fjernrecidiv).
- *IO-eligibility*: Patienten kan – hvis der er gået over 2 år siden behandlingsstart for den neoadjuverende behandling med pembrolizumab + kemoterapi – blive behandlet med immunterapi i DM-stadiet, dog ikke pembrolizumab.
- *IO-ineligibility*: Patienten kan kun modtage kemoterapi i DM-stadiet.

Tabel 3-9. Ansøgers estimerede andel af patienter, der modtager de forskellige 1. linjebehandlingsregimer, opgjort for pembrolizumab-kemoterapi og placebo-kemoterapiarmene

Behandling	Pembrolizumab + kemoterapi			Kemoterapi
	<i>Pembrolizumab rechallenge</i>	<i>IO-eligible</i>	<i>IO-ineligible</i>	
Pembrolizumab + paclitaxel	35 %	0 %	0 %	0 %
Pembrolizumab + nab-paclitaxel	30 %	0 %	0 %	0 %
Pembrolizumab + gemcitabine + carboplatin	10 %	0 %	0 %	0 %
Paclitaxel	0 %	0 %	30 %	0 %
Nab-paclitaxel	0 %	0 %	30 %	0 %
Gemcitabine + carboplatin	0 %	5 %	5 %	5 %
Atezolizumab + nab-paclitaxel	0 %	70 %	0 %	70 %
Capecitabin	25 %	25 %	35 %	25 %

Ansøger har estimeret de gennemsnitlige OS-estimer, som er forbundet med 1. linjebehandling ved metastatisk triple-negativ brystkræft, ved at inddrage data fra KN 355-studiet. KN 355-studiet undersøger effekten af 1. linjebehandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (nab-paclitaxel, paclitaxel eller gemcitabin/carboplatin) sammenlignet med kemoterapi alene hos patienter med lokalt



fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft. 60 % af patienterne havde tidligere fået neoadjuverende eller adjuverende behandling, dog ikke med en checkpoint-hæmmer [40]. Årsagen til, at ansøger ikke anvender OS-data fra KN 522-studiet, er, at data er meget umodne, se afsnit 2.4.5. Ansøger påpeger, at brugen af KN 355-studiet giver mulighed for fleksibilitet ift. at inkorporere forskellige behandlingsmønstre, herunder at atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel anvendes til behandling af patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft i dansk praksis. Ansøger forventer desuden, at pembrolizumab også vil blive anbefalet af Medicinrådet til samme indikation inden for en overskuelig fremtid.

De gennemsnitlige estimater for OS for hver 1. linjebehandling, som anvendes i ansøgers analyse, fremgår af Tabel 3-10. Estimaterne er estimeret på baggrund af en cost-utility-analyse, som ansøger har udarbejdet for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til 1. linjebehandling af metastatisk TNBC på baggrund af KN 355-studiet. Ansøger har – for de fleste behandlinger – estimeret den gennemsnitlige OS ved anvendelse af parametriske fordelinger. De ekstrapolerede OS-kurver fremgår af Bilag 9. OS-estimatet for atezolizumab + nab-paclitaxel er estimeret ved anvendelse af en HR på 1,22 (atezolizumab + nab-paclitaxel vs. pembrolizumab + nab-paclitaxel). Ansøger antager, at OS-kurven for paclitaxel kan anvendes som proxy for capecitabin.

Tabel 3-10. Modelleret median og gennemsnitlig OS forbundet med 1. linjebehandlingerne i KN 355-studiet (på nær atezolizumab + nab-paclitaxel og capecitabin), ansøgers analyse

1. linjebehandling	Median OS [år]	Gennemsnitlig OS [år]
Pembrolizumab + paclitaxel	2,44	3,61
Pembrolizumab + nab-paclitaxel	2,31	4,44
Pembrolizumab + gemcitabin + carboplatin	1,69	2,80
Paclitaxel	0,73	1,31
Nab-paclitaxel	1,52	2,33
Gemcitabin + carboplatin	1,48	2,52
Atezolizumab + nab-paclitaxel*	1,85	3,51
Capecitabin**	0,73	1,31

*OS-estimatet for kombinationsbehandlingen er baseret på en OS HR mellem atezolizumab + nab-paclitaxel og pembrolizumab + nab-paclitaxel. **Ansøger antager, at behandling med capecitabin er associeret med samme OS som for paclitaxel.

Til at estimere overlevelsen blandt patienter, der ikke modtager 1. linjebehandling (svarende til ca. 37 % og 30 % i hhv. pembrolizumab + kemoterapiarmen og placebo + kemoterapiarmen fra KN 522-studiet), anvender ansøger databasen *Surveillance*,



Epidemiology, and End Results (SEER) Medicare. Heri fremgår det, at ubehandlede patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft har en median OS på ca. 3,5 måneder. På baggrund af denne mediane OS har ansøger estimeret den gennemsnitlige OS (ca. 5,1 måneder) ved anvendelse af en eksponentiel fordeling.

De ugentlige rater (eksponentiel fordeling), som anvendes i ansøgers analyse, fremgår af Tabel 3-11.

Tabel 3-11. Transitionssandsynlighed pr. behandling fra DM til Død, ansøgers analyse

Behandlingsarm		Vægtet gennemsnitlig OS, DM-stadie [uger]	Ugentlig eksponentiel rate baseret på vægtet gennemsnitlig OS
Pembrolizumab + kemoterapi	Genbehandling med pembrolizumab	■	■
	IO-eligible	■	■
	IO-ineligible	■	■
Kemoterapi	-	■	■

Medicinerådets vurdering af bevægelser fra DM → Død

I ansøgers indeværende sundhedsøkonomiske model er det ikke muligt at justere på de bagvedliggende antagelser for de gennemsnitlige OS-estimater pr. 1. linjebehandling (se Tabel 3-10), herunder valg af parametriske fordeling. Medicinerådet anvender derfor ansøgers estimater for den gennemsnitlige overlevelse pr. 1. linjebehandling.

Medicinerådet vurderer, at patienterne, der har modtaget kemoterapi som neoadjuverende behandling, og som kandidater til 1. linjebehandling ved metastatisk sygdom, bliver tilbudt behandling med atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel, capecitabin, paclitaxel, eribulin eller vinorelbin i dansk praksis, se Tabel 3-12. I ansøgers model er det dog ikke muligt at inkludere effekt- og omkostningsdata for eribulin og vinorelbin, hvorfor fordelingerne pr. behandling fordeles mellem de øvrige 1. linjebehandlinger (atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel, capecitabin og paclitaxel).

Pembrolizumab i kombination med kemoterapi er endnu ikke blevet vurderet og anbefalet af Medicinerådet til 1. behandling af metastatisk TNBC. På den baggrund antager Medicinerådet i nærværende analyse, at det ikke er muligt at blive genbehandlet med pembrolizumab efter forudgående (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Medicinerådet antager heller ikke, at patienter, der tidligere har modtaget (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, vil modtage atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel som 1. linjebehandling ved metastatisk sygdom, i mangel af evidens herfor. I stedet anvendes der i Medicinerådets analyse en fordeling af 1. linjebehandling på 70 % og 30 % for hhv. capecitabin og paclitaxel for patienter, der tidligere har modtaget



(neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Fordelingen af efterfølgende behandlinger, som anvendes i Medicinrådets analyser, fremgår af Tabel 3-12.

Tabel 3-12. Fordeling af 1. linjebehandling ved metastatisk TNBC efter hhv. (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi eller neoadjuverende behandling med kemoterapi

1. linjebehandling (metastatisk setting)	Fordeling af 1. linjebehandling for patienter, der har modtaget (neo)adjuverende pembrolizumab + kemoterapi	Fordeling af 1. linjebehandling for patienter, der har modtaget neoadjuverende kemoterapi
Atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel	0 %	30 %
Capecitabin	70 %	50 %
Paclitaxel	30 %	20 %

De ugentlige rater (eksponentiel fordeling), som anvendes i Medicinrådets analyse, fremgår af Tabel 3-12.

Tabel 3-13. Transitionssandsynlighed pr. behandling fra DM til Død, Medicinrådets analyser

Behandlingsarm	Vægtet gennemsnitlig OS, DM-stadie [uger]	Ugentlig eksponentiel rate baseret på vægtet gennemsnitlig OS
Pembrolizumab + kemoterapi	■	■
Kemoterapi	■	■

3.2.1.5 Kliniske hændelser (initial operation og stråbehandling)

Baseret på data fra KN 522-studiet har ansøger inkluderet to kliniske hændelser i modellen: initial operation og strålebehandling, se Tabel 3-14.

Tabel 3-14. Antal patienter, der hhv. blev opereret og modtog strålebehandling, KN 522-studiet

Behandlingsarm	Antal opererede patienter, n/N (%)	Antal patienter, der modtog strålebehandling (adjuverende), n/N (%)
Pembrolizumab + kemoterapi	768/784 (98,0 %)	583/768 (75,9 %)
Placebo + kemoterapi	381/390 (97,7 %)	299/381 (78,5 %)



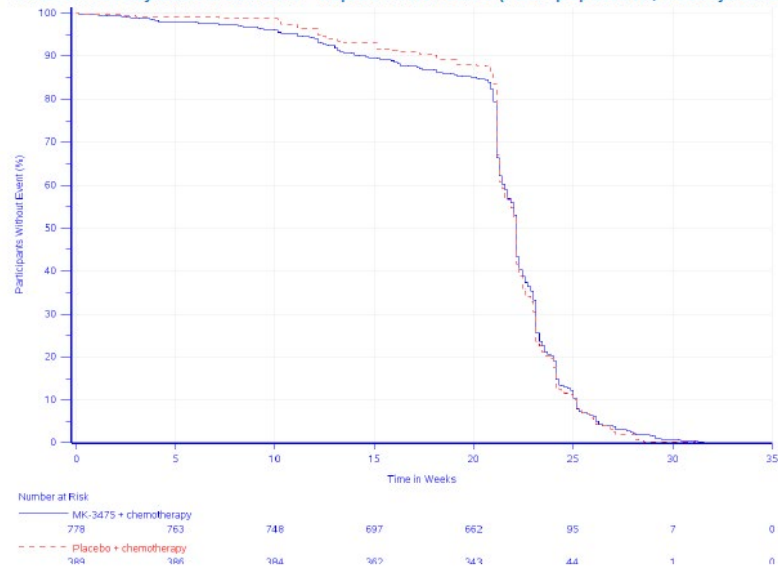
Medicinerådets vurdering af kliniske events (initial operation og strålebehandling)

Medicinerådet vurderer, at andelen af patienter i KN 522-studiet, der hhv. blev opereret og modtager strålebehandling, synes rimelige sammenlignet med patienter i dansk klinisk praksis.

3.2.2 Behandlingsvarighed

Ansøger har estimeret behandlingsvarigheden for neoadjuverende behandling baseret på time-to-end-of-neoadjuvant-treatment-data fra KN 522-studiet, se Figur 3-7. Ansøger har estimeret andelen af patienter, som modtager adjuverende behandling, ved at trække overlevelsesfunktionen for *time-to-end-of-surgery* fra overlevelsesfunktionen for *time-to-end-of-treatment-course*. Estimaterne for den gennemsnitlige behandlingsvarighed med hhv. neoadjuverende og adjuverende behandling i KN 522-studiet fremgår af Tabel 3-15.

Time on neoadjuvant treatment – Kaplan-Meier curve (ASaT-population, neoadjuvant phase)



Figur 3-7. KM-data for tid på (neo)adjuverende behandling, KN 522-studiet

Tabel 3-15. Behandlingsvarigheder af de (neo)adjuverende behandlingsforløb i KN 522-studiet

Behandlingsarm i KN 522-studiet	Gennemsnitlig behandlingsvarighed [år]	
	Neoadjuverende behandling	Adjuverende behandling
Pembrolizumab i kombination med kemoterapi	0,43	0,32
Kemoterapi	0,44	0,37*

*I den sundhedsøkonomiske analyse er det ikke muligt at inkludere omkostninger forbundet med adjuverende behandling efter neoadjuverende behandling med kemoterapi. I dansk klinisk praksis vil patienter, som ikke opnår pCR (non-pCR), modtage adjuverende behandling med capecitabin i tillæg til evt. stråleterapi.



Medicinrådets vurdering af behandlingsvarighed

Medicinrådet anvender samme tilgang til estimering af behandlingsvarigheder af neoadjuverende og adjuverende behandling som ansøger.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I KN 522-studiet blev data for helbredsrelateret livskvalitet indsamlet med EQ-5D-5L-spørgeskemaet i hhv. cyklus 1 (behandling 1: paclitaxel + carboplatin (+ pembrolizumab)) og cyklus 1 og 4 (behandling 2: doxo-/epirubicin + cyclophosphamid (+ pembrolizumab)) i den neoadjuverende behandlingsfase, i cyklus 1, 5 og 9 i den adjuverende behandlingsfase, ved behandlingsophør og ved *follow-up*-besøg. Antallet af patienter, der har besvaret EQ-5D-5L-spørgeskemaet under hhv. neoadjuverende eller adjuverende behandling, fremgår af Bilag . Ansøger har anvendt en *linear mixed-effects model for repeated measurements* og de danske populationsbaserede præferencevægte til at estimere danske nytteværdier.

Ansøger vurderer, at der hverken er klinisk meningsfuld eller statistisk signifikant forskel i helbredsrelateret livskvalitet mellem de to behandlingsarme, jf. afsnit 2.4.6. På den baggrund anvender ansøger nytteværdier pr. helbredsstadie uafhængigt af behandlingsarm.

De gennemsnitlige nytteværdier for sygdomsstadierne eventfri (hhv. "on treatment" og "off treatment"), lokoregionalt tilbagefald og fjernrecidiv er præsenteret i Tabel 3-16.

Tabel 3-16. Nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse, KN 522-studiet

HRQoL	Nytteværdi [95 % CI]	Antal patienter, der besvarede EQ-5D-spørgeskemaet pr. helbredstilstand	Observationer (antal EQ-5D-5L-besvarelser)
EF – "on treatment"	0,859 [0,850; 0,867]	1.107	4.280
EF – "off treatment"	0,860 [0,850; 0,871]	836	1.432
Lokoregionalt tilbagefald	0,788 [0,738; 0,838]	29	43
Fjernrecidiv	0,681 [0,641; 0,721]	47	53

EF = eventfri sygdom.

Ansøger har inkluderet et fald i nytteværdi på -0,025 for de patienter, der behandles med hhv. pembrolizumab + kemoterapi eller placebo + kemoterapi, og som oplever bivirkninger, for at afspejle påvirkningen af bivirkninger på den helbredsrelaterede livskvalitet sammenlignet med patienter, der ikke oplever bivirkninger. Ansøger anvender data fra KN 522-studiet til at estimere den gennemsnitlige varighed af én bivirkning (12,5 uger). Ansøger aldersjusterer nyttevægtene jf. Medicinrådets metodevejledning.



Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning, anvendt det foretrukne instrument til måling af helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L) samt danske populationsbaserede præferencevægte.

Medicinrådet bemærker, at der er indsamlet relativt mange EQ-5D-besvarelser under (neo)adjuverende behandling med lægemidlerne, mens meget få patienter har besvaret EQ-5D-5L-spørgeskemaet efter et tilbagefald eller fjernrecidiv. Idet nytteværdierne for helbredsstadierne "lokoregionalt tilbagefald" og "fjernrecidiv" er baseret på få observationer, kan der være risiko for, at nytteværdierne ikke er repræsentative for helbredsstadierne. Medicinrådet bemærker desuden, at de gennemsnitlige nytteværdier, der forbundet med helbredsstadiet "eventfri sygdom", er relativt høje sammenlignet med den danske befolkning (0,9).

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi og kemoterapi alene som neoadjuverende behandling. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til håndtering af bivirkninger og efterfølgende behandling (1., 2., 3. og 4. linjebehandling ved metastatisk sygdom), terminale omkostninger samt patient- og transportomkostninger.

Medicinrådet ekskluderer terminale omkostninger og omkostninger forbundet med 2., 3. og 4. linjebehandling ved metastatisk sygdom. Det skyldes, at ansøger ikke har argumenteret tilstrækkeligt for antagelserne, der ligger bag estimeringen af disse omkostningsgrupper.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er baseret på dosering anvendt i KN 522-studiet. Dosering er beskrevet yderligere i afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Ansøger anvender data fra KN 522 til at estimere den relative dosisintensitet (RDI) for de enkelte lægemidler og til at estimere andelen af patienter, der vil blive tildelt hver enkelt behandling i den neoadjuverende og adjuverende fase.

For lægemidler doseret efter kropsvægt eller legemsoverfladeareal (BSA) antager ansøger en gennemsnitlig vægt på 67 kg eller en gennemsnitlig BSA på 1,76 m² baseret på patientkarakteristika for patienter i KN 522-studiet. I ansøgers analyse antages det, at det er muligt at dele hætteglas.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet korrigerer antagelserne vedr. administration af lægemidlerne, så de stemmer overens med afsnit 2.3.2 og 2.3.3, og antager desuden en RDI for pembrolizumab på 100 %. Medicinrådet bemærker, at vægten for patienterne afviger fra data fra den danske baggrundsbefolkning (kvinder, 45-64 år). På den baggrund



udarbejder Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor patientvægten justeres til 74,3 kg og BSA på 1,87 m².

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 3-17.

Tabel 3-17. Anvendte lægemiddelpriiser i Medicinrådets hovedanalyse, SAIP (december 2022)

Lægemiddel	Styrke	Paknings- størrelse	AIP [DKK]	SAIP [DKK]	Kilde
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml	22.624,49	■	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	45 ml	203,00	■	Amgros
Paclitaxel	6 mg/ml	50 ml	201,50	■	Amgros
Cyclophosphamid*	50 mg	100 stk.	922,50	■	Amgros
Epirubicin	2 mg/ml	100 ml	442,76	■	Amgros

*I ansøgers model er det kun muligt at inkludere lægemiddelomkostningerne for peroral cyclophosphamid. I dansk klinisk praksis administreres cyclophosphamid som infusion.

3.4.2 Hospitalsomkostninger

Initial operation og strålebehandling (adjuverende)

Ansøger har inkluderet omkostninger til brystkirurgisk operation og strålebehandling (adjuverende). Ansøger værdisætter omkostninger forbundet med én brystkirurgisk operation efter 2022 DRG-taksten for en mellemstor mammakirurgisk operation på 25.760 DKK (09MA04) og 2022 DRG-taksten for en konventionel strålebehandling på 4.363 DKK (27MP07).

Medicinrådets vurdering (initial operation og strålebehandling (adjuverende))

Medicinrådet anvender de samme antagelser som ansøger.

Administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger for de lægemidler, der administreres intravenøst. Ansøger værdisætter omkostninger forbundet med en infusion med en DRG-takst på 2.041 DKK (09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, patienter på mindst 7 år). Ansøger antager, at flere af lægemidlerne kan blive administreret ved samme besøg.

Medicinrådets vurdering (administrationsomkostninger)

Medicinrådet anvender de samme antagelser som ansøger.

Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til rutinemæssig monitorering, herunder bl.a. besøg hos onkolog, skanninger og blodprøver. Ansøger antager, at disse omkostninger er forskellige, alt efter hvilket sygdomsstadie patienten befinder sig i, og hvor længe patienten har været i EFS-stadiet. Ansøger anvender 2022 DRG-takster til at estimere omkostningerne forbundet med de forskellige monitoreringsaktiviteter og antager, at



der ikke er nogen monitoreringsomkostninger forbundet med patienter, som er i EFS-stadiet i mere end 10 år.

Medicinerådets vurdering (monitoreringsomkostninger)

Medicinerådet anvender de samme antagelser som ansøger.

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med håndtering af bivirkninger, hvor data for uønskede hændelser i KN 522-studiet anvendes som proxy for bivirkninger \geq grad 3 med incidens $> 1\%$ i minimum én af behandlingsarmene. Bivirkningerne, som inkluderes i ansøgers analyse, er neutropeni, fald i neutrofil, fald i hvide blodlegemer, febril neutropeni, anæmi og stigning i alanin aminotransferase. I ansøgers analyse skelnes der mellem, om bivirkningerne er associeret med hospitalsindlæggelse eller ej. Bivirkningsomkostningerne inkluderes som en engangsomkostning i modellens første cyklus. Ansøger anvender 2022 DRG-takster til at estimere ressourceforbruget forbundet med håndtering af de respektive uønskede hændelser.

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at flere af de uønskede hændelsers definition overlapper med hinanden. Det gælder for neutropeni, nedsat neutrofil, fald i hvide blodlegemer og febril neutropeni. Der er derfor risiko for at dobbelttælle omkostningerne i analysen, når alle uønskede hændelser inkluderes i analysen. På den baggrund inkluderer Medicinerådet kun bivirkningsomkostninger forbundet med febril neutropeni, anæmi og stigning i alanin aminotransferase. Medicinerådet anvender de samme antagelser for enhedsomkostninger som ansøger, se Tabel 3-18.

Tabel 3-18. Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af bivirkninger

Bivirkning (AE)	Pembrolizumab + kemoterapi		Kemoterapi		Enhedsomkostning ambulansbesøg/hospitalsindlæggelse	Kilde
	% med AE	% af AE, der krævede hospitalsindlæggelse	% med AE	% af AE, der krævede hospitalsindlæggelse		
Anæmi	19,5 %	12,0 %	15,7 %	13,1 %	3.176/41.278 DKK	DRG 2022
Febril neutropeni	18,4 %	80,4 %	16,2 %	74,6 %	3.176/25.419 DKK	DRG 2022
Stigning i alanin aminotransferase	6,4 %	6,1 %	2,8 %	0,0 %	4.460/4.460 DKK	DRG 2022

AE = bivirkning.



3.4.4 1. linjebehandling ved metastatisk sygdom

Ansøger har inkluderet lægemiddel- og administrationsomkostninger, der er forbundet med efterfølgende behandling, for de patienter, som bevæger sig fra DM-stadiet til Død; transitionen er beskrevet i afsnit 3.2.1.

Ansøger anvender data fra KN 355-studiet og kliniske ekspertudtagelser til at estimere dosis, RDI og behandlingsslængden for de efterfølgende behandlinger, se Tabel 3-19. Ansøger antager, at capecitabin har samme behandlingsslængde som paclitaxel i 1. linje, og at behandlingsslængden for atezolizumab + nab-paclitaxel er lig behandlingernes PFS-kurve i ansøgers *cost-utility*-analyse for 1. linje metastatisk sygdom. I modellen kan patienter maksimalt blive behandlet med pembrolizumab eller atezolizumab i 2 år.

Tabel 3-19. Ansøgers antagelser vedrørende RDI, behandlingsslængde og andelen af patienter, der vil tildeles hver enkelt behandling i 1. linje

Behandlings-regime	Lægemiddel (administrationsvej)	Dossering	RDI	Behandlings-længde (uger)
Pembrolizumab + paclitaxel	Pembrolizumab (i.v.)	2 mg/ml hver 3. uge	91,8 %	49,82
	Paclitaxel (i.v.)	90 mg/m ² på dag 1, 8 og 15 i serier af 28 dage	81,3 %	49,82
Pembrolizumab + nab-paclitaxel	Pembrolizumab (i.v.)	2 mg/ml hver 3. uge	90,5 %	46,30
	Nab-paclitaxel (i.v.)	100 mg/m ² på dag 1, 8 og 15 i serier af 28 dage	85,0 %	46,30
Pembrolizumab + gemcitabin + carboplatin	Pembrolizumab (i.v.)	2 mg/ml hver 3. uge	90,7 %	46,73
	Gemcitabin (i.v.)	1.000 mg/m ² på dag 1 og 8 i serier af 21 dage	68,3 %	46,76
	Carboplatin (i.v.)	AUC 2 på dag 1 og 8 i serier af 21 dage	67,6 %	46,73
Paclitaxel	Paclitaxel	90 mg/m ² på dag 1, 8 og 15 i serier af 28 dage	87,1 %	23,59
Nab-paclitaxel	Nab-paclitaxel	100 mg/m ² på dag 1, 8 og 15 i serier af 28 dage	91,5 %	39,46
Gemcitabin + carboplatin	Gemcitabin (i.v.)	1.000 mg/m ² på dag 1 og 8 i serier af 21 dage	75,0 %	40,99
	Carboplatin (i.v.)	AUC 2 på dag 1 og 8 i serier af 21 dage	73,9 %	40,99
Atezolizumab + Nab-paclitaxel	Atezolizumab (i.v.)	840 mg hver 2. uge	96,0 %	104,00
	Nab-paclitaxel (i.v.)	100 mg/m ² på dag 1, 8 og 15 i serier af 28 dage	86,4 %	104,00
Capecitabin	Capecitabin (p.o)	1.250 mg/m ² 2 x dagligt på dag 1-14 i serier af 21 dage	100 %	23,59



Ansøger antager, at alle patienter, som modtager 1. linjebehandling, også vil modtage 2., 3. og 4. linjebehandling. Omkostningsestimaterne for de efterfølgende linjer af behandlinger er baseret på data fra KN 355-studiet.

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådets antagelser vedr. fordeling af 1. linjebehandling ved metastatisk sygdom fremgår af afsnit 3.2.1.4. Medicinerådet anvender som udgangspunkt de samme antagelser om lægemiddeladministration som ansøger, på nær at RDI for capecitabin reduceres til 80 % baseret på erfaring fra klinisk praksis, mens behandlingens længden for atezolizumab reduceres fra 104 uger til 26 uger. Medicinerådet udskifter desuden AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 3-20.

Tabel 3-20. Anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling, AIP og SAIP (december 2022)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP [DKK]	SAIP [DKK]	Kilde
Atezolizumab	840 mg	1 stk.	21.254,11	■	Amgros
Nab-paclitaxel (Abraxane)	5 mg/ml	100 mg	1.959,96	■	Amgros
Gemcitabin	10 mg/ml	120 ml	310,00	■	Amgros
Capecitabin	500 mg	120 stk.	600,00	■	Amgros

3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med den effektive tid, patienterne bruger på behandling, konsultationer og CT-scanninger samt transport. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg.

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Ansøgers enhedsomkostninger stemmer ikke overens med Medicinerådets katalog for værdisætning af enhedsomkostninger (hhv. 181 DKK pr. time og transportomkostning på 140 DKK pr. besøg). Denne uoverensstemmelse vurderes dog at være af minimal betydning for analysen, hvorfor Medicinerådet anvender samme antagelser for patientomkostninger som ansøger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har lavet en række ændringer i ansøgers analyse, se Tabel 3-21.



Tabel 3-21. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Antagelse om remission ved prædefineret tidspunkt	Nej	Ja, 6 år	Afsnit 3.2.1
Parametrisk funktion for EFS, pembrolizumab-arm	Generaliseret gamma	Scenarie 1: generaliseret gamma Scenarie 2: eksponentiel	Afsnit 3.2.1
RDI pembrolizumab ((neo)adjuverende behandling)	Neoadj.: 95,0 % Adj.: 99,8 %	100 %	Afsnit 3.4.1
Administration af pembrolizumab, adjuverende behandlingsforløb			Afsnit 2.3.2
Hver 3. uge	50 %	0 %	
Hver 6. uge	50 %	100 %	
Fordeling, epi- og doxorubicin (neoadjuverende behandling)			Afsnit 2.3.2
Epirubicin	33 %	100 %	
Doxorubicin	67 %	0 %	
Administration af carboplatin			Afsnit 2.3.2
Hver uge	43 %	0 %	
Hver 3. uge	57 %	100 %	
Fordeling af 1. linjebehandlinger ved metastatisk sygdom	-	-	Afsnit 3.4.4
RDI capecitabin, 1. linjebehandling (metastatisk setting)	100 %	80 %	Afsnit 3.4.4
Behandlingslængde atezolizumab, 1. linjebehandling (metastatisk setting)	104 uger	26 uger	Afsnit 3.4.4
Mulighed for behandling med pembrolizumab eller atezolizumab som 1. linjebehandling ved metastatisk setting efter (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab + kemoterapi	Ja	Nej	Afsnit 3.4.4



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
2., 3. og 4. linjebehandling (post 1. linjebehandling, metastatisk setting)	Inkluderes	Ekskluderes	Afsnit 3.4.4
Terminale omkostninger	Inkluderes	Ekskluderes	Afsnit 3.4
Bivirkningsomkostninger for neutropeni samt fald i neutrofilital og hvide blodlegemer	Inkluderes	Ekskluderes	3.4.3

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets scenarieanalyser

Scenarie 1

I scenarieanalyse 1 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til ca. 1,80 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 363.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 202.000 DKK. Resultaterne fra scenarieanalyse 1 er præsenteret i Tabel 3-22.

Tabel 3-22. Resultatet scenarieanalyse 1, diskonterede tal

	Pembrolizumab	Kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	98.542	112.024	-13.482
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	9.319	6.547	2.772
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	17,40	15,28	2,12
Totale QALY	14,46	12,66	1,80

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 171.658
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 201.963
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]



Scenarie 2

I scenarieanalyse 2 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til ca. 0,95 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 368.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 385.000 DKK. Resultaterne fra scenarieanalyse 2 er præsenteret i Tabel 3-23.

Tabel 3-23. Resultatet af Medicinrådets scenarieanalyse 2, diskonterede tal

	Pembrolizumab	Kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	102.194	112.024	-9.830
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	9.319	6.547	2.772
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	16,39	15,28	1,11
Totale QALY	13,61	12,66	0,95

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 322.188
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 385.281
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Medicinrådet præsenterer følgende deterministiske følsomhedsanalyser:

- Antagelse om remission ved år 8
- Opjustering af patienternes gennemsnitlige vægt og BSA.

Følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 3-24 og Tabel 3-25 for hhv. scenarieanalyse 1 og scenarieanalyse 2.

**Tabel 3-24. Resultatet af følsomhedsanalyser sammenlignet med scenarieanalyse 1, DKK**

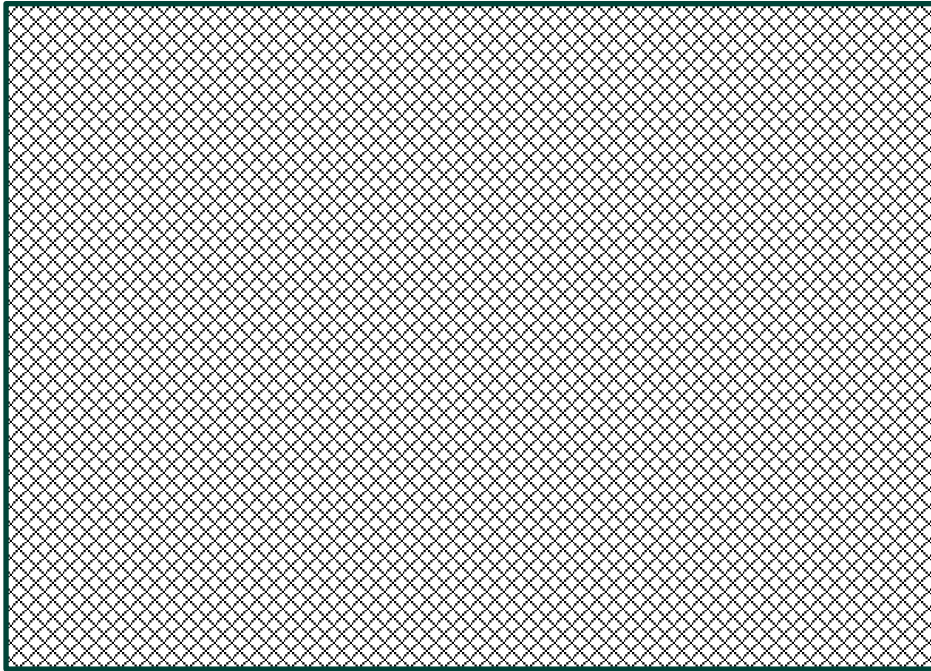
Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen	-	-	1,80	■	■
Remission	Antagelse om tidspunkt for remission justeres fra 6 år til 8 år	Usikkerhed vedr. eksakt tidspunkt for remission	2,08	■	■
Patientvægt	Vægt justeres til 74,3 kg og BSA til 1,87 m ² baseret på den danske baggrundsbefolkning	Usikkerhed vedr. overførbare af patientkarakteristika fra KN 522-studiet til dansk klinisk praksis	1,80	■	■

Tabel 3-25. Resultatet af følsomhedsanalyser sammenlignet med scenarieanalyse 2, DKK

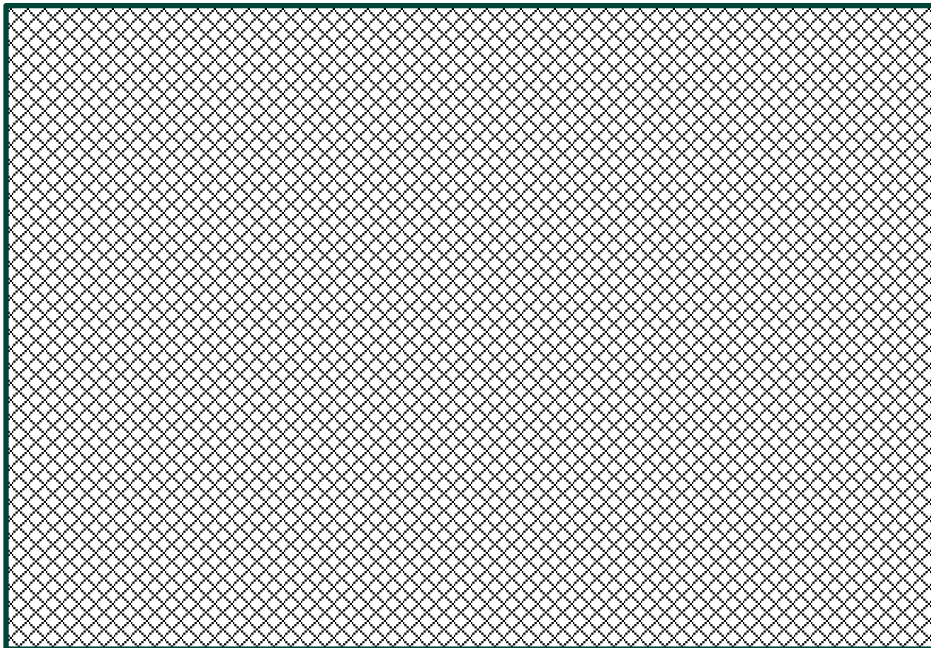
Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen	-	-	0,95	■	■
Remission	Antagelse om tidspunkt for remission justeres fra 6 år til 8 år	Usikkerhed vedr. eksakt tidspunkt for remission	0,66	■	■
Patientvægt	Vægt justeres til 74,3 kg og BSA til 1,87 m ² baseret på den danske baggrundsbefolkning.	Usikkerhed vedr. overførbare af patientkarakteristika fra KN522-studiet til dansk klinisk praksis	0,95	■	■



Ansøger har udarbejdet en analyse, der viser den forventede ICER for pembrolizumab i kombination med kemoterapi beregnet ved forskellige rabatter ift. til den nuværende pris. Ansøger har indsendt denne baseret på AIP, jf. Medicinrådets metodevejledning, men Medicinrådet præsenterer analysen baseret på nuværende pris, se hhv. Figur 3-8 (scenarie 1) og Figur 3-9 (scenarie 2).



Figur 3-8. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for pembrolizumab beregnet på baggrund af scenarieanalyse 1



Figur 3-9. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for pembrolizumab beregnet på baggrund af scenarieanalyse 2

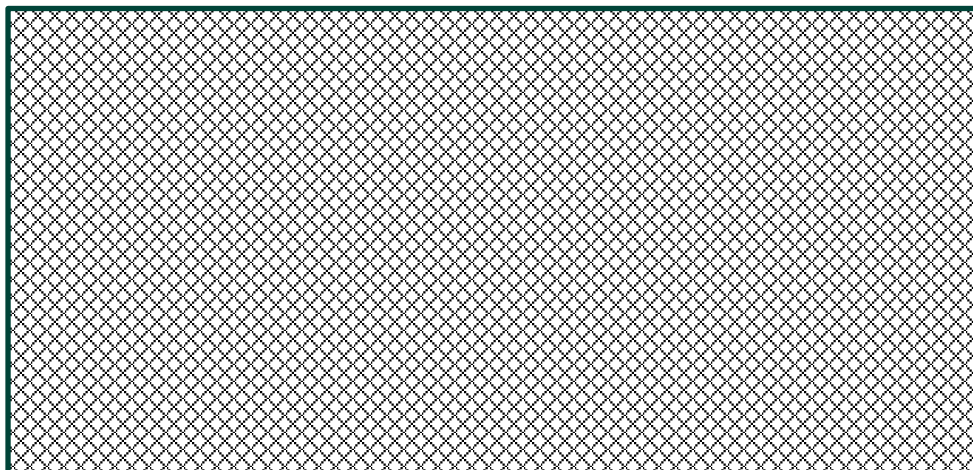


Probabilistisk følsomhedsanalyse

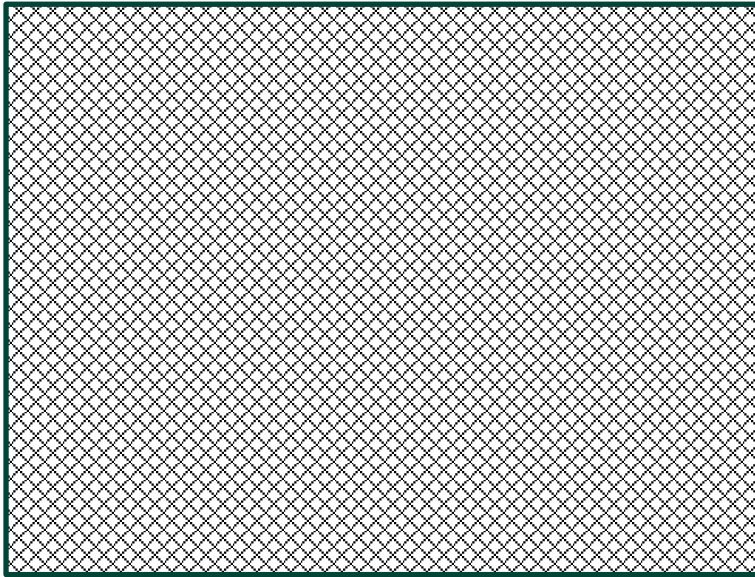
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens parametre fremfor at benytte punkttestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre såsom baselinekarakteristika, transitionerne til helbredsstadier for tilbagefald samt helbredsrelateret livskvalitet. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i Bilag 11.

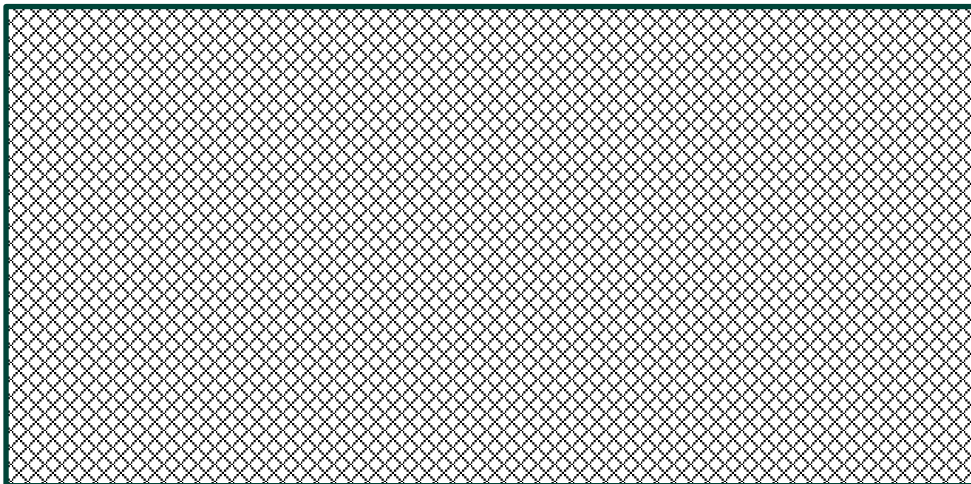
En illustration af spredningen på de enkelte simuleringer er præsenteret i hhv. Figur 3-10 (scenarie 1) og Figur 3-13 (scenarie 2). Figur 3-12 og Figur 3-14 præsenterer sandsynligheden for, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 3-103-11 og Figur 3-13.



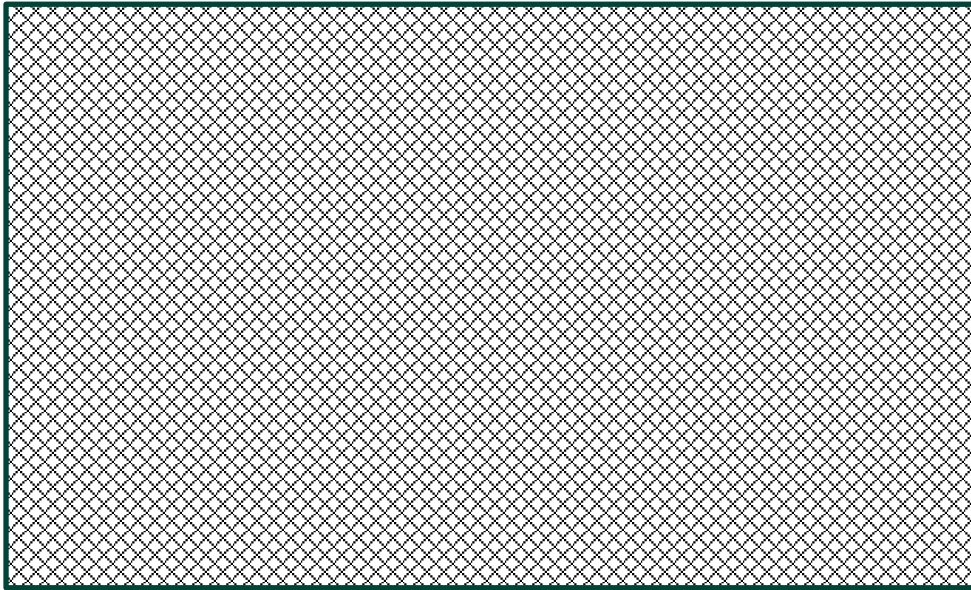
Figur 3-103-11. Scenarie 1: Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi



Figur 3-12. Scenarie 1: Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi er omkostningseffektiv



Figur 3-13. Scenarie 2: Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med kemoterapi



Figur 3-14. Scenarie 2: Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi er omkostningseffektiv

Medicinrådets vurdering af ansøgers probabilistiske følsomhedsanalyse

De probabilistiske følsomhedsanalyser viser, at der – ved ændring af centrale parameterestimer – er usikkerhed om både de inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst, der er forbundet med (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med neoadjuverende behandling med kemoterapi alene. I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at disse analyser udelukkende belyser usikkerheden i en række af analysens parameterestimer. Analyserne adresserer således ikke fx de metodiske usikkerheder, der er forbundet med analysens datagrundlag eller den sundhedsøkonomiske models struktur.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 152 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi. Ansøger antager et markedsoptag på 25 % i år 1, 50 % i år 2-3 og 75 % i år 4-5.



Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Jf. afsnit 1.2 anvender Medicinerådet samme patientantal som ansøger i budgetkonsekvensanalyserne. Medicinerådet estimerer, at markedsoptaget af pembrolizumab i kombination med kemoterapi vil være ca. 50 % i år 1 og 75 % de efterfølgende år.

Tabel 4-1. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Pembrolizumab + kemoterapi	76	114	114	114	114
Kemoterapi	76	38	38	38	38
Anbefales ikke					
Pembrolizumab + kemoterapi	0	0	0	0	0
Kemoterapi	152	152	152	152	152

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Markedsoptag år 1: 50 %, år 2-5: 75 %.

Medicinerådet præsenterer én samlet budgetkonsekvensanalyse ved ibrugtagning af (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, da der er minimal forskel mellem budgetkonsekvenserne ved de to scenarier. Det skyldes, at de inkrementelle omkostninger pr. patient er nogenlunde ens i de to scenarieanalyser.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 4-2. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 44,7 mio. DKK i år 5.

Tabel 4-2. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



5. Diskussion

Medicinrådet har vurderet effekten og omkostningseffektiviteten af pembrolizumab i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling efterfulgt af pembrolizumab monoterapi som post-operativ adjuverende behandling af voksne med lokalt fremskreden eller tidlig triple-negativ brystkræft med høj risiko for recidiv. Vurderingen er desuden suppleret med en naiv sammenstilling af adjuverende pembrolizumab med den adjuverende behandling, patienterne får i dag.

Under KN 522-studiets opfølgningstid på 39,1 måneder er der i begge arme sket få tilbagefald (15,7 % i pembrolizumab-kemoterapiarmen og 23,8 % i placebo-kemoterapiarmen) og få hændelser i overlevelsedata (10,2 % i pembrolizumab-kemoterapiarmen og 14,1 % i placebo-kemoterapiarmen). EFS- og pCR-data fra KN 522 indikerer, at flere patienter potentielt bliver kureret ved (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med nuværende dansk standard, da flere patienter opnår pCR, og færre patienter får tilbagefald i interventionsarmen under den periode, hvor patienternes risiko for tilbagefald er størst. På baggrund af KN 522-studiet er det dog ikke muligt at konkludere, om den (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi vil øge patienternes overlevelse sammenlignet med dansk standardbehandling. Det er ligeledes uklart, om den adjuverende behandling med pembrolizumab er klinisk relevant for alle patienter, uanset pCR-status, med tidlig triple-negativ brystkræft, dvs. at der er risiko for overbehandling af nogle patienter. Dette vil kræve et andet studiedesign, hvor effekten af pembrolizumab i den neoadjuverende og adjuverende fase kan analyseres separat.

I Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse er det nødvendigt at lave centrale antagelser om EFS- og OS-kurvernes forløb i hele modellens tidshorisont (ca. 50 år), dvs. ud over det observerede studiedata fra KN 522-studiet. Idet EFS- og OS-data fra KN 522-studiet stadig er umodne pga. få hændelser, og at disse effektmål samtidig er af stor betydning for estimeringen af omkostningseffektiviteten af (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi, vurderer Medicinrådet, at det ikke er muligt kun at præsentere én hovedanalyse. Medicinrådet præsenterer i stedet resultaterne af to scenarier som et spænd, hvor omkostningseffektiviteten af pembrolizumab i kombination med kemoterapi kan befinde sig inden for. Begge scenarier er forbundet med QALY-gevinst. Forskellen mellem de to scenarier er forløbet af de prædikterede EFS- og OS-kurver for pembrolizumab-armen, og spændet repræsenterer hhv. en optimistisk og en pessimistisk QALY-gevinst.

Scenarie 1, hvor ansøgers valgte fordeling til ekstrapolering af EFS anvendes, repræsenterer det mest optimistiske resultat af spændet med en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. I scenarie 2 antages der at være en mindre forskel i effekt mellem behandlingsarmene sammenlignet med scenarie 1, hvilket resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. I begge analyser antages det, at patienter, der ikke har oplevet en EFS-hændelse efter 6 år, som minimum vil have samme risiko for at dø som baggrundsbefolkningen.



Resultaterne af scenarieanalyserne skal tolkes med stor forsigtighed, bl.a. pga. de få hændelser, der er sket under KN 522-studiets opfølgningstid. Dette har betydning for ekstrapolering af data og dermed analysernes resultater. En anden usikkerhed i de sundhedsøkonomiske scenarieanalyser er antagelsen om, at der er positiv korrelation mellem EFS og OS, på trods af at det på nuværende tidspunkt ikke vides, om den (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi vil øge patienternes overlevelse sammenlignet med dansk standardbehandling. I denne sammenhæng kan KN 522-studiets korte opfølgningstid dog være af betydning for, at der endnu ikke er observeret en forlængelse af patienternes overlevelse. Derudover vil patienter, der oplever et tilbagefald, have en dårligere prognose end patienter, der ikke oplever et tilbagefald. Idet pembrolizumab som (neo)adjuverende behandling nedsætter risikoen for et tilbagefald sammenlignet med kemoterapi alene, og at det samtidig vurderes, at en andel af patienterne vil være kurerede efter 6 år, synes det rimeligt at det i modellen antages, at en forbedring i EFS er associeret med en forbedring i OS.

Adjuverende behandling med pembrolizumab hos pCR- og non-pCR-patienter

For at belyse effekten af adjuverende pembrolizumab sammenlignet med gældende dansk klinisk praksis, er vurderingen blevet suppleret med en naiv sammenstilling af adjuverende pembrolizumab hos pCR og non-pCR-patienter på baggrund af en eksplorativ subgruppeanalyse (se Bilag 4) med den behandling, patienterne får i dag. Den eksplorative subgruppeanalyse indikerer, at der er minimal effekt af den adjuverende behandling med pembrolizumab hos patienter, der opnår pCR, se afsnit 2.4.4. Hvad angår non-pCR patienter, er de to studier KN 522 og CREATE-X svært sammenlignelige pga. både forskel i studiepopulationerne, studiedesign og studiernes effektmål. Medicinrådet vurderer, at sammenligningen af de to studier ikke kan belyse, om der forskel mellem adjuverende behandling med pembrolizumab eller capecitabin hos non-pCR-patienter.

Den eksplorative subgruppeanalyse skal tages med forbehold, da det ikke er muligt at konkludere på den separate EFS-effekt af intervention el. komparator i den neoadjuverende og adjuverende fase hver for sig. Derudover er studiet ikke designet til at analysere effekten separat hos pCR og non-pCR-patienter. Da den sundhedsøkonomiske model ikke tillader at analysere effekten på baggrund af pCR-status eller at inkludere effekten af adjuverende capecitabin, kan omkostningseffektiviteten af disse supplerende sammenligninger ikke belyses.



6. Referencer

1. DBCG Kvalitetsdatabase for Brystkræft National årsrapport 2021 For opgørelsesperioden 1. januar 2021 - 31. december 2021. 2022; Tilgængelig fra: https://www.dbcg.dk/images/PDF/Rapporter/DBCG_årsrapport_2021_Publiceret_FINAL.pdf
2. Parise CA, Caggiano V. Breast Cancer Survival Defined by the ER/PR/HER2 Subtypes and a Surrogate Classification according to Tumor Grade and Immunohistochemical Biomarkers. *J Cancer Epidemiol* [internet]. 2014;2014:1–11. Tilgængelig fra: <http://www.hindawi.com/journals/jce/2014/469251/>
3. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21(9):1050–62.
4. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer. Danmark - Bryst. 2019.
5. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):d5v048–d5v048.
6. Jensen M-B, Ejlersen B, Mouridsen HT, Christiansen P. Improvements in breast cancer survival between 1995 and 2012 in Denmark: The importance of earlier diagnosis and adjuvant treatment. *Acta Oncol (Madr)* [internet]. 2016;55(sup2):24–35. Tilgængelig fra: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/0284186X.2015.1128119>
7. Walters S, Maringe C, Butler J, Rachet B, Barrett-Lee P, Bergh J, et al. Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000–2007: a population-based study. *Br J Cancer* [internet]. 2013;108(5):1195–208. Tilgængelig fra: <http://www.nature.com/articles/bjc20136>
8. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clin Cancer Res* [internet]. 2007;13(15):4429–34. Tilgængelig fra: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/13/15/4429/194334/Triple-Negative-Breast-Cancer-Clinical-Features>
9. Loibl S, Weber KE, Timms KM, Elkin EP, Hahnen E, Fasching PA, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response—final results from GeparSixto. *Ann Oncol* [internet]. 2018;29(12):2341–7. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419342462>
10. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, Rugo HS, Wolmark N, O’Shaughnessy J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol* [internet]. 2022;33(4):384–94. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753422000187>
11. 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>
12. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé pembrolizumab. 2022; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_da.pdf
13. DBCG. Kirurgisk behandling af brystkræft version 2.1. 2022; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_kirurgisk-



- behandling_v2.1_admgodk260422.pdf
14. DMCG. Neoadjuverende kemoterapi ved brystkræft. 2021; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_neo_kemo_brystkraft_v1.0_admgodk080221.pdf
 15. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res* [internet]. 2020;26(12):2838–48. Tilgængelig fra: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/26/12/2838/82378/Pathologic-Complete-Response-after-Neoadjuvant>
 16. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* [internet]. 2008;26(8):1275–81. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.14.4147>
 17. Shepherd JH, Ballman K, Polley M-YC, Campbell JD, Fan C, Selitsky S, et al. CALGB 40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* [internet]. 2022;40(12):1323–34. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01506>
 18. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–72.
 19. DBCG. Systemisk behandling af brystkræft - II – (neo)adjuverende systemisk behandling af tidlig brystkræft version 1.4. 2021; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_neoadjuve-syst-bh-2_tidlig-brystkr_v1.4_admgodk070722.pdf
 20. DBCG. Postoperativ strålebehandling af brystkræft. 2021; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_postop_stralebeh_v2_0_admgodk250121.pdf
 21. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* [internet]. 2017;376(22):2147–59. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1612645>
 22. van Mackelenbergh M, Seither F, Moebus V, O'Shaughnessy J, Martín M, Joensuu H, et al. Effects of capecitabine as part of neoadjuvant chemotherapy. A meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials including 15.457 patients. I: San Antonio Breast Cancer Symposium [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://gbg.de/wAssets/docs/events-vortraege/2019_SABCS-Capecitabine.pdf
 23. van Mackelenbergh MT, Seither F, Möbus V, O'Shaughnessy J, Martin M, Joensuu H, et al. Effects of capecitabine as part of neo-/adjuvant chemotherapy – A meta-analysis of individual breast cancer patient data from 13 randomised trials including 15,993 patients. *Eur J Cancer* [internet]. 2022;166:185–201. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804922000764>
 24. Hoon S-N, Lau PKH, White AM, Bulsara MK, Banks PD, Redfern AD. Capecitabine for hormone receptor-positive versus hormone receptor-negative breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [internet]. 2021;2021(5). Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011220.pub2>
 25. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al.



- Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2020;382(9):810–21. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1910549>
26. Schmid P, Cortes J, Dent R, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2022;386(6):556–67. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2112651>
 27. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *J Clin Oncol* [internet]. 2010;28(16):2784–95. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.25.6529>
 28. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *J Clin Oncol* [internet]. 2007;25(1):118–45. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.09.2775>
 29. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* [internet]. 2010;17(6):1471–4. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-010-0985-4>
 30. Loibl S, O’Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2018;19(4):497–509. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518301116>
 31. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 2020; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf
 32. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2018; Tilgængelig fra: <https://www.fda.gov/media/71195/download>
 33. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* [internet]. 2018;29(7):1497–508. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419320988>
 34. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. EClinicalMedicine Evaluating the evidence behind the surrogate measures included in the FDA ’ s table of surrogate endpoints as supporting approval of cancer drugs. *EClinicalMedicine* [internet]. 2020;21(100332). Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100332>
 35. Gyawali B, Andrea ED, Franklin JM, Kesselheim AS. EClinicalMedicine A correlation analysis to assess event-free survival as a trial-level surrogate for overall survival in early breast cancer. *EClinicalMedicine* [internet]. 2021;32(100730). Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100730>
 36. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993;85(5):365–76. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/85.5.365>



37. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* [internet]. 1998;16(1):139–44. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1998.16.1.139>
38. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JI, Franklin J, te Velde A, Muller M, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol* [internet]. 1996;14(10):2756–68. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1996.14.10.2756>
39. European Medicines Agency (EMA). EPAR - pembrolizumab i kombination med kemoterapi til tidlig TNBC. 2022; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf
40. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im S-A, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(3):217–26.
41. Huang M, O’Shaughnessy J, Zhao J, Haiderali A, Cortes J, Ramsey S, et al. Evaluation of Pathologic Complete Response as a Surrogate for Long-Term Survival Outcomes in Triple-Negative Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;
42. Fasching PA, Huang M, Haiderali A, Xue W, Pan W, Karantza V, et al. Evaluation of event-free survival as a surrogate for overall survival in early-stage triple-negative breast cancer following neoadjuvant therapy. *ESMO 2022*.
43. Fine J, Gray R. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94(446):496–509.



7. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 3, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

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

*Har ikke deltaget i udarbejdelsen af denne rapport.



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



8. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
2.1	27. september 2024	ATC-koden på pembrolizumab er rettet til L01FF02
2.0	26. april 2023	Rapporten er blevet suppleret med en vurdering af adjuverende pembrolizumab hos pCR og non-pCR-patienter sammenlignet med dansk standardbehandling. Det har resulteret i en ny anbefaling.
1.0	22. februar 2023	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag 1

9.1 Oversigt over EMA-godkendte pembrolizumab-indikationer

Terapeutisk indikation – monoterapi	Intervention
Melanom	<p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med avanceret (ikke-resektabelt eller metastatisk) melanom.</p> <p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne og unge i alderen 12 år og derover med stadie IIB-, IIC- eller III-melanom, som har fået foretaget komplet resektion.</p>
Ikke-småcellet lungekræft	<p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-småcellet lungecancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med <i>tumour proportion score</i> (TPS) ≥ 50 % uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor.</p> <p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer hos voksne efter tidligere behandling med minimum én kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS ≥ 1 %. Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor bør også have været i targeteret behandling inden behandling med KEYTRUDA.</p>
Klassisk Hodgkins lymfom	<p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 år og derover, som har oplevet svigt af autolog stamcelletransplantation (ASCT), eller har oplevet svigt efter at have fået mindst 2 forudgående behandlinger, når ASCT ikke er en behandlingsmulighed.</p>
Urotelialt karcinom	<p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi.</p> <p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt avanceret eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en kombineret positiv score (CPS) ≥ 10.</p>



Terapeutisk indikation – monoterapi	Intervention
Planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC)	<p>KEYTRUDA som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk eller ikke-resektabelt recidiverende planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1.</p> <p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller metastatisk planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS \geq 50 % og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.</p>
Renalcellekarcinom	KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med renalcellekarcinom med øget risiko for recidiv efter nefrektomi, eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner.
Kolorektal cancer	<p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til voksne med kolorektalcancer med høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller <i>mismatch repair</i>-defekt (dMMR) i følgende <i>settings</i>:</p> <ul style="list-style-type: none">• førstelinjebehandling af metastatisk kolorektalcancer;• behandling af ikke-resektabel eller metastatisk kolorektalcancer efter tidligere fluoropyrimidinbaseret kombinationsbehandling.
Ikke-kolorektal cancer	<p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af følgende tumorer med MSI-H eller dMMR hos voksne med:</p> <ul style="list-style-type: none">• avanceret eller recidiverende endometrie-cancer med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver <i>setting</i>, og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling;• ikke-resektabel eller metastatisk ventrikelkræft, tyndtarmskræft eller galdevejskræft med sygdomsprogression under eller efter mindst en forudgående behandling.
Terapeutisk indikation - kombinationsbehandling	Intervention
Ikke-småcellet lungekræft	KEYTRUDA, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær ikke-småcellet lungecancer hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer.

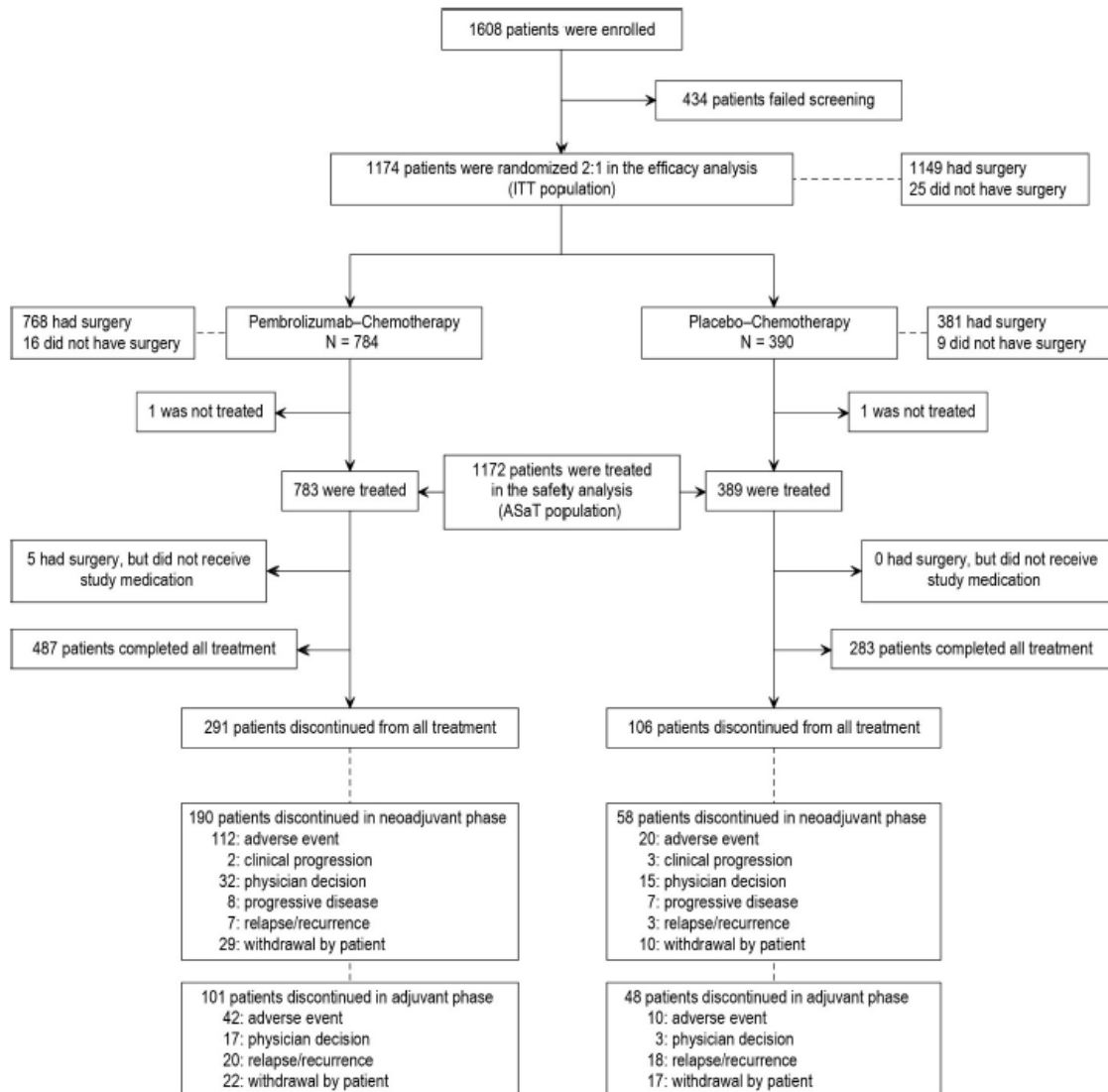


Terapeutisk indikation – monoterapi	Intervention
	KEYTRUDA, i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk plancellulær ikke-småcellet lungecancer hos voksne.
Renalcellekarcinom (RCC)	KEYTRUDA, i kombination med axitinib, er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne. KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne
Esophagus karcinom	KEYTRUDA, i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk karcinom i esophagus eller HER-2 negativ adenokarcinom i den gastroesophageale overgang, hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 10.
TNBC	KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi, er indiceret til behandling af lokalt recidiverende ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 10, og som ikke har fået forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom.
Endometrie-cancer	KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til behandling af avanceret eller recidiverende endometrie-cancer hos voksne med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver <i>setting</i> , og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling.
Cervixcancer	KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab, er indiceret til behandling af persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1.



10. Bilag 2

10.1 Oversigt over andel patienter, der modtog og stoppede i behandling, samt årsag i KN 522-studiet [26]





11. Bilag 3

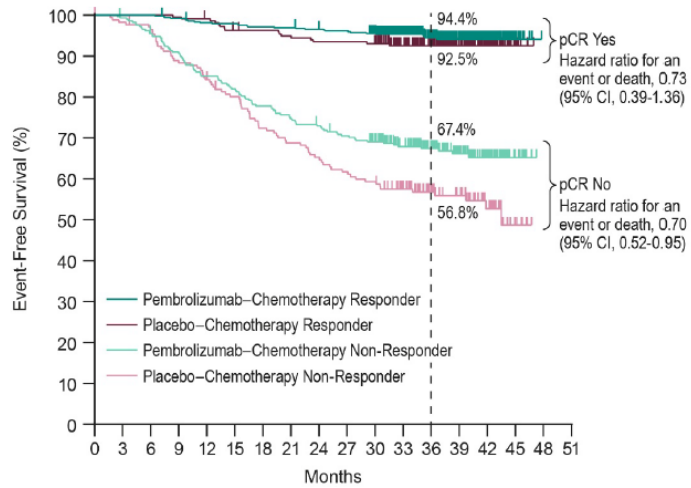
11.1 Detaljeret oversigt over mediane behandlingslængder i KN 522

Event	Pembrolizumab- Chemotherapy (N=783)	Placebo-Chemotherapy (N=389)
All drugs		
n	778	389
Median weeks (range)	57.9 (0.1 – 95.3)	59.1 (0.1 – 86.1)
Pembrolizumab (200 mg Q3W)		
n	778	0
Median weeks (range)	57.9 (0.1 – 95.3)	0
Median no. administrations (range)	17.0 (1.0 – 17.0)	0
Placebo (Q3W)		
n	0	389
Median weeks (range)	0	59.1 (0.1 – 86.1)
Median no. administrations (range)	0	17.0 (1.0 – 17.0)
Carboplatin (weekly)		
n	444	220
Median weeks (range)	11.1 (2.0 – 26.1)	11.1 (2.3 – 17.1)
Median no administrations (range)	12.0 (3.0 – 12.0)	12.0 (3.0 – 12.0)
Carboplatin (Q3W)		
n	334	167
Median weeks (range)	9.6 (0.1 – 16.4)	9.4 (3.0 – 15.1)
Median no administrations (range)	4.0 (1.0 – 4.0)	4.0 (2.0 – 4.0)
Paclitaxel (weekly)		
n	778	389
Median weeks (range)	11.3 (0.1 – 26.1)	11.3 (0.1 – 17.1)
Median no. administrations (range)	12.0 (1.0 – 13.0)	12.0 (1.0 – 12.0)
Doxorubicin (Q3W)		
n	488	247
Median weeks (range)	9.1 (0.1 – 13.1)	9.1 (0.1 – 13.3)
Median no. administrations (range)	4.0 (1.0 – 4.0)	4.0 (1.0 – 4.0)
Epirubicin (Q3W)		
n	238	122
Median weeks (range)	9.1 (0.1 – 13.1)	9.1 (0.1 – 12.0)
Median no administrations (range)	4.0 (1.0 – 5.0)	4.0 (1.0 – 4.0)
Cyclophosphamide (Q3W)		
n	726	369
Median weeks (range)	9.1 (0.1 – 13.1)	9.1 (0.1 – 13.3)
Median no administrations (range)	4.0 (1.0 – 4.0)	4.0 (1.0 – 4.0)



12. Bilag 4

12.1 EFS-data hos pCR- og non-pCR-patienter fra KN 522 på baggrund af en eksplorativ analyse

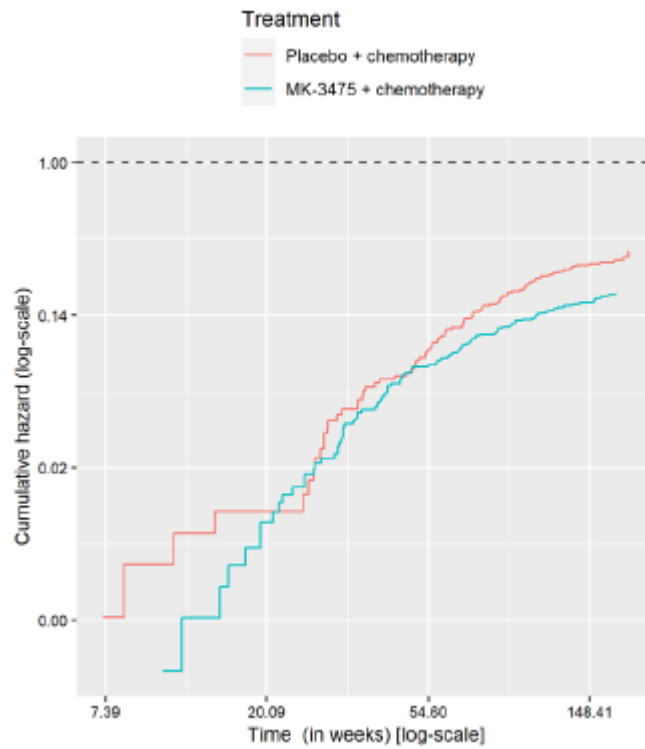


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Pembrolizumab-Chemotherapy Responder	494	494	494	489	483	482	478	477	472	470	460	387	307	220	122	18	0	0
Placebo-Chemotherapy Responder	217	217	217	216	214	207	206	203	200	200	197	165	130	87	56	9	0	0
Pembrolizumab-Chemotherapy Non-Responder	290	287	275	262	245	236	224	215	209	201	192	164	126	83	43	10	0	0
Placebo-Chemotherapy Non-Responder	173	169	165	152	144	135	122	116	110	104	100	85	65	53	27	8	0	0



13. Bilag 5

13.1 Vurdering af proportionale hazards, EFS-data, KN 522

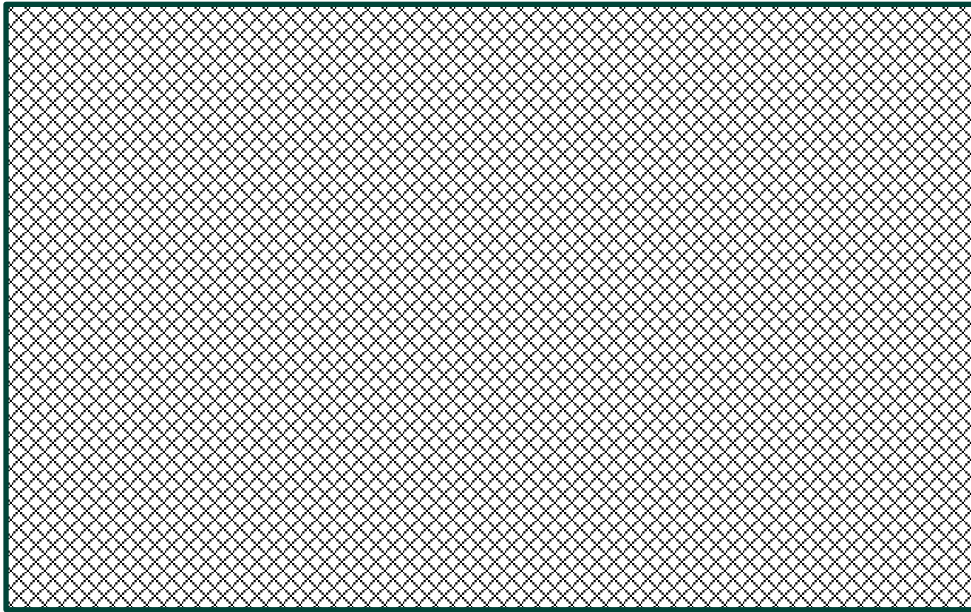


Figur 13-1. Log-kumulativ hazard plot, pembrolizumab + kemoterapi og kemoterapi, KN 522-studiet

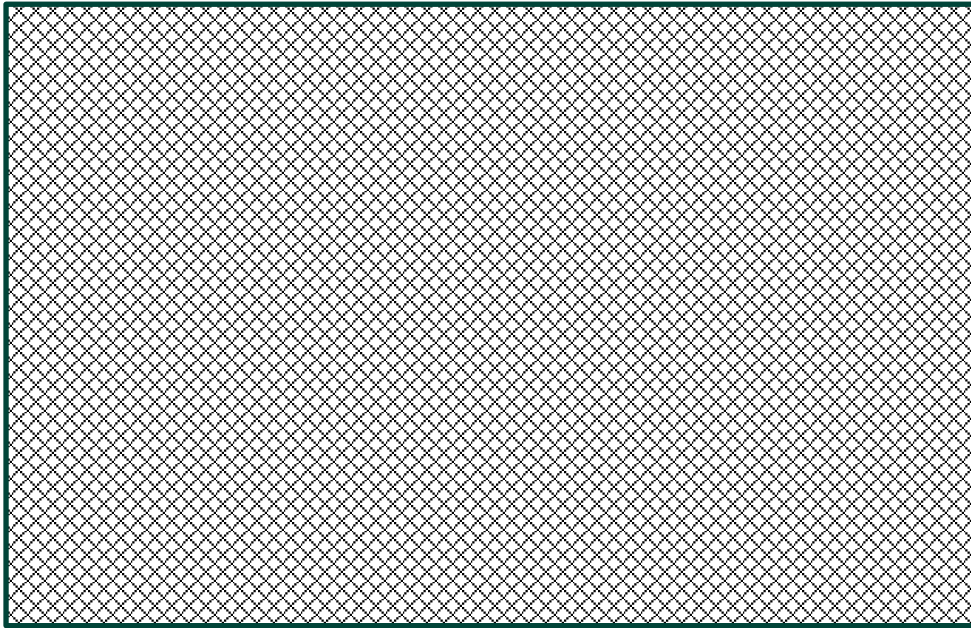


14. Bilag 6

14.1 EFS-kurver justeret for baggrundsødelighed



Figur 14-1. Ekstrapolerede EFS-kurver for pembrolizumab + kemoterapiarmen, justeret for baggrundsødeligheden i den danske befolkning



Figur 14-2. Ekstrapolerede EFS-kurver for kemoterapiarmen, justeret for baggrundsdødeligheden i den danske befolkning



15. Bilag 7

15.1 Event-free survival pr. hændelse, KN 522

Tabel 15-1. Data for event-free survival (EFS), KN 522-studiet

	Antal events		
	Pembrolizumab + kemoterapi (n = 784)	Kemoterapi (n = 390)	Total
Alle events	123	93	216
Lokoregionalt tilbagefald	38	31	69
Fjernrecidiv	70	56	126
Død	15	6	21

Tabel 15-2. Data for event-free survival (EFS), KN 522-studiet, år 1

	Antal events, år 1		
	Pembrolizumab + kemoterapi	Kemoterapi	Total
Alle events	52	29	81
Lokoregionalt tilbagefald	19 (36,5 %)	13 (44,8 %)	32
Fjernrecidiv	25 (48,1 %)	15 (51,7 %)	40
Død	8 (15,4 %)	1 (3,4 %)	9

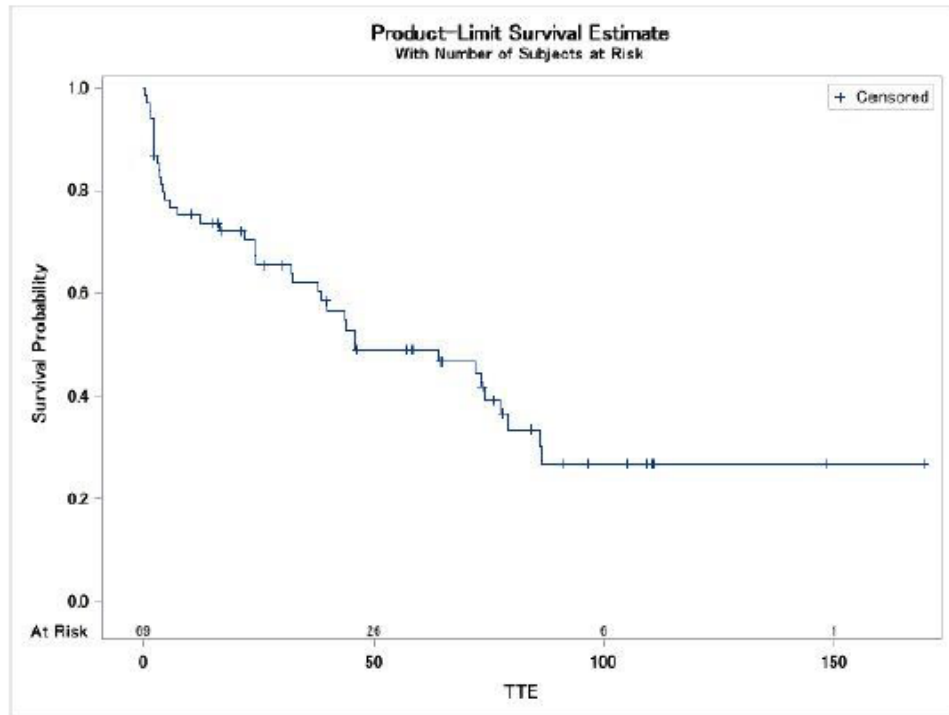
Tabel 15-3. Data for event-free survival (EFS), KN 522-studiet, år 2+

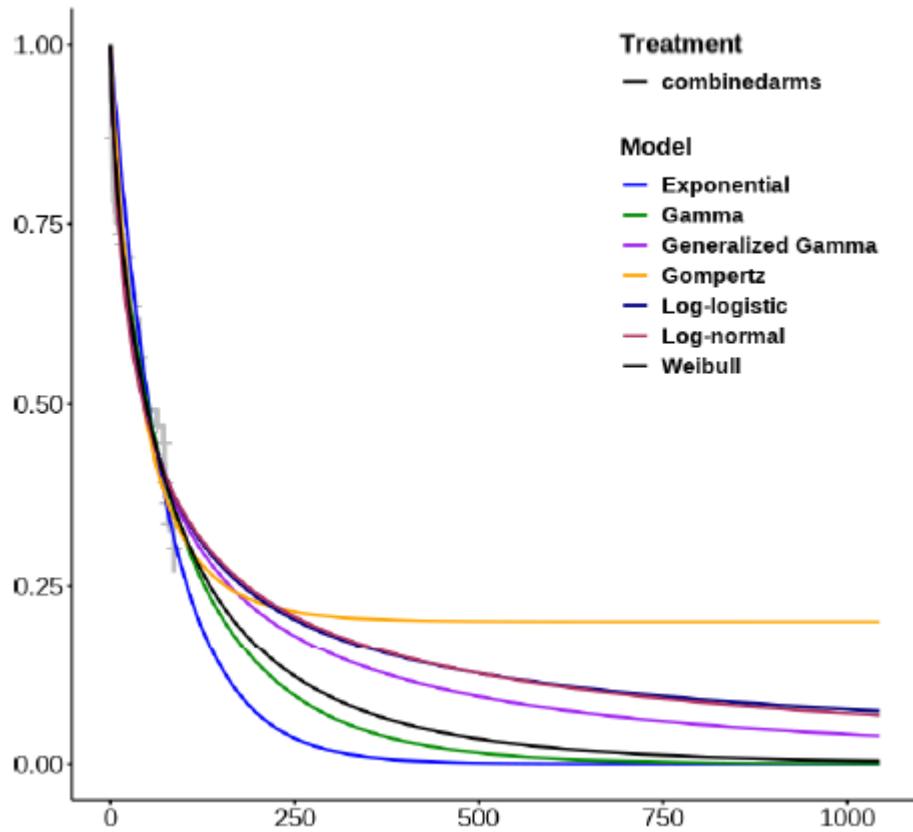
	Antal events, år 2+		
	Pembrolizumab + kemoterapi	Kemoterapi	Total
Alle events	71	64	135
Lokoregionalt tilbagefald	19 (26,8 %)	18 (28,14 %)	37
Fjernrecidiv	45 (63,4 %)	41 (64,1 %)	86
Død	7 (9,9 %)	5 (7,8 %)	12



16. Bilag 8

16.1 LR-helbredsstadie





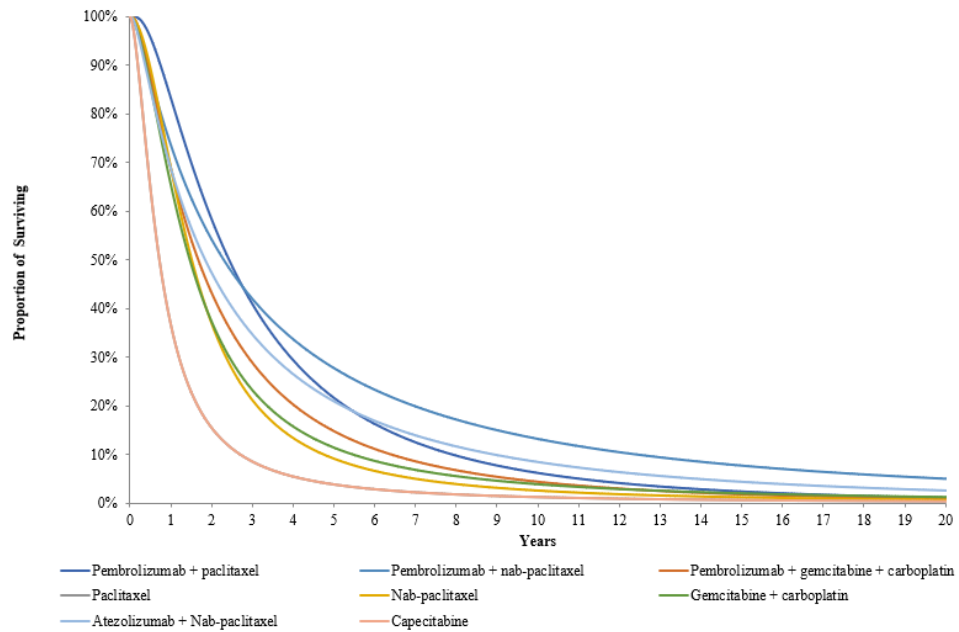
Parameter Estimates: exponential distribtion

Parameter	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t	95% Confidence Limits	Gradient
b1	0.01333	0.002108	69	6.32	<.0001	0.009123 0.01753	1.164E-7



17. Bilag 9

17.1 Ekstrapolerede OS-kurver, KN 355



Figur 17-1. Ekstrapolerede OS-kurver for 1. linjebehandling ved metastatisk setting, KN 355-studiet. Kurven for atezolizumab + nab-paclitaxel er estimeret ved anvendelsen af en HR, mens det antages, at effekten af paclitaxel kan anvendes som proxy for capecitabin



18. Bilag 10

18.1 EQ-5D-data, KN 522

Tabel 18-1. Compliance rates for besvarelse af EQ-5D-5L-spørgeskemaet i KN 522-studiet

Treatment Visit	Category	Pembrolizumab + Chemotherapy N = 762 n (%)	Chemotherapy N = 384 n (%)
Neoadjuvant Baseline	Missing by Design	0 (0.0)	1 (0.3)
	Expected to Complete Questionnaires	762 (100.0)	383 (99.7)
	Completed Compliance (completed per protocol)*	707 (92.8) 707 (92.8)	369 (96.1) 369 (96.3)
Neoadjuvant Week 12	Missing by Design	51 (6.7)	19 (4.5)
	Expected to Complete Questionnaires	711 (93.3)	365 (95.1)
	Completed Compliance (completed per protocol)*	657(86.2) 195 (93.3)	336 (87.5) 336 (92.1)
Neoadjuvant Week 21	Missing by Design	74 (9.7)	34 (8.9)
	Expected to Complete Questionnaires	688(90.3)	350 (91.1)
	Completed Compliance (completed per protocol)*	616 (80.8) 616 (89.5)	311 (81.0) 311 (88.9)
Adjuvant Baseline	Missing by Design	0 (0.0)	0 (0.0)
	Expected to Complete Questionnaires	540 (100.0)	310 (100.0)
	Completed Compliance (completed per protocol)*	495 (91.7) 495 (91.7)	285 (91.9) 285 (91.9)
Adjuvant Week 12	Missing by Design	12 (2.2)	6 (1.9)
	Expected to Complete Questionnaires	528 (97.8)	304 (98.1)
	Completed Compliance (completed per protocol)*	485 (89.8) 485 (91.9)	274 (88.4) 274 (90.1)
Adjuvant Week 24	Missing by Design	55 (10.2)	26 (8.4)
	Expected to Complete Questionnaires	485 (89.8)	284 (91.6)
	Completed Compliance (completed per protocol)*	444 (82.2) 444 (91.5)	249 (80.3) 249 (87.7)

*: Compliance is the proportion of subjects who completed the PRO questionnaire among these who are expected to complete at each time point, excluding these missing by design.
Missing by design includes: death, discontinuation, translations not available, and no visit scheduled.
(Database Cutoff Date: 23MAR2021).



19. Bilag 11

Table 60 PSA Inputs

Parameter	PSA distribution	Notes
Female weight (kg) - mean	Normal	Source for weight values and SE: KN522
Body surface area (m2) - mean	Normal	Source for weight values and SE: KN522
EFS - Pembrolizumab + chemotherapy - Piecewise - 50 - Generalized Gamma - A	Multivariate normal	PSA inputs based on Cholesky decomposition matrix
EFS - Pembrolizumab + chemotherapy - Piecewise - 50 - Generalized Gamma - B	Multivariate normal	PSA inputs based on Cholesky decomposition matrix
EFS - Pembrolizumab + chemotherapy - Piecewise - 50 - Generalized Gamma - C	Multivariate normal	PSA inputs based on Cholesky decomposition matrix
EFS - Chemotherapy - Piecewise - 50 - Log-normal - A	Multivariate normal	PSA inputs based on Cholesky decomposition matrix
EFS - Chemotherapy - Piecewise - 50 - Log-normal - B	Multivariate normal	PSA inputs based on Cholesky decomposition matrix
Exponential rate of LR to DM or death	Normal	PSA inputs based on Cholesky decomposition matrix
% Transition from LR to DM	Beta	PSA inputs based on Cholesky decomposition
Exponential rate of DM I-O ineligible to death - Pembrolizumab + chemotherapy	Normal	Source: KN522
Exponential rate of DM to death - Chemotherapy	Normal	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
% LR among first EFS event (Year 1) - Pembrolizumab + chemotherapy	Beta	Source: KN522
% LR among first EFS event (Year 1) - Chemotherapy	Beta	Source: KN522
% DM among first EFS event (Year 1) - Pembrolizumab + chemotherapy	Beta	Source: KN522
% DM among first EFS event (Year 1) - Chemotherapy	Beta	Source: KN522
% LR among first EFS event (Year 2+) - Pembrolizumab + chemotherapy	Beta	Source: KN522
% LR among first EFS event (Year 2+) - Chemotherapy	Beta	Source: KN522
% DM among first EFS event (Year 2+) - Pembrolizumab + chemotherapy	Beta	Source: KN522



Parameter	PSA distribution	Notes
% DM among first EFS event (Year 2+) - Chemotherapy	Beta	Source: KN522
% Received initial surgery - Pembrolizumab + chemotherapy	Beta	Source: KN522
% Received initial surgery - Chemotherapy	Beta	Source: KN522
% Received radiation - Pembrolizumab + chemotherapy	Beta	Source: KN522
% Received radiation - Chemotherapy	Beta	Source: KN522
EF on treatment utility - Pembrolizumab + chemotherapy	Beta	Source: KN522
EF on treatment utility - Chemotherapy	Beta	Source: KN522
EF off treatment utility - Pembrolizumab + chemotherapy	Beta	Source: KN522
EF off treatment utility - Chemotherapy	Beta	Source: KN522
LR utility - Pembrolizumab + chemotherapy	Beta	Source: KN522
LR utility - Chemotherapy	Beta	Source: KN522
DM utility - Pembrolizumab + chemotherapy	Beta	Source: KN522
DM utility - Chemotherapy	Beta	Source: KN522
Grade 3+ AE utility decrement - Pembrolizumab + chemotherapy	Beta	Source: KN522
Grade 3+ AE utility decrement - Chemotherapy	Beta	Source: KN522
Drug unit cost - Pembrolizumab	Gamma	Source: KN522
Drug unit cost - Carboplatin	Gamma	Source for utility values and SE: KN522
Drug unit cost - Doxorubicin	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Drug unit cost - Epirubicin	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Drug unit cost - Cyclophosphamide	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Drug unit cost - Capecitabine	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Drug unit cost - Gemcitabine	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Drug unit cost - Nab-paclitaxel	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Drug unit cost - Atezolizumab	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Admin unit cost - Intravenous infusion	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Total metastatic treatment costs - rechallenge - Pembrolizumab + chemotherapy	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Total metastatic treatment costs - IO eligible - Pembrolizumab + chemotherapy	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Total metastatic treatment costs - IO ineligible - Pembrolizumab + chemotherapy	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Total metastatic treatment costs - Chemotherapy	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Surgery cost	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Radiation cost	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Disease management costs in EF state (per week, year 1-3)	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Disease management costs in EF state (per week, year 4-5)	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Disease management costs in EF state (per week, year 6-10)	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value

Parameter	PSA distribution	Notes
Disease management costs in LR state subsequent week (per week)	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Disease management costs in DM state subsequent week (per week)	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Terminal care costs from EF or LR to death (one-off)	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Terminal care costs from DM to death (one-off)	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
AE costs - Pembrolizumab + chemotherapy	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
AE costs - Chemotherapy	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Patient costs transportation	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value
Patient costs infusion time cost	Gamma	SE assumed to be equal to 20% of the base-case value

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk