

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialist-helsetjenesten

ID2021_131: Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XXI - I kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall

Oppsummering av klinisk dokumentasjon

22.06.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Sammendrag

Handelsnavn	Keytruda
Virkestoff	Pembrolizumab
ATC-nr.	L01FF02
Legemiddelfirma	MSD Norge AS
Aktuell indikasjon	Trippel-negativ brystkreft (TNBK): Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, er indisert til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	<p>Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er også indisert til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom. Denne indikasjonen har tidligere vært metodevurdert (ID2021_039), og ble 25.04.2022 besluttet innført i norsk klinisk praksis av Beslutningsforum for nye metoder.</p> <p>Pembrolizumab er foruten ovennevnte også indisert ved en rekke andre sykdommer/tilstander, som ikke er relevante for denne metodevurderingen: melanom, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), klassisk Hodgkins lymfom (cHL), urotelialt karsinom, plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC), nyrecellekarsinom (RCC), «microsatellite instability-high» (MSI-H) eller «mismatch repair deficient» (dMMR) kreft, øsofageal karsinom, endometriekarsinom (EC) og livmorhalskreft.</p> <p>Pembrolizumab er besluttet innført for en rekke av disse indikasjonene (det foreligger p.t. et 20-talls bestillinger i systemet NyeMetoder, hvorav noen av metodene fortsatt er under metodevurdering, mens andre ikke er påbegynt ennå).</p>
MT legemiddel	Dato for første markedsføringstillatelse: 17.07.2015. Har vært markedsført i Norge siden 01.02.2017 (gjelder formuleringen konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som er den formuleringen som er markedsført i Norge per dags dato).
MT aktuell indikasjon	Dato for aktuell indikasjonsutvidelse: 19.05.2022
Dosering og administrasjonsmåte	Keytruda foreligger som konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Ved neoadjuvant og adjuvant behandling av TNBK, bør pasientene behandles med neoadjuvant pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi med 8 doser av 200 mg hver 3. uke eller 4 doser av 400 mg hver 6. uke, eller inntil sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi

	<p>eller uakseptabel toksisitet, etterfulgt av adjuvant behandling med pembrolizumab som monoterapi med 9 doser av 200 mg hver 3. uke eller 5 doser av 400 mg hver 6. uke, eller inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet.</p> <p>Pasienter som opplever sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet relatert til pembrolizumab som neoadjuvant behandling i kombinasjon med kjemoterapi bør ikke få pembrolizumab monoterapi som adjuvant behandling.</p>
Klinisk effekt	<p>Effektdokumentasjon er basert på KEYNOTE-522-studien, en dobbelt-blindet, randomisert, placebo-kontrollert, fase III-studie hos voksne pasienter med nydiagnostisert, tidligere ubehandlet, stadium II/III trippel-negativ brystkreft (TNBK), uten tegn til fjernmetastaser (n=1174). Pasienter kunne inkluderes i studien uavhengig av PD-L1-status. Pasientene ble randomisert (2:1) til enten pembrolizumab + kjemoterapi eller placebo + kjemoterapi.</p> <p>Primære effektmål var patologisk komplett respons (pCR) ved tidspunkt for brystkirurgi og hendelsesfri overlevelse (EFS). Sekundære effektmål var bl.a. totaloverlevelse (OS). Data fra KEYNOTE-522-studien ved interim-analyse 2 (IA2; siste formelle og endelige analyse for pCR), viste at 64,0 % i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 54,7 % i placebo + kjemoterapi-gruppen oppnådde pCR ved tidspunkt for brystkirurgi. Dette tilsvarte en stratifisert/estimert og statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene på 9,2 prosentpoeng (95 % KI: 2,8-15,6; p=0,002). Ved IA2 var median oppfølgingstid i studien 15,5 måneder.</p> <p>Ved den foreløpig siste interimanalysen (IA4) ble pCR ikke formelt testet for ITT-populasjonen, men det ble gjort en støttende analyse med alle randomiserte pasienter inkludert ved dette tidspunktet. Median oppfølgingstid i studien ved IA4 var 39,1 måneder. Resultatene viste at 63,0 % i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 55,6 % i placebo + kjemoterapi-gruppen oppnådde pCR. Dette tilsvarte en stratifisert/estimert forskjell mellom behandlingsgruppene på 7,5 prosentpoeng (95 % KI: 1,6-13,4), som er en (numerisk) nedgang i forhold til resultatene ved IA2.</p> <p>Basert på tilgjengelige data ved det foreløpig siste analysetidspunktet (IA4), ble EFS ved 42 måneder estimert til 83,5 % (95 % KI: 80,5-86,0) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 74,9 % (95 % KI: 69,8-79,2) i placebo + kjemoterapi-gruppen; en forskjell mellom behandlingsgruppene på 8,6 prosentpoeng (HR for EFS: 0,63; 95 % KI: 0,48-0,82; p<0,001). Den vanligste hendelsen i analysen av EFS var tilbakefall av sykdommen (fjernspredning), og færre pasienter utviklet fjernmetastaser i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen (7,7 %) sammenliknet med placebo + kjemoterapi-gruppen (13,1 %).</p>

	<p>Data for totaloverlevelse (OS) var umodne ved analysetidspunktet for IA4, og det ble heller ikke vist noen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene. Basert på tilgjengelige data, ble sannsynligheten for OS ved 42 måneder estimert til 89,2 % (95 % KI: 86,7-91,3) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 84,1 % (95 % KI: 79,5-87,7) i placebo + kjemoterapi-gruppen (en forskjell mellom behandlingsgruppene på 5,1 prosentpoeng) (HR for OS: 0,72; 95 % KI: 0,51-1,02).</p>
Bivirkninger	<p>Ved det foreløpig siste analysetidspunktet (IA4) er det ingen pasienter som lenger får behandling med studielegemiddel i studien.</p> <p>Over begge faser av studien (neoadjuvant og adjuvant fase kombinert) forekom behandlingsrelaterte AE av alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 77,1 % i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og hos 73,3 % i placebo + kjemoterapi-gruppen. De vanligst forekommende (≥ 30 %) behandlingsrelaterte AE (uansett alvorlighetsgrad) var kvalme, alopecia (hårtap), anemi, nøythropeni, fatigue og diare. Behandlingsrelaterte AE førte til seponering av studiebehandlingen i hos 27,7 % i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og hos 14,1 % i placebo + kjemoterapi-gruppen. Behandlingsrelaterte SAE forekom hos 34,1 % i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og hos 20,1 % i placebo + kjemoterapi-gruppen. Det var 4 dødsfall (0,5 %) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 1 dødsfall (0,3 %) i placebo + kjemoterapi-gruppen som ble vurdert å være forårsaket av behandlingsrelaterte AE. Ingen nye bivirkningssignaler ble identifisert som følge av disse dødsfallene. De fleste behandlingsrelaterte AE forekom i den neoadjuvante fasen av studien, og forklares med den samtidige behandlingen med kjemoterapi i denne fasen.</p> <p>Immunmedierte AE (uansett alvorlighetsgrad) forekom hos 33,5 % i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen (alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 12,9 %) og hos 11,3 % i placebo + kjemoterapi-gruppen (alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 1,0 %). Immunmedierte AE resulterte i dødsfall hos 2 pasienter (0,3 %) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen (ingen pasienter i placebo + kjemoterapi-gruppen); lungebetennelse (neoadjuvant fase) og autoimmun encefalitt (adjuvant fase). Også de fleste immunmedierte AE forekom i den neoadjuvante fasen av studien. Det ble ikke identifisert noen nye indikasjonsspesifikke, immunrelaterte AE knyttet til bruken av pembrolizumab i forbindelse med denne studien.</p> <p>Pembrolizumab har vært i klinisk bruk gjennom flere år, og for ulike godkjente bruksområder/indikasjoner. Informasjonen i den gjeldende preparatomtalen forventes derfor å gjenspeile sikkerhetsprofilen til pembrolizumab.</p>
Dagens behandling	<p>For pasienter med trippel-negativ brystkreft (TNBK) har eneste behandlingalternativ tidligere vært kjemoterapi (cytostatisk behandling) gitt neoadjuvant, dvs. før lokalbehandling som brystkirurgi med eventuelt</p>

	<p>tillegg av strålebehandling. Kirurgiske behandlingsmuligheter av primærtumor er enten å fjerne brystet (mastektomi) eller brystbevarende kirurgi (BCT), og BCT foretrekkes der det er teknisk mulig og forholdene ligger til rette for det. Postoperativ strålebehandling anbefales når følgende faktorer er til stede: etter BCT, ved stor primærtumor/ lokalavansert stadium, etter ikke-radikalt kirurgisk inngrep og ved N+ sykdom. Pasienter som ved operasjon etter neoadjuvant kjemoterapi-behandling fortsatt har betydelig gjenværende tumor (non-pCR), bør vurderes for kapecitabin postoperativt (adjuvant). Tidspunkt for oppstart av kapecitabin vil vanligvis være etter avsluttet strålebehandling.</p> <p>På bakgrunn av data fra KEYNOTE-522-studien, har American Society of Clinical Oncology (ASCO) nå anbefalt bruk av kjemoterapi + immunterapi neoadjuvant og etterfølgende adjuvant immunterapi for TNBK. Norsk bryst cancer gruppe (NBCG) anbefaler derfor følgende behandling av TNBK (ved tilgjengelighet av pembrolizumab): Pasienter med stadium II eller III (i tråd med inklusjonskriteriene i KEYNOTE-522) anbefales pembrolizumab (200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke) i kombinasjon med neoadjuvant kjemoterapi (12 ukers behandling med paklitaxel/karboplatin, etterfulgt av 4 kurer epirubicin + syklofosamid [EC90; antracyklin]), etterfulgt av 9 kurer adjuvant pembrolizumab hver 3. uke. Behandlingen kan benyttes uavhengig av PD-L1-status.</p> <p>Ved intoleranse for eller ikke tilgjengelighet av pembrolizumab er anbefalingen fra NBCG 4 kurer antracyklin (EC90) etterfulgt av 12 ukers taksan-behandling (paklitaxel/karboplatin). Alternative behandlingsmuligheter ved TNBK (ulike kombinasjonsregimer og doseringsfrekvenser, etter individuell vurdering) er også en mulighet, som beskrevet i de nasjonale behandlingsretningslinjene.</p> <p>Det foreligger LIS-anbefalinger for terapiområdet brystkreft, med egne anbefalinger for gruppen trippel-negativ brystkreft (LIS 2207 Onkologi). Pembrolizumab inngår i dette legemiddelanbudet, men det er ytterligere presisert til hvilken aktuell indikasjon legemidlet er innført (<i>«til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom»</i>). Dette er en annen indikasjon enn den som gjelder for denne metodevurderingen. Det er ikke kjent hvorvidt det er aktuelt å utvide LIS-anbefalingene til også å inkludere den nå aktuelle indikasjonen innenfor brystkreft.</p>
Pasientgrunnlag	Om lag 130 pasienter med TNBK vil kunne være aktuelle for behandling med pembrolizumab hvert år i Norge.

Kostnader	En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av pembrolizumab til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.
------------------	--

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	8
LOGG	9
ORDLISTE	11
1 BAKGRUNN	12
1.1 Problemstilling	12
1.2 Trippel-negativ brystkreft (TNBK)	13
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	14
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	15
1.4 Behandling av trippel-negativ brystkreft	15
1.4.1 Behandling med pembrolizumab (Keytruda)	15
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	17
1.4.3 Plassering av pembrolizumab i behandlingstilbudet.....	19
2 KLINISK DOKUMENTASJON	20
2.1 Oversikt over relevant, klinisk studie	20
2.1.1 Klinisk effekt	22
2.1.2 Bivirkninger.....	30
2.2 Metodevurderinger i andre land	34
3 OPPSUMMERING	38
REFERANSER	40
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	42

Logg

Bestilling:	<i>ID 2021_131: Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XXI - I kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall</i>
Bestillingsordlyd:	<p>Opprinnelig bestilling (22.11.2021): «En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter operasjon hos voksne med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS».</p> <p>Oppdraget ble belyst på nytt i Bestillerforum for nye metoder 13.02.2023: «Bestillerforum henviser til Sak 126-22 i Bestillerforum sitt møte 20.06.2022: Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere saker i køen med henblikk på alvorlighet av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningsprosessen i EMA. Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklede metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land. I påvente av videreutviklingen av Nye metoder gjelder denne beslutningen. Beslutning: Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk prioritere sakene i køen i henhold til beslutningen i sak 126-22 i Bestillerforum for nye metoder den 20.06.2022».</p>
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	MSD (Norge) AS
Preparat:	Keytruda
Virkestoff:	Pembrolizumab
Indikasjon:	Trippel-negativ brystkreft (TNBK): Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, er indisert til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall.

ATC-nr:	L01F F02
Prosess	
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen:	19-05-2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket:	21-10-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket:	10-06-2022
Saken tildelt saksutreder:	07-03-2023
Medisinske fagekspert kontaktet for første gang:	24-05-2023
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket:	10-03-2023
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma:	7 dager
Rapport ferdigstilt:	22-06-2023
Saksbehandlingstid:	370 dager. Dette innebærer 270 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Saksutreder:	Elin H. J. Bjørnhaug
Medisinske fagekspert:	Bjørn Naume Oddbjørn Straume
<p>Medisinske fagekspert har bidratt med avklaringer av sentrale elementer i vurderingen (f.eks. pasientgrunnlag). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspert har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

Ordliste

AE	Uønsket medisinsk hendelse (adverse event)
CPS	Combined Positive Scorea
EMA	European Medicines Agency
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
NBCG	Norsk bryst cancer gruppe
OS	Totaloverlevelse
pCR	Patologisk komplett respons
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SAE	Alvorlig uønsket medisinsk hendelse (serious adverse event)
TNBK	Trippel-negativ brystkreft

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Forenklet metodevurdering av legemidlet pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall.

I Bestillerforum for nye metoder (22.11.2021) ble det gitt følgende oppdrag til Legemiddelverket i denne saken:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter operasjon hos voksne med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Saken har senere vært oppe til behandling hos Bestillerforum for nye metoder (13.02.2023), hvor oppdraget til Legemiddelverket ble endret som følger:

Bestillerforum henviser til Sak 126-22 i Bestillerforum sitt møte 20.06.2022: *Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere saker i køen med henblikk på alvorlighet av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningprosessen i EMA. Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklede metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.* I påvente av videreutviklingen av Nye metoder gjelder denne beslutningen.

Beslutning: Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk prioritere sakene i køen i henhold til beslutningen i sak 126-22 i Bestillerforum for nye metoder den 20.06.2022.

På bakgrunn av Bestillerforums beslutning i sak 126-22, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredningen i sak ID2021_131 forenkles. Behandlingsprinsippet er kjent fra før, og Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for det aktuelle legemidlet til andre (inkludert beslektede) indiksjoner, og disse er innført av Beslutningsforum. Legemiddelverket har derfor gjort en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* av effekt og sikkerhet ved bruk av pembrolizumab i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum for nye metoder (ID2021_131: *Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XXI - Kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter operasjon hos voksne med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall*) (1).

Oppsummeringen tar til dels utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD Norge AS (heretter kun omtalt som MSD), samt offentlig tilgjengelig dokumentasjon/informasjon om pembrolizumab. MSD har sendt inn en helseøkonomisk analyse (kostnad-per-QALY-analyse; CUA) som sammenlikner pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi (intervensjon) versus kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av kirurgi uten adjuvant behandling (komparator).

MSD har også beregnet budsjettkonsekvenser ved å innføre pembrolizumab til den aktuelle pasientpopulasjonen i Norge. Legemiddelverket har ikke validert eller vurdert innsendt helseøkonomiske modell eller inputdata som er brukt i denne, ettersom saken er løst forenklet. Modellen og inputdata kan derfor ikke refereres til i fremtidige utredninger som valid frem til dette er gjort.

Pembrolizumab fikk første markedsføringstillatelse (MT) i EU/EØS 17.07.2015, og har vært markedsført i Norge siden 01.02.2017 (gjelder formuleringen konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som er den formuleringen som er markedsført i Norge per dags dato). Pembrolizumab fikk MT i Norge og EU 19.05.2022 for indikasjonsutvidelsen «*i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall*». Dette er indikasjonen som er relevant for denne metodevurderingen.

Det har tidligere vært gjennomført en metodevurdering av pembrolizumab for indikasjonen «*i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom*» (ID2021_039) (2). Pembrolizumab ble 25.04.2022 besluttet innført av Beslutningsforum for nye metoder til denne indikasjonen (3).

Det foreligger LIS-anbefalinger for terapiområdet brystkreft, med egne anbefalinger for gruppen trippel-negativ brystkreft (LIS 2207 Onkologi) (4). I disse LIS-anbefalingene er legemidlet atezolizumab (Tecentriq) rangert som første- til tredjevalg (avhengig av dosering), mens pembrolizumab er rangert som fjerde- og femtevalg (avhengig av dosering). Det presiseres i LIS-anbefalingene til hvilken aktuell indikasjon begge legemidlene er innført, og for pembrolizumab gjelder dette indikasjonsområdet som omfattes av den ovenfor nevnte metodevurderingen (ID2021_039). Det er ikke kjent hvorvidt det er aktuelt å utvide LIS-anbefalingene til også å inkludere den nå aktuelle indikasjonen innenfor brystkreft.

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av pembrolizumab til behandling av lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

1.2 Trippel-negativ brystkreft (TNBK)

Brystkreft (*cancer mammae*) er ondartete svulster som oppstår i brystets kjertelvev. Brystkreft er den kreftformen som forekommer hyppigst hos kvinner. I 2021 ble det registrert totalt 4 023 nye tilfeller med brystkreft, hvorav 3 991 tilfeller var hos kvinner og 32 tilfeller var hos menn. Forekomsten av brystkreft er økende, men det finnes ingen enkeltårsak til hvorfor stadig flere kvinner får brystkreft. Noe av økningen i forekomst av brystkreft kan tilskrives Mammografiprogrammet, den organiserte screeningen mot brystkreft som tilbys norske kvinner mellom 50–69 år. Programmet avdekker flere krefttilfeller på et tidligere tidspunkt enn dersom kvinnen skulle ventet til symptomene meldte seg. Risikoen for å få brystkreft øker også med alderen, og de fleste tilfeller inntreffer etter fylte 50 år (median alder for brystkreft er 62 år for begge kjønn). Arv spiller også en rolle i risikoen for å utvikle brystkreft, og kvinner som har bryst- eller eggstokkreft i familien kan ha økt risiko for brystkreft. Det anslås at mellom 5-10 % av brystkrefttilfellene kan skyldes arv. I tillegg kan flere livsstilsfaktorer øke faren for å få brystkreft.

For de som rammes av brystkreft er utsiktene til overlevelse blitt stadig bedre, og de som ikke blir friske lever lengre med sykdommen. Fem-års relativ overlevelse totalt (alle stadier) var 92,3 % (for kvinner) i perioden 2017-2021 (til sammenlikning var 5-års relativ overlevelse 73,4 % på slutten av 1970-tallet). Det er en markant nedgang i dødelighet av brystkreft fra midten av 1990-tallet og fram til i dag. I 2021 døde 591 kvinner og 10 menn av denne kreftsykdommen i Norge ([5-7](#)).

Brystkreft karakteriseres ved svært varierende forløp. Noen svulster vokser raskt og sprer seg til andre steder i kroppen (fjernmetastasering), mens andre svulster vokser langsomt og holder seg til brystkjertelen. I perioden 2017-2021 ble 57,5 % av brystkrefttilfellene hos kvinner oppdaget i et tidlig, lokalisert stadium, mens 38,4 % fikk oppdaget kreften i et regionalt stadium og 5,5 % hadde fjernspredning ved tidspunktet for diagnose. 15,9 % hadde ukjent stadium ved diagnose. Prognosen ved brystkreft er sterkt avhengig av hvilket stadium sykdommen er i ved diagnosetidspunktet, og 5-års relativ overlevelse for pasienter med fjernspredning på diagnosetidspunktet er betydelig lavere enn for den samlede pasientgruppen (alle stadier); 36,6 % i perioden 2017-2021 i Norge ([5](#), [6](#)).

Trippel-negativ brystkreft (TNBK) er en undergruppe av brystkreft, og forekommer hos om lag 10-15 % av pasientene. Hos disse pasientene mangler kreftcellene reseptorer som kan binde seg til østrogen og progesteron, samtidig som proteinet HER2 (human epidermal vekstfaktor 2) ikke er til stede på overflaten av cellene (eller kun i små mengder). Dette betyr at østrogen ikke har direkte betydning for kreftcellenes vekst og medfører at hormon-blokkerende behandling (f.eks. tamoksifen) er uten effekt. Samtidig betyr det at kreftcellene ikke benytter seg av vekststimulerende signaler som går via HER2-proteinet, og uten denne egenskapen er målrettet behandling mot HER2 også uvirksom (f.eks. trastuzumab). Det er dermed færre tilgjengelige behandlingsmuligheter for TNBK enn for andre subtyper av brystkreft. TNBK er noe mer aggressiv og kan metastasere oftere enn andre mer vanlig forekommende brystkrefttyper, og prognosen synes også å være dårligere. Fem-års relativ overlevelse for TNBK (basert på amerikanske data for perioden 2012-2018) var 91 % for pasienter med lokalisert stadium, 66 % for regionalt stadium og 12 % for pasienter med fjernmetastaser. For alle stadiene samlet var 5-års relativ overlevelse 77 %. TNBK forekommer noe hyppigere hos kvinner yngre enn 40 år, og hos personer som har BRCA1-mutasjon ([8-10](#)).

1.2.1 Pasientgrunnlag

I 2021 var andel TNBK på 10,2 % av alle som fikk brystkreft i Norge ([9](#)). Dette tilsvarer at om lag 400 kvinner rammes av TNBK årlig i Norge. I 2021 var fordelingen av klinisk stadium blant kvinner med brystkreft og kjent klinisk stadium: 50 % i stadium I, 39 % i stadium II, 8 % i stadium III og 3 % i stadium IV ([9](#)). Dersom man legger til grunn samme fordeling i stadium blant pasientene med TNBK, betyr det at i underkant av 160 tilfeller er stadium II og noe i overkant av 30 tilfeller er stadium III (totalt ca. 190 tilfeller stadium II/III), som er den pasientpopulasjonen som denne metodevurderingen er aktuell for.

MSD har i forbindelse med denne metodevurderingen antatt en pasientpopulasjon på om lag 80-90 nye pasienter per år som vil være aktuelle for behandling med pembrolizumab. Det er ikke gitt noen nærmere redegjørelse for hvilke betraktninger som ligger til grunn for dette estimatet, annet enn at det synes å være basert på et datauttrekk fra Kreftregisteret, som viste at det i 2019 var totalt 352 nye tilfeller med TNBK i Norge, og av disse ble 156 tilfeller klassifisert som stadium II og III (T1c N1-2 eller T2-4 N0-2).

Underforstått vil altså kun en andel av disse pasientene med stadium II/III TNBK være aktuelle for behandling med pembrolizumab (om lag 50-60 %), ifølge MSDs antakelser.

Medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen støtter ikke opp under disse antakelsene. De vurderer at andelen pasienter som er i stadium II-III (dvs. er kandidater for neoadjuvant behandling dersom alder, morbiditet og andre forhold taler for det) er høyere enn det som er estimert, sannsynligvis noe høyere enn 200 pasienter. Videre antar de at andelen pasienter som vil kunne motta kjemoterapi, inkludert pembrolizumab, sannsynligvis vil være 2/3 av pasientene, selv om dette anslaget er noe usikkert. De peker videre på at det i Sverige er anslått at om lag 250 pasienter vil kunne være aktuelle for adjuvant behandling per år (ca. dobbelt så mange innbyggere som Norge), og i Danmark er det anslått at 114 pasienter er kandidater for neoadjuvant behandling med kombinasjonen pembrolizumab + kjemoterapi (ca. sammenliknbart innbyggertall som Norge).

Legemiddelverket anslår, basert på innspill fra medisinske fagekspertene, at om lag 130 pasienter med TNBK vil kunne være aktuelle for behandling med pembrolizumab hvert år i Norge.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av pembrolizumab, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 Behandling av trippel-negativ brystkreft

1.4.1 Behandling med pembrolizumab (Keytruda)

- *Indikasjon*

Trippel-negativ brystkreft (TNBK):

Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er indisert som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Dette er indikasjonen som er relevant for denne metodevurderingen.

Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er også indisert til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom. Denne indikasjonen har tidligere vært metodevurdert (ID2021_039) (2), og ble 25.04.2022 besluttet innført i norsk klinisk praksis av Beslutningsforum for nye metoder (3).

Pembrolizumab er foruten ovennevnte også indisert ved en rekke andre sykdommer/tilstander, som ikke er relevante for denne metodevurderingen: melanom, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), klassisk Hodgkins lymfom (cHL), urotelialt karsinom, plateepitelkarsinom i hode og hals

(HNSCC), nyrecellekarsinom (RCC), «microsatellite instability-high» (MSI-H) eller «mismatch repair deficient» (dMMR) kreft, øsofageal karsinom, endometriekarsinom (EC) og livmorhalskreft.

- *Virkningsmekanisme*

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer dens interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø. Dette kan resultere i redusert tumorvekst.

- *Dosering*

Ved neoadjuvant og adjuvant behandling av TNBK, bør pasientene behandles med neoadjuvant pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi med 8 doser av 200 mg hver 3. uke eller 4 doser av 400 mg hver 6. uke, eller inntil sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet, etterfulgt av adjuvant behandling med pembrolizumab som monoterapi med 9 doser av 200 mg hver 3. uke eller 5 doser av 400 mg hver 6. uke, eller inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet.

Pasienter som opplever sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet relatert til pembrolizumab som neoadjuvant behandling i kombinasjon med kjemoterapi, bør ikke få pembrolizumab monoterapi som adjuvant behandling.

Dosereduksjon av pembrolizumab er ikke anbefalt. Pembrolizumab bør tilbakeholdes eller seponeres for håndtering av bivirkninger, som beskrevet i preparatomtalen.

- *Bivirkninger*

Pembrolizumab er vanligst assosiert med immunrelaterte bivirkninger. De fleste av bivirkningene, inkludert alvorlige reaksjoner, reverserte etter initiering av hensiktsmessig medisinsk behandling eller seponering av pembrolizumab.

Sikkerheten av pembrolizumab som monoterapi er vurdert i kliniske studier med 7 631 pasienter på tvers av tumortyper og over fire doser (2 mg/kg kroppsvekt hver 3. uke, 200 mg hver 3. uke eller 10 mg/kg kroppsvekt hver 2. eller 3. uke). Hos disse pasientene var median observasjonstid 8,5 måneder (varierte fra 1 dag til 39 måneder) og de hyppigst forekommende bivirkningene ved bruk av pembrolizumab var fatigue (31 %), diaré (22 %) og kvalme (20 %). De fleste bivirkningene for monoterapi var av alvorlighetsgrad 1 eller 2. De alvorligste bivirkningene var immunrelaterte bivirkninger og alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner. Forekomstene av immunrelaterte bivirkninger var 36,1 % for alle grader og 8,9 % for grad 3-5 for pembrolizumab monoterapi i adjuvant setting (n=1 480) og 24,2 % for alle grader og 6,4 % for grad 3-5 i metastatisk setting (n=5 375). Ingen nye immunrelaterte bivirkninger ble identifisert i adjuvant setting.

Sikkerheten av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er vurdert, på tvers av tumortyper, i kliniske studier med 3 123 pasienter som fikk 200 mg, 2 mg/kg kroppsvekt eller

10 mg/kg kroppsvekt pembrolizumab hver 3. uke. Hos disse pasientene var de hyppigst forekommende bivirkningene anemi (55 %), kvalme (54 %), fatigue (38 %), nøyotropeni (36 %), forstoppelse (35 %), alopesi (35 %), diaré (34 %), oppkast (28 %) og nedsatt appetitt (27 %). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 hos pasienter med TNBK var 80 % for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og 77 % for kun kjemoterapi.

For utfyllende informasjon om pembrolizumab henvises det til preparatomtalen til Keytruda ([11](#)).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger et «*Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft*» fra Helsedirektoratet, sist oppdatert i januar 2023 ([12](#)).

Det går et klart skille i behandlingen av brystkreft der man kun har påvist lokalisert sykdom i bryst samt eventuelt nærliggende lymfeknuter og der man har påvist spredning av sykdommen til andre steder i kroppen. Ved lokalisert brystkreft er målsetningen alltid helbredende. Ved spredning finnes det i dag ikke helbredende behandling, og målet er da å lindre symptomer og å holde sykdommen under kontroll. Behandling av lokalisert brystkreft i dag er ofte multimodal, som betyr at flere behandlingsmåter kombineres for å gi best mulig behandlingsresultat og for å gi den enkelte pasient mulighet for å bevare brystet. Svulstens størrelse og egenskaper, eventuell lymfeknutespredning og pasientens alder vil ha betydning for hvilken behandling som velges. Behandlingen av lokalisert brystkreft skiller igjen mellom svulster som det primært er mulig å operere og de som det ikke er mulig å operere. Dersom det primært er mulig å operere, vil pasientene få behandling i tråd med standardiserte nasjonale anbefalinger for kirurgi, strålebehandling og medisinsk behandling. Ved lokavansert stadium (hvor kreftens utbredelse gjør det umulig eller uhensiktsmessig å operere) er behandlingsopplegget mer individualisert ([5](#)).

Målsetting for kirurgisk behandling er å oppnå lokal kontroll for å bedre overlevelsen. Kirurgiske behandlingsmuligheter av primærtumor er enten å fjerne brystet (mastektomi) eller brystbevarende kirurgi (BCT), og BCT foretrekkes der det er teknisk mulig og forholdene ligger til rette for det. Hos pasienter med komorbiditet kan man etter individuell vurdering velge mindre omfattende kirurgi, eventuelt i kombinasjon med systemisk behandling for å oppnå maksimal sykdomskontroll. Der tumor er så stor i forhold til brystets størrelse at et brystbevarende inngrep ikke lar seg gjøre, ev. at tumor ligger i ugunstige lokalisasjoner av brystet, kan neoadjuvant behandling (dvs. kjemoterapi eller endokrin behandling gitt før lokal behandling som kirurgi og/eller strålebehandling) bidra til å legge forholdene til rette for et brystbevarende inngrep, dersom det oppnås en tilstrekkelig reduksjon i tumor-størrelsen. Respons på neoadjuvant behandling er størst ved HER2-positiv brystkreft, etterfulgt av trippel-negativ brystkreft. Dersom det ved diagnosetidspunktet foreligger lokavansert brystkreft (stadium 3) skal ikke pasienten opereres primært. Det skal da gjøres staging med tanke på fjernmetastaser, og pasienten skal behandles med (primær) systemisk terapi, før lokalbehandling gjennomføres (kirurgi og strålebehandling). Pasienter med stadium II TNBK anbefales også systemisk behandling før operasjon ([13](#)).

Hensikten med postoperativ strålebehandling er primært å redusere risikoen for lokalt og/eller regionalt residiv, men også å øke sjansen for overlevelse. Postoperativ strålebehandling anbefales når følgende faktorer er til stede: etter BCT, ved stor primærtumor/lokavansert stadium, etter ikke-radikalt kirurgisk

inngrep og ved N+ sykdom. Det er videre gitt ulike anbefalinger for tidspunkt for når strålebehandling bør gis (f.eks. ved indikasjon for kjemoterapi bør strålebehandling starte innen 3–4 uker etter at kjemoterapi er avsluttet, og ved lokalavansert brystkreft hvor det gis preoperativ kjemoterapi bør pasienten starte strålebehandling innen 6 uker etter det kirurgiske inngrepet) ([13](#)).

Hormonreseptor negative pasienter har ikke nytte av endokrin behandling, og kjemoterapi (cytostatisk behandling) har tidligere vært eneste behandlingsalternativ for pasienter med hormonreseptor negativ brystkreft i Norge. Behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi (paklitaksel og karboplatin, etterfulgt av antracyklin-behandling¹) som neoadjuvant behandling, etterfulgt av adjuvant behandling med pembrolizumab (monoterapi) har vært undersøkt i KEYNOTE-522-studien (se kapittel 2 for utdypende informasjon). På bakgrunn av data fra denne studien har American Society of Clinical Oncology (ASCO) anbefalt bruk av kjemoterapi + immunterapi neoadjuvant og etterfølgende adjuvant immunterapi for TNBK ([14](#)). Per nå er KEYNOTE-522-studien den klart største studien med de sikreste resultatene for patologisk komplett respons (pCR) og overlevelse, som gjør at behandlingsopplegget som er benyttet i denne studien primært anbefales. Norsk bryst cancer gruppe (NBCG) anbefaler derfor følgende behandling av TNBK (ved tilgjengelighet av pembrolizumab):

Pasienter med stadium II eller III (i tråd med inklusjonskriteriene i KEYNOTE-522) anbefales pembrolizumab (200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke) i kombinasjon med neoadjuvant kjemoterapi (12 ukers behandling med paklitaksel/karboplatin, etterfulgt av 4 kurer antracyklin/EC90²), etterfulgt av 9 kurer adjuvant pembrolizumab hver 3. uke. Behandlingen kan benyttes uavhengig av PD-L1-status (effekt ble funnet uavhengig av PD-L1-status). Ved intoleranse for eller ikke tilgjengelighet av pembrolizumab er anbefalingen fra NBCG 4 kurer antracyklin (EC90) etterfulgt av 12 ukers taksan-behandling (paklitaksel/karboplatin). Alternative behandlingsmuligheter ved TNBK (ulike kombinasjonsregimer og doseringsfrekvenser, etter individuell vurdering) er også beskrevet i de nasjonale behandlingsretningslinjene ([13](#)).

Det er kjent at ved TNBK er det en sterk assosiasjon mellom patologisk komplett respons (pCR) og overlevelse. Pasienter som ved operasjon etter neoadjuvant behandling ikke har fått pCR i bryst/armhule har klart dårligere prognose og økt risiko for tilbakefall av brystkreftsykdommen. I slike situasjoner kan det være aktuelt å gi ekstra behandling postoperativt (adjuvant). I det nasjonale handlingsprogrammet er det gitt en anbefaling om at pasienter med TNBK og betydelig gjenværende tumor (>1 cm) ved operasjon (non-pCR) bør vurderes for adjuvant kapecitabin (8 sykluser, med 1000 mg/m² x 2 i 14 av 21 dager). Den anbefalte dosen er basert på klinisk erfaring (erfaringsmessig den høyeste akseptable dosen i metastatisk setting). Tidspunkt for oppstart av kapecitabin vil vanligvis være etter avsluttet strålebehandling ([13](#)).

¹ Doksorubicin eller epirubicin + syklofosamid, gitt hver 3. uke.

² EC90: epirubicin 90 mg/m² + syklofosamid 600 mg/m².

1.4.3 Plassering av pembrolizumab i behandlingstilbudet

Som beskrevet over, omtaler det nasjonale handlingsprogrammet bruk av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av adjuvant behandling med pembrolizumab hos TNBK-pasienter ([13](#)). I den neoadjuvante behandlingssekvensen benyttes pembrolizumab i tillegg til standardbehandling (kjemoterapi), og vil dermed ikke fortrenge annen behandling (komparator vil være standardbehandling uten tillegg av pembrolizumab).

I den adjuvante behandlingssekvensen er imidlertid situasjonen en litt annen. Som beskrevet over, kan det være aktuelt å tilby kapecitabin som adjuvant behandling til non-pCR-pasienter (dvs. pasienter som har betydelig gjenværende tumor ved operasjon) ([13](#)). Det finnes foreløpig ingen data som kan informere om nytteverdi eller gi støtte til bruk av PD-1/PD-L1-hemmere (som pembrolizumab) i kombinasjon med kapecitabin post-neoadjuvant (kapecitabin var ikke tillatt som adjuvant behandling i KEYNOTE-522-studien). I det nasjonale handlingsprogrammet er det ikke gitt noen føringer for bruken av pembrolizumab som adjuvant behandling (dvs. hvorvidt pasientene har pCR eller ikke ved operasjon, etter neoadjuvant behandling). Ut fra terapianbefalingene kan det dermed være aktuelt at pembrolizumab vil kunne fortrenge adjuvant behandling med kapecitabin til non-pCR-pasienter. Det er imidlertid viktig å være oppmerksom på at det foreløpig ikke finnes data som informerer om relativ effekt av pembrolizumab sammenliknet med kapecitabin, begge gitt som adjuvant behandling. Det foreligger derfor ikke dokumentasjon som gir støtte for at pembrolizumab vil kunne erstatte kapecitabin gitt adjuvant til non-pCR-pasienter.

2 Klinisk dokumentasjon

Pembrolizumab (Keytruda) fikk første markedsføringstillatelse (MT) i Norge og EU 17.07.2015 knyttet til behandling av melanom. Etter dette har det tilkommet en rekke indikasjonsutvidelser. Pembrolizumab fikk MT i Norge og EU 19.05.2022 for indikasjonsutvidelsen som er relevant for denne forenklede metodevurderingen. Studien som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklede metodevurderingen, er studien KEYNOTE-522, en dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert, fase III-studie hos pasienter med trippel-negativ brystkreft (TNBK). KEYNOTE-522-studien ligger også til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) til den aktuelle indikasjonsutvidelsen til pembrolizumab. EMA har vurdert at pembrolizumab gir en nytte som overstiger risikoen ved den godkjente og aktuelle indikasjonsutvidelsen ([15](#)).

KEYNOTE-522-studien startet opp i 2017 og pågår fortsatt med tanke på innsamling av langtidsdata, men er lukket for nye deltakere. Det er ingen pasienter som lenger får behandling med studielegemiddel i studien. Estimert tidspunkt for studieavslutning er angitt til september 2025 (ifølge nettstedet ClinicalTrials.gov). KEYNOTE-522-studien er oppsummert i Tabell 1 og kapittel 2.1.1 og 2.1.2 under.

2.1 Oversikt over relevant, klinisk studie

Følgende studie er identifisert og er relevant for metodevurderingen: KEYNOTE-522.

Tabell 1: Oversikt over KEYNOTE-522-studien ([16](#))

Studie	KEYNOTE-522; MK-3475-522; NCT03036488* ; EudraCTnr. 2016-004740-11
Design	Internasjonal, multisenter, dobbeltblindet, randomisert (2:1), placebo-kontrollert, fase III-studie.
Populasjon	Pasienter med nydiagnostisert, tidligere ubehandlet, stadium II eller stadium III trippel-negativ brystkreft (TNBK) (T1c N1-2 eller T2-4 N0-2), uten tegn til fjernmetastaser (M0) ³ . ECOG funksjonsstatus 0-1 Alder ≥18 år Pasienter kunne inkluderes i studien uavhengig av PD-L1-status. N=1_174
Intervensjon	Neoadjuvant behandling (forut for kirurgi): Pembrolizumab (200 mg Q3W) + paklitaksel (80 mg/m ² ukentlig) + karboplatin (1,5 mg/ml/min ukentlig eller 5 mg/ml/min Q3W) i 4 sykluser, deretter pembrolizumab (200 mg Q3W) + doksorubicin (60 mg/m ²) eller epirubicin (90 mg/m ²) Q3W + syklofosamid (600 mg/m ² Q3W) i 4 sykluser. Pasienter gjennomgår kirurgi 3-6 uker etter avslutning av siste syklus med neoadjuvant behandling.

³ TNM-systemet betegner hvor utbredt kreftsykdommen er på det tidspunktet den påvises. «T»-stadium betegner utbredelsen av den lokale tumor (primærtumor) (T1 og T2 tilsvarer lokalisert sykdom, T3 og T4 tilsvarer lokal-avansert sykdom). «N» (node) uttrykker om det er spredning til regionale lymfeknuter. «M» uttrykker fjernmetastaser.

	<p><u>Adjuvant behandling</u> (etter kirurgi): Pembrolizumab (200 mg Q3W) i 9 sykluser. Strålebehandling hvis indisert. Kapecitabin er ikke tillatt som adjuvant behandling i henhold til studieprotokoll.</p> <p>Hver syklus er 21 dager (3 uker). (n=784)</p>
Komparator	<p><u>Neoadjuvant behandling</u> (forut for kirurgi): Placebo (Q3W) + paklitaxel (80 mg/m² ukentlig) + karboplatin (1,5 mg/ml/min ukentlig eller 5 mg/ml/min Q3W) i 4 sykluser, deretter placebo (Q3W) + doksorubicin (60 mg/m²) eller epirubicin (90 mg/m²) Q3W + syklofosamid (600 mg/m² Q3W) i 4 sykluser.</p> <p>Pasienter gjennomgår kirurgi 3-6 uker etter avslutning av siste syklus med neoadjuvant behandling.</p> <p><u>Adjuvant behandling</u> (etter kirurgi): Placebo (Q3W) i 9 sykluser. Strålebehandling hvis indisert. Kapecitabin er ikke tillatt som adjuvant behandling i henhold til studieprotokoll.</p> <p>Hver syklus er 21 dager (3 uker). (n=390)</p>
Primært endepunkt	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patologisk komplett respons (pCR) (patologisk stadium ypT0/Tis ypN0) 2. Hendelsesfri (event-free) overlevelse (EFS)
Sekundære endepunkter	<p>Flere sekundære effektendepunkter, herunder bl.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pCR hos PD-L1-positive pasienter - EFS hos PD-L1-positive pasienter - Totaloverlevelse (OS) (hos alle pasienter og hos PD-L1-positive pasienter) - Toksisitet/bivirkninger - Livskvalitetsmålinger (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23)

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Q3W: hver 3. uke

2.1.1 Klinisk effekt

KEYNOTE-522-studien er en dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert, fase III-studie hos voksne pasienter med nydiagnostisert, tidligere ubehandlet, stadium II eller stadium III trippel-negativ brystkreft (TNBK) (T1c N1-2 eller T2-4 N0-2), uten tegn til fjernmetastaser (M0). Pasienter kunne inkluderes i studien uavhengig av PD-L1-status. Pasientene ble stratifisert forut for randomisering i henhold til lymfeknute-status (N; node) (positiv eller negativ), tumorstørrelse (T1-T2 eller T3-T4) og karboplatin doseringsskjema (ukentlig eller hver 3. uke). Pasientene ble randomisert (2:1) til enten pembrolizumab + kjemoterapi eller placebo + kjemoterapi. I den *neoadjuvante behandlingsfasen* fikk pasientene først 4 sykluser (12 uker) med pembrolizumab (200 mg) eller placebo hver 3. uke (Q3W) med tillegg av kjemoterapi bestående av paklitaxel (80 mg/m² ukentlig) + karboplatin (1,5 mg/ml/min ukentlig eller 5 mg/ml/min Q3W) (første neoadjuvante behandling), etterfulgt av 4 sykluser (12 uker) med pembrolizumab (200 mg) eller placebo Q3W med tillegg av kjemoterapi bestående av enten doksorubicin (60 mg/m²) eller epirubicin (90 mg/m²) + syklofosamid (600 mg/m²) Q3W (andre neoadjuvante behandling) (totalt 8 sykluser/24 uker neoadjuvant behandling; hver syklus er 21 dager). Pasientene gjennomgikk brystkirurgi (brystbevarende eller mastektomi) 3-6 uker etter avslutning av siste syklus med neoadjuvant behandling. I den *adjuvante behandlingsfasen* fikk pasientene opptil 9 sykluser (27 uker) med pembrolizumab (200 mg) eller placebo Q3W. Strålebehandling ble gitt hvis indisert. Adjuvant behandling med kapecitabin var ikke tillatt i henhold til studieprotokoll. Behandling med studielegemiddel ble seponert dersom pasienten hadde sykdomsprogresjon, tilbakefall av sykdommen, eller dersom uakseptabel toksisitet av behandlingen (16).

Det primære effektendepunktet er todelt og består av (I) patologisk komplett respons (pCR), definert som fravær av invasivt karsinom i brystet og lymfeknutene (patologisk stadium ypT0/Tis ypN0) ved tidspunkt for brystkirurgi, og (II) hendelsesfri («event-free») overlevelse (EFS), definert som tid fra randomisering til sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi (brystkirurgi), lokalt tilbakefall eller fjernspredning av sykdommen, eller død uansett årsak (avhengig av hva som inntreffer først), begge i «intention-to-treat» (ITT)-populasjonen (dvs. alle randomiserte pasienter). Studien inkluderer en rekke sekundære effektendepunkter, herunder pCR ved bruk av alternative definisjoner (patologisk stadium ypT0 ypN0 og ypT0/Tis) hos alle pasienter, pCR hos PD-L1-positive pasienter, EFS hos PD-L1-positive pasienter, og totaloverlevelse (OS) hos alle pasienter og hos PD-L1-positive pasienter. I tillegg ble også sikkerhet (bivirkninger) kartlagt og evaluert i studien (neoadjuvant og adjuvant fase) (15, 16).

Hovedhensikten med den første prespesifiserte interimanalysen var å evaluere overlegenhet («superiority») av pembrolizumab + kjemoterapi sammenliknet med placebo + kjemoterapi, knyttet til det primære effektendepunktet andel pasienter med pCR (patologisk stadium ypT0/Tis ypN0) ved tidspunkt for brystkirurgi. Den første interimanalysen (IA1) skulle gjennomføres etter at inklusjon i studien var fullført og minst 500 pasienter hadde (eller skulle ha) gjennomgått brystkirurgi etter ca. 6 måneders neoadjuvant behandling (ca. 18 måneder etter at første pasient var randomisert i studien). Den neste interimanalysen (IA2) var første analyse av EFS og skulle gjennomføres ca. 24 måneder etter at første pasient var randomisert i studien (forventet ca. 93 EFS hendelser ved dette tidspunktet) (15, 16).

I perioden mars 2017 til september 2018 ble totalt 1 174 pasienter inkludert og randomisert i studien; 784 pasienter til pembrolizumab + kjemoterapi og 390 pasienter til placebo + kjemoterapi. Median alder var 49 år (89 % av pasientene <65 år), de fleste pasientene (83 %) var PD-L1-positive (CPS ≥1), hadde ECOG-status 0 (87 %) og var klassifisert med stadium II-sykdom (75 %). Baseline pasientkarakteristika var

gjennomgående balansert mellom behandlingsgruppene i KEYNOTE-522-studien, og er presentert i Tabell 2 (15, 16).

Tabell 2: Baseline pasientkarakteristika i KEYNOTE-522-studien (16)

Characteristic	Pembrolizumab-Chemotherapy (N = 784)	Placebo-Chemotherapy (N = 390)
Age		
Median (range) — yr	49 (22–80)	48 (24–79)
<65 yr — no. (%)	701 (89.4)	342 (87.7)
Menopausal status — no. (%)		
Premenopausal	438 (55.9)	221 (56.7)
Postmenopausal	345 (44.0)	169 (43.3)
PD-L1 status — no. (%)[†]		
Positive	656 (83.7)	317 (81.3)
Negative	127 (16.2)	69 (17.7)
ECOG performance-status score — no. (%)[‡]		
0	678 (86.5)	341 (87.4)
1	106 (13.5)	49 (12.6)
Lactase dehydrogenase level — no. (%)		
≤ULN	631 (80.5)	309 (79.2)
>ULN	149 (19.0)	80 (20.5)
Administration of carboplatin — no. (%)		
Every 3 wk	335 (42.7)	167 (42.8)
Weekly	449 (57.3)	223 (57.2)
Primary tumor classification — no. (%)		
T1 to T2	580 (74.0)	290 (74.4)
T3 to T4	204 (26.0)	100 (25.6)
Nodal involvement — no. (%)		
Positive	405 (51.7)	200 (51.3)
Negative	379 (48.3)	190 (48.7)
Overall disease stage — no. (%)		
Stage II	590 (75.3)	291 (74.6)
Stage III	194 (24.7)	98 (25.1)
HER2 status score — no. (%)[§]		
0–1	595 (75.9)	286 (73.3)
2+	188 (24.0)	104 (26.7)

* Data shown are for the intention-to-treat population. Percentages may not total 100 because of rounding and missing data. ULN denotes upper limit of normal range.

[†] Programmed death ligand 1 (PD-L1) positivity was defined as a combined positive score of 1 or greater. The PD-L1 combined positive score was defined as the number of PD-L1–positive cells (tumor cells, lymphocytes, and macrophages) divided by the total number of tumor cells multiplied by 100.

[‡] Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with 0 indicating no symptoms and higher scores indicating greater disability.

[§] Tumors with human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression of 0 or 1 according to immunohistochemical analysis were negative. All tumors with HER2 expression of 2+ according to immunohistochemical analysis were negative for HER2 amplification on in situ hybridization.

Ved tidspunkt for IA1 (datakutt 24.09.2018) (de første 602 randomiserte pasientene) var det 64,8 % (260/401 pasienter) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 51,2 % (103/201 pasienter) i placebo + kjemoterapi-gruppen som hadde patologisk komplett respons (patologisk stadium ypT0/Tis ypN0) ved tidspunkt for brystkirurgi; en stratifisert/estimert og statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene på 13,6 prosentpoeng (95 % KI: 5,4-21,8; p<0,001). Tilsvarende resultater ble også vist for de sekundære effektendepunktene for pCR (ulike patologiske stadier, alternative definisjoner) (16). Se Tabell 3 for utfyllende informasjon.

Tabell 3: Patologisk komplett respons (pCR) i henhold til patologisk stadium (16)

Variable	Pembrolizumab- Chemotherapy (N = 401)	Placebo- Chemotherapy (N = 201)	Estimated Treatment Difference† <i>percentage points (95% CI)</i>	P Value
Pathological stage ypT0/Tis ypN0				
No. of patients	260	103		
Percentage of patients with response (95% CI)	64.8 (59.9–69.5)	51.2 (44.1–58.3)	13.6 (5.4–21.8)	P<0.001
Pathological stage ypT0 ypN0				
No. of patients	240	91		
Percentage of patients with response (95% CI)	59.9 (54.9–64.7)	45.3 (38.3–52.4)	14.5 (6.2–22.7)	
Pathological stage ypT0/Tis				
No. of patients	275	108		
Percentage of patients with response (95% CI)	68.6 (63.8–73.1)	53.7 (46.6–60.8)	14.8 (6.8–23.0)	

* Patients were considered to have not had a response if they did not receive trial medication, discontinued trial treatment and continued neoadjuvant treatment with drugs in categories not specified by the trial before definitive surgery (regardless of the surgical outcome), discontinued trial treatment for reasons that precluded definitive surgery, or had missing data with respect to pathological complete response for any reason. According to the current staging criteria of the American Joint Committee on Cancer and assessment by the local pathologist at the time of definitive surgery after completion of neoadjuvant systemic therapy, patients with pathological stage ypT0/Tis ypN0 have no residual invasive cancer in the complete resected breast specimen and all sampled regional lymph nodes, those with stage ypT0 ypN0 have no residual invasive and in situ cancer in the complete resected breast specimen and all sampled regional lymph nodes, and those with stage ypT0/Tis have no invasive cancer in the breast, irrespective of ductal carcinoma in situ or nodal involvement. CI denotes confidence interval.

† The estimated treatment difference is based on the Miettinen and Nurminen method, stratified according to nodal status (positive or negative), tumor size (T1 to T2 or T3 to T4), and administration of carboplatin (once weekly or once every 3 weeks).

Den høyere andelen pasienter med pCR i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen sammenliknet med placebo + kjemoterapi-gruppen var gjennomgående konsistent på tvers av ulike subgrupper, herunder PD-L1-status (positiv/negativ). Blant pasientene som var PD-L1-positiv var det 68,9 % (230/334 pasienter) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 54,9 % (90/164 pasienter) i placebo + kjemoterapi-gruppen som oppnådde pCR (patologisk stadium ypT0/Tis ypN0). Tilsvarende var det blant pasientene som var PD-L1-negativ 45,3 % (29/64 pasienter) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 30,3 % (10/33 pasienter) i placebo + kjemoterapi-gruppen som oppnådde pCR (patologisk stadium ypT0/Tis ypN0) (16). Figur 1 viser forskjeller i andel pasienter med patologisk komplett respons mellom ulike subgrupper.

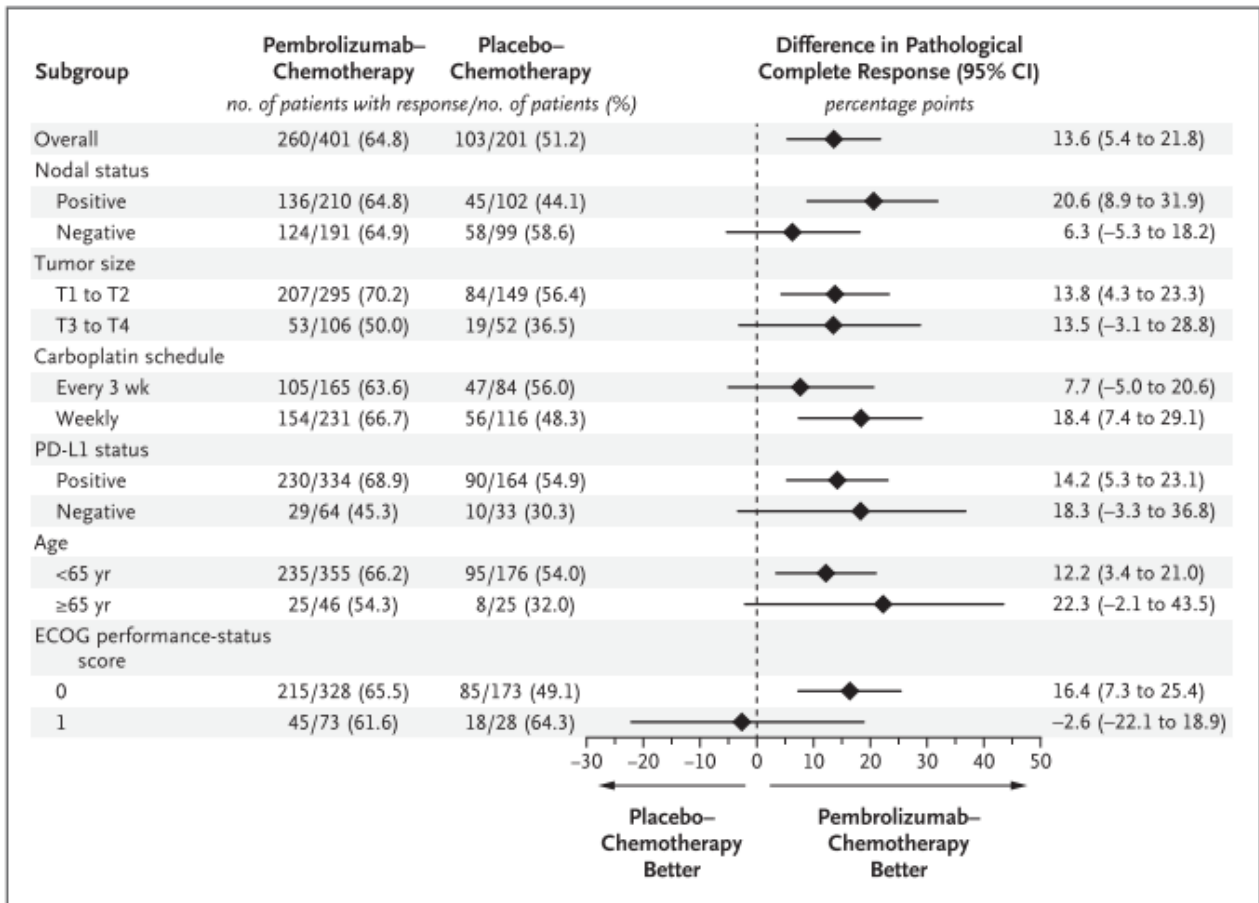


Figure 1. Subgroup Analysis of Difference in Percentages of Patients with a Pathological Complete Response (Stage ypT0/Tis ypN0).

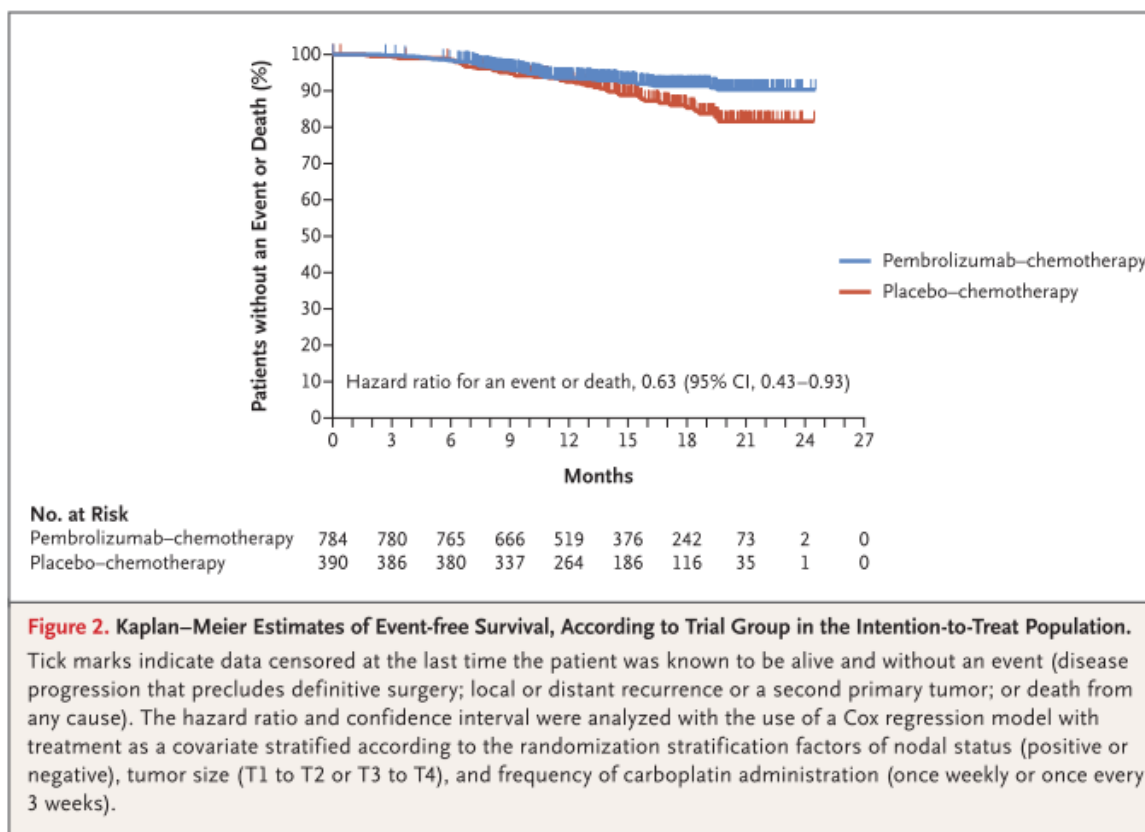
An analysis of pathological complete response in key subgroups is shown. For the overall population and the programmed death ligand 1 (PD-L1) subgroups, the analysis is based on the Miettinen and Nurminen method stratified according to nodal status (positive or negative), tumor size (T1 [diameter >1.0 cm to 2.0 cm] to T2 [diameter >2.0 cm to 5.0 cm] or T3 [diameter >5.0 cm] to T4 [locally advanced disease]), and frequency of carboplatin administration (once weekly or once every 3 weeks). For the other subgroups, the analysis is based on the unstratified Miettinen and Nurminen method. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

Figur 1: Subgruppeanalyser over andel pasienter med patologisk komplett respons (patologisk stadium ypT0/Tis ypN0) (16)

Ved tidspunkt for IA2 (datakutt 24.04.2019) (de første 1 002 randomiserte pasientene) var median oppfølgingstid i studien 15,5 måneder (spredning: 2,7-25,0 måneder), 1 167 pasienter hadde mottatt den første neoadjuvante behandlingen, 1 095 pasienter hadde mottatt den andre neoadjuvante behandlingen, 1 138 pasienter hadde gjennomgått brystkirurgi, og 861 pasienter hadde mottatt adjuvant behandling. Median behandlingsvarighet i studien var 51,1 uker (spredning: 0,1-88,4 uker) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 54,1 uker (spredning: 0,1-79,3 uker) i placebo + kjemoterapi-gruppen. Median antall administrerte doser kjemoterapi var likt i begge behandlingsgruppene ([15](#), [16](#)).

Ved dette tidspunktet (IA2) ble den siste formelle og endelige analysen gjennomført for det primære effektendepunktet pCR (patologisk stadium ypT0/Tis ypN0) ved tidspunkt for brystkirurgi. Resultatene viste at effekten observert ved IA1 ble opprettholdt; 64,0 % (428/669 pasienter) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 54,7 % (182/333 pasienter) i placebo + kjemoterapi-gruppen oppnådde pCR (patologisk stadium ypT0/Tis ypN0). Dette tilsvarte en stratifisert/estimert og statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene på 9,2 prosentpoeng (95 % KI: 2,8-15,6; p=0,002) ([15](#)).

Videre ble de første analyser av det andre primære effektendepunktet EFS gjennomført. Kaplan-Meier-estimer (basert på 104 hendelser) over andelen pasienter som etter 18 måneder var i live uten sykdomsprogresjon som utelukket fullstendig kirurgi (brystkirurgi), uten lokalt tilbakefall eller fjernspredning av sykdommen og uten en ny/ytterligere primærtumor (sekundær kreftform) var 91,3 % (95 % KI: 88,8-93,3) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 85,3 % (95 % KI: 80,3-89,1) i placebo + kjemoterapi-gruppen. Median ble ikke nådd i noen av behandlingsgruppene. Oppfølgingstiden i studien var for kort til å vise lengre EFS i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen sammenliknet med placebo + kjemoterapi-gruppen, men forskjell i hazard ratio (HR) for EFS favoriserte pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen framfor placebo + kjemoterapi-gruppen (HR: 0,63; 95 % KI: 0,43-0,93) (ikke statistisk signifikant forskjell mellom gruppene). Den vanligste hendelsen i analysen av EFS var tilbakefall av sykdommen (fjernspredning) ([16](#)). Preliminære resultater for EFS (ved IA2) illustreres i Figur 2.



Figur 2: Kaplan-Meier-estimer for hendelsesfri overlevelse (EFS) (datakutt 24.04.2019) (16)

Det foreligger oppdaterte og publiserte data fra KEYNOTE-studien, hvor resultater fra en fjerde interimanalyse (IA4) (datakutt 23.03.2021) presenteres (15, 17). Ved dette tidspunktet var median oppfølgingstid i studien 39,1 måneder (spredning: 30,0-48,0 måneder). Median behandlingsvarighet og median antall administrerte doser kjemoterapi var tilsvarende i begge behandlingsgruppene. Det er imidlertid ingen pasienter som nå får behandling med studielegemiddel i studien (alle hadde avsluttet behandlingen innen februar 2020). Ved dette foreløpig siste analysetidspunktet (IA4) ble det observert en statistisk signifikant bedre EFS hos pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen sammenliknet med placebo + kjemoterapi-gruppen. Totalt hadde 15,7 % (123/784 pasienter) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 23,8 % (93/390 pasienter) i placebo + kjemoterapi-gruppen en hendelse (som inngikk i EFS) eller var døde (HR: 0,63; 95 % KI: 0,48-0,82; p<0,001) (tilsvarende ca. 66 % av beregnede EFS-hendelser ved siste/endelige analysetidspunkt). Resultater for EFS illustreres i Figur 3.

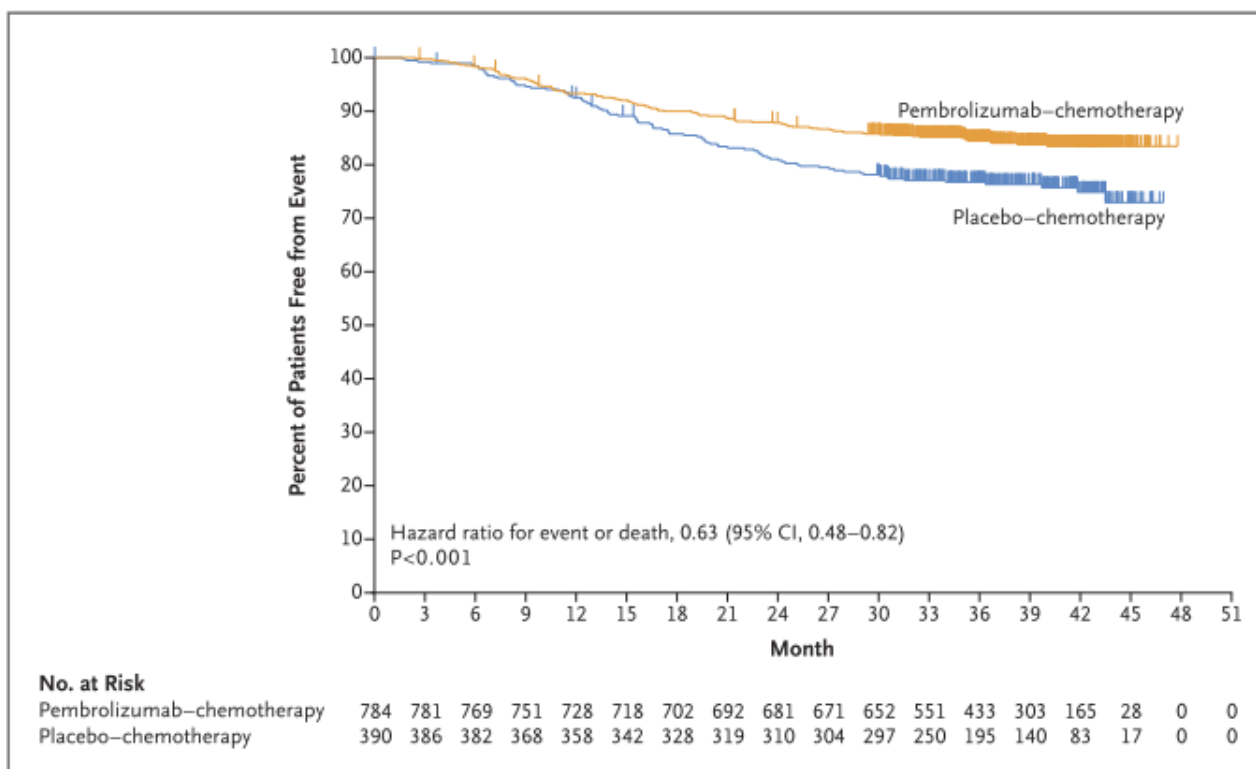


Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Event-free Survival According to Treatment Group (Intention-to-Treat Population). Tick marks represent data censored at the last time that the patient was known to be alive and without an event (defined as disease progression that precluded definitive surgery, local or distant recurrence, occurrence of a second primary cancer, or death from any cause). The hazard ratio and confidence interval were analyzed with the use of a Cox proportional-hazards model, with treatment as a covariate and with stratification according to the randomization stratification factors of nodal status (positive or negative), tumor size (T1 [diameter, >1.0 to 2.0 cm] to T2 [diameter, >2.0 to 5.0 cm] or T3 [diameter, >5.0 cm] to T4 [locally advanced disease]), and frequency of carboplatin administration (once weekly or once every 3 weeks).

Figur 3: Kaplan-Meier-estimer for hendelsesfri overlevelse (EFS) (datakutt 23.03.2021) (17)

Sannsynligheten for EFS ved 36 måneder ble estimert til 84,5 % (95 % KI: 81,7-86,9) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 76,8 % (95 % KI: 72,2-80,7) i placebo + kjemoterapi-gruppen (en forskjell mellom behandlingsgruppene på 7,7 prosentpoeng). Tilsvarende tall for EFS ved 42 måneder ble estimert til 83,5 % (95 % KI: 80,5-86,0) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 74,9 % (95 % KI: 69,8-79,2) i placebo + kjemoterapi-gruppen (en forskjell mellom behandlingsgruppene på 8,6 prosentpoeng). Median EFS ble ikke nådd i noen av behandlingsgruppene. Den vanligste hendelsen i analysen av EFS var tilbakefall av sykdommen (fjernspredning), og oppstod hos 7,7 % (60 pasienter) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og hos 13,1 % (51 pasienter) i placebo + kjemoterapi-gruppen. Tabell 4 viser en samlet framstilling over ulike typer hendelser (første hendelse) som inngikk i EFS-analysen ved IA4 (15, 17).

Tabell 4: Oversikt over type hendelser (første hendelse) som inngår i hendelsesfri overlevelse (EFS) (datakutt 23.03.2021) (17)

First Event	Pembrolizumab- Chemotherapy (N=784)	Placebo- Chemotherapy (N=390)
	number (percent)	
Any first event	123 (15.7)	93 (23.8)
Progression of disease that precluded definitive surgery	14 (1.8)	15 (3.8)
Local recurrence*	28 (3.6)	17 (4.4)
Distant recurrence	60 (7.7)	51 (13.1)
Second primary cancer†	6 (0.8)	4 (1.0)
Death	15 (1.9)	6 (1.5)

* A total of 13 patients in the pembrolizumab-chemotherapy group and 9 in the placebo-chemotherapy group with local recurrence had subsequent distant recurrence.

† Sites of second primary cancer included blood, bone marrow, chest wall, colon, endometrium, ovaries, stomach, and tongue.

Den høyere andelen pasienter med EFS i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen sammenliknet med placebo + kjemoterapi-gruppen var gjennomgående konsistent på tvers av ulike prespesifiserte subgrupper, herunder N (node)- og PD-L1-status (positiv/negativ), som vist i Figur 4 (17).

Også data for totaloverlevelse (OS) var umodne ved analysetidspunktet (IA4) (median OS ble ikke nådd for noen av behandlingsgruppene). Totalt 10,2 % (80/784 pasienter) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 14,1 % (55/390 pasienter) i placebo + kjemoterapi-gruppen hadde dødd (HR: 0,72; 95 % KI: 0,51-1,02) (tilsvarer ca. 45 % av beregnede OS-hendelser ved siste/endelige analysetidspunkt). Forskjellen mellom gruppene var ikke statistisk signifikant. Sannsynligheten for OS ved 36 måneder ble estimert til 89,7 % (95 % KI: 87,3-91,7) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 86,9 % (95 % KI: 83,0-89,9) i placebo + kjemoterapi-gruppen (en forskjell mellom behandlingsgruppene på 2,8 prosentpoeng). Tilsvarende tall for OS ved 42 måneder ble estimert til 89,2 (95 % KI: 86,7-91,3) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 84,1 % (95 % KI: 79,5-87,7) i placebo + kjemoterapi-gruppen (en forskjell mellom behandlingsgruppene på 5,1 prosentpoeng) (15, 17).

pCR ble ikke formelt testet ved IA4 for ITT-populasjonen, men det ble gjort en støttende analyse (estimering) med alle randomiserte pasienter inkludert ved dette tidspunktet. Resultatene viste at 63,0 % (494/784 pasienter) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 55,6 % (217/390 pasienter) i placebo + kjemoterapi-gruppen oppnådde pCR (patologisk stadium ypT0/Tis ypN0). Dette tilsvarte en stratifisert/estimert forskjell mellom behandlingsgruppene på 7,5 prosentpoeng (95 % KI: 1,6-13,4), som er en (numerisk) nedgang i forhold til resultatene ved IA1 (Δ 13,6 %) og IA2 (Δ 9,2 %) (15).

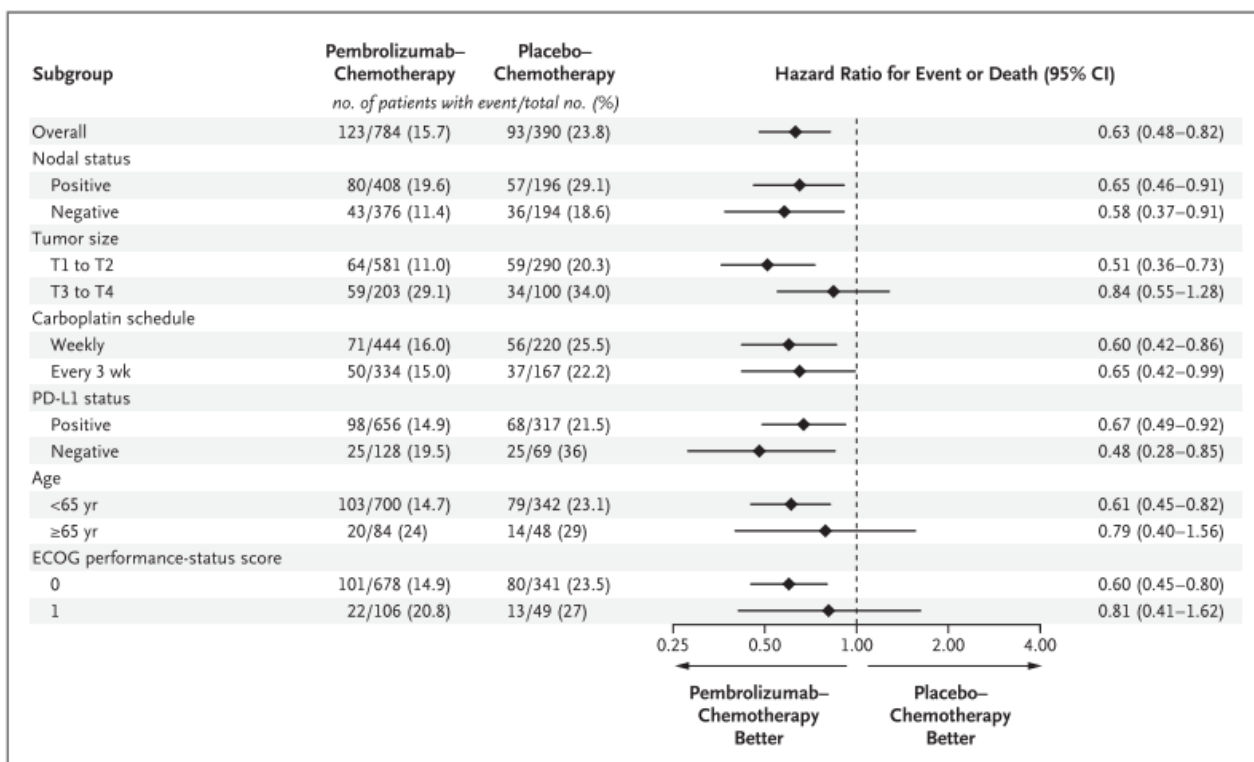


Figure 2. Subgroup Analyses of Event-free Survival.

An analysis of event-free survival in key subgroups is shown. For the overall population and the subgroups defined according to programmed death ligand 1 (PD-L1) status, the analysis was based on the Miettinen and Nurminen method, with stratification according to nodal status (positive or negative), tumor size (T1 to T2 or T3 to T4), and frequency of carboplatin administration (once weekly or once every 3 weeks). For the other subgroups, the analysis was based on the unstratified Miettinen and Nurminen method. Categories of the classification variables in the subgroup analyses were based on the actual values at baseline rather than on the values reported in the central interactive voice-response system with an integrated Web-response system. Data on PD-L1 status were missing for four patients in the placebo–chemotherapy group. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

Figur 4: Subgruppeanalyser for hendelsesfri overlevelse (EFS) (datakutt 23.03.2021) (17)

2.1.2 Bivirkninger

Uønskede medisinske hendelser (AE) (uansett alvorlighetsgrad), som ble vurdert å ha sammenheng med behandlingen som ble gitt i den neoadjuvante fasen av studien, forekom hos en stor andel av pasientene ved tidspunkt for den andre interimspanalysen (IA2) (datakutt 24.04.2019); 99,0 % (773/781 pasienter) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 99,7 % (388/389 pasienter) i placebo + kjemoterapi-gruppen. Behandlingsrelaterte AE av alvorlighetsgrad 3 eller høyere forekom hos 76,8 % av pasientene i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og hos 72,2 % av pasientene i placebo + kjemoterapi-gruppen. Alvorlige uønskede medisinske hendelser (SAE), som ble vurdert å ha sammenheng med behandlingen som ble gitt i den neoadjuvante fasen av studien, forekom hos 32,5 % av pasientene i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og hos 19,5 % av pasientene i placebo + kjemoterapi-gruppen. De vanligst forekommende behandlingsrelaterte SAE var febril neutropeni, anemi og feber (16).

Behandlingsrelaterte AE førte til seponering av behandlingen i studien hos 23,3 % av pasientene i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og hos 12,3 % av pasientene i placebo + kjemoterapi-gruppen ([16](#)).

AE av spesiell interesse ble observert hos 38,9 % av pasientene i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen (alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 12,9 %) og hos 18,3 % av pasientene i placebo + kjemoterapi-gruppen (alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 1,8 %). AE av spesiell interesse med alvorlighetsgrad 3 eller høyere og som forekom hos ≥ 10 pasienter var alvorlige hudreaksjoner (3,8 %), infusjonsreaksjoner (2,6 %) og binyrebarksvikt («adrenal insufficiency») (1,3 %) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen ([16](#)).

De fleste behandlingsrelaterte AE og AE av spesiell interesse forekom i den neoadjuvante fasen av studien. I den adjuvante fasen av studien forekom behandlingsrelaterte AE hos 48,1 % (263/547 pasienter) (alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 5,7 %) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og hos 43,0 % (135/314 pasienter) (alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 1,9 %) i placebo + kjemoterapi-gruppen. Over begge faser av studien (neoadjuvant og adjuvant fase kombinert) resulterte behandlingsrelaterte AE i dødsfall hos tre pasienter (0,4 %) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen (1 pasient pga. lungeemboli, 1 pasient pga. sepsis og MODS [multiple organ dysfunction syndrome], og 1 pasient pga. lungebetennelse), og hos én pasient (0,3 %) i placebo + kjemoterapi-gruppen (septisk sjokk) ([16](#)).

Ved det foreløpig siste analysetidspunktet av data fra KEYNOTE-522-studien (IA4) (datakutt 23.03.2021) er det ingen pasienter som lenger får behandling med studielegemiddel i studien. Forekomsten av AE var ved dette analysetidspunktet tilsvarende det som er presentert tidligere (IA2), og ingen nye sikkerhets-signaler ble observert ([17](#)).

Over begge faser av studien (neoadjuvant og adjuvant fase kombinert) forekom behandlingsrelaterte AE av alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 77,1 % (604/783 pasienter) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og hos 73,3 % (285/389 pasienter) i placebo + kjemoterapi-gruppen. De vanligst forekommende (≥ 30 %) behandlingsrelaterte AE (uansett alvorlighetsgrad) var kvalme, alopecia (hårtap), anemi, nøytropeni, fatigue og diare. Behandlingsrelaterte AE førte til seponering av studiebehandlingen i hos 27,7 % (217/783 pasienter) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og hos 14,1 % (55/389 pasienter) i placebo + kjemoterapi-gruppen. Behandlingsrelaterte SAE forekom hos 34,1 % (267/783 pasienter) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og hos 20,1 % (78/389 pasienter) i placebo + kjemoterapi-gruppen. Det var 4 dødsfall (0,5 %) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 1 dødsfall (0,3 %) i placebo + kjemoterapi-gruppen som ble vurdert å være forårsaket av behandlingsrelaterte AE. Ingen nye bivirkningssignaler ble identifisert som følge av disse dødsfallene. De fleste behandlingsrelaterte AE forekom i den neoadjuvante fasen av studien, og forklares med den samtidige behandlingen med kjemoterapi i denne fasen ([15](#), [17](#)).

Immunmedierte AE (uansett alvorlighetsgrad) forekom hos 33,5 % (262/783 pasienter) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen (alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 12,9 %) og hos 11,3 % (44/389 pasienter) i placebo + kjemoterapi-gruppen (alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 1,0 %). Immunmedierte AE resulterte i dødsfall hos 2 pasienter (0,3 %) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen (ingen pasienter i placebo + kjemoterapi-gruppen); lungebetennelse (neoadjuvant fase) og autoimmun encefalitt (adjuvant fase). Også de fleste immunmedierte AE forekom i den neoadjuvante fasen av studien. Det ble ikke identifisert noen nye indikasjonsspesifikke, immunrelaterte AE knyttet til bruken av pembrolizumab i forbindelse med denne studien ([15](#), [17](#)).

Tabell 5 viser en oversikt over bivirkninger (AE) som ble observert i hver av behandlingsarmene i KEYNOTE-522-studien ved tidspunktet for den fjerde interimanalysen (IA4) (datakutt 23.03.2021) ([17](#)).

Pembrolizumab har vært markedsført og i klinisk bruk gjennom flere år, og for ulike godkjente bruksområder/indikasjoner. Informasjonen i den gjeldende preparatomtalen forventes derfor å gjenspeile sikkerhetsprofilen til pembrolizumab. Dette er også kort oppsummert i kapittel 1.4.1 ([11](#)).

Tabell 5: Uønskede medisinske hendelser (bivirkninger) i KEYNOTE-522-studien (neoadjuvant og adjuvant fase kombinert) ved tidspunkt for den fjerde interimanalysen (IA4) (datakutt 23.03.2021) (17)

Event	Pembrolizumab–Chemotherapy (N = 783)		Placebo–Chemotherapy (N = 389)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	777 (99.2)	645 (82.4)	389 (100)	306 (78.7)
Treatment-related adverse event†	774 (98.9)	604 (77.1)	388 (99.7)	285 (73.3)
Nausea	495 (63.2)	27 (3.4)	245 (63.0)	6 (1.5)
Alopecia	471 (60.2)	0	220 (56.6)	0
Anemia	429 (54.8)	141 (18.0)	215 (55.3)	58 (14.9)
Neutropenia	367 (46.9)	270 (34.5)	185 (47.6)	130 (33.4)
Fatigue	330 (42.1)	28 (3.6)	151 (38.8)	6 (1.5)
Diarrhea	238 (30.4)	20 (2.6)	98 (25.2)	5 (1.3)
Alanine aminotransferase increased	204 (26.1)	43 (5.5)	98 (25.2)	9 (2.3)
Vomiting	200 (25.5)	19 (2.4)	86 (22.1)	6 (1.5)
Asthenia	198 (25.3)	28 (3.6)	102 (26.2)	9 (2.3)
Rash	196 (25.0)	12 (1.5)	66 (17.0)	1 (0.3)
Constipation	188 (24.0)	0	85 (21.9)	0
Neutrophil count decreased	185 (23.6)	146 (18.6)	112 (28.8)	90 (23.1)
Aspartate aminotransferase increased	157 (20.1)	20 (2.6)	63 (16.2)	1 (0.3)
Peripheral neuropathy	154 (19.7)	15 (1.9)	84 (21.6)	4 (1.0)
Immune-mediated adverse event‡	262 (33.5)	101 (12.9)	44 (11.3)	4 (1.0)
Hypothyroidism	118 (15.1)	4 (0.5)	22 (5.7)	0
Severe skin reaction	45 (5.7)	37 (4.7)	4 (1.0)	1 (0.3)
Hyperthyroidism	41 (5.2)	2 (0.3)	7 (1.8)	0
Adrenal insufficiency	20 (2.6)	8 (1.0)	0	0
Pneumonitis	17 (2.2)	7 (0.9)	6 (1.5)	2 (0.5)
Thyroiditis	16 (2.0)	2 (0.3)	5 (1.3)	0
Hypophysitis	15 (1.9)	10 (1.3)	1 (0.3)	0

* Listed are all the adverse events that occurred during the treatment period or within 30 days after the treatment period (or, for serious adverse events, within 90 days after the treatment period). Events are listed in descending order of frequency in the pembrolizumab–chemotherapy group. The as-treated population included all the patients who had undergone randomization and received at least one trial drug or underwent surgery. The severity of adverse events was graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0, of the National Cancer Institute.

† Treatment-related adverse events were events that were attributed to a trial treatment by the investigators. Treatment-related adverse events that occurred in at least 20% of the patients or that were considered by the investigators to be medically relevant are reported. Patients may have had more than one event. Grade 5 treatment-related adverse events were sepsis and multiple organ dysfunction syndrome (in one patient) and pneumonitis, pulmonary embolism, and autoimmune encephalitis (in one patient each) in the pembrolizumab–chemotherapy group and septic shock (in one patient) in the placebo–chemotherapy group.

‡ Immune-mediated adverse events were determined according to a list of terms specified by the sponsor, regardless of attribution to any trial treatment by the investigators. Shown are adverse events of interest that occurred in at least 15 patients in either treatment group. Grade 5 immune-mediated adverse events were pulmonary embolism and autoimmune encephalitis (in 1 patient each) in the pembrolizumab–chemotherapy group.

2.2 Metodevurderinger i andre land

Under følger en oppsummering av vurderinger som er gjort i andre land, som det kan være relevant å sammenlikne med. Legemiddelverket tar ikke stilling til utfallet i disse metodevurderingene, men etterstreber en nøytral oppsummering for å belyse saken. Legemiddelverket tar forbehold om at utredninger og beslutninger i andre land kan være ulike og med andre føringer, som ikke nødvendigvis er overførbare til norske forhold.

Sverige, NT-rådet (18)

NT-rådet har gitt følgende anbefaling til de svenske regionene knyttet til bruk av legemidlet pembrolizumab (Keytruda) (10.06.2022): *«att Keytruda bör användas i kombination med kemoterapi som neoadjuvant behandling, och därefter fortsatt som monoterapi för adjuvant behandling efter kirurgi för behandling av lokalt avancerad eller tidigt stadium av trippelnegativ bröstcancer hos vuxna med hög risk för recidiv».*

Vurderingen legger til grunn publiserte resultater fra KEYNOTE-522-studien (16), utredningsrapporten fra EMA (EPAR) (15) og preparatomtalen til Keytruda (11) (se kapittel 2.1.1 for oppsummering av klinisk effekt). Den angitte bruken i anbefalingen er i samsvar med den godkjente indikasjonen i preparatomtalen til Keytruda. Anbefalingen om at legemidlet bør brukes er forankret i at effekten bedømmes til å være klinisk relevant ved en tilstand med høy alvorlighet (på en skala av lav, middels, høy og svært høy alvorlighet). Den neoadjuvante og adjuvante behandlingssituasjonen gjør at alvorlighetsgraden kan bedømmes som noe lavere enn ved avansert sykdom. Effekten av pembrolizumab vurderes å være veldokumentert i KEYNOTE-522-studien, men det bemerkes at det fortsatt er umodne data knyttet til totaloverlevelse. Usikkerheten i det vitenskapelige dokumentasjonsgrunnlaget vurderes som middels (på en skala av lav, middels, høy og svært høy usikkerhet). Videre vurderes det at sykdommen er vanlig, og det anslås at om lag 250 pasienter vil kunne være aktuelle for adjuvant behandling per år i Sverige. Det presiseres at det ikke har blitt gjennomført noen helseøkonomisk analyse av metoden. NT-rådet har en generell anbefaling om bruk av PD-(L)1-hemmere ved palliative indikasjoner, men for adjuvante behandlinger publiseres det en anbefaling for hver enkelt indikasjon basert på en bedømming av klinisk nytte og framforhandlet pris. Vurderingen av kostnadseffektivitet for Keytruda er basert på en bedømming av nytte for pasient og den nasjonalt framforhandlede prisen til Keytruda. I tillegg er det sett hen til tidligere helseøkonomiske vurderinger av adjuvant behandling med PD-(L)1-hemmere ved andre kreftdiagnoser. På bakgrunn av dette vurderer NT-rådet at metoden er kostnadseffektiv.

England, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (19)

NICE har gitt følgende anbefaling om innføring av pembrolizumab (Keytruda) til neoadjuvant og adjuvant behandling av TNBK (14.12.2022): *“Pembrolizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option with chemotherapy for neoadjuvant treatment and then continued alone as adjuvant treatment after surgery for adults with triple-negative:*

early breast cancer at high risk of recurrence or

locally advanced breast cancer.

It is recommended only if the company provides pembrolizumab according to the commercial arrangement”.

Den angitte bruken i anbefalingen er i samsvar med den godkjente indikasjonen i preparatomtalen til Keytruda. Studien som danner dokumentasjonsgrunnlaget for metodevurderingen, er KEYNOTE-522-studien (se kapittel 2.1.1 for oppsummering av klinisk effekt). Videre leverte MSD en helseøkonomisk analyse som estimerte kostnadseffektivitet av kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab + kjemoterapi sammenliknet med placebo + kjemoterapi i en kostnad-per QALY-analyse (CUA). Det var i all hovedsak data fra KEYNOTE-522-studien som ble benyttet i den helseøkonomiske modellen (med unntak av overlevelsesdata for stadium med fjernspredning, der data fra KEYNOTE-522-studien var umodne). NICE gjorde imidlertid noen tilpasninger av antakelsene i modellen i sin «base case»-analyse (bl.a. benyttet de overlevelsesdata fra KEYNOTE-522-studien også for stadium med fjernspredning). Det foreligger en framforhandlet prisavtale med rabattert pris for pembrolizumab gjennom det nasjonale helsesystemet (NHS) («commercial access agreement»), men denne er ikke offentlig kjent. Som følge av konfidensielle, rabatterte priser for legemidlene som inngår i analysene, kan det ikke presenteres en IKER (inkrementell kostnadseffektivitetsratio) knyttet til beregningene. NICE konkluderer imidlertid med at det er sannsynlig at kombinasjonen pembrolizumab + kjemoterapi er kostnadseffektiv sammenliknet med kjemoterapi alene, og at kostnadene knyttet til kombinasjonen pembrolizumab + kjemoterapi er innenfor det som NICE betrakter som akseptabel bruk av NHS-ressurser. Dermed kan pembrolizumab (i kombinasjon med kjemoterapi) anbefales.

Danmark, Medicinrådet (20)

Medicinrådet har vurdert innføring av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab monoterapi som post-operativ adjuvant behandling, til voksne pasienter med lokalavansert eller tidlig stadium TNBK med høy risiko for tilbakefall. Vurderingen omfatter effekt, sikkerhet, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser, og tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD Danmark. KEYNOTE-522-studien danner i all hovedsak dokumentasjonsgrunnlaget for metodevurderingen (se kapittel 2.1.1 for oppsummering av klinisk effekt). Medicinrådet har anbefalt en delvis innføring (27.04.2023): «*Medicinrådet anbefaler pembrolizumab i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling etterfulgt 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*».

Medicinrådet har i sin vurdering konkludert med at de finner det dokumentert at en høyere andel pasienter har komplett respons i bryst og lymfeknuter ved neoadjuvant behandling med kombinasjonen pembrolizumab + kjemoterapi sammenliknet med dagens standardbehandling. Datagrunnlaget tillater ikke en selvstendig vurdering av adjuvant behandling med pembrolizumab sammenliknet med nåværende klinisk praksis i Danmark. Medicinrådet finner det likevel sannsynlig at adjuvant pembrolizumab er minst like effektivt som adjuvant kjemoterapi (kapecitabin; dagens standardbehandling) hos non-pCR pasienter (dvs. pasienter som ikke har patologisk komplett respons). Behandlingen er dyrere enn dagens standardbehandling, men samlet sett vurderer Medicinrådet at kostnadene knyttet til behandlingen er rimelige, sett i forhold til den dokumenterte effekten. Medicinrådet anbefaler at pembrolizumab gis i opptil 12 måneder totalt. Medicinrådet vil revurdere anbefalingen senest innen to år.

Medicinrådet oppfordrer videre dansk bryst cancer gruppe (DBCG) til å samle inn kliniske data (som omhandler komplett respons og bivirkninger) knyttet til kombinasjonen pembrolizumab + kjemoterapi

gitt som neoadjuvant behandling, samt data vedrørende effekten av pembrolizumab gitt som adjuvant behandling til non-pCR pasienter.

Det presiseres at Medicinrådet *ikke* anbefaler adjuvant behandling med pembrolizumab til pasienter med lokalavansert eller tidlig stadium TNBK, som har høy risiko for tilbakefall og som oppnår patologisk komplett respons (pCR) etter neoadjuvant behandling med kombinasjonen pembrolizumab + kjemoterapi. Datagrunnlaget tillater ikke en selvstendig vurdering av adjuvant pembrolizumab sammenliknet med nåværende klinisk praksis i Danmark. På nåværende tidspunkt er det ikke evidens for at adjuvant pembrolizumab har bedre effekt sammenliknet med dansk klinisk praksis, som er behandlingsfri observasjon. Medicinrådet vurderer derfor at det er en risiko for overbehandling ved adjuvant pembrolizumab til pCR-pasienter, samtidig som at pasientene utsettes for risiko for alvorlige, immunrelaterte bivirkninger.

Kostnadseffektiviteten til kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab + kjemoterapi er estimert i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA). Det var i all hovedsak data fra KEYNOTE-522-studien som ble benyttet i den helseøkonomiske modellen. Medicinrådet har imidlertid gjort en rekke endringer i antakelsene som MSD benyttet i den innsendte modellen, og har dessuten presentert to scenarioanalyser som sine «base case»-analyser (begge scenarier forbundet med en QALY-gevinst, men representerer én optimistisk [høyere] og én pessimistisk [lavere] QALY-gevinst). Som følge av konfidensielle, rabatterte priser for legemidlene som inngår i analysene, er IKER (inkrementell kostnadseffektivitetsratio) beregnet ved bruk av disse prisene konfidensiell. Det opplyses imidlertid at de inkrementelle kostnadene er sammenliknbare mellom de to scenarioanalysene, og de er primært drevet av legemiddelkostnadene forbundet med å legge til pembrolizumab som (neo)adjuvant behandling. IKER beregnet ved bruk av offentlig tilgjengelig pris (AIP) er oppgitt til 201 963 DKK per vunnet QALY (scenario 1) og 385 281 DKK per vunnet QALY (scenario 2).

Budsjettkonsekvenser i år 5 etter innføring av (neo)adjuvant behandling med kombinasjonen pembrolizumab + kjemoterapi sammenliknet med neoadjuvant kjemoterapi, beregnet ved bruk av offentlig tilgjengelig pris (AIP), vil være ca. 44,7 millioner DKK (begge scenarier). Dette er basert på et estimert pasientantall på 114 pasienter (år 5).

Skottland, Scottish Medicines Consortium (SMC) (21)

SMC har gitt følgende anbefaling om innføring av pembrolizumab (Keytruda) (05.05.2023):

“ADVICE: following a full submission pembrolizumab (Keytruda®) is accepted for use within NHSScotland. Indication under review: in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as monotherapy as adjuvant treatment after surgery, for the treatment of adults with locally advanced, or early stage triple-negative breast cancer (TNBC) at high risk of recurrence.

In a randomised, double-blind phase III study, the addition of pembrolizumab to neoadjuvant chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab monotherapy significantly improved the pathological complete response rate and event-free survival compared with placebo.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS⁴)

⁴ Patient access schemes (PAS): A patient access scheme is a scheme proposed by a pharmaceutical company in order to improve the cost-effectiveness of a medicine and enable patients to receive access to cost-effective innovative medicines. A Patient Access Scheme Assessment Group (PASAG), established under the auspices of NHS

arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/list price that is equivalent or lower”.

Den angitte bruken i anbefalingen er i samsvar med den godkjente indikasjonen i preparatomtalen til Keytruda. KEYNOTE-522-studien danner i all hovedsak dokumentasjonsgrunnlaget for metodevurderingen (se kapittel 2.1.1 for oppsummering av klinisk effekt). MSD leverte en kostnad-per QALY-analyse (CUA), som estimerte kostnadseffektivitet av kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab + kjemoterapi sammenliknet med placebo + kjemoterapi. Resultatene fra denne analysen (CUA) ble oppsummert som følger:

“The base case incremental cost effectiveness ratio (ICER), when the PAS on pembrolizumab is applied but not those discounts on subsequent treatments, was estimated to be £10,402 per quality adjusted life year (QALY) gained. The inclusion of the PAS for subsequent therapies acted to increase the ICER.

Disaggregated results demonstrated that the main driver of incremental costs are additional medicine acquisition (plus administration) costs in the neoadjuvant and adjuvant phases. Costs were partly offset by lower costs associated with the DM [distant metastases] stage for the pembrolizumab plus chemotherapy arm due to less use of immunotherapy therapy than the comparator chemotherapy arm. The estimated QALY difference was primarily related to EFS benefit in the pembrolizumab arm. Those gains were partly offset by a loss of QALYs in the DM state from a greater use of more effective immunotherapies for metastatic TNBC in the comparator chemotherapy arm”.

National Services Scotland reviews and advises NHSScotland on the feasibility of proposed schemes for implementation. The PASAG operates separately from SMC in order to maintain the integrity and independence of the assessment process of the SMC. When SMC accepts a medicine for use in NHSScotland on the basis of a patient access scheme that has been considered feasible by PASAG, a set of guidance notes on the operation of the scheme will be circulated to Area Drug and Therapeutics Committees and NHS Boards prior to publication of SMC advice.

3 Oppsummering

Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft (TNBK) med høy risiko for tilbakefall, i henhold til bestilling ID2021_131.

Pembrolizumab (Keytruda) fikk første markedsføringstillatelse (MT) i Norge og EU i juli 2015 knyttet til behandling av melanom. Etter dette har det tilkommet en rekke indikasjonsutvidelser. Pembrolizumab fikk MT i mai 2022 for indikasjonsutvidelsen «*i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall*». EMA har vurdert at pembrolizumab gir en nytte som overstiger risikoen ved den godkjente indikasjonsutvidelsen, basert på KEYNOTE-522-studien (en dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert, fase III-studie hos pasienter med TNBK).

Primære effektmål var patologisk komplett respons (pCR) ved tidspunkt for brystkirurgi og hendelsesfri overlevelse (EFS). Sekundære effektmål var bl.a. totaloverlevelse (OS). Data fra KEYNOTE-522-studien ved interimanalyse 2 (IA2; som også var siste formelle og endelige analyse for pCR), viste at 64,0 % i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 54,7 % i placebo + kjemoterapi-gruppen oppnådde pCR ved tidspunkt for brystkirurgi. Dette tilsvarte en stratifisert/estimert og statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene på 9,2 prosentpoeng (95 % KI: 2,8-15,6; $p=0,002$). Ved IA2 var median oppfølgings-tid i studien 15,5 måneder. Ved den foreløpig siste interimanalysen (IA4) ble pCR ikke formelt testet for ITT-populasjonen, men det ble gjort en støttende analyse med alle randomiserte pasienter inkludert ved dette tidspunktet. Median oppfølgingstid i studien ved IA4 var 39,1 måneder. Resultatene viste at 63,0 % i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 55,6 % i placebo + kjemoterapi-gruppen oppnådde pCR. Dette tilsvarte en stratifisert/estimert forskjell mellom behandlingsgruppene på 7,5 prosentpoeng (95 % KI: 1,6-13,4), som er en (numerisk) nedgang i forhold til resultatene ved IA2.

Basert på tilgjengelige data ved det foreløpig siste analysetidspunktet (IA4), ble EFS ved 42 måneder estimert til 83,5 % (95 % KI: 80,5-86,0) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 74,9 % (95 % KI: 69,8-79,2) i placebo + kjemoterapi-gruppen; en forskjell mellom behandlingsgruppene på 8,6 prosentpoeng (HR for EFS: 0,63; 95 % KI: 0,48-0,82; $p<0,001$). Den vanligste hendelsen i analysen av EFS var tilbakefall av sykdommen (fjernspredning), og færre pasienter utviklet fjernmetastaser i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen (7,7 %) sammenliknet med placebo + kjemoterapi-gruppen (13,1 %).

Data for totaloverlevelse (OS) var umodne ved analysetidspunktet for IA4, og det ble heller ikke vist noen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene. Basert på tilgjengelige data, ble sannsynligheten for OS ved 42 måneder estimert til 89,2 % (95 % KI: 86,7-91,3) i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 84,1 % (95 % KI: 79,5-87,7) i placebo + kjemoterapi-gruppen (en forskjell mellom behandlingsgruppene på 5,1 prosentpoeng) (HR for OS: 0,72; 95 % KI: 0,51-1,02).

Det kan være viktig å merke seg at KEYNOTE-522-studiens design ikke tillater å gjøre en separat evaluering av neoadjuvant og adjuvant behandlingssekvens, men at disse må ses under ett.

Dette er relevant for adjuvant fase, der det i studien ikke ble skilt på hvilken respons pasienten hadde ved tidspunkt for kirurgi (pCR versus non-pCR), og dermed kan man ikke konkludere med i hvilken grad det er klinisk relevant at alle pasienter, uansett pCR-status, får behandling med adjuvant pembrolizumab. Dette er et forhold som også har blitt trukket fram i den publiserte EPAR (kapittel 2.4.2. *Discussion on clinical efficacy*) (15):

“KEYNOTE-522 study is designed to evaluate whether the addition of pembrolizumab as a neoadjuvant and adjuvant treatment is beneficial compared to standard neoadjuvant chemotherapy. Patients were not re-randomized by pCR status after surgery. By this design, it is not possible to disentangle the contribution of pembrolizumab in the neoadjuvant and adjuvant setting on the EFS and OS outcome, nor to correlate the impact of the observed pCR improvement with the EFS outcome. Regrettably, the MAH did not request CHMP Scientific Advice before designing this study. It is therefore uncertain whether neoadjuvant and/or adjuvant pembrolizumab are both needed, but any conclusion in this regard is impossible based on this pivotal study. No other ongoing pembrolizumab trials in TNBC would be able to clarify this aspect. As a result, it is considered that the data provided may only be discussed for a possible indication for pembrolizumab as neoadjuvant AND adjuvant treatment”.

Et annet viktig forhold er at det foreløpig ikke finnes data som informerer om relativ effekt av pembrolizumab sammenliknet med annen adjuvant behandling som blir gitt i norsk klinisk praksis (f.eks. kapecitabin). Det foreligger derfor ikke dokumentasjon som gir støtte for at pembrolizumab vil kunne erstatte kapecitabin gitt adjuvant til non-pCR-pasienter. Det finnes foreløpig heller ingen data som kan informere om nytteverdi eller gi støtte til bruk av pembrolizumab i kombinasjon med kapecitabin post-neoadjuvant.

Det foreligger vurderinger og beslutninger fra Danmark (Medicinrådet), Sverige (NT-rådet), England (NICE) og Skottland (SMC), for tilsvarende behandling og bruksområde som gjelder for denne metodevurderingen (neoadjuvant og adjuvant pembrolizumab). Behandlingen er besluttet innført i Sverige, England og Skottland i henhold til den godkjente indikasjonen (uten restriksjoner), men er kun delvis innført i Danmark. Beslutningen i Danmark skiller seg fra beslutningene som er gjort i Sverige, England og Skottland når det gjelder den adjuvante behandlingssituasjonen, og begrenser bruken av pembrolizumab til non-pCR pasienter (dvs. pasienter som ikke har patologisk komplett respons ved tidspunkt for kirurgi).

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller tidlig stadium TNBC med høy risiko for tilbakefall vil framkomme i et separat notat fra LIS.

Statens legemiddelverk, 22-06-2023

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug
Seniorrådgiver

Referanser

1. NyeMetoder. Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XXI - Kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter operasjon hos voksne med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall [updated 13.02.2023. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/pembrolizumab-keytruda-indikasjon-xxi>.
2. Statens legemiddelverk. Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten - ID2021_039: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom. Oppsummering av innsendt dokumentasjon. 04.04.2022.
3. NyeMetoder. Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XIX - Kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom [updated 25.04.2022. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/pembrolizumab-keytruda-indikasjon-xix>.
4. Sykehusinnkjøp HF (LIS). Anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler: Brystkreft [Available from: <https://www.sykehusinnkjop.no/siteassets/avtaledokumenter/avtaler-legemidler/onkologi/onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf>.
5. Institutt for kreftgenetikk og informatikk (Oslo Universitetssykehus). Brystkreft Kreftlex.no2023 [Available from: <https://kreftlex.no/Bryst>.
6. Kreftregisteret. Brystkreft [updated 01.11.2022. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Brystkreft/>.
7. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2021 [updated 08.06.2022. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2021/>.
8. Brystkreftforeningen. Trippel-negativ brystkreft [Available from: <https://www.brystkreftforeningen.no/om-brystkreft/trippel-negativ-brystkreft/>.
9. Kreftregisteret. Årsrapport 2021 - Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft 2022.
10. American Cancer Society. Triple-negative Breast Cancer [updated 01.03.2023. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html>.
11. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Keytruda (pembrolizumab) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf.
12. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 11.01.2023.
13. Helsedirektoratet. Brystkreft - handlingsprogram: Nasjonal faglig retningslinje. 2023 11.01.2023.

14. Korde LA, Somerfield MR, Hershman DL. Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(15):1696-8.
15. European Medicines Agency. Assessment report: Keytruda (pembrolizumab). 22.04.2022. Report No.: Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0110.
16. 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*. 2020;382:810-21.
17. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:556-67.
18. NT-rådet. Keytruda (pembrolizumab) för neoadjuvant och adjuvant behandling av trippelnegativ bröstcancer Janusinfo.se2022 [updated 10.06.2022. Available from: <https://janusinfo.se/download/18.7f08ca44181381beb8696655/1654846179277/Keytruda-adjutant-TNBC-220610.pdf>.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for neoadjuvant and adjuvant treatment of triple-negative early or locally advanced breast cancer (TA851) [updated 14.12.2022. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA851>.
20. Medicinrådet. Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med kemoterapi [updated 27.04.2023. Available from: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/m-p/pembrolizumab-keytruda-i-komb-med-kemoterapi-brystkraeft>.
21. Scottish Medicines Consortium (SMC). Pembrolizumab (Keytruda) 2023 [Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-na-m-tnbc-full-smc2538/>.

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent



VEDLEGG 1 til ID2021_131
Beslutningsforum for Nye Metoder

Oslo, 21. juni 2023

MSD er glade for at saken for Keytruda som neoadjuvant og adjuvant behandling av trippel negativ brystkreft (TNBK) endelig ferdigstilles. Vi ønsker imidlertid å belyse bekymring over Nyemetoder-systemet, at saken ikke fikk tildelt saksbehandler før det hadde gått 245 dager fra dokumentasjonsinnsendelse, og at forenklet prosess bestilt i februar først kommer til beslutning i august.

Indikasjonsutvidelsen av Keytruda for tidlig behandling av TNBK er basert på fase III-studien KEYNOTE-522. Studien som ligger til grunn for ansøkte indikasjonsutvidelse har et innovativt studiedesign og behandlingsregime med en kombinasjon av neoadjuvant og adjuvant behandling.

Keytruda har siden november 2015 hatt 15 godkjenninger i Beslutningsforum. Flertallet har gjennomgått helseøkonomiske analyser hos SLV, hvor resultater viser at Keytruda kan anses som kostnadseffektivt. For denne metodevurderingen i TNBK (ID2021_131) ble utredningen endret til en forenklet vurdering uten vurdering av MSD sin innsendte IKER for metoden, som var kostnadseffektiv selv med maksimal listepris. Vi bemerker derfor også den lave beregnede IKER i Danmark, på 200 000-385 000 DKK per vunnet QALY basert på maksimal AIP.

Indikasjonsutvidelsen ble godkjent i EMA 19. mai 2022. MSD sendte inn dokumentasjonsgrunnlaget til SLV 10. juni. SLV har en frist på å fullføre metodevurderingen innen 180 dager, men det gikk 245 dager før saksbehandler ble tildelt. Vi har hatt flere telefonhenvendelser til SLV og sendte vår første bekymringsmelding januar 2023. Bestillerforum behandlet dette i sak 030-23 13.februar, hvor forenklet prosess, også basert på beslutninger i andre land ble bedt vurdert. MSD sendte beslutninger fra fire land 19. februar. MSDs andre bekymringsmelding ble sendt i mai 2023. Vi fikk tilbakemelding fra SLV 14. juni med informasjon om at metodevurderingen var i ferd med å avsluttes, få dager for sent til møtet i Beslutningsforum 19. juni.

TNBK er en aggressiv brystkreft subtype med en høy tilbakefallsrate som oftest fremtrer i form av fjernmetastaser. TNBK er en alvorlig sykdom med en dårlig overlevelsesprognose som oftere rammer yngre kvinner. Ved stadium II og stadium III TNBK er 4-års overlevelsen henholdsvis omtrent 80% og 50%. Ved spredning til stadium IV er 4-års overlevelsen omtrent 10%.¹ Dette indikerer at det er svært viktig å starte behandling tidlig for å unngå dannelse av metastatisk sykdom der prognosen er dårligst. Vi trenger derfor nye behandlinger og behandlingsprinsipper for disse pasientene, som i dag kun tilbys cellegift.

Behandlingen med Keytruda i neoadjuvant og adjuvant TNBK ble anbefalt i norske behandlingsretningslinjer for brystkreft i januar 2023: IS-3058, men bruk må avvete vedtak i Beslutningsforum. Behandlingen har vært tilgjengelig i Sverige siden juni 2022, England desember 2022, Finland januar 2023 Danmark april 2023 og Skottland mai 2023. Brystkreftforeningen er også bekymret for sen tilgang av legemidler til denne pasientgruppen.²

Det handler om unge kvinner, småbarnsmødre som trenger å være i så god form som mulig og til stede så lenge som mulig for barna sine. Dette handler om familier som er i etableringsfasen, de har behov for forutsigbarhet og nye behandlinger og nye behandlingsprinsipper. Dette handler om unge kvinners helse. Regjeringen satte ned et utvalg for å kunne få en oppdatert oversikt over kvinners helse i Norge og kjønnsforskjeller i helse.

- 2 -

Keytruda er et behandlingsalternativ som kan redusere risiko for tilbakefall hos kvinner med trippel negativ brystkreft. I denne saken tok det 245 dager før saksbehandler ble tildelt, og 444 dager fra innsendt søknad til saken kommer opp i Beslutningsforum. MSD har per 21. juni 2023 ytterligere to forsinkede saker som venter på saksbehandler hos SLV, ID2021_120 og ID2021_120. Begge omhandler Keytruda som adjuvant behandling, som kan redusere risiko for tilbakefall av nyrekreft og melanom. For disse sakene har det gått henholdsvis 355 og 180 dager i påvente på saksbehandler.

MSD synes at det er beklagelig at innføring av nye tiltak i Nyemetoder for raskere saksbehandling har resultert i store forsinkelser for både denne og andre nye viktige kreftbehandlinger. Vi ber om at tiltak for å sikre raskere tilgang til nye legemidler prioriteres for å unngå flere forsinkelser for pasienttilgang på nye medisiner.

Vi ser frem til vedtak i saken for ID2021_131.

Med vennlig hilsen
MSD (Norge) AS



Anne Lebesby Høeg



Electronically signed by: Sylvi
Nguyen
Reason: Author
Date: Jun 21, 2023 13:51
GMT+2

Sylvi Nguyen