

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

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).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab). Legemiddelverket har oppsummert (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av pembrolizumab i henhold til bestilling 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, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippelnegativ brystkreft. Den generelle kliniske effekten av Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi ved behandling av trippelnegativ brystkreft er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 40-45 pasienter er aktuelle for behandling med Keytruda i kombinasjon med kjemoterapi hvert år i Norge.

Behandling av trippelnegativ brystkreft i norsk klinisk praksis

Målet med systemisk behandling av lokalavansert og/eller metastatisk brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon eller redusere spredning av sykdom, lindre symptom og forlenge overlevelsen. Pasienter med lokalavansert eller metastatisk trippelnegativ brystkreft med positivt PD-L1-uttrykk tilbys i dag behandling med atezolizumab i kombinasjon med kjemoterapi (paklitaksel formulert som albuminbundne nanopartikler, også kalt nab-paklitaksel). For øvrige pasienter med trippelnegativ brystkreft, vil behandlingen være med tradisjonell kjemoterapi, i all hovedsak taksan (docetaksel eller paklitaksel) og antracyklin. Det foreligger et LIS-anbud på det aktuelle terapiområdet (trippelnegativ brystkreft), hvor atezolizumab er rangert som førstevalg.

Effektdokumentasjon

Keynote-355 er en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert multisenter fase III studie. Studien undersøkte effekt og sikkerhet av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi (nab-paklitaksel, paklitaksel eller gemcitabin + karboplatin) hos pasienter med lokal tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippelnegativ brystkreft som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi i avansert setting. Keynote-355-studien viste en klinisk og statistisk signifikant økning av median progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) hos pasienter med PD-L1 CPS ≥ 10 ved å behandle med pembrolizumab pluss kjemoterapi. Median PFS for pembrolizumab pluss kjemoterapi-armen var 9,7 måneder, mens den var 5,6 måneder for placebo pluss kjemoterapi-armen. PFS hazard ratio (HR) var 0,65. Median OS for pembrolizumab pluss kjemoterapi-armen var 23 måneder, mens den var 16,1 måneder for placebo pluss kjemoterapi-armen. OS hazard ratio (HR) var 0,73.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av

alvorlighetsgrad. Det er blitt beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 21 QALY for denne pasientpopulasjonen i en tidligere metodevurdering (1).

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

LIS-anbud

Pembrolizumab vil kunne inngå i onkologi-anbudet. Ytterligere informasjon vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE.....	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
1.2 TRIPPEL-NEGATIV BRYSTKREFT (TNBK).....	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	9
1.4 BEHANDLING AV TRIPPEL-NEGATIV BRYSTKREFT	9
1.4.1 <i>Behandling med pembrolizumab</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	10
1.4.3 <i>Plassering av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi i behandlingstilbudet</i>	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	13
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	13
REFERANSER.....	22
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	23

LOGG

Bestillings-ID:	<i>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 \geq 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom</i>	
Ordlyd i bestilling:	En forenklet metodevurdering (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for 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 \geq 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.	
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	MSD	
Preparat:	Keytruda	
Virkestoff:	Pembrolizumab	
Indikasjon:	KEYTRUDA i kombinasjon med kjemoterapi er indisert til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS \geq 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom	
ATC-nr:	L01FF02	
Prosess		
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	22-10-2021	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-03-2021	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	11-11-2021	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	18-03-2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-	
Rapport ferdigstilt:	04-04-2022	
Saksbehandlingstid:	144 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 144 dager.	
Saksutredere:	Beatriz Luís	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
BICR	Blinded Independent Central Review
BRCA	Breast Cancer gene
CPS	PD-L1 Combined Positive Score
CR	Komplett respons
DOR	Responsvarighet
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard ratio
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MVA	Merverdiavgift
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PR	Partiell respons
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
TNBK	Trippel-negativ brystkreft

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes 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. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* (ikke vurdering) av effekt og sikkerhet ved bruk av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi sammenlignet med placebo i kombinasjon med kjemoterapi i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum ([ID2021_039](#)).

Pembrolizumab har fått markedsføringstillatelse i Europa for følgende indikasjonsutvidelse: *KEYTRUDA i kombinasjon med kjemoterapi er 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 (2).*

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av pembrolizumab til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

1.2 TRIPPEL-NEGATIV BRYSTKREFT (TNBK)

Brystkreft karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere (spre seg), til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering (spredning til andre deler av kroppen). Ved avansert brystkreft er fjernspredning påvist (stadium IV) og prognosen er betraktelig dårligere enn brystkreft oppdaget i et tidlig stadium. For årene 2016-2020 var fem års relativ overlevelse i Norge 33,9 % hvis det forelå fjernspredning på diagnosetidspunktet (3).

Trippelnegativ brystkreft er en undergruppe av brystkreft. Hos disse pasientene mangler kreftcellene reseptorer som kan binde seg til østrogen og progesteron, samtidig som proteinet HER2 ikke er til stede i cellene (eller kun i små mengder). Dette fører til at hormon-blokkerende behandling, samt behandling som bruker vekststimulerende signaler som går via HER2-proteinet, er uten effekt. Trippelnegativ brystkreft anses å være noe mer hissig og kan spre seg oftere enn andre mer vanlig forekommende brystkrefttyper(4).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Brystkreft er den klart hyppigste kreftformen hos kvinner, og utgjør 22,3 % av alle krefttilfeller hos kvinner i Norge (5). I 2020 var det 3 426 nye tilfeller av brystkreft i Norge. Til sammenligning rammet sykdommen 1 235 kvinner i 1970. Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år (6).

TNBK utgjør 10-15 % av alle brystkrefttilfeller internasjonalt (7, 8). I 2020 var andel trippelnegativ brystkreft på 9 % av alle som fikk brystkreft i Norge (9). Dette vil si at omtrent 310 personer er rammet av TNBK i Norge. Av disse presenterer omtrent 15 pasienter med metastatisk trippelnegativ brystkreft (1). I 2020 var det 188 pasienter med stadium II-III svulster som var trippel-negative (9). I metodevurderingen av atezolizumab for samme pasientpopulasjon ble det estimert at i underkant av 100 pasienter årlig får lokalavansert eller metastatisk TNBK, og at om lag 40 % av disse er PD-L1-positive (1). Derfor antok Legemiddelverket en pasientpopulasjon på om lag 40-45 nye pasienter per år som vil være aktuelle for atezolizumab.

MSD har i forbindelse med denne metodevurderingen antatt en pasientpopulasjon på 17 nye pasienter per år som vil være aktuelle for pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden 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 det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I en tidligere metodevurdering av atezolizumab til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 21 QALYs (1).

1.4 BEHANDLING AV TRIPPEL-NEGATIV BRYSTKREFT

1.4.1 Behandling med pembrolizumab

- Indikasjon

Trippel-negativ brystkreft (TNBK):

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.

Pembrolizumab er fra tidligere godkjent til behandling av en rekke kreftsykdommer, blant annet melanom, ikke-småcellet lungekreft og urotelialt karsinom. For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for pembrolizumab, se preparatomtalen til Keytruda (2).

Det er kun indikasjonen trippel-negativ brystkreft som er relevant for denne metodevurderingen, og de andre indikasjonene omtales derfor ikke noe nærmere i denne metodevurderingen.

- Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1) reseptoren og blokkerer interaksjonen 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.

- **Dosering**
Anbefalt dose er 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter.
- **Bivirkninger**
De vanligste bivirkningene er anemi (52 %), kvalme (52 %), fatigue (37 %), forstoppelse (34 %), nøythropeni (33 %), diaré (32 %), nedsatt appetitt (30 %) og oppkast (28 %). Pembrolizumab er vanligst assosiert med immunrelaterte bivirkninger, hvor de mest sentrale immunrelaterte bivirkninger inkluderte pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt, endokrinopatier, og alvorlige hudreaksjoner.

For utfyllende informasjon om pembrolizumab henvises det til godkjent preparatomtale (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av brystkreft anbefaler individuelle behandlingsregimer for lokalavansert og metastatisk brystkreft (5). Målet med systematisk behandling er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig samt om mulig forlenge overlevelsen.

Ved trippelnegativ brystkreft anbefales paklitaksel formulert som albuminbundne nanopartikler, også kalt nab-paklitaksel (100 mg/m² ukentlig i 3 av 4 uker, 28 dagers syklus) i kombinasjon med atezolizumab (840 mg hver 2. uke) i første linje til pasienter som tidligere ikke har mottatt adjuvant kjemoterapi eller har avsluttet adjuvant kjemoterapi (med eller uten taksaner) for ≥ 12 måneder siden og som har fått påvist ≥ 1 % PD-L1 positive immunceller i tumor. For øvrige pasienter benyttes enten antracyklinholdige regimer (epirubicin + syklofosamid, epirubicin monoterapi, lavdose doksorubicin, pegylert liposomalt doksorubicin, non-pegylert liposomalt doksorubicin). Hvis pasienten (ikke BRCA mutert) har fått antracyklinholdig adjuvant/neoadjuvant behandling < 12 måneder tidligere, anbefales bruk av taksaner (docetaksel, paklitaksel, albuminbundet paklitaksel). Ved påvist kimcelle BRCA mutasjon anbefales bruk av karboplatin AUC6 hver 3. uke i første linje.

Det foreligger et LIS-anbud på det aktuelle terapiområdet (TNBK), hvor atezolizumab er rangert som eneste førstevalg, se Tabell 1.

Tabell 1: Anbud sykehusinnkjøp – Trippel negativ brystkreft (10)

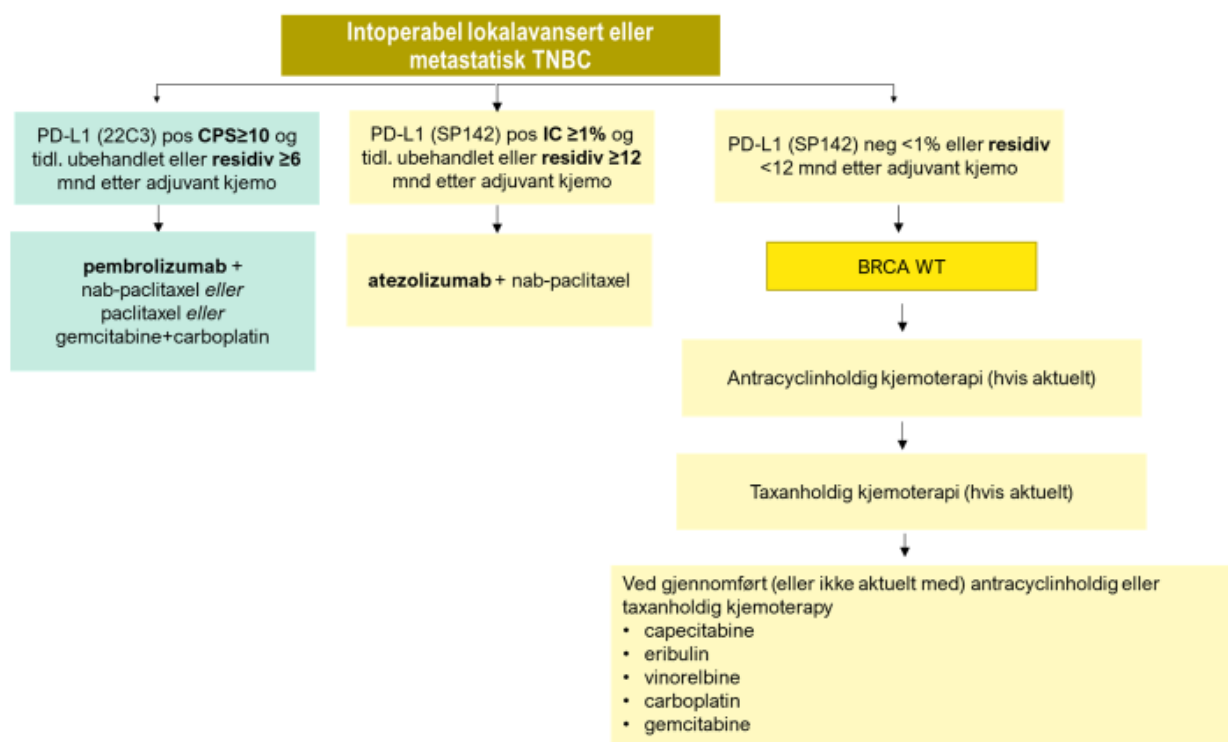
Trippel negativ brystkreft

Rangering	Anbefalt behandling	Månedskostnad inkl.admin.	Legemiddelkostnad per måned	Dosering og admin.form
Førstevalg	Atezolizumab (Tecentriq)*			840 mg infusjon q2w
* er innført av Beslutningsforum for følgende relevante indikasjoner: - i kombinasjon med nab-paklitaxel til behandling av voksne pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft med tumorer med PD-L1-uttrykk lik eller større enn 1 %, og som ikke tidligere har fått kjemoterapi for metastatisk sykdom.				

1.4.3 Plassering av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi i behandlingstilbudet

Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er et alternativ til atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaxel iht. nasjonale behandlingsretningslinjer ved trippel negativ brystkreft, og bakgrunnen for en forenklet vurdering er at disse behandlingstilbudene er foreslått sammenliknet med hverandre i kommende onkologianskaffelse 2207. (5, 11). Atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaxel er innført til behandling av voksne pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk trippelnegativ brystkreft med tumorer med PD-L1-uttrykk lik eller større enn 1 %, og som ikke tidligere har fått kjemoterapi for metastatisk sykdom. Det antas at pembrolizumab vil gi økt konkurranse og valgmuligheter i norsk klinisk praksis, samt vil øke muligheten for kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer. Pembrolizumab er en PD-1 hemmer og atezolizumab er en PD-L1 hemmer. PD-L1 analyse bør primært gjøres på biopsi av metastase (5).

Figur 1 illustrerer norsk klinisk praksis og plassering av pembrolizumab i behandlingsalgoritmen.



Figur 1: Behandlingsalgoritme for inoperabel lokalavansert eller metastatisk TNBK ved innføring av pembrolizumab (kilde: MSD)

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Én fase 3 studie, Keynote-355, lå til grunn for det europeiske legemiddelbyrået (EMA) sin utstedelse av markedsføringstillatelse for pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk TNBK hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom (2).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen:

Tabell 2: Oversikt over relevant, innsendt studie

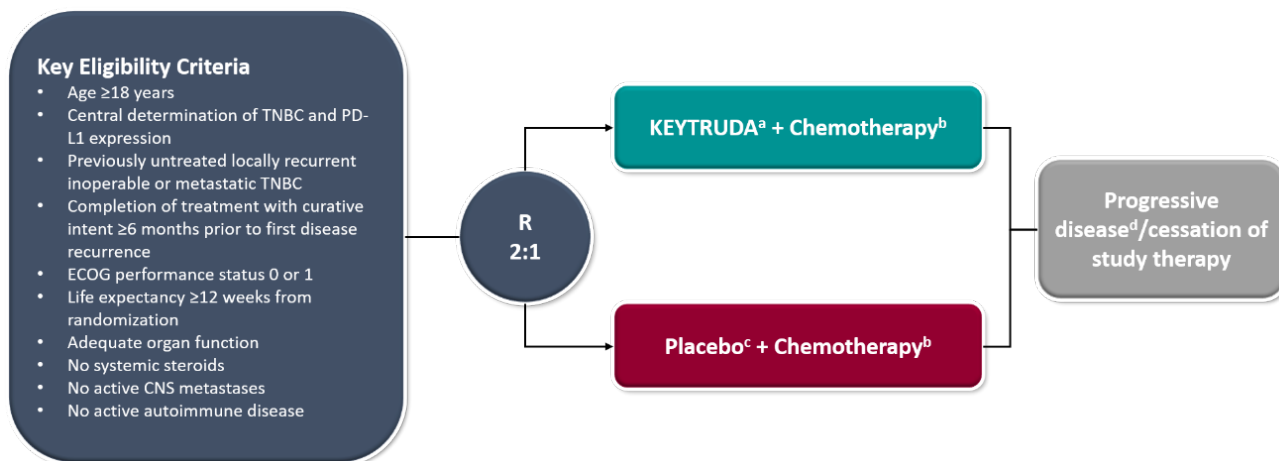
Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Keynote-355 NCT02819518 , blindet RCT, fase III	Voksne pasienter med inoperabel eller lokalavansert eller metastatisk trippelnegativ brystkreft som ikke har mottatt behandling med kjemoterapi tidligere (N= 847)	Pembrolizumab 200 mg IV på dag 1 i hver 21-dagers syklus + en av tre kjemoterapiregimer: a) nab-paklitaksel 100 mg/m ² IV på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus, b) paklitaksel 90 mg/m ² IV på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus, eller c) gemcitabin 1000 mg/m ² og karboplatin AUC2 på dag 1 og 8 i hver 21-dagers syklus	Placebo IV på dag 1 i hver 21-dagers syklus + en av tre kjemoterapiregimer: a) nab-paklitaksel 100 mg/m ² IV på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus, b) paklitaksel 90 mg/m ² IV på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dagers syklus, eller c) gemcitabin 1000 mg/m ² og karboplatin AUC2 på dag 1 og 8 i hver 21-dagers syklus	Progresjonsfri overlevelse (PFS), Totaloverlevelse (OS)	Objektiv responsrate (ORR), responsvarighet (DOR), komplett respons (CR), partiell respons (PR), sikkerhet

Keynote-355-studien er en fase III-studie som består av to deler. Del 2 av studien pågår fortsatt:

- Del 1 er en åpen, innledende fase/del av studien der 35 pasienter ble randomisert 1:1:1 til å få pembrolizumab i kombinasjon med en av tre forskjellige kjemoterapier (nab-paklitaxsel, paklitaxsel, eller gemcitabin + karboplatin). Del 1 var designet for å undersøke sikkerhet av pembrolizumab pluss kjemoterapi.
- Del 2 er en dobbeltblindet, multisenter, randomisert (2:1), placebokontrollert fase/del av studien hos 847 pasienter med lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk TNBK, uavhengig av tumorer som uttrykker PD-L1, og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi i avansert setting. I studien ble pembrolizumab pluss kjemoterapi (nab-paklitaxsel, paklitaxsel eller gemcitabin + karboplatin) sammenlignet mot placebo pluss kjemoterapi (nab-paklitaxsel, paklitaxsel eller gemcitabin + karboplatin). Studien var blindet for pembrolizumab/placebo, men ikke for kjemoterapi. PD-L1 kombinert positiv score (CPS) er definert som antall PD-L1-positive celler (tumor celler, makrofager og lymfocytter) dividert med totalt antall levedyktige tumorceller. En PD-L1-positiv tumor hadde CPS på 10 eller mer i studien.

Den relevante delen for denne metodevurderingen er del 2, og det vil derfor fokuseres på denne delen i oppsummeringen.

Se Figur 2 for en illustrasjon av studiedesignet til KEYNOTE-355.



Figur 2: Studiedesign KEYNOTE-355 Del 2 (kilde: MSD)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientpopulasjon:

Av de 847 pasientene som hadde gjennomgått randomisering, hadde 636 pasienter (75,1 %) PD-L1 CPS ≥ 1 , og 323 (38,1 %) hadde PD-L1 CPS ≥ 10 . Tabell 3 viser utvalgte særtrekk og baseline pasientkarakteristika fra Keynote-355 innsendt av MSD. Det var generelt en god balanse på tvers av behandlingsarmene ved baseline. Alle pasienter var kvinner, og de fleste var under 65 år (80 %),

postmenopausale (70 %) og hadde ECOG 0 (60 %). 25 pasienter (3 %) i studien hadde lokalt tilbakevendende inoperabel TNBK (12).

Tabell 3: Baseline pasientkarakteristika fra KEYNOTE-355 (ITT populasjon) (Kilde: MSD)

Characteristic, n (%)	All Patients, n=847	
	Pembrolizumab + Chemotherapy n=566	Placebo + Chemotherapy n=281
Age, median (range), years	53 (25 to 85)	53 (22 to 77)
ECOG PS 1	232 (41.0)	108 (38.4)
PD-L1-positive CPS \geq 1	425 (75.1)	211 (75.1)
PD-L1-positive CPS \geq 10	220 (38.9)	103 (36.7)
Chemotherapy on study		
Taxane	255 (45.1)	127 (45.2)
Gemcitabine/Carboplatin	311 (54.9)	154 (54.8)
Prior same-class chemotherapy		
Yes	124 (21.9)	62 (22.1)
No	442 (78.1)	219 (77.9)
Disease-free interval		
de novo metastasis	167 (29.5)	84 (29.9)
<12 months	126 (22.3)	50 (17.8)
\geq 12 months	270 (47.7)	147 (52.3)

CPS: Combined positive score; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; PD-L1: Programmed death ligand 1

Overordnet var baselinekarakteristikkene for de 323 pasientene med tumorer som hadde PD-L1 uttrykk med CPS \geq 10 tilsvarende som for den totale ITT populasjonen (n=847).

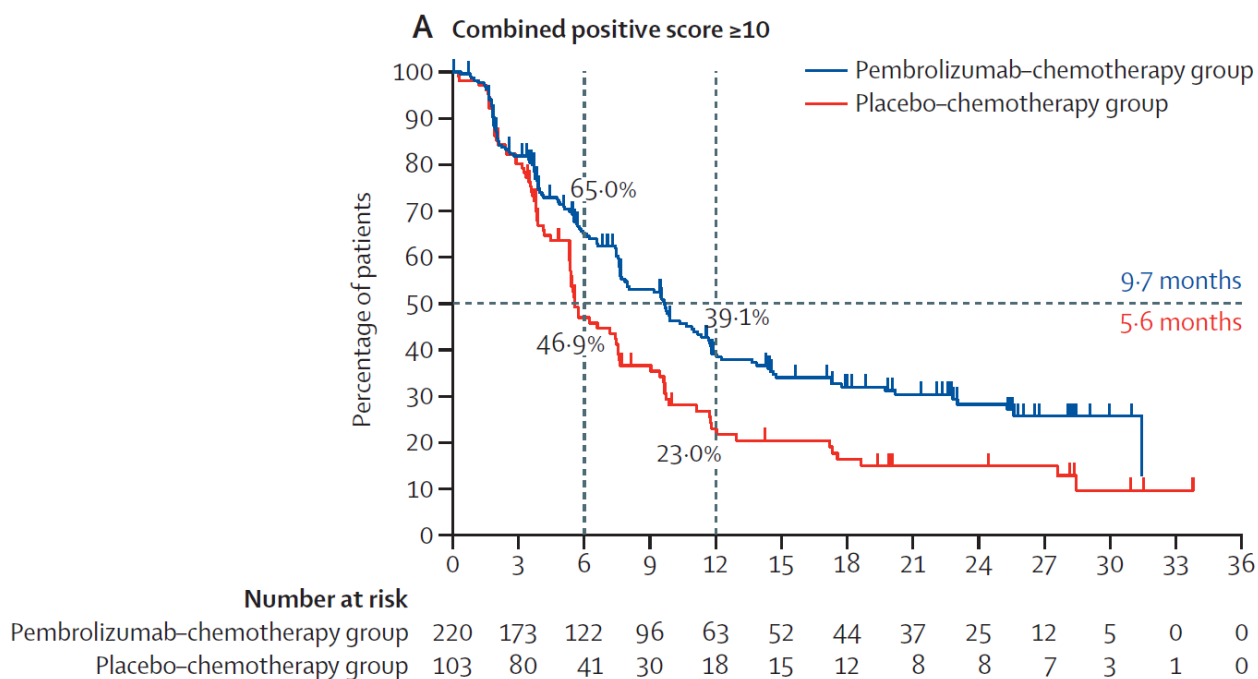
Dosering:

Pasientene fikk administrert pembrolizumab 200 mg eller placebo (saltvann) som intravenøs infusjon hver 3. uke pluss enten paklitaxel 90 mg/m² eller nab-paklitaxel 100 mg/m² på dag 1, 8, og 15 i hver 28-dagers syklus, eller gemcitabin/karboplatin 1000 mg/m² på dag 1 og 8 i hver 3-ukers syklus.

Pembrolizumab eller placebo ble administrert opptil 35 ganger eller til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, eller til behandler eller pasientens avgjørelse om å trekke seg fra studien. Behandlingen med kjemoterapi fortsatte til behandler avgjørelse om å avslutte behandlingen. Behandlingsbytte (crossover) var ikke tillatt (13).

Utfallsmål:

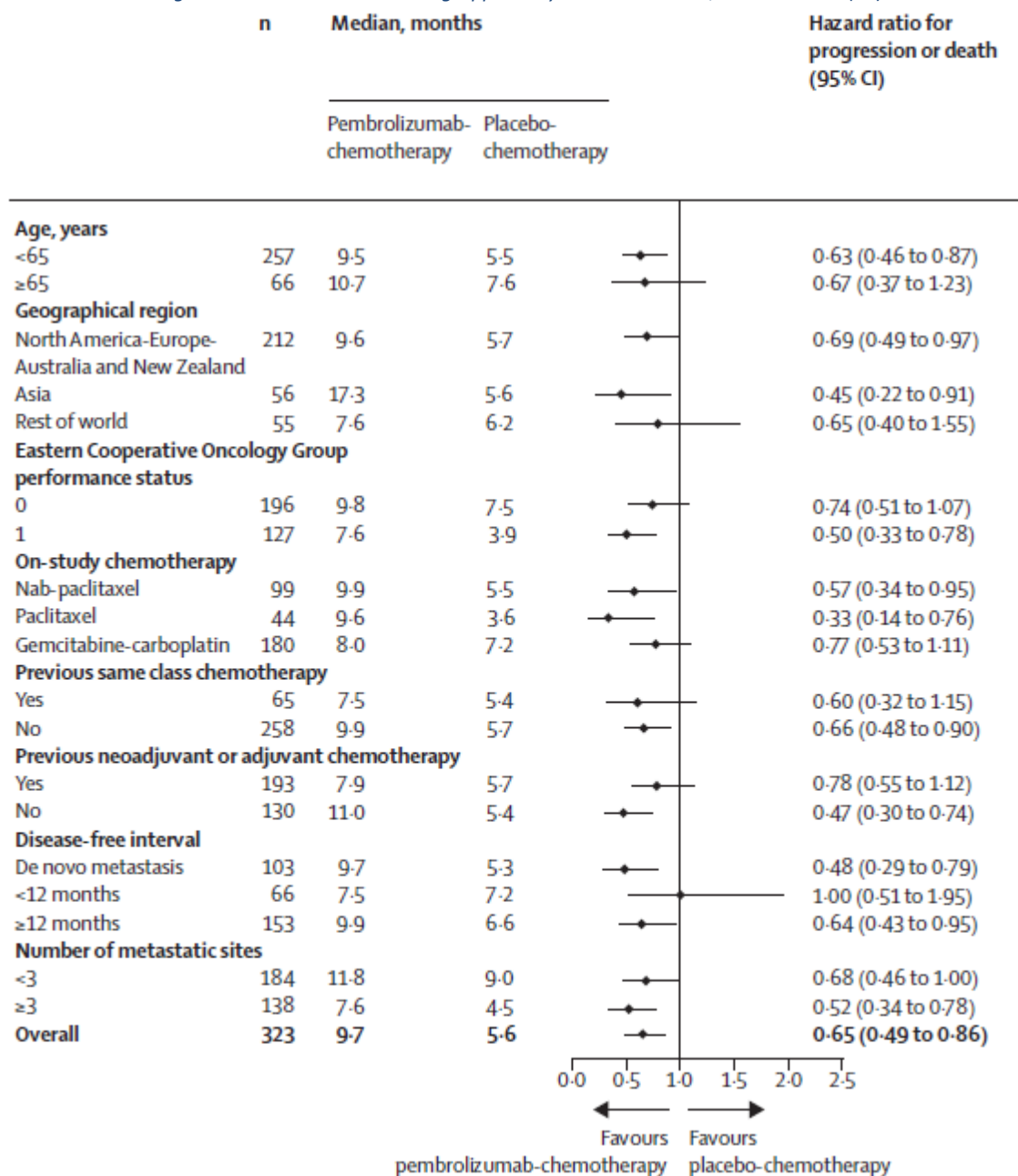
Behandling med pembrolizumab pluss kjemoterapi forlenget median PFS sammenlignet med placebo pluss kjemoterapi kun for pasienter i subgruppen med høyt PD-L1 uttrykk dvs. CPS ≥ 10 . Median RECIST v1.1-definert PFS ble BICR-vurdert og var på 9,7 måneder (95 % KI: 7,6-11,3) hos pasienter som fikk pembrolizumab pluss kjemoterapi og 5,6 måneder (95 % KI: 5,3-7,5) hos pasienter som fikk placebo pluss kjemoterapi (Figur 3) i den aktuelle subgruppen. PFS HR var 0,65 (95 % KI: 0,49-0,86, $p=0,0012$).



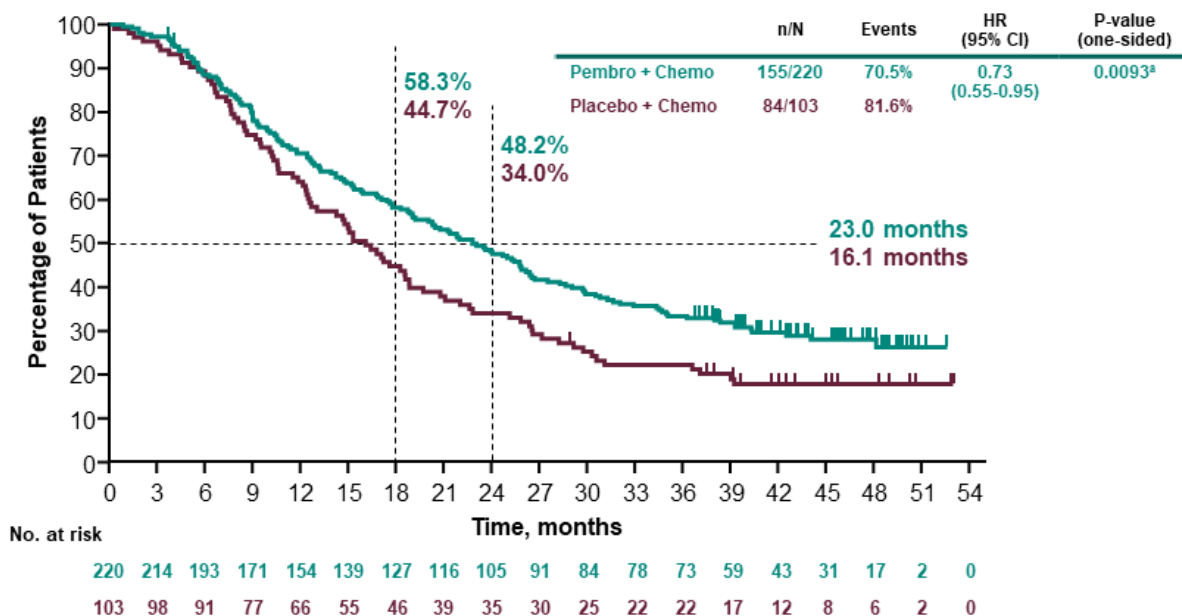
Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse i Keynote-355, PD-L1 CPS ≥ 10 (13)

PFS viste seg å være fordelaktig for pembrolizumab med flere av regimene av kjemoterapi. PFS HR var 0,57 (95 % KI: 0,34-0,94) med nab-paklitaxsel, 0,33 (95 % KI: 0,14-0,76) med paklitaxsel. For kombinasjonen med gemcitabin/karboplatin var det større usikkerhet rundt effektgevinsten (HR= 0,77 (95 % KI: 0,53-1,11)) og tilgjengelige data var ikke tilstrekkelig til å trekke klare konklusjoner (12).

Øvrige PFS resultater er presentert i Tabell 4.

Tabell 4: Balansediagram med PFS-estimat i undergrupper i Keynote-355-studien, PD-L1 CPS \geq 10 (13)

Kombinasjonen av pembrolizumab og kjemoterapi viste forbedret totaloverlevelse (OS) sammenlignet med kun kjemoterapi hos pasienter med CPS \geq 10: HR 0,73 (95 % KI: 0,55-0,95, p=0,0093). Median totaloverlevelse var 23 måneder hos pasienter som fikk pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi vs. 16,1 måneder hos pasienter som fikk placebo i kombinasjon med kjemoterapi (Figur 5).



Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse i KEYNOTE-355, PD-L1 CPS \geq 10 (Kilde: MSD)

Behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi forbedret den objektive responsraten (ORR) sammenlignet med placebo i kombinasjon med kjemoterapi (53,2 % vs. 39,8 %) hos pasienter med PD-L1 CPS \geq 10 (forskjell 13,6 % [1,9-24,8]; p=0,0115). Lenger responsvarighet (DOR) ble sett hos pasienter som fikk pembrolizumab pluss kjemoterapi (median DOR 19,3 måneder vs. 7,3 måneder). Responsresultater er oppsummert i Tabell 5.

Tabell 5: Responsresultater rapportert fra KEYNOTE-355, PD-L1 CPS \geq 10 (Kilde: MSD)

	Pembrolizumab + Chemotherapy (n=220)	Placebo + Chemotherapy (n=103)
ORR, % (95% CI)	53.2 (46.4, 59.9)	39.8 (30.3, 49.9)
ORR Difference % (95% CI),	13.6 (1.9, 24.8)	
p-value	p=0.0115	
CR, n (%)	16.8 (12.1, 22.4)	12.6 (6.9, 20.6)
PR, n (%)	36.4 (30.0, 43.1)	27.2 (18.9, 36.8)
DOR (months), median (range)	19.3 (1.6+ to 29.8)	7.3 (1.5 to 32.5+)

Bivirkninger

Bivirkninger (uansett årsak) forekom hos nesten alle pasientene i Keynote-355-studien; 99 % av pasientene som mottok pembrolizumab pluss kjemoterapi og 98 % av pasientene som mottok placebo pluss kjemoterapi opplevde minst en bivirkning.

Bivirkninger (uansett årsak) var av alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 78 % av pasientene i intervensjonsarmen og hos 74 % av pasientene i komparatorarmen.

De fleste pasientene i begge behandlingsarmene opplevde minst én behandlingsrelatert bivirkning: 96 % av pasientene i intervensjonsarmen og 95 % av pasientene i komparatorarmen.

De vanligste alvorlige behandlingsrelaterte bivirkningene var nøytropeni, redusert nøytrofiltall og anemi. De vanligste immunrelaterte bivirkningene var hypotyreose og hypertyreose. 5 % av pasientene som fikk pembrolizumab pluss kjemoterapi opplevde alvorlige immunrelaterte bivirkninger (grad 3+), mens ingen av pasientene som fikk placebo pluss kjemoterapi opplevde alvorlige immunrelaterte bivirkninger. Ytterligere detaljer er oppsummert i Tabell 6.

Tabell 6: Bivirkninger i Keynote-355-studien (13)

	Pembrolizumab- chemotherapy group (n=562)		Placebo-chemotherapy group (n=281)	
	Any grade	Grade ≥ 3	Any grade	Grade ≥ 3
Any adverse event*	554 (99%)	438 (78%)	276 (98%)	207 (74%)
Treatment-related adverse event†				
Total	541 (96%)	383 (68%)	267 (95%)	188 (67%)
Anaemia	275 (49%)	92 (16%)	129 (46%)	41 (15%)
Neutropenia	231 (41%)	167 (30%)	107 (38%)	84 (30%)
Nausea	221 (39%)	9 (2%)	115 (41%)	4 (1%)
Alopecia	186 (33%)	5 (1%)	94 (33%)	3 (1%)
Fatigue	160 (28%)	16 (3%)	83 (30%)	7 (2%)
Neutrophil count decreased	125 (22%)	98 (17%)	74 (26%)	57 (20%)
Alanine aminotransferase increased	115 (20%)	33 (6%)	46 (16%)	13 (5%)
Immune-mediated adverse event‡				
Total	144 (26%)	29 (5%)	17 (6%)	0
Hypothyroidism	87 (15%)	2 (<1%)	9 (3%)	0
Hyperthyroidism	27 (5%)	1 (<1%)	3 (1%)	0
Pneumonitis	14 (2%)	6 (1%)	0	0
Colitis	10 (2%)	2 (<1%)	4 (1%)	0
Severe skin reactions	10 (2%)	10 (2%)	1 (<1%)	0

Data are n (%). *Listed are all adverse events that occurred during randomly allocated study treatment or within the 30 days thereafter (within 90 days for serious events). The as-treated population included all patients who underwent randomisation and received ≥ 1 dose of study treatment. Events are listed in descending order of frequency in the pembrolizumab-chemotherapy group. The severity of adverse events was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. †Adverse events that were attributed to study treatment by the investigator. Treatment-related adverse events that occurred in at least 20% of patients are reported. Patients might have had more than one event. ‡Adverse events based on a list of terms specified by the sponsor and considered regardless of treatment attribution by the investigator that occurred in at least ten patients in the pembrolizumab-chemotherapy group are reported.

Avsluttende merknader

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi ved inoperabel lokalavansert eller metastatisk trippelnegativ brystkreft hos voksne pasienter med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS \geq 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi for metastatisk sykdom.

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av pembrolizumab til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

Statens legemiddelverk, 04-04-2022

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Beatriz Luís
saksbehandler

REFERANSER

1. Statens legemiddelverk. Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av metastatisk trippelnegativ brystkreft 2020 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Atezolizumab%20\(Tecentriq\)_ID2019_002%20-%20hurtig%20metodevurdering%20oppdatert%20versjon%202.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Atezolizumab%20(Tecentriq)_ID2019_002%20-%20hurtig%20metodevurdering%20oppdatert%20versjon%202.pdf)].
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Keytruda [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf].
3. Kreftregisteret. Brystkreft [nettdokument]. [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Brystkreft/>].
4. Brystkreftforeningen. Trippel-negativ brystkreft [nettdokument]. [Available from: <https://www.brystkreftforeningen.no/om-brystkreft/trippel-negativ-brystkreft/>].
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft Oslo: Helsedirektoratet; 2019 [updated 22. oktober 2021]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram>.
6. Kreftforeningen. Brystkreft [nettdokument]. <https://kreftforeningen.no/>; [updated 14. oktober 2021]. Available from: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/brystkreft/>.
7. Denkert C, Liedtke C, Tutt A, von Minckwitz G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer—the road to new treatment strategies. *The Lancet*. 2017;389(10087):2430-42.
8. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
9. Årsrapport 2020 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkref Oslo: Kreftregisteret; 2021 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2021/arsrapport-nasjonalt-kvalitetsregister-for-brystkreft-2020.pdf>].
10. Sykehusinnkjøp. LIS ANBEFALINGER FOR ONKOLOGISKE OG KOLONISTIMULERENDE LEGEMIDLER 23.09.2020 [updated 03.12.2021]. Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf>.
11. Bestillerforum. Sakspapirer fra Bestillerforum 22. mars 2021. Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Bestillerforum%20RHF%2022.03.2021%20Sa kspapirer%20Offentlige.pdf>.
12. European Medicines Agency. Keytruda: EPAR - Public assessment report 2021 [updated 28. oktober 2021]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0099-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
13. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1817-28.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT



VEDLEGG 1 (firmaets kommentar)
Legemiddelverket

Drammen, 01.4.2022

Keynote-studien 355 (KN-355) for pasienter med TNBC¹ evaluerte effekt og sikkerhet av pembrolizumab i kombinasjon med hver av de tre kjemoterapiregimene nab-paklitaksel, paklitaksel eller gemcitabin/karboplatin vs. placebo+kjemoterapiregime.

Legemiddelverket viser i Hurtig metodevurdering ID2021_039 til foreslått sammenligning mellom pembrolizumab (Keytruda) og atezolizumab (Tecentriq), begge i kombinasjon med kjemoterapi, i kommende onkologianskaffelse LIS 2207.

Pembrolizumab og atezolizumab vil begge være viktige verktøy ved lokalt tilbakefall av ikke-resektbar eller metastatisk trippelnegativ brystkreft hos voksne. MSD har i hele prosessen løftet argumenter for at produktene ikke kan ansees som direkte faglig likeverdige.

1. Ulik effekt og overlevelse:
 - KN355 (pembrolizumab) er den første fase III studien som har vist signifikant overlevelsesgevinst (OS HR 0,73; 95% CI 0,5, 0,95, p=0,0093)
 - IMpassion130 (atezolizumab) har ikke vist signifikant forbedret OS (OS HR 0,86; 95% CI 0,72-1,02, p=0,078).
2. Indikasjonene omfatter forskjellige pasienter.
 - Pembrolizumab i kombinasjon med tre ulike kjemoterapiregimer versus atezolizumab kun med nab-paklitaksel – (basert på resultater fra IMpassion130 studien)
 - Seleksjonen av pasienter i de to studiene bruker ulike antistoff og skåringsalgoritmer
 - Indikasjonene har ulike PD-L1 cutoff.

En etteranalyse² fra IMpassion130 viste hvilke pasientgrupper som omfattes av assaytesten SP142 (atezolizumab) og assaytesten 22C3 (pembrolizumab).

- Overlapp i PD-L1 uttrykk mellom SP142 og 22C3 utgjorde 36% av pasientene
- Negative på SP142 men positive på 22C3 utgjorde 17% av pasientene
- Positive på SP142 men negative på 22C3 utgjorde 10% av pasientene
- Resten; 37% presenterte negative PD-L1 uttrykk på begge tester.

Pembrolizumab og atezolizumab har vist tydelig ulik effekt i kliniske studier og omfatter ulike pasienter. Pembrolizumab vil gi muligheten for kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer og økt tilpasset behandling for pasientene.

MSD takker for rask saksgang.

Med vennlig hilsen

Anne Lebesby Høeg
Market Access Director

Søren Toksvig Klitkou
Market Access Manager

¹ Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi ved lokalt tilbakefall av ikke-resekerbar eller metastatisk trippelnegativ brystkreft hos voksne, der svulsten uttrykker PD-L1 med CPS \geq 10 og som ikke tidligere har mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom.

² Rugo HS et al. Presented at ESMO 2019; Abstract LBA20 og Rugo HS et al. Presented at SABCS 2019; Abstract PD1-07.