

# Bilag til Medicinrådets anbefaling vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af kræft i galdevejene

*Vers. 1.0*



# Bilagsoversigt

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

Den 28. januar 2025



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

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

## Notat til Medicinrådets udkast til vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til 1. linjebehandling af kræft i galdevejene

MSD Danmark vil gerne takke for det fremsendte udkast til vurderingsrapport. Vi synes udkastet beskriver sagen fyldestgørende og har derfor ingen bemærkninger til det.

Tak til sekretariatet for fint samarbejde om vurderingen her – vi ser frem til Rådets beslutning i februar.

Venlig hilsen

Simon Leth  
Chef for sundhedsøkonomi, MSD Danmark

Amgros I/S  
Dampfærgevej 22  
2100 København Ø  
Danmark

T +45 88713000  
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk  
www.amgros.dk

29.01.2025  
CAF/DBS

## **Forhandlingsnotat**

Dato for behandling i Medicinrådet	Januar 2025
Leverandør	MSD
Lægemiddel	Keytruda (pembrolizumab)
Ansøgt indikation	Keytruda (pembrolizumab) i kombination med kemoterapi til behandling af kræft i galdevejene
Nyt lægemiddel / indikationsudvidelse	Indikationsudvidelse

### **Prisinformation**

Amgros har følgende pris på Keytruda (pembrolizumab):

Tabel 1: Aftalepris

Lægemiddel	Styrke (pakningsstørrelse)	AIP (DKK)	SAIP	Rabatprocent ift. AIP
Keytruda	25 mg/ml (4 ml)	21.573,58	██████████	██████████

### **Aftaleforhold**

Amgros har en aftale på Keytruda, hvor der er mulighed for prisregulering. Aftalen på Keytruda løber sammen med aftaler for de øvrige immunterapier: Opdivo (nivolumab), Tecentriq (atezolizumab), Imfinzi (durvalumab), Libtayo (cemiplimab) og Bavencio (avelumab).

## KonkurrencesituationenX

Imfinzi blev i april 2024 anbefalet til samme indikation, hvilket var den første immunterapi til behandling af ikke-resektabel eller metastatisk kræft i galdegange.

Tabel 2 viser lægemiddeludgifter per år for Keytruda og Imfinzi.

Tabel 2: Sammenligning af lægemiddeludgifter pr. patient

Lægemiddel	Styrke (pakningsstørrelse)	Dosering	Pris pr. pakning (SAIP, DKK)	Lægemiddeludgift for et års behandling (SAIP, DKK)
Keytruda	25 mg/ml (4 ml)	2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge IV*	██████████	██████████
Imfinzi	50 mg/ml (10 ml)	1.500 mg hver 3. uge de første 8 cykler. Derefter 1.500 mg hver 4. uge*	██████████	██████████

\*Vægt på 77,3 kg jf. Medicinrådets vurderingsrapport for Imfinzi

## Status fra andre lande

Tabel 3: Status fra andre lande

Land	Status	Link
Norge	Under vurdering	<a href="#">Link til vurdering</a>
England	Afsluttet, da leverandøren ikke har indsendt dokumentation	<a href="#">Link til vurdering</a>

## Opsummering





# Ansøgning om vurdering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi til 1. linjebehandling af avanceret kræft i galdeblære og galdegange

Farveskema til tekstfremhævning	
Farve på fremhævet tekst	Definition af fremhævet tekst
	Fortrolige oplysninger



# Kontaktoplysninger

## Kontaktoplysninger

<b>Virksomhed</b>	<b>MSD Danmark ApS</b>
Navn	Tenna Bekker
Titel	Market Access Manager
Telefonnummer	+45 2892 1882
E-mail	tenna.bekker@msd.com



# Indholdsfortegnelse

Kontaktoplysninger .....	2
Tabeller og figurer .....	6
Forkortelser .....	9
<b>1. Oplysninger om lægemidlet .....</b>	<b>11</b>
<b>2. Oversigtstabel .....</b>	<b>12</b>
<b>3. Patientpopulation, intervention, valg af komparator(er) og relevante effektmål .....</b>	<b>14</b>
3.1 Sygdommen .....	14
3.2 Patientpopulation .....	15
3.3 Nuværende behandlingstilbud .....	16
3.4 Intervention .....	16
3.4.1 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis .....	19
3.5 Valg af komparator(er) .....	19
3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er) .....	22
3.7 Relevante effektmål .....	22
3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen .....	22
<b>4. Sundhedsøkonomisk analyse .....</b>	<b>26</b>
4.1 Modelstruktur .....	26
4.2 Modelkarakteristika .....	26
<b>5. Oversigt over litteratur .....</b>	<b>26</b>
5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering .....	26
5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet .....	29
5.3 Litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model .....	30
<b>6. Effekt .....</b>	<b>31</b>
6.1 Effekt af pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med durvalumab i kombination med kemoterapi til 1. linjebehandling af patienter med avanceret kræft i galdevejene .....	31
6.1.1 Relevante studier .....	31
6.1.2 Sammenlignelighed af studier .....	39
6.1.2.1 Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier .....	39
6.1.3 Sammenlignelighed af studiepopulation(er) med danske patienter, der er egnede til behandling .....	42
6.1.4 Effekt – resultater fra KEYNOTE-966 .....	45
6.1.5 Effekt – resultater fra TOPAZ-1 .....	51





<b>7.</b>	<b>Komparative analyser af effekt</b> .....	<b>55</b>
7.1.1	Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne.....	55
7.1.2	Syntesemetode .....	55
7.1.3	Resultater fra den komparative analyse .....	60
7.1.4	Effekt – resultater vedr. samlet overlevelse .....	61
7.1.5	Effekt – resultater vedr. progressionsfri overlevelse .....	61
7.1.6	Effekt – resultater vedr. objektiv responsrate .....	62
<b>8.</b>	<b>Modellering af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse</b> .....	<b>62</b>
8.1	Præsentation af effektdata fra den kliniske dokumentation, der anvendes i modellen .....	62
8.1.1	Ekstrapolering af effektdata .....	62
8.1.1.1	Ekstrapolering af [effektmål 1] .....	62
8.1.1.2	Ekstrapolering af [effektmål 2] .....	62
8.1.2	Beregning af transitionssandsynligheder.....	62
8.2	Præsentation af effektdata fra [yderligere dokumentation] .....	63
8.3	Modellerings effekter af efterfølgende behandlinger .....	63
8.4	Andre antagelser vedrørende effekt i modellen.....	63
8.5	Oversigt over den modellerede gennemsnitlige behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier .....	63
<b>9.</b>	<b>Sikkerhed</b> .....	<b>64</b>
9.1	Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation.....	64
9.2	Sikkerhedsdata fra ekstern litteratur anvendt i den sundhedsøkonomiske model .....	71
<b>10.</b>	<b>Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet</b> .....	<b>73</b>
10.1	Helbredsrelateret livskvalitet.....	73
10.1.1	Studiedesign og måleinstrument .....	73
10.1.2	Dataindsamling - KEYNOTE-966 .....	73
10.1.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet - KEYNOTE-966.....	77
10.1.4	Dataindsamling - TOPAZ-1 .....	79
10.1.5	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet - TOPAZ-1 .....	83
10.2	Nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske model.....	84
10.2.1	Beregning af nytteværdier .....	84
10.2.1.1	Mapping.....	84
10.2.2	Beregning af disutility-værdier .....	84
10.2.3	Resultater af nytteværdier.....	84
10.3	Nytteværdier målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt.....	84
10.3.1	Studiedesign.....	85
10.3.2	Dataindsamling .....	85
10.3.3	Resultater for helbredsrelateret livskvalitet .....	85
10.3.4	Resultater for nytteværdier .....	85



<b>11. Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger .....</b>	<b>85</b>
11.1 Lægemedelomkostninger - intervention og komparator .....	85
11.2 Lægemedelomkostninger - co-administration.....	86
11.3 Administrationsomkostninger .....	86
11.4 Omkostninger til sygdomshåndtering.....	86
11.5 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser .....	86
11.6 Efterfølgende behandlingsomkostninger .....	86
11.7 Patientomkostninger .....	87
11.8 Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulans rehabilitering og palliativ pleje).....	87
<b>12. Resultater .....</b>	<b>87</b>
12.1 Oversigt over base case .....	87
12.1.1 Base case-resultater .....	87
12.2 Følsomhedsanalyser .....	88
12.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser .....	88
12.2.2 Probabilistiske følsomhedsanalyser .....	88
<b>13. Budgetkonsekvensanalyse .....</b>	<b>88</b>
<b>14. Liste over eksperter .....</b>	<b>90</b>
<b>15. Referencer .....</b>	<b>91</b>
<b>Appendix A. Studiekarakteristika .....</b>	<b>93</b>
<b>Appendix B. Resultater vedr. effekt pr. studie.....</b>	<b>98</b>
<b>Appendix C. Komparativ analyse af effekt.....</b>	<b>105</b>
<b>Appendix D. Ekstrapolering.....</b>	<b>107</b>
D.1 Ekstrapolering af [effekt mål 1] .....	107
D.1.1 Datainput .....	107
D.1.2 Model.....	107
D.1.3 Proportionale hazarder .....	107
D.1.4 Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC) .....	107
D.1.5 Vurdering af visuel fit.....	107
D.1.6 Vurdering af hazard-funktioner .....	107
D.1.7 Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver .....	107
D.1.8 Justering af baggrunds dødelighed .....	107
D.1.9 Justering for behandlingsskift/overkrydsning.....	107
D.1.10 Aftagende effekt .....	107
D.1.11 Kureringspunkt.....	107
D.2 Ekstrapolering af [effekt mål 2] .....	107
<b>Appendix E. Alvorlige uønskede hændelser .....</b>	<b>108</b>



<b>Appendix F. Helbredsrelateret livskvalitet .....</b>	<b>119</b>
<b>Appendix G. Probabilistiske følsomhedsanalyser .....</b>	<b>120</b>
<b>Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering .....</b>	<b>121</b>
H.1 Effekt og sikkerhed af intervention og komparator(er) .....	121
H.1.1 Søgestrategier .....	121
H.1.2 Systematisk valg af studier.....	121
H.1.3 Ekskluderede fuldtekstreferencer.....	122
H.1.4 Kvalitetsvurdering.....	122
H.1.5 Ikke-offentliggjorte data .....	122
<b>Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet.....</b>	<b>123</b>
I.1 Helbredsrelateret livskvalitet.....	123
I.1.1 Søgestrategier .....	123
I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater .....	123
I.1.3 Ikke-offentliggjorte data .....	123
<b>Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model.....</b>	<b>124</b>
J.1 Ekstern litteratur til input i den sundhedsøkonomiske model .....	124
J.1.1 Eks. systematisk søgning efter [...].	124
J.1.2 Eks. målrettet litteratursøgning efter [estimer] .....	124
<b>Appendix K. Øvrige indikationer godkendt af EMA og vurderet af Medicinrådet.....</b>	<b>125</b>
<b>Appendix L. Uønskede hændelser hos patienter behandlet med pembrolizumab + kemoterapi på tværs af studier .....</b>	<b>129</b>

## Tabeller og figurer

Tabel 1. Incidens og prævalens i de seneste 5 år.....	15
Tabel 2. Estimer for antallet af patienter, der er egnede til behandling .....	16
Tabel 3. Effektmål, der er relevante for ansøgningen.....	24
Tabel 4. Funktioner i den sundhedsøkonomiske model .....	26
Tabel 5. Relevant litteratur inkluderet i vurderingen af effekt og sikkerhed.....	27
Tabel 6. Relevant litteratur inkluderet for (dokumentation af) helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 10).....	30
Tabel 7. Relevant litteratur anvendt til input i den sundhedsøkonomiske model.....	30
Tabel 8. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen.....	36
Tabel 9. Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier .....	39
Tabel 10. Karakteristika i den relevante danske population og i den sundhedsøkonomiske model .....	43
Tabel 11. Resultater fra den komparative analyse af pembrolizumab + kemoterapi vs. Durvalumab + kemoterapi for patienter med avanceret kræft i galdevejene.....	61
Tabel 12. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af [effektmål].....	62



Tabel 13. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model .....	62
Tabel 14. Estimer i modellen .....	63
Tabel 15. Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingstid og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion (juster tabellen i henhold til modellen) .....	63
Tabel 16. Oversigt over sikkerhedshændelser i KEYNOTE-966 .....	65
Tabel 17. Oversigt over alvorlige uønskede hændelser i KEYNOTE-966, der forekommer hos mere end 5% af patienterne i én af grupperne .....	66
Tabel 18. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model.....	67
Tabel 19. Uønskede hændelser, der forekommer hos mere end X % af patienter.....	72
Tabel 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet.....	73
Tabel 21. Mønster med manglende data og fuldførelse KEYNOTE-966.....	74
Tabel 22. Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet KEYNOTE-966.....	78
Tabel 23. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier].....	84
Tabel 24. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier].....	85
Tabel 25. Oversigt over litteraturbaserede nytteværdier (HSUV'er) .....	85
Tabel 26. Lægemediomkostninger anvendt i modellen.....	86
Tabel 27. Administrationsomkostninger anvendt i modellen .....	86
Tabel 28. Omkostninger til sygdomshåndtering anvendt i modellen .....	86
Tabel 29. Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser .....	86
Tabel 30. Lægemediomkostninger ved efterfølgende behandlinger .....	87
Tabel 31. Patientomkostninger anvendt i modellen .....	87
Tabel 32. Oversigt over base case.....	87
Tabel 33. Base case-resultater, diskonterede estimer .....	88
Tabel 34. Resultater af one-way følsomhedsanalyser .....	88
Tabel 35. Antal nye patienter, der forventes behandlet i løbet af den næste femårsperiode, hvis lægemidlet indføres (justeret for markedsandel) .....	88
Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen .....	89
Tabel 37. Vigtigste karakteristika for inkluderede studier .....	93
Tabel 38. Resultater pr. studie .....	98
Tabel 39. Komparativ analyse af studier, der sammenligner pembrolizumab+kemoterapi med durvalumab+kemoterapi for patienter med avanceret kræft i galdevejene.....	106
Tabel 40. Oversigt over parametre i PSA .....	120
Tabel 41. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen .....	121
Tabel 42. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen .....	121
Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen.....	121
Tabel 44 - Søgestrategi for .....	121
Tabel 45. Inklusions- og eksklusionskriterier anvendt til vurdering af studier.....	121
Tabel 46. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne .....	122
Tabel 47. Bibliografiske databaser inkluderet i litteratursøgningen .....	123
Tabel 48. Andre kilder inkluderet i litteratursøgningen .....	123
Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen.....	123
Tabel 50. Søgestrategi for [navn på database].....	123
Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen .....	124
Tabel 52. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning .....	124



Tabel I - Regler for censorering for den primære analyse af PFS i KEYNOTE-966 .....	22
Tabel II - Regler for censorering for den primære analyse af PFS i TOPAZ-1 .....	23
Tabel III – Færdiggjorte analyser i KEYNOTE-966 .....	33
Tabel IV – færdiggjorte analyser for TOPAZ-1 .....	34
Tabel V – Efterfølgende behandlinger i KEYNOTE-966.....	43
Tabel VI – Efterfølgende behandlinger i TOPAZ-1 .....	44
Tabel VII – Disposition af patienter i KEYNOTE-966 .....	45
Tabel VIII - Analyse af OS i KEYNOTE-966.....	46
Tabel IX – Analyse af PFS i KEYNOTE-966 .....	48
Tabel X – Tumor respons ved den endelige analyse i KEYNOTE-966 .....	50
Tabel XI - Disposition af patienter i TOPAZ-1 .....	51
Tabel XII - Analyse af OS i TOPAZ-1 .....	52
Tabel XIII – Analyse af PFS i TOPAZ-1 .....	54
Tabel XIV – Tumor respons fra TOPAZ-1 .....	54
Tabel XV. Oversigt over sikkerhedshændelser i TOPAZ-1 .....	67
Tabel XVI - Oversigt over alvorlige uønskede hændelser i TOPAZ-1, der forekommer hos mere end 5% af patienterne i én af grupperne .....	69
Tabel XVII - Mønster med manglende data og fuldførelse TOPAZ-1 .....	80
Tabel XVIII - Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet TOPAZ-1.....	84

## Figurer

Figur I – Studiedesign for KEYNOTE-966 .....	31
Figur II - Studiedesign for TOPAZ-1 .....	33
Figur III – Kaplan-Meier kurve af OS i KEYNOTE-966.....	46
Figur IV – OS i præ-definerede subgrupper i KEYNOTE-966.....	47
Figur V - Kaplan Meier kurve af PFS i KEYNOTE-966 .....	48
Figur VI - PFS i præ-definerede subgrupper i KEYNOTE-966 .....	49
Figur VII – Kaplan Meier kurve af OS i TOPAZ-1 .....	52
Figur VIII – Kaplan Meier kurve for PFS i TOPAZ-1 .....	53
Figur IX - Netværk.....	55
Figur X – Log-log survival plot og Schoenfelds residualer for OS i KEYNOTE-966 .....	57
Figur XI – Log-log survival plot og Schoenfelds residualer for PFS i KEYNOTE-966 .....	58
Figur XII - Log-log survival plot og Schoenfelds residualer for OS i TOPAZ-1 .....	59
Figur XIII - Log-log survival plot og Schoenfelds residualer for PFS i TOPAZ-1 .....	60
Figur XIV – Oversigt over immunmedierede uønskede hændelser i TOPAZ-1 .....	69
Figur XV – Gennemsnitlige ændringer i EORTC-QLQ-C30 .....	78



# Forkortelser

AE	<i>Adverse event</i>
ApaT	<i>All Participants as Treated</i>
BICR	<i>Blinded Independent Central Review</i>
BTC	<i>Biliary Tract Cancers</i>
CCA	<i>Cholangiocarcinom</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
cLDA	<i>Constrained longitudinal data analysis</i>
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
CT	<i>Computer tomografi</i>
dCCA	<i>Distalt cholangiocarcinom</i>
DLGCD	<i>Dansk Lever-Galdevejscancer Database</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency (Det Europæiske Lægemiddelagentur)</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30</i>
EQ-5D	<i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FA	<i>Final analysis</i>
FAS	<i>Full analysis set</i>
GBC	<i>Gall Bladder Cancer</i>
HCC	<i>Hepatocellulært carcinom</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL	<i>Health-Related Quality of Life</i>
IA	<i>Interimanalyse</i>
IA1	<i>Interimanalyse 1</i>
IA2	<i>Interimanalyse 2</i>
iCCA	<i>Intrahepatisk cholangiocarcinom</i>
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IV	<i>Intravenøs</i>
IQR	<i>Inter Quartile Range</i>
KM	<i>Kaplan-Meier</i>
LS	<i>Least Squares</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MR	<i>Magnetisk resonans</i>
MDT	<i>Multi Disciplinære Teams</i>
MSD	<i>Merck Sharp &amp; Dohme</i>
NA	<i>Not Applicable</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
pCCA	<i>Perihilært cholangiocarcinom</i>
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death ligand 1</i>
PD-L2	<i>Programmed cell death ligand 2</i>
PFS	<i>Progression-free Survival</i>
PRO	<i>Patient Reported Outcome</i>
PS	<i>Performance status</i>
PSC	<i>Primær scleroserende cholangitis</i>
Q1W	<i>Hver uge</i>
Q3W	<i>Hver 3. uge</i>
Q4W	<i>Hver 4. uge</i>
Q6W	<i>Hver 6. uge</i>
QOL	<i>Quality of Life</i>
RECIST 1.1	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1</i>
SAE	<i>Serious Adverse Event</i>



SE                      *Standard Error*  
SOC                    *Standard of Care*

### **Læsevejledning**

Medicinrådets ansøgningsskema version 1.2 er anvendt. For at følge de prædefinerede tabeller og deres nummerering, har vi nummereret ekstra tabeller med romertal, fx tabel XI. Ansøgningen er skrevet på dansk. Nogle begreber er bibeholdt på engelsk, disse er angivet med *kursiv*. Fortrolige oplysninger er markeret med gult.



# 1. Oplysninger om lægemidlet

## Lægemiddelinformationer

<b>Handelsnavn</b>	KEYTRUDA®
<b>Generisk navn</b>	Pembrolizumab
<b>Indikation som formuleret af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)</b>	KEYTRUDA, i kombination med gemcitabin og cisplatin, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabel eller metastatisk galdevejskræft hos voksne.
<b>Indehaver af markedsføringstilladelse i Danmark</b>	MSD Danmark ApS
<b>ATC-kode</b>	L01FF02
<b>Kombinationsbehandling og/eller samtidig behandling</b>	Nej
<b>(Forventet) Dato for EU-godkendelse</b>	CHMP positive opinion november 2023.
<b>Har lægemidlet fået en betinget markedsføringstilladelse?</b>	Nej
<b>Har lægemidlet været i 'accelerated assessment' hos EMA?</b>	Nej
<b>Har lægemidlet 'orphan drug designation'? (medtag dato)</b>	Nej
<b>Andre indikationer godkendt af EMA</b>	Se venligst Appendix K
<b>Andre indikationer, der er blevet evalueret af Medicinrådet (ja/nej)</b>	Se venligst Appendix K
<b>Fælles nordisk vurdering (JNHB)</b>	<p>Er den nuværende behandlingspraksis ens på tværs af de nordiske lande (DK, FI, IS, NO, SE)? Ja</p> <p>Er produktet egnet til en fælles nordisk vurdering? Nej</p> <p>Hvis ikke, hvorfor? MSD Danmark ønsker, at vurderingen er fokuseret på den kliniske relevans i det danske sundhedsvæsen og at danske klinikere er involveret i denne vurdering. Vi ønsker også, at den nye behandling bliver hurtigt tilgængelig for danske læger og patienter. Begge dele mener vi, at Medicinrådet er rigtig gode til. Samtidig har de hidtidige erfaringer med det nordiske samarbejde ikke været positive ift. sagsbehandlingstiden. Vi ønsker derfor ikke en vurdering i JNHB.</p>





### Lægemiddelinformationer

Udlevering	BEGR
Emballage – typer, størrelser/antal enheder og koncentrationer	4 ml konc.t.inf.væsk.opl a 25 mg/ml

## 2. Oversigtstabel

### Oversigt

Indikation, der er relevant for vurderingen	KEYTRUDA, i kombination med gemcitabin og cisplatin, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabel eller metastatisk galdevejskræft hos voksne.
Doseringsregime og administrationsform	<p>200 mg pembrolizumab iv Q3W i kombination med 1000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabin iv på dag 1 og 8 samt 25 mg/m<sup>2</sup> cisplatin iv på dag 1 og 8.</p> <p>Pembrolizumab blev administreret i op til 35 serier og som intravenøs infusion over 30 minutter. Gemcitabin blev administreret som intravenøs infusion uden en øvre grænse for antal serier. Cisplatin blev administreret i op til 8 serier og som intravenøs infusion.</p>
Valg af komparator	Durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin.
Prognose med aktuell behandling (komparator)	24 mdr. overlevelsesrate på 24,9% (95% CI: 17,9; 32,5) i durvalumab+kemoterapi-gruppen og median OS på 12,8 mdr.
Type af dokumentation til den kliniske evaluering	Indirekte sammenligning af resultaterne fra KEYNOTE-966 og TOPAZ-1
Vigtigste effektmål (forskel/forbedring sammenlignet med komparator)	<p>Pembrolizumab + kemoterapi vs durvalumab + kemoterapi:</p> <p>██</p> <p>██</p> <p>██</p>
Vigtigste alvorlige uønskede hændelser for interventionen og komparatoren	<p><b>KEYNOTE-966</b></p> <p>Alvorlige uønskede hændelser af enhver grad blev rapporteret i 276 patienter (52,2%) i pembro+SOC-gruppen og i 263 patienter (49,3%) i SOC-gruppen. I pembro+SOC-gruppen var de vigtigste alvorlige uønskede hændelser er cholangitis og feber.</p> <p><b>TOPAZ-1</b></p> <p>Alvorlige uønskede hændelser af enhver grad blev rapporteret i 160 patienter (47,3%) i durva+SOC-gruppen og i 149 patienter</p>



## Oversigt

	(43,6%) i SOC-gruppen. I durva+SOC-gruppen var den vigtigste alvorlige uønskede hændelser cholangitis.
<b>Konsekvens for helbredsrelateret livskvalitet</b>	Baseret på EORCT-QLQ-C30 er der ikke noget, der tyder på, at tillæg af hverken pembrolizumab eller durvalumab til kemoterapi påvirker den patientoplevede livskvalitet.  Sundhedsøkonomisk model: NA
<b>Type af sundhedsøkonomisk analyse, der indsendes</b>	Ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces uden sundhedsøkonomisk analyse
<b>Datakilder, der bruges til at modellere klinisk effekt</b>	NA
<b>Datakilder, der bruges til at modellere den helbredsrelaterede livskvalitet</b>	NA
<b>Vundne leveår</b>	NA
<b>Vundne QALY</b>	NA
<b>Inkrementelle omkostninger</b>	NA
<b>ICER (DKK/QALY)</b>	NA
<b>Usikkerhed forbundet med ICER-estimatet</b>	NA
<b>Antal egnede patienter i Danmark</b>	Incidens: 70 Prævalens: NA
<b>Budgetkonsekvens (i år 5)</b>	NA



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

### 3.1 Sygdommen

#### Kræft i galdeblære og galdegange

Kræft i galdevejene (*biliary tract cancers*, BTC) er en samlet betegnelse for tumorer – typisk adenocarcinomer - der udspringer fra enten galdeblæren (*gallbladder cancer*, GBC), ampullen eller galdegangene (*cholangiocarcinoma*, CCA). Kræft i galdegangene kan yderligere underinddeles i intrahepatiske tumorer (iCCA), perihilære tumorer (pCCA) og distale tumorer (dCCA) [1]. Tilsammen udgør de perihilære og de distale tumorer, de ekstrahepatiske tumorer, der refereres til i anmodningen her og i KEYNOTE-966 [2]. Kræft i ampullen er ikke omfattet af denne ansøgning.

Kræft i galdegangene udgør 75-80% af tilfældene, mens galdeblærekraft udgør 20-25% [3].

Cholangiocarcinom er den næsthøypigste primære levercancer efter hepatocellulært carcinom (HCC). Internationalt er incidens og mortalitet generelt stigende, og dette er især gældende for intrahepatisk CCA, mens det modsatte er gældende for ekstrahepatisk CCA. I Danmark har der til gengæld været et fald i incidensen for både intra- og ekstrahepatisk CCA, hvilket ses i en opgørelse over tilfælde fra 1978-2003 [4].

Der findes en række veletablerede risikofaktorer for udvikling af kræft i galdegangene, hvoraf den mest betydende er primær skleroserende cholangitis med eller uden samtidig inflammatorisk tarmsygdom. Sygdommen opstår dog i høj grad sporadisk, da risikofaktorerne kun kan forklare omkring 30% af tilfældene. Andre mindre veletablerede risikofaktorer omfatter cirrose og kronisk viral hepatitis B- eller C-infektion [5].

Den betydeligste risikofaktor for udvikling af galdeblærekraft er galdesten, og 70-90% af patienter med galdeblærekraft har galdesten, og specielt symptomgivende galdesten er en af de stærkeste risikofaktorer. På trods af denne øgede risiko er den samlede forekomst af galdeblærekraft hos patienter med galdesten kun 0,5% [5].

#### Klinisk præsentation/symptombillede

Symptomer på sygdommen vil typisk være ikterus (gulsot), kvalme, kolestatisk kløe, manglende appetit, træthed, natlige svedeture, vægttab og pludselige mavesmerter i højre side af mave og kan bl.a. medføre risiko for cholangitis med behov for stentning af galdeveje og galdedræning.

Galdeblærecancer opdages ofte tilfældigt i forbindelse med kolecystektomi for galdesten. Ikterus er ofte et meget sent symptom ved fremskreden sygdom.



Diagnosen er vanskelig at stille, og sygdommen er ofte asymptomatisk i tidlige stadier, hvilket medfører, at diagnosen stilles sent [5].

### Prognosen med nuværende behandlingsmuligheder

Den vigtigste bestemmende faktor for prognosen er diagnosetidspunktet. Forbedrede kirurgiske teknikker har bedret prognosen i de tidlige stadier, mens prognosen fortsat er dårlig, når patienterne diagnosticeres med senere stadier af sygdommen. Fra Dansk Lever-Galdevejscancer Database (DLGCD) ved vi, at patienter, der behandles første gang kirurgisk, har en 1-års overlevelse på 74% (95% CI: 0,63; 0,85), mens 5-års overlevelsen er 34% (95% CI: 0,22; 0,46). I DLGCD er det ikke muligt at se overlevelsen for danske patienter, der har fået palliativ kemoterapi [6]. Det norske kræftregister viser en 5-års overlevelse ved metastatisk sygdom på 1,1-1,6% [7]. Det kliniske studie, der undersøgte effekten af gemcitabin+cisplatin i lokalavanceret og metastatisk galdevejskræft, viste en overlevelseshastighed efter 1 år på omkring 15% og en medianoverlevelse på under 1 år [8]. Tillæg af durvalumab til gemcitabin+cisplatin øgede i det kliniske studie TOPAZ-1 24-måneders overlevelseshastigheden fra 10,4% til 24,9% og median OS fra 11,3 til 12,8 måneder [9].

## 3.2 Patientpopulation

Populationen, der er relevant for denne ansøgning, er patienter med metastatisk eller ikke-resektabel kræft i galdeblære eller galdegange.

Vi antager, at incidensen af kræft i galdeblære eller galdegange på tværs af stadier er den samme, som er angivet i ansøgningen, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling af durvalumab i kombination med gemcitabin+cisplatin (se Tabel 1). Antal kandidater til behandlingen er baseret på samme anbefaling. Da 5-års overlevelseshastigheden for metastatisk eller ikke-resektabel sygdom er omkring 1%, vil prævalensen være stort set sammenfaldende med incidensen [7].

**Tabel 1. Incidens og prævalens i de seneste 5 år**

År	2019	2020	2021	2022	2023
Incidens i Danmark	352	330	381	381	381
Prævalens i Danmark	NA	NA	NA	NA	NA



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

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antal patienter i Danmark, som er egnede til behandling i de kommende år	70	70	70	70	70

### 3.3 Nuværende behandlingstilbud

I forhold til behandling af metastatisk og ikke-resektabel sygdom anfører seneste kliniske retningslinje vedr. 'Udredning og behandling af Cholangiocarcinom' fra Dansk Lever-Galdevejs Cancer Gruppe (DLGCG) følgende [5]:

- Gemcitabin og cisplatin anbefales som førstelinjebehandling af patienter i god almentilstand (PS 0-1)

Siden da har Medicinrådet anbefalet durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin til førstelinjebehandling af fremskreden kræft i galdeblære og galdegange [3].

For de relativt få patienter, som diagnosticeres i et tidligt stadie, er kurativt intenderet kirurgi en mulighed. En endnu mindre andel af patienterne kan gøres operable ved *downstaging* af tumor efter systemisk behandling med kemoterapi, og nu også immunterapi, og på den måde blive kandidater til potentielt helbredende behandling.

### 3.4 Intervention

Interventionen er pembrolizumab i kombination med kemoterapi i form af cisplatin og gemcitabin. De enkelte lægemiddelstoffer er beskrevet i tabellerne herunder.

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

Oplysningerne i tabellerne stammer fra studieprotokollen [10] og fra de respektive lægemidlers produktresuméer [11], [12].

Oversigt over interventionen	Pembrolizumab
Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen	KEYTRUDA, i kombination med gemcitabin og cisplatin, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabel eller metastatisk galdevejskræft hos voksne.



Oversigt over interventionen	
<b>Administrationsform</b>	<b>Pembrolizumab</b> konc.t.inf.væsk.opl
<b>Dosering</b>	200 mg pembrolizumab Q3W. Pembrolizumab blev administreret i op til 35 serier  Pembrolizumab blev administreret som intravenøs infusion over 30 minutter.
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)</b>	NA
<b>Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?</b>	Nej
<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	Pembrolizumab blev givet frem til sygdomsprogression, uacceptabel toxicitet, investigators beslutning eller patientens tilbagetrækning af samtykke. Der kunne maksimalt administreres 35 serier.
<b>Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden</b>	I studiet blev der tjekket for uønskede hændelser og laboratorieanomalier jævnligt i behandlingsperioden og i 30 dage efter behandlingsophør (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser, såfremt patienten ikke var i ny onkologisk behandling).
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>). Hvordan er disse inkluderet i modellen?</b>	Nej
<b>Pakningsstørrelse(r)</b>	4 ml konc.t.inf.væsk.opl a 25 mg/ml

Oversigt over interventionen	
<b>Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen</b>	<b>Cisplatin</b> Cisplatin er ikke formelt indiceret til indikationen, men til adskillige andre metastaserende cancer-typer. Er som nævnt i afsnit 3.3 anbefalet af det videnskabelige selskab og er i praksis del af dansk standardbehandling.
<b>Administrationsform</b>	konc.t.inf.væsk.opl
<b>Dosering</b>	25 mg/m <sup>2</sup> cisplatin på dag 1 og 8 i hver 3-ugers serie. Cisplatin blev administreret i op til 8 serier.  Cisplatin blev givet som intravenøs infusion.
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model</b>	NA



Oversigt over interventionen	Cisplatin
(herunder relativ dosisintensitet)	
Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Cisplatin blev givet frem til sygdomsprogression, uacceptabel toxicitet, investigators beslutning eller patientens tilbagetrækning af samtykke. Der kunne maksimalt administreres 8 serier.
Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden	I studiet blev der tjekket for uønskede hændelser og laboratorieanomalier jævnligt i behandlingsperioden og i 30 dage efter behandlingsophør (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser, såfremt patienten ikke var i ny onkologisk behandling).
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i> ). Hvordan er disse inkluderet i modellen?	Nej
Pakningsstørrelse(r)	10, 25, 50 og 100 ml konc.t.inf.væsk.opl a 1 mg/ml

Oversigt over interventionen	Gemcitabin
Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen	Gemcitabin er ikke formelt indiceret til indikationen, men til adskillige andre metastaserende cancer-typer. Er som nævnt i afsnit 3.3 anbefalet af det videnskabelige selskab og er i praksis del af dansk standardbehandling.
Administrationsform	konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	1000 mg/m <sup>2</sup> gemcitabin på dag 1 og 8 i hver 3-ugers serie. Der var ingen øverste grænse for antal serier.  Gemcitabin blev givet som intravenøs infusion.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	NA
Skal lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej
Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør	Gemcitabin blev givet frem til sygdomsprogression, uacceptabel toxicitet, investigators beslutning eller patientens tilbagetrækning af samtykke. Der var ikke en øvre grænse på antal serier.



Oversigt over interventionen	Gemcitabin
Nødvendig monitorering, både under administration og i behandlingsperioden	I studiet blev der tjekket for uønskede hændelser og laboratorieanomalier jævnligt i behandlingsperioden og i 30 dage efter behandlingsophør (dog 90 dage for alvorlige uønskede hændelser, såfremt patienten ikke var i ny onkologisk behandling).
Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i> ). Hvordan er disse inkluderet i modellen?	Nej
Pakningsstørrelse(r)	2, 10, 15 eller 20 ml konc.t.inf.væsk.opl a 100 mg/ml

### 3.4.1 Interventionen i forhold til dansk klinisk praksis

Såfremt pembrolizumab i kombination med kemoterapi anbefales til denne indikation vil behandlingen være et alternativ til den nuværende standardbehandling, durvalumab i kombination med kemoterapi.

## 3.5 Valg af komparator(er)

Med udgangspunkt i beskrivelserne i afsnit 3.3 og 3.4 har vi valgt at sammenligne med durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin.

Oversigt over komparator	
Generisk navn	Durvalumab
ATC-kode	L01FF03
Virkningsmekanisme	Durvalumab er et antistof mod PD-L1.
Administrationsform	konc.t.inf.væsk.opl
Dosering	1500 mg på dag 1 af hver 21-dages serie i op til 8 serier efterfulgt af 1500 mg Q4W.  Durvalumab blev givet som en intravenøs infusion over 60 min.
Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)	NA
Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?	Nej





### Oversigt over komparator

<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	Behandlingen fortsatte til sygdomsprogression per RECIST1.1 uacceptabel toxicitet, tilbagekaldelse af samtykke eller ethvert andet stop-kriterie. Patienter som var klinisk stabile ved sygdomsprogression kunne fortsætte behandlingen efter investigators eller eget ønske.
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>)</b>	Ingen
<b>Pakningsstørrelse(r)</b>	2,4 og 10 ml konc.t.inf.væsk.opl a 50 mg/ml

### Oversigt over komparator

<b>Generisk navn</b>	Cisplatin
<b>ATC-kode</b>	L01XA01
<b>Virkningsmekanisme</b>	Cytostatikum med alkylerende virkning.  Alkylerende stoffer danner kovalente bindinger med biologisk vigtige makromolekyler og skader deres funktion. Specielt sker der en binding til og evt. krydsbinding af DNA. Efterfølgende processering eller reparation af læsionerne kan forårsage enkelt- eller dobbeltbrud på DNA-strengen og celledød.
<b>Administrationsform</b>	konc.t.inf.væsk.opl
<b>Dosering</b>	25 mg/m <sup>2</sup> cisplatin på dag 1 og 8 af hver 21-dages serie.  Cisplatin blev givet som en intravenøs infusion.
<b>Dosering i den sundhedsøkonomiske model (herunder relativ dosisintensitet)</b>	NA
<b>Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?</b>	Nej
<b>Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør</b>	Cisplatin blev administreret i op til 8 serier.
<b>Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. <i>companion diagnostic</i>)</b>	Ingen



### Oversigt over komparator

**Pakningsstørrelse(r)** 50 ml og 100 ml konc.t.inf.væsk.opl a 1 mg/ml

### Oversigt over komparator

**Generisk navn** Gemcitabin

**ATC-kode** L01BC05

**Virkningsmekanisme** Cytostatikum. Antimetabolit. Fluorsubstitueret deoxycytidin-analog.

Antimetabolitter blokerer indbygningen af puriner eller pyrimidiner i DNA eller RNA enten via direkte hæmning eller via hæmning af dannelsen af nukleinsyrer. Visse antimetabolitter indkorporeres selv i nukleinsyrer og virker derved cytotoxisk. Effekten rammer i reglen kun celler i aktiv cellecyklus, hovedsageligt i syntesefasen (s-fasen). Midlerne underinddeles i purinantimetabolitter (fx cladribin og mercaptopurin), pyrimidinantimetabolitter (fx fluoruracil og capecitabin), folsyreantagonister (fx methotrexat) og øvrige.

**Administrationsform** konc.t.inf.væsk.opl

**Dosering** 1000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabin på dag 1 og 8 i hver 21-dages serie.  
Gemitabin blev givet som en intravenøs infusion.

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

NA

**Bør lægemidlet administreres sammen med anden medicin?**

Nej

**Behandlingsvarighed/-kriterier for behandlingsophør** Gemcitabin blev administreret i op til 8 serier.

**Behov for diagnostik eller andre test (f.eks. *companion diagnostic*)**

Ingen

**Pakningsstørrelse(r)** 2, 10, 15 eller 20 ml konc.t.inf.væsk.opl a 100 mg/ml



## 3.6 Omkostningseffektivitet af komparator(er)

Som nævnt i afsnit 3.3 har Medicinrådet anbefalet durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin og har i den sammenhæng vurderet, at omkostningerne til behandlingen er rimelige i forhold til effekten [3].

## 3.7 Relevante effektmål

### 3.7.1 Definition af effektmål inkluderet i ansøgningen

I ansøgningen anvender vi samlet overlevelse (*overall survival*, OS), progressionsfri overlevelse (*progression-free survival*, PFS) og objektiv responsrate (ORR) som endepunkter for behandlingens effekt. Desuden belyses påvirkningen af den helbredsrelaterede livskvalitet ved brug af skalaen EORTC-QLQ-C30. Alle er veletablerede endepunkter i vurderinger af lægemidler til behandling af avanceret kræft og er også anvendt i Medicinrådets vurdering af durvalumab til ikke-resektabel eller metastatisk kræft i galdeblære eller galdegange [3].

Samlet overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag. Patienter i KEYNOTE-966, der oplevede sygdomsprogression eller påbegyndte ny onkologisk behandling, blev fulgt op telefonisk hver 12. uge indtil død, tilbagekaldelse af samtykke eller afslutning af studiet, hvad end der kom først. Deltagere, som fortsat var i live på tidspunktet for analysen, blev censoreret på datoen for seneste kontakt.

Patienter i TOPAZ-1, som havde afbrudt behandling, blev fulgt op telefonisk til enten patienten, patients familie eller patientens læge hver 2. mdr. Derudover blev patienter kontaktet, der stadig var i behandling eller havde afsluttet behandlingsforløbet, i forbindelse med *database lock* for interim analyser og den endelige analyse.

Progressionsfri overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til sygdomsprogression per RECIST1.1 eller død. Patienter i KEYNOTE-966 blev scannet indenfor 4 uger inden randomisering, hver 6. uge indtil uge 54 og derefter hver 12. uge. Vurderingen blev foretaget af BICR og investigator. Vi vil i afsnit 6.1.4 redegøre for hændelserne samlet og enkeltvist.

Patienter i TOPAZ-1 blev scannet hver 6. uge i de første 24 uger efter randomisering og derefter hver 8. uge indtil bekræftet objektiv sygdomsprogression. Vurderingen blev foretaget af investigator. Vi vil i afsnit 6.1.5 redegøre for hændelserne samlet og enkeltvist.

Der blev i KEYNOTE-966 censoreret efter reglerne, som fremgår af Tabel I [10].

**Tabel I - Regler for censorering for den primære analyse af PFS i KEYNOTE-966**

Situation	Primære analyse
Sygdomsprogression eller død dokumenteret efter $\leq 1$ manglende sygdomsvurdering, og før evt. ny kræftbehandling er påbegyndt	Prograderet på dato for dokumenteret sygdomsprogression eller død.
Sygdomsprogression eller død dokumenteret umiddelbart efter $\geq 2$ på hinanden følgende	Censoreret ved sidste sygdomsvurdering foretaget inden dato for $\geq 2$ på hinanden



manglende sygdomsvurderinger eller efter ny kræftbehandling, hvis tilfældet.	følgende manglende sygdomsvurderinger og ny kræftbehandling, hvis tilfældet.
Ingen sygdomsprogression og ingen død; Ingen ny kræftbehandling påbegyndt	Censoreret ved sidste sygdomsvurdering
Ingen sygdomsprogression og ingen død; Ny kræftbehandling påbegyndt	Censoreret ved sidste sygdomsvurdering før ny kræftbehandling

I TOPAZ-1 var der følgende regler for censorering af PFS [13].

**Table II - Regler for censorering for den primære analyse af PFS i TOPAZ-1**

Situation	Primære analyse
Sygdomsprogression eller død dokumenteret efter ≤1 manglende sygdomsvurdering, og før evt. ny kræftbehandling er påbegyndt	Progredieret på dato for dokumenteret sygdomsprogression eller død.
Sygdomsprogression eller død dokumenteret umiddelbart efter ≥2 på hinanden følgende manglende sygdomsvurderinger eller efter ny kræftbehandling, hvis tilfældet.	Censoreret ved sidste sygdomsvurdering foretaget inden dato for ≥2 på hinanden følgende manglende sygdomsvurderinger og ny kræftbehandling, hvis tilfældet.
Ingen sygdomsprogression og ingen død; Ingen ny kræftbehandling påbegyndt	Censoreret ved sidste sygdomsvurdering
Ingen sygdomsprogression og ingen død; Ny kræftbehandling påbegyndt	Censoreret ved sidste sygdomsvurdering før ny kræftbehandling
Ingen kontrolbesøg og ingen baseline data	Censoreret på dag 1 medmindre patienten dør indenfor 2 kontrolbesøg efter baseline, hvormed død tæller som en hændelse med dato for død som dato for hændelsen.

Objektivt respons er defineret som komplet eller partielt respons per RECIST1.1. Patienter i KEYNOTE-966 blev scannet indenfor 4 uger inden randomisering, hver 6. uge indtil uge 54 og derefter hver 12. uge. Vurderingen blev foretaget af BICR. Vi vil i 6.1.4 redegøre for både den kumulerede rate og for raterne med henholdsvis komplet og partielt respons. Patienter i TOPAZ-1 blev scannet hver 6. uge i de første 24 uger efter randomisering og derefter hver 8. uge indtil bekræftet objektiv sygdomsprogression. Vurderingen blev foretaget af investigator. Vi vil i afsnit 6.1.5 redegøre for både den kumulerede rate og for raterne med henholdsvis komplet og partielt respons.

Livskvalitet blev vurderet ved EORTC QLQ-C30, som er et af de mest udbredte og validerede redskaber til måling af kræftpatienters livskvalitet. Målingerne blev i KEYNOTE-966 foretaget elektronisk før administration af studiemedicin på dag 1 af serie 1-10, 12, 14, 16 og 18, ved afslutning af behandling og ved 30-dags sikkerheds *follow-up*. I TOPAZ-1 blev målingerne foretaget elektronisk ved baseline, før administration af studiemedicin på dag 1 af hver 21-dages serie i op til 16 serier og på dag 1 af hver anden serie frem til behandlingsophør. Derefter én gang månedligt i tre måneder.



Tabel 3. Effektmål, der er relevante for ansøgningen

Effektmål	Tidspunkt	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt
Samlet overlevelse (OS)	<b>KEYNOTE-966</b> <i>Median opfølgningstid</i> (defineret som tid fra randomisering til data cut-off eller død)  [REDACTED]  Endelig analyse:  12,7 mdr. (0,2-37,5) i pembro+SOC-gruppen og 10,9 mdr. (0,2-36,2) i SOC-gruppen. [15]  <b>TOPAZ-1</b> <i>Median opfølgningstid</i> (defineret som tid fra randomisering til data cut-off eller død) [9]  Endelig analyse:  13,7 mdr. (0,4-27,2) i durva+SOC-gruppen og 12,6 mdr. (0,7-26,0) i SOC-gruppen.  Opdateret endelig analyse (+6,5 mdr):  19,9 mdr. (0,4-33,2) i durva+SOC-gruppen og 18,7 mdr. i (0,7-32,5) i SOC-gruppen.	<b>KEYNOTE-966 + TOPAZ-1</b>  OS er defineret som tiden fra randomisering til dødsfald af enhver årsag.	<b>KEYNOTE-966</b>  Forsøgsdeltagerne blev kontaktet hver 12. uge.  <b>TOPAZ-1</b>  Patienter, som har afbrudt eller afsluttet behandling, bliver fulgt op telefonisk til enten patienten, patients familie eller patientens læge, hver 2. mdr. Derudover kontaktes patienter, der stadig er i behandling eller har afsluttet behandlingsforløbet, i forbindelse med database lock for interim analyser og den endelige analyse.
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Som ovenfor.	<b>KEYNOTE-966 + TOPAZ-1</b>  Progressionsfri overlevelse er defineret som tiden fra randomisering til	<b>KEYNOTE-966</b>  CT- eller MRI-scanning foretaget indenfor 4 uger inden randomisering, hver 6. uge indtil uge 54 og derefter hver 12. uge.



Effekt mål	Tidspunkt	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt
		sygdomsprogression per RECIST 1.1 eller død.	Vurderet af BICR og investigator.  <b>TOPAZ-1</b>  CT- eller MRI-scanning foretaget hver 6. uge i de første 24 uger efter randomisering og derefter hver 8. uge indtil bekræftet objektiv sygdomsprogression. Vurderet af investigator.
<b>Objektiv responsrate (ORR)</b>	Som ovenfor.	Objektiv responsrate er defineret som summen af patienter med enten komplet eller partielt respons per RECIST1.1.	<b>KEYNOTE-966</b>  CT- eller MRI-scanning foretaget indenfor 4 uger inden randomisering, hver 6. uge indtil uge 54 og derefter hver 12. uge. Vurderet af BICR og investigator.  <b>TOPAZ-1</b>  CT- eller MRI-scanning foretaget hver 6. uge i de første 24 uger efter randomisering og derefter hver 8. uge indtil bekræftet objektiv sygdomsprogression. Vurderet af investigator.  ORR blev også vurderet af BICR per RECIST1.1 ved den første interimanalyse
<b>Livskvalitet (HRQoL)</b>	<b>KEYNOTE-966</b>  Før administration af studiemedicin på dag 1 af serie 1-10, 12, 14, 16 og 18, ved afslutning af behandling og ved 30-dags sikkerheds <i>follow-up</i> .  <b>TOPAZ-1</b>  Før administration af studiemedicin på dag 1 af hver 21-dages serie i op til 16 serier	EORTC QLQ-C30 er en global score bestående af 30 spørgsmål, der besvares på en skala fra 0 til 100. Højere scores på den globale skala repræsenterer bedre livskvalitet.	Patientrapporteret effektmål, vurderet ved EORTC QLQ-C30. Data blev indsamlet elektronisk.



Effektmål	Tidspunkt	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt
		og på dag 1 af hver anden serie frem til behandlingsophør. Derefter én gang månedligt i tre måneder.	

## 4. Sundhedsøkonomisk analyse

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er afsnittet ikke udfyldt.

### 4.1 Modelstruktur

### 4.2 Modelkarakteristika

Tabel 4. Funktioner i den sundhedsøkonomiske model

Modelfunktioner	Beskrivelse	Begrundelse
NA		

## 5. Oversigt over litteratur

### 5.1 Litteratur anvendt til den kliniske vurdering

Den kliniske vurdering af interventionen baserer sig på KEYNOTE-966, og Medicinrådets anbefaling af komparator baserer sig på TOPAZ-1. Vi har ikke foretaget søgninger for at identificere yderligere evidens til sammenligningen.



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

Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut- offs)	Anvendt ved sammenligning af*
Kelley RK et al: Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2023 [2]	KEYNOTE-966	NCT04003636	Start: 12. maj 2020 Afslutning: 17. januar 2025 (forventet) Data cut-offs: 15/12/21 15/12/22	Pembrolizumab + kemoterapi vs kemoterapi
Studieprotokol [10]	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor
European Medicine Agency - CHMP extension of indication variation assessment report, 9 Oct 2023, (Keynote 966) EMEA/H/C/003820/II/0138 [15]	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor
Merck Sharp & Dohme LLC. Clinical Study Report, Keytruda (MK-3475) Keynote 966 final analysis (DATA ON FILE - CONFIDENTIAL)[14]	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor
Oh D-Y et al: Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer [16]	TOPAZ-1	NCT03875235	Start: 12. maj 2020	Durvalumab + kemoterapi vs kemoterapi





Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut- offs)	Anvendt ved sammenligning af*
			Afslutning: 17. januar 2025 (forventet)  Data cut-off:  21/08/2021	
Oh D-Y et al: Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024; 9: 694–704 [17].	Som ovenfor	Som ovenfor	Start: 12. maj 2020  Afslutning: 17. januar 2025 (forventet)  Data cut-off:  25/02/2022	Som ovenfor
Burriss III HA et al: Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): patient-reported outcomes from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [18].	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor
Studieprotokol [13]	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor
European Medicine Agency - CHMP extension of indication variation assessment report, 10 Nov 2022,	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor	Som ovenfor



Reference (Fuld citering inkl. referencenummer)*	Studienavn*	NCT-identifikator	Studiedatoer (Startdato og forventet slutdato, data cut-off og forventede data cut- offs)	Anvendt ved sammenligning af*
(TOPAZ-1) EMA/H/C/004771/II/0046 [9]				
Merck Sharp & Dohme LLC. Systematic literature review and network meta-analysis of first-line treatments for patients with advanced and/or unresectable biliary tract cancer (CONFIDENTIAL). 2024 [19].	KEYNOTE-966 TOPAZ-1	NCT04003636 NCT03875235	Som ovenfor	Pembrolizumab + kemoterapi vs durvalumab + kemoterapi

\* Hvis der er flere publikationer ifm. med et studie, skal alle anvendte publikationer inkluderes.

## 5.2 Litteratur anvendt til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

NA



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

Reference (Fuld citation inkl. referencenummer)	Helbredsstadie/fald i nytteværdi (disutility)	Henvisning til sted i ansøgning, hvor dataene er beskrevet/anvendt
--	---	--

NA

---

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

NA

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

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

NA



## 6. Effekt

### 6.1 Effekt af pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet med durvalumab i kombination med kemoterapi til 1. linjebehandling af patienter med avanceret kræft i galdevejene

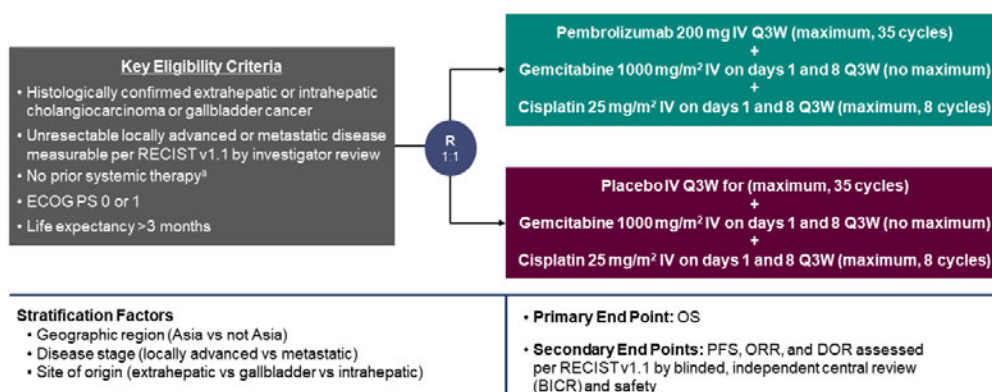
#### 6.1.1 Relevante studier

##### KEYNOTE-966

KEYNOTE-966 er et internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, fase 3-studie af pembrolizumab i kombination med gemcitabin og cisplatin sammenlignet med gemcitabin og cisplatin alene i patienter med avanceret galdevejskræft. Studiet inkluderede deltagere fra 175 centre i *Asia-Pacific*, Europa, Nordamerika samt Sydamerika.

Kelley KEYNOTE-966 AACR 2023

#### KEYNOTE-966 Study Design Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial



Treatment was continued until disease progression, unacceptable toxicity, investigator decision, or, for pembrolizumab and cisplatin, the maximum number of cycles was reached.  
<sup>a</sup>Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy was permitted if it was completed ≥6 months before the diagnosis of unresectable or metastatic disease.  
ClinicalTrials.gov identifier: NCT04003636.

Figur 1 – Studiedesign for KEYNOTE-966

Deltagerne var alle  $\geq 18$  år og havde histologisk bekræftet ikke-resektabel lokalavanceret eller metastatisk ekstrahepatisk cholangiokarcinom (inklusiv *mixed* hepatocellulært karcinom og cholangiokarcinom), galdeblærekræft og intrahepatisk cholangiokarcinom. Deltagerne havde sygdom, der kunne måles ved Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 vurderet af investigator, de havde en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status på 0 eller 1 samt havde en forventet overlevelsestid på mere end 3 måneder. Den eneste tidligere behandling, der var tilladt, var neoadjuverende og adjuverende behandling afsluttet minimum 6 måneder inden diagnose med ikke-resektabel eller metastatisk sygdom. Deltagere med tidligere eller nuværende hepatitis C infektion kunne deltage. Deltagere med hepatitis B kunne deltage, hvis infektionen var kontrolleret. Dette inkluderede patienter, der var positive for HbsAg eller havde detekterbar hepatitis B virus DNA, så længe antiviral behandling var påbegyndt minimum 4 uger før opstart af studiebehandling, og *viral load* var mindre end 100 IU/mL.

Deltagere var ekskluderet, hvis de havde kræft i ampullen eller havde aktiv autoimmun sygdom, der havde krævet behandling indenfor de sidste 2 år. Desuden blev de ekskluderet, hvis de havde



modtaget tidligere systemisk behandling for metastatisk eller ikke-resektabel kræft i galdevejene, havde hjernemetastaser samt havde dobbelt aktiv HBV-infektion (HBsAg (+) og/eller detekterbar HBV DNA) og HCV-infektion (anti-HCV Ab (+) og detekterbar HCV RNA) ved studiestart. Se Appendix A for fuld liste af in- og eksklusionskriterier.

Deltagerne blev randomiseret 1:1 til at modtage pembrolizumab eller placebo (saltvand) af investigator. Randomisering skete centralt ved brug af et interaktivt *voice/web response* system. Tildeling af henholdsvis pembrolizumab eller placebo skete dobbelt-maskeret. Patienterne blev stratificeret efter geografisk region (Asien vs. ikke-Asien, sygdomsstadie (lokalavanceret vs. metastatisk) og primær tumorlokation (ekstrahepatisk vs. galdeblære vs. intrahepatisk).

Pembrolizumab og placebo blev givet i maksimalt 35 serier, mens cisplatin blev givet i maksimalt 8 serier. Der var ingen øvre grænse for antal serier af gemcitabin.

Studiebehandlingen ophørte ved bekræftet sygdomsprogression, uacceptabel toxicitet, ved investigators eller patientens beslutning om at stoppe deltagelse i studiet, eller når det maksimale antal studiedoser var blevet givet. Deltagere, der ophørte behandling med gemcitabin, cisplatin eller begge pga. uacceptabel toxicitet, kunne fortsætte med pembrolizumab eller vice versa. Deltagere der stoppede behandling blev fulgt med kontrolforløb per protokol. *Cross-over* var ikke tilladt.

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

Tilstedeværelsen af antistoffer (IgG) mod hepatitis C virus blev undersøgt i blodet under screening og hepatitis C *viral load* blev målt i tilfælde af, at der blev målt anti-hepatitis C virus antistoffer. Tilstedeværelsen af antistoffer (total og IgM) mod *hepatitis B virus core antibody*, hepatitis B *viral load* og HbsAg blev målt i blodet under screening. Bestemmelse af *Programmed Death Ligand 1* (PD-L1)-ekspresion blev foretaget ved immunohistokemi ved brug af 22C3 pharmDx assay (Agilent Technologies, CA, USA) og målt ved *Combined Positive Score* (CPS). *Microsatellite instability* status blev testet i tumorvæv. Alle analyser blev foretaget af et centralt laboratorie.

Det primære effektmål i studiet var samlet overlevelse (OS). Sekundære endepunkter af relevans var progressionsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR) – alle per RECIST1.1 og vurderet af BICR.

Studiet blev påbegyndt i september 2019 og er estimeret til at slutte i november 2024. Den estimerede tid fra første patient blev inkluderet i studiet til den endelige OS-analyse er ca. 38 måneder. Det var planlagt at inkludere 1.048 deltagere.

Der var planlagt to interimanalyse udover den endelige analyse. De to planlagte interimanalyser (IA) samt den endelige analyse er færdiggjorte (se Tabel III). EMAs godkendelse er baseret på data fra den første interimanalyse samt den endelige analyse, og det er også disse to analyser, der vil blive anvendt i ansøgningen.



Tabel III – Færdiggjorte analyser i KEYNOTE-966

Interim analyse	Vigtigste endepunkter	Kriterier for at foretage analysen	Analysens primære formål	Faktiske data cut-off	Median opfølgningstid* [14, 15]
IA1	PFS og ORR	Efter ~585 OS-hændelser og ~26 mdr. fra første randomisering.	Interim OS-analyse  Endelig PFS- og ORR-analyse	15. december 2021	[REDACTED]
IA2	OS	Efter ~695 OS-hændelser og ~32 mdr. fra første randomisering	Interim OS-analyse	15. maj 2022	NA
Endelig analyse	OS	Efter ~818 OS-hændelser og ~38 mdr. fra første randomisering.	Endelig OS-analyse	15. december 2022	12,7 mdr. (0,2-37,5) i pembro+SOC-gruppen og 10,9 mdr. (0,2-36,2) i SOC-gruppen.

\*Tiden fra randomisering til død eller data cut-off

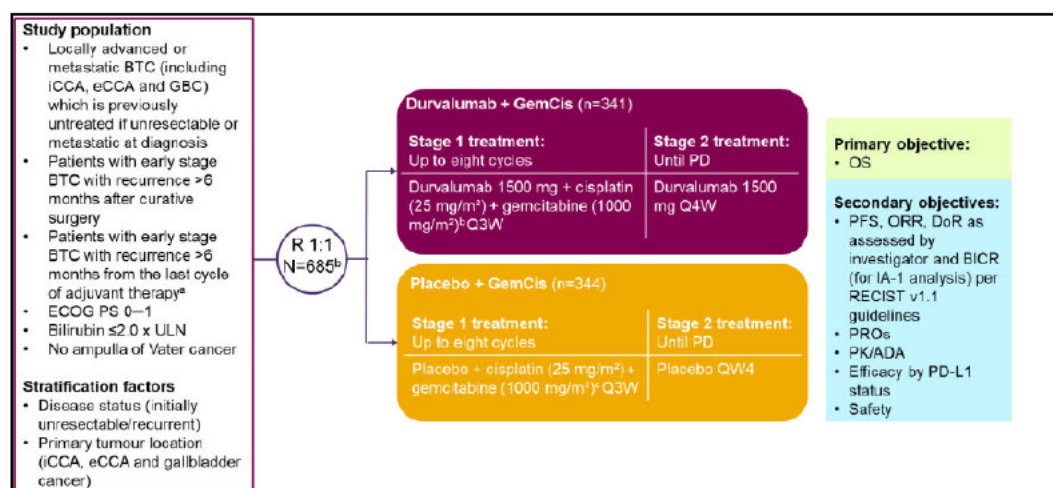
### Inkluderet i ansøgningen

For effektdata rapporterer vi resultater fra *intention-to-treat* (ITT) populationen, for sikkerhedsdata fra *all patients as treated* (APaT) populationen og for livskvalitetsdata fra *patient reported outcomes final analysis set* (PRO FAS) populationen.

### TOPAZ-1

TOPAZ-1 er et internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, fase 3-studie af durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin sammenlignet med gemcitabin og cisplatin alene i patienter med avanceret kræft i galdevejene.

Studiet inkluderede deltagere fra 105 centre fordelt på 17 lande.



Figur II - Studiedesign for TOPAZ-1

Deltagerne var alle  $\geq 18$  år og havde histologisk bekræftet ikke-resektabel lokalavanceret eller metastatisk ekstrahepatisk cholangiocarcinom, galdeblærekræft eller intrahepatisk cholangiocarcinom. Deltagerne havde sygdom, der kunne måles ved RECIST1,1 vurderet af investigator, de havde en ECOG-performance status på 0 eller 1, samt havde en forventet overlevelsestid på mere end 3 måneder. Den eneste tidligere behandling, der var tilladt, var



neoadjuverende og adjuverende behandling afsluttet minimum 6 måneder inden diagnose med ikke-resektabel eller metastatisk sygdom.

Deltagere var ekskluderet, hvis de havde kræft i ampullen, hjernemetastaser, aktiv eller tidligere dokumenteret autoimmun eller inflammatorisk sygdom, HIV-infektion eller andre aktive infektioner, inkl. tuberkulose og hepatitis C, samt brug af immundæmpende medicin inden for 14 dage op til den første dosis af durvalumab. Patienter med aktiv hepatitis B kunne indgå, hvis de modtog antiviral behandling. Se Appendix A for fuld liste af in- og eksklusionskriterier.

Deltagerne blev randomiseret 1:1 til at modtage durvalumab eller placebo (saltvand) af investigator. Randomisering skete centralt ved brug af et interaktivt *voice/web response* system. Tildeling af henholdsvis durvalumab eller placebo skete dobbeltmaskeret. Patienterne blev stratificeret efter sygdomsstatus (initielt ikke-resektabel vs. tilbagefald), primær tumorlokation (ekstrahepatisk vs. galdeblære vs. intrahepatisk).

Gemcitabin og cisplatin var begrænset til 8 serier. Efter færdiggørelse af 8 serier af gemcitabin+cisplatin kunne durvalumab eller placebo gives hver 4. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet, tilbagekaldelse af samtykke eller opfyldelse af andre kriterier for afbrydelse af behandling. Patienter, der var klinisk stabile efter initial sygdomsprogression kunne fortsætte studiebehandling på baggrund af investigators vurdering. *Crossover* var ikke tilladt.

Bestemmelse af *Programmed Death Ligand 1* (PD-L1)-ekspression blev foretaget ved immunohistokemi ved brug af Ventana PD-L1 IHC assay og blev angivet ved *Tumor Area Positivity* (TAP). *Microsatellite instability* status blev testet i tumorvæv.

Det primære effektmål i studiet var OS. Sekundære endepunkter af relevans var PFS samt ORR - alle vurderet af investigator per RECIST1.1 ORR blev også vurderet af BICR per RECIST1.1 ved den første interimanalyse.

Studiet blev påbegyndt i april 2019 og er estimeret til at slutte i marts 2025. Der var planlagt to interimanalyser (IA), hvor den anden interimanalyse også blev den endelige analyse for OS, da OS ved denne IA2 mødte kriterierne for statistisk signifikants. De to planlagte interimanalyser (IA) er færdiggjorte (se Tabel IV). EMAs godkendelse er baseret på data fra den endelige analyse (IA2).

**Tabel IV – færdiggjorte analyser for TOPAZ-1**

Interim analyse	Vigtigste endepunkter	Kriterier for at foretage analysen	Analysens primære formål	Faktiske data cutoff	Median opfølgningstid (range)* [3, 9]
IA1	ORR og DOR	Inkluderede 685 patienter og blev foretaget efter at 369 patienter havde gennemført $\geq 32$ ugers opfølgning.	Interimanalyse af PFS, ORR, livskvalitet og sikkerhed	18. december 2020	
Endelig analyse (IA2)	OS	Efter $\sim 424$ OS-hændelser i de to behandlingsarme og $\sim 38$ mdr fra første randomisering.	Endelig OS-analyse  Endelig analyse af PFS, ORR, livskvalitet og sikkerhed	11. august 2021	13,7 mdr. (0,4-27,2) i durva+SOC-gruppen og 12,6 mdr. (0,7-26,0) i SOC-gruppen.



Opdateret endelig analyse (+6,5 mdr ifht IA2)	OS	76,9% modenhed for OS i den globale kohorte		25. februar 2022	19,9 mdr. (0,4-33,2) i durva+SOC-gruppen og 18,7 mdr. i (0,7-32,5) i SOC-gruppen.
---	----	---	--	------------------	---

\*Tiden fra randomisering til død eller data *cut-off*





**Tabel 8. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i sammenligningen**

Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgingsperiode
Pembrolizumab (MK-3475) Plus Gemcitabine/ Cisplatin Versus Placebo Plus Gemcitabine/ Cisplatin for First-Line Advanced and/ or Unresectable Biliary Tract Carcinoma (BTC) (MK-3475-966/ KEYNOTE-966)	Internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase 3-studie	Startdato: 24. september 2019  Forventet slutdato: 29. november 2024	Patienter med ikke-resektabel lokal avanceret eller metastatisk ekstrahepatisk cholangiokarcinom (inklusive <i>mixed</i> hepatocellulært karcinom og cholangiokarcinom), galdeblærekræft og intrahepatisk cholangiocarcinom.	<b>Pembrolizumab</b> 200 mg iv på dag 1 Q3W (max. 35 serier) + gemcitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> iv på dag 1 og 8 Q3W (intet max.) + cisplatin 25 mg/m <sup>2</sup> iv på dag 1 og 8 Q3W (max. 8 serier)	<b>Placebo</b> Saltvand iv på dag 1 Q3W (max. 35 serier) + gemcitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> iv på dag 1 og 8 Q3W (intet max.) + cisplatin 25 mg/m <sup>2</sup> iv på dag 1 og 8 Q3W (max. 8 serier)	<p><b>Primære effektmål</b></p> <p><b>Samlet overlevelse (OS)</b> defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag</p> <p>OS-data er fra den endelige analyse med data <i>cut-off</i> d. 15. dec 2022 og med en median opfølgningstid på 12,7 mdr. (0,2-37,5) i pembro+SOC-gruppen og 10,9 mdr. (0,2-36,2) i SOC-gruppen.</p> <p><b>Sekundære effektmål</b></p> <p><b>Progressionsfri overlevelse (PFS)</b> – vurderet hver 6. uge per RECIST 1.1 af BICR.</p> <p>PFS-data er fra den første interimanalyse med data <i>cut-off</i> d. 15. dec 2021 og median opfølgningstid på [REDACTED]</p> <p><b>Objektiv responsrate (ORR)</b> – vurderet hver 6. uge per RECIST1.1 af BICR.</p> <p><b>Duration of response (DOR)</b> – vurderet hver 6. uge per RECIST1.1 af BICR. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen</p> <p><b>Uønskede hændelser (AE)</b></p> <p><b>Behandlingsrelaterede uønskede hændelser af enhver grad</b></p> <p><b>Afbrydelse af studiedeltagelse som følge af uønskede hændelser (AE)</b></p>



Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgingsperiode
Durvalumab or Placebo in Combination With Gemcitabine/ Cisplatin in Patients With 1st Line Advanced Biliary Tract Cancer (TOPAZ-1) NCT03875235	Internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase 3-studie	Startdato: 16. april 2019 Forventet slutdato: 31. marts 2025	Patienter med ikke-resektabel lokalavanceret eller metastatisk ekstrahepatisk cholangiokarcinom, galdeblærekræft og intrahepatisk cholangiocarcinom.	<b>Durvalumab</b> 1.500 mg iv på dag 1 Q3W i 8 serier. Herefter Q4W +  gemcitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 og 8 Q3W (max. 8 serier) +  cisplatin 25 mg/m <sup>2</sup> iv på dag 1 og 8 Q3W (max. 8 serier)	<b>Placebo</b> Saltvand iv på dag 1 Q3W i 8 serier. Herefter Q4W +  gemcitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 og 8 Q3W (max. 8 serier) +  cisplatin 25 mg/m <sup>2</sup> iv på dag 1 og 8 Q3W (max. 8 serier)	<p>Sikkerhedsdata er fra den endelige analyse med data <i>cut-off</i> d. 15. dec 2022 og med median opfølgningstid 12,7 mdr. (0,2-37,5) i pembro+SOC-gruppen og 10,9 mdr. (0,2-36,2) i SOC-gruppen.</p> <p><b>EORTC-QLQ C30</b> – ændring fra baseline i den globale score</p> <p><b>EORTC QOL-BIL21 global health status/QOL score</b> - ændring fra baseline. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.</p> <p><b>Time to deterioration (TTD) in EORTC-QLQ-BIL21 global health status/QOL score.</b> Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.</p> <p><b>Primære effektmål</b> <b>Samlet overlevelse (OS)</b> defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag.  OS-data er fra den opdaterede analyse med data <i>cut-off</i> d. 25. februar 2022, hvor den mediane opfølgningstid er 19,9 mdr. (0,4-33,2) i durva+SOC-gruppen og 18,7 mdr. i (0,7-32,5) i SOC-gruppen.</p> <p><b>Sekundære effektmål</b> <b>Progressionsfri overlevelse (PFS)</b> – vurderet hver 6. uge per RECIST 1.1 af investigator.  PFS og ORR data er fra den endelige analyse med data <i>cut-off</i> d. 11. august 2021 og med en median opfølgningstid på 13,7 mdr. (0,4-27,2) i durva+SOC-gruppen og 12,6 mdr. (0,7-26,0) i SOC-gruppen.</p> <p><b>Objektiv responsrate (ORR)</b> – vurderet hver 6. uge per RECIST1.1 af investigator.</p>



Studienavn, NCT-nummer (reference)	Studiedesign	Studiets varighed	Patientpopulation	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgingsperiode
						<p><b>Duration of response (DOR)</b> – vurderet hver 6. uge per RECIST1.1 af investigator.</p> <p><b>Uønskede hændelser (AE)</b></p> <p><b>Behandlingsrelaterede uønskede hændelser af enhver grad</b></p> <p><b>Afbrydelse af studiedeltagelse som følge af uønskede hændelser (AE)</b></p> <p>Sikkerhedsdata er fra den endelige analyse med data <i>cut-off</i> d. 11. august 2021 med en opfølgningstid på 13,7 måneder (0,4-27,2) i durva+SOC-gruppen og 12,6 måneder (0,7-26,0) i SOC-gruppen.</p> <p><b>EORTC-QLQ C30</b> – ændring fra baseline i den globale score</p> <p><b>EORTC QOL-BIL21 global health status/QOL score</b> - ændring fra baseline. Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.</p> <p><b>Time to deterioration (TTD) in EORTC-QLQ-BIL21 global health status/QOL score.</b> Resultaterne er ikke medtaget i ansøgningen.</p>



### 6.1.2 Sammenlignelighed af studier

Generelt har KEYNOTE-966 og TOPAZ-1 et sammenligneligt design, idet begge studier er globale, multicenter, randomiserede, placebo-kontrollerede, dobbelt-blindede, fase 3-studier. Begge studier inkluderede patienter med intra- og ekstrahepatisk galdegangskræft eller kræft i galdeblæren, og begge studier ekskluderede patienter med kræft i ampullen samt patienter med hjernemetastaser.

Der var få mindre forskelle på studierne, som dog ikke vurderes at have betydning for sammenligneligheden. I KN966 var behandling med gemcitabin tilladt indtil sygdomsprogression, mens cisplatin var begrænset til 8 serier. I TOPAZ-1 var behandling med både gemcitabin og cisplatin begrænset til 8 serier. TOPAZ-1 rapporterer investigator-vurderet PFS, mens KEYNOTE-966 rapporterer både investigator-vurderet PFS samt PFS vurderet ved BICR. I KEYNOTE-966 blev der stratificeret for Asien vs ikke-Asien, hvorimod der i TOPAZ-1 ikke blev stratificeret for geografi.

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

I tabellen herunder ses baselinekarakteristika for deltagerne i de to studier

**Tabel 9. Patienternes baselinekarakteristika i inkluderede studier**

N, (%)	KEYNOTE-966		TOPAZ-1	
	Pembro + SOC	SOC	Durva + SOC	SOC
	N = 533	N = 536	N = 341	N = 344
<b>Alder (år)</b>				
Median (IQR)	64 (57;71)	63 (55;70)	64 (20;84)	64 (31;85)
Alderskategorier (%)				
< 65 år	269 (50)	298 (56)	181 (53)	184 (53)
≥ 65	264 (50)	238 (44)	160 (47)	160 (47)
≥ 65 - < 75			122 (36)	114 (33)
≥ 75			38 (11)	46 (13)
<b>Køn, n (%)</b>				
Kvinder	253 (47)	264 (49)	172 (50)	168 (49)
<b>Geografisk region</b>				
Asien	242 (45)	244 (46)	178 (52)	196 (57)
Ikke-Asien	291 (55)	292 (55)		
Rest the world			163 (48)	148 (43)
<b>Race, n (%)</b>				



N, (%)	KEYNOTE-966		TOPAZ-1	
	Pembro + SOC	SOC	Durva + SOC	SOC
	N = 533	N = 536	N = 341	N = 344
<i>Asian</i>	245 (46)	250 (47)	185 (54)	201 (58)
<b>Primær tumorlokation, n (%)</b>				
iCCA	320 (60)	313 (58)	190 (56)	193 (56)
eCCA	98 (18)	105 (20)	66 (19)	65 (19)
Galdeblære	115 (22)	118 (22)	85 (25)	86 (25)
<b>Sygdomsstatus, n (%)</b>				
Initialt ikke-resektabel			274 (80)	279 (81)
Tilbagefald			67 (20)	64 (19)
<b>Tidligere kemoterapi (neoadjuverede eller adjuverende)</b>				
Nej	483 (91)	488 (91)		
Ja	50 (9)	48 (9)		
<b>Sygdomsklassifikation, n (%)</b>				
Lokalavanceret	60 (11)	66 (12)	38 (11)	57 (17)
Metastatisk	473 (89)	470 (88)	303 (89)	286 (83)
<b>MSI-status, n (%)</b>				
Høj	6 (1)	4 (1)	3 (1)	2 (1)
Stabil	433 (81)	422 (79)	160 (47)	168 (49)
Manglende/ukendt	94 (18)	110 (21)	178 (52)	174 (51)
<b>Virologisk status, n (%)</b>				
Manglende status			82 (24)	83 (24)
Viral hepatitis B	164 (31)	165 (31)	69 (20)	81 (24)
Aktiv			8 (2)	14 (4)
Kronisk	14 (3)	16 (3)		
<i>Clinically resolved</i>	150 (28)	149 (28)		
Ingen viral hepatitis B	366 (69)	366 (68)	187 (55)	174 (51)
Manglende HBV-status	3 (1)	5 (1)		



N, (%)	KEYNOTE-966		TOPAZ-1	
	Pembro + SOC	SOC	Durva + SOC	SOC
	N = 533	N = 536	N = 341	N = 344
Viral hepatitis C	19 (4)	14 (3)		
Aktiv	1 (<1)	1 (<1)		
Tidligere	18 (3)	13 (2)	8 (2)	10 (3)
Ingen viral hepatitis C	514 (96)	520 (97)		
Manglende HCV-status	0	2 (<1)		
<b>PD-L1 ekspresion, n (%)</b>				
CPS ≥ 1	363 (68)	365 (68)		
CPS <1	113 (21)	110 (21)		
TAP ≥1 %			197 (58)	205 (60)
TAP <1 %			103 (30)	103 (30)
Manglende	57 (11)	61 (11)	41 (12)	36 (11)
<b>ECOG PS Score, n (%)</b>				
0	258 (48)	228 (43)	173 (51)	163 (47)
1	274 (51)	308 (57)	168 (49)	181 (53)
≥2	1 (<1)	0		

Baseret på information i [2, 9, 15, 16]

De to studier inkluderede generelt sammenlignelige patientpopulationer, hvilket er beskrevet herunder:

- **Alder:** Studierne evaluerede patienter i samme alder. Patienternes mediane alder var 64 år i begge studier.
- **Køn:** Kønsfordelingen var også ens på tværs af de inkluderede studier, hvor fordelingen var tæt på ligeligt fordelt mellem de to køn (48% kvinder i KEYNOTE-966 og 49,6% kvinder i TOPAZ-1).
- **Race:** Der var en mindre forskel i race-/etnicitetsfordelingen i de to inkluderede studier. Asiatiske patienter udgjorde 46,3% i KEYNOTE-966 og 54,6% i TOPAZ-1. I KEYNOTE-966 var 49% kaukasere, mens de resterende 45,4% i TOPAZ-1-studiet var angivet til at være fra resten af verden.
- **ECOG-performance score:** ECOG-performance score-fordelingen var også den samme på tværs af de to studier. I begge studier var der en næsten ligelig



fordeling mellem ECOS performance status 0 og 1 (ECOG-performance score 0: 45,5% i KEYNOTE-966 og 49,1% i TOPAZ-1).

- **Sygdomsstadie:** Studierne evaluerede en overvejende metastatisk population (KEYNOTE-966: 88,2%; TOPAZ-1: 86,0%). De resterende patienter havde ikke-resektabel lokalavanceret sygdom.
- **Primær tumortype:** Fordelingen af de tre typer tumorer, der var inkluderet i begge studier, var også sammenlignelig. Tumortyperne i TOPAZ-1 fordelte sig på henholdsvis 55,9% intrahepatiske, 19,1% ekstrahepatiske og 25% galdeblære. I KEYNOTE-966 var fordelingen på henholdsvis 59,2% intrahepatiske, 19% ekstrahepatiske og 21,8% galdeblære-tumorer.
- **Virologi status:** Andelen af patienter med påvist hepatitis B var sammenligneligt mellem de to studier med 31% i KEYNOTE-966 og 21,9% i TOPAZ-1 og dette var også gældende for tidligere hepatitis C infektion med 3% i KEYNOTE-966 og 2,6% i TOPAZ-1.

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

Den publicerede information om danske patienter med avanceret kræft i galdevejene er yderst sparsom. Årsrapporten fra DLGCD indeholder kun information om patienter, der har været diskuteret på de multidisciplinære teams (MDT) ifm. kurativ intenderet behandling og indeholder dermed ikke patienter med fremskreden sygdom [6].

Kræftens Bekæmpelse oplyser, at der i perioden 2017 – 2021 i gennemsnit var 115 mænd og 140 kvinder om året, som fik diagnosen galdeblære- og galdegangskræft. Kræft i galdevejene rammer oftest ældre med en gennemsnitsalder på 70 år ved diagnosen [20].

Patienterne i både KEYNOTE-966 og TOPAZ-1 har en median alder på 64 år og er dermed ca. 6 år yngre end den danske patientpopulation. I vurdering af TOPAZ-1 vurderede Medicinrådet, at denne forskel ikke vil have betydning for estimerne af den relative effekt [3].

Der er i den danske patientpopulation en lille overvægt af kvinder, men fordelingen er tæt på 50% kvinder og 50% mænd, som der ses i studierne (se Tabel 9). Mht tumorlokalisering så var fordelingen i studierne omkring 60% intrahepatisk kolangiokarcinom, 20% ekstrahepatisk kolangiokarcinom og 20% galdeblærekræft. I et dansk single-center studie, der inkluderede 60 patienter med avanceret kræft i galdegangene var fordelingen 67% intrahepatisk kolangiokarcinom, 10% ekstrahepatisk kolangiokarcinom, 21% galdeblærekræft og 2% uspecificeret [21]. Disse tal kunne indikere, at andelen af intrahepatisk kolangiokarcinom i den danske patientpopulation er en smule højere end i studierne, mens andelen af ekstrahepatisk kolangiokarcinom er en smule lavere. Det danske studie er dog baseret på en lille patient population og er derfor forbundet med usikkerhed.



Der findes ingen publicerede danske data vedr. de øvrige karakteristika, men det vurderes, at studiepopulationerne svarer til den forventede danske population med avanceret kræft i galdevejene. I vurderingen af TOPAZ-1-studiet vurderede Medicinrådet, at overordnet er resultaterne baseret på patientpopulationen fra TOPAZ-1 overførbare til en dansk patientpopulation [3]. Da patientpopulationen i KEYNOTE-966 og TOPAZ-1 er sammenlignelige, antager vi, at resultaterne fra KEYNOTE-966 patientpopulationen også vil være overførbare til en dansk patientpopulation.

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

	Værdi i dansk population [20]	Værdi anvendt i sundhedsøkonomisk model (reference)
<b>Alder, gennemsnit</b>	70 år	NA
<b>Køn</b>	45% mænd og 55% kvinder	NA

Patienter i KEYNOTE-966 blev behandlet med et bredt udvalg af efterfølgende behandlinger – se Tabel V. I pembrolizumab+SOC-gruppen var der 47% (253/533) af patienter, der havde modtaget efterfølgende behandling, mens det i SOC-gruppen var 49% (261/536). I pembrolizumab+SOC-gruppen var der 43% (230/533 patienter), der efterfølgende blev behandlet med kemoterapi, mens 5% (26/533 patienter) efterfølgende blev behandlet med en immun checkpoint-inhibitor. I SOC-gruppen var der 43% (346/789 patienter), der efterfølgende modtog kemoterapi og 9% (72/789 patienter), der modtog PD-1- eller PD-L1-inhibitor som efterfølgende behandling. Fordelingen var velbalanceret mellem de to arme [10]. I dansk klinisk praksis består efterfølgende behandling af pemigatinib ved FGFR-fusion, PD-1/PD-L1-inhibitor ved MSI-H, mens øvrige patienter bliver behandlet med FOLFOX [5].

**Tabel V – Efterfølgende behandlinger i KEYNOTE-966**

	Pembrolizumab plus chemotherapy (n=533)	Placebo plus chemotherapy (n=536)
Any subsequent anticancer therapy*	253 (47%)	261 (49%)
Chemotherapy	230 (43%)	230 (43%)
Immune checkpoint inhibitor	26 (5%)	38 (7%)
Targeted therapy	6 (1%)	18 (3%)
Other	43 (8%)	50 (9%)

Data are n (%). \*Participants may have received  $\geq 1$  subsequent anticancer therapy.

Fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 15. dec 2022.

I TOPAZ-1 studiet var der 42,5% (145/341) patienter i durvalumab+SOC-gruppen, der modtog efterfølgende behandling, mens dette var 49,4% (170/344) i SOC-gruppen. I durvalumab+SOC-gruppen var der 40,2% (137/341), der efterfølgende modtog kemoterapi, mens 0,9% (3/341) blev behandlet med immunterapi efterfølgende. I SOC-gruppen var der 45,3% (156/344), der efterfølgende modtog kemoterapi, mens 4,7% (16/344) modtog immunterapi som efterfølgende behandling [13]. Se Tabel VI.





**Tabel VI – Efterfølgende behandlinger i TOPAZ-1**

	<b>Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin (n=341)</b>	<b>Placebo plus Gemcitabine and Cisplatin (n=344)</b>
Any subsequent anticancer therapy — no. (%)	145 (42.5)	170 (49.4)
Immunotherapy	3 (0.9)	16 (4.7)
Targeted therapy	12 (3.5)	16 (4.7)
Cytotoxic chemotherapy	137 (40.2)	156 (45.3)
Taxane chemotherapy	5 (1.5)	9 (2.6)
Antiangiogenic therapy	1 (0.3)	1 (0.3)
Other	15 (4.4)	28 (8.1)

Data include all patients who discontinued study treatment and received at least one dose of anticancer therapy.

Fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 11. august 2021



#### 6.1.4 Effekt – resultater fra KEYNOTE-966

En gennemgang af årsagerne til ikke-færdiggjort behandling samt resultaterne for de vigtigste effekt-endepunkter kan findes herunder. Se Appendix B for flere detaljer.

##### Årsager til ikke-færdiggjort behandling

Der var fire patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen og to patienter i SOC-gruppen, der ikke var i stand til at starte behandlingen efter randomiseringen. Der var henholdsvis 92,4% af patienterne i pembrolizumab+SOC-gruppen og 94,4% i SOC-gruppen, der stoppede behandlingen før tid. I begge grupper var sygdomsprogression den hyppigste årsag til at stoppe behandlingen, og det ses samtidig, at det var en hyppigere årsag i SOC-gruppen end i pembrolizumab+SOC-gruppen (66,3 % vs. 61,2%). Der var også flere patienter, der havde færdiggjort behandling i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen (2,5% vs. 1,3%) – se Tabel VII.

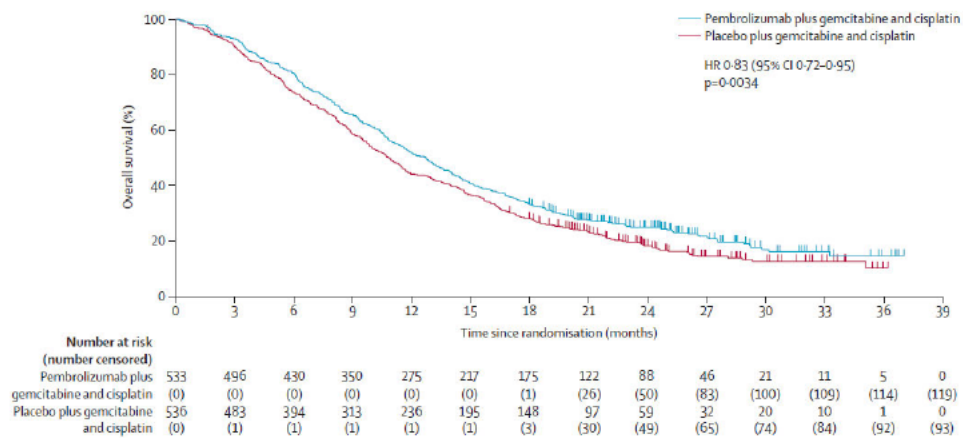
**Tabel VII – Disposition af patienter i KEYNOTE-966**

ITT	Pembrolizumab+SOC n (%)	SOC n (%)
Patienter i populationen	533	536
<b>Status for behandling ved den endelige analyse</b>		
Påbegyndt behandling	529	534
Færdiggjort behandling	13 (2,5)	7 (1,3)
Afbrudt behandling	489 (92,4)	504 (94,4)
Uønskede hændelser	67 (12,7)	61 (10,9)
Klinisk progression	35 (6,6)	43 (8,1)
Kræftbehandling – ikke som en del af studiet	3 (0,6)	6 (1,1)
Lægens beslutning	32 (6,0)	16 (3,0)
Progressiv sygdom	324 (61,2)	354 (66,3)
Tilbagekaldelse af patientens samtykke	28 (5,3)	24 (4,5)
I fortsat behandling	27 (5,1)	23 (4,3)

Fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 15. dec 2022.



### Samlet overlevelse



Figur III – Kaplan-Meier kurve af OS i KEYNOTE-966

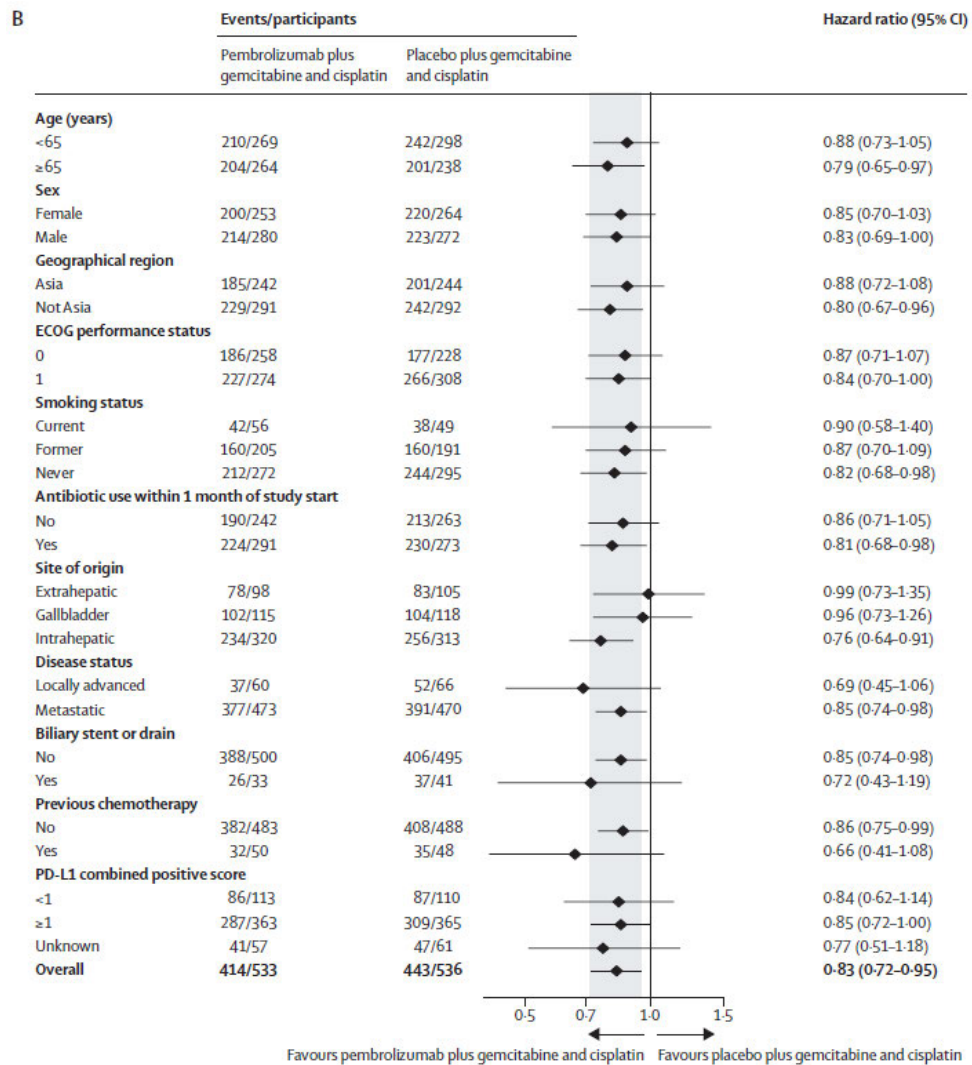
Fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 15. dec 2022.

Tabel VIII - Analyse af OS i KEYNOTE-966

	Pembrolizumab+SOC (n = 533)	SOC (n = 536)
<b>Antal dødsfald (%)</b>	414 (77,7)	443 (82,6)
<b>Median OS (95% CI)</b>	12,7 mdr. (11,5; 13,6)	10,9 mdr. (9,9; 11,6)
<b>HR for OS (95% CI)</b>	0,83 (0,72; 0,95)	
<b>p-værdi</b>	0,0034	
<b>OS-rater, % (95% CI)</b>		
- 12 mdr	52 (47; 56)	44 (40; 48)
- 24 mdr	25 (21; 29)	18 (15; 22)

Fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 15. dec 2022.

Ved den endelige analyse resulterede behandling med pembrolizumab+SOC i en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring af overlevelsen sammenlignet med SOC med en Hazard Ratio (HR) på 0,83 (95% CI: 0,72; 0,95),  $p=0,0034$  (Figur III og Tabel VIII) [2]. Det vil sige, at der er en reduktion i risikoen for dødsfald på 17% ved at tillægge pembrolizumab til kemoterapi. Median OS var længere i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen (12,7 mdr. (95% CI: 11,5; 13,6) vs. 10,9 mdr. (95% CI: 9,9; 11,6). Ved 12 måneder var den estimerede OS-rate for pembrolizumab+SOC-gruppen 52% (95% CI: 47; 56) og 44% (95% CI: 40; 48) for SOC-gruppen, og dermed var der en absolut forskel i OS-raterne på 8%-point. Kurverne fortsætter herefter med at være adskilt til fordel for pembrolizumab, og ved 24 måneder ses i pembrolizumab+SOC-gruppen en estimeret OS-rate på 25% (95% CI: 21; 29), mens der i SOC-gruppen var en OS-rate på 18% (95% CI: 15; 22) (se Figur III og Tabel VIII). Dette resulterer i en absolut forskel på OS-raterne ved 24 måneder på 7%-point [2].



**Figur IV – OS i præ-definerede subgrupper i KEYNOTE-966**

Fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 15. dec 2022

Som det ses i Figur IV er behandling med pembrolizumab+SOC fordelagtig i forhold til SOC for så vidt angår OS på tværs af de præ-definerede subgrupper [2].

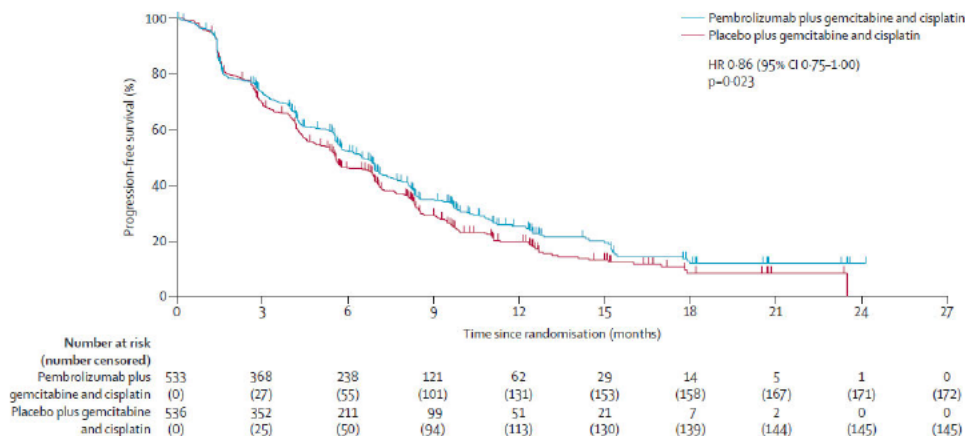
### Progressionsfri overlevelse (PFS)

Progression blev vurderet af BICR ud fra kriterier i RECIST version 1.1. Vurdering af tumor blev foretaget hver 6. uge i de første 54 uger efter randomisering og derefter hver 12. uge indtil bekræftet objektiv sygdomsprogression, start af ny kræftbehandling, død eller tilbagetrækning af samtykke

Ved den første interimanalyse, som var den primære analyse for PFS, var der henholdsvis 361 (68%) af 533 patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen og 391 (73%) af 536 patienter i SOC-gruppen, der havde haft en PFS-hændelse. Median PFS var 6,5 mdr. (95% CI 5,7; 6,9) i pembrolizumab+SOC-gruppen og 5,6 mdr. (95% CI: 5,1; 6,6) i placebo-gruppen. På Kaplan-Meier kurven for PFS ses, at efter ca. 3 mdr. adskilles kurverne med færre events i pembrolizumab+SOC-gruppen end i SOC-gruppen (Figur V).



. Ved den endelige PFS-analyse (data *cut-off* 15. dec. 2021) var HR 0,86 (95% CI: 0,75; 1,00). En analyse ved data *cut-off* d. 15. dec. 2022 viste et lignende resultat (HR 0,87 (95% CI: 0,76; 0,99)) [10].



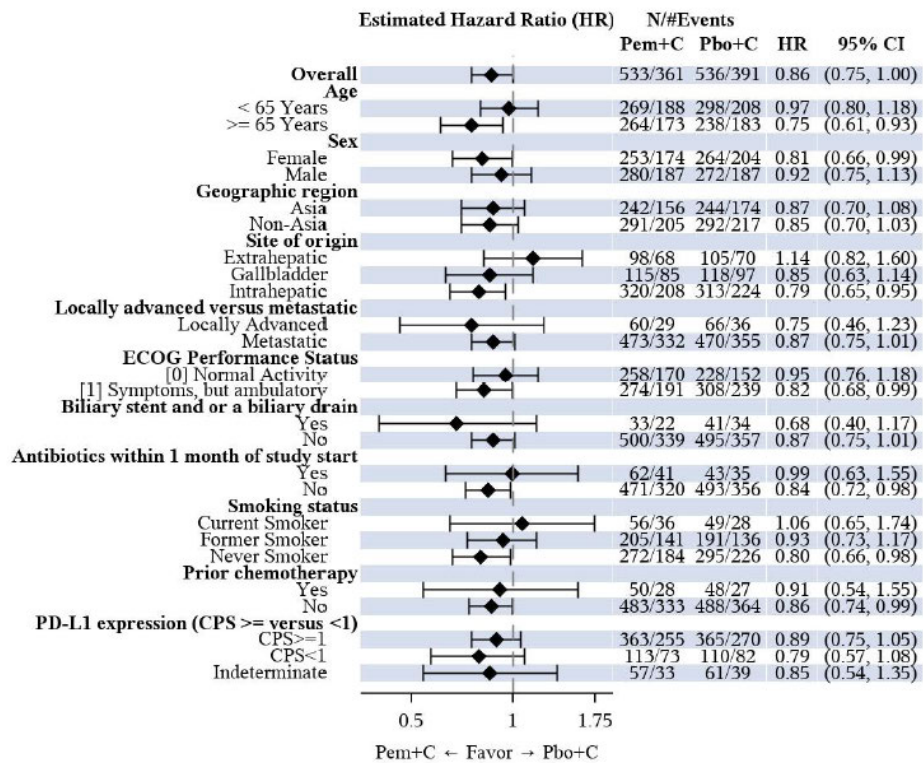
**Figur V - Kaplan Meier kurve af PFS i KEYNOTE-966**

Fra den første interimanalyse med data *cut-off* d. 15. dec 2021.

Ud af de 361 hændelser i pembrolizumab+SOC-gruppen var de 76 dødsfald og 285 var progression. For SOC-gruppen var antallet af hændelser 391, fordelt på 84 dødsfald og 307 tilfælde af sygdomsprogression [2] – se Tabel IX.

**Tabel IX – Analyse af PFS i KEYNOTE-966**

	Pembrolizumab+SOC (n = 533)	SOC (n = 536)
<b>Antal events (%)</b>	361 (67,7%)	391 (72,9%)
<b>Antal dødsfald (%)</b>	76 (14,3%)	84 (15,7%)
<b>Antal med progression (%)</b>	285 (53,5%)	307 (57,3%)
<b>Median PFS (95% CI)</b>	6,5 mdr. (95% CI: 5,7; 6,9)	5,6 mdr. (95% CI: 5,1; 6,6)
<b>HR for PFS (95% CI)</b>	0,86 (95% CI: 0,75; 1,00)	
<b>p-værdi</b>	P=0,023	
<b>PFS-rater:</b>		
- 6 mdr	52 (48; 57)	46 (42; 50)
- 12 mdr	25 (21; 30)	20 (16; 24)



**Figur VI - PFS i præ-definerede subgrupper i KEYNOTE-966**

Fra den første interimanalyse med data *cut-off* d. 15. dec 2021.

Som det ses i Figur VI er behandling med pembrolizumab+SOC fordelagtig i forhold til SOC for så vidt angår PFS på tværs af de prædefinerede subgrupper [15].

### Objektiv responsrate

Objektiv responsrate (ORR) blev vurderet af BICR ud fra responskriterier i RECIST1.1.

Ved den endelige analyse havde 156 (29,3% (95% CI: 25,4; 33,3)) ud af 533 patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen og 152 (28,4% (95% CI: 24,6; 32,4)) ud af 536 patienter i SOC-gruppen et objektivt respons. Som det ses i Tabel X opnåede 14 patienter (3%) i pembro+SOC-gruppen i komplet respons mens 142 patienter (27%) opnåede et partielt respons. I SOC-gruppen opnåede 9 patienter (2%) et komplet respons og 143 (27%) et partielt respons [10, 14].



**Tabel X – Tumor respons ved den endelige analyse i KEYNOTE-966**

	<b>Pembrolizumab+SOC (n = 533)</b>	<b>SOC (n = 536)</b>
<b>Antal med objektivt respons (%)</b>	156 (29,3%)	152 (28,4%)
<b>Komplet respons</b>	14 (3%)	9 (2%)
<b>Partielt respons</b>	142 (27%)	143 (27%)
<b>[Redacted]</b>		<b>[Redacted]</b>
<b>[Redacted]</b>		<b>[Redacted]</b>

Fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 15. dec 2022



### 6.1.5 Effekt – resultater fra TOPAZ-1

En gennemgang af årsagerne til ikke-færdiggjort behandling samt resultaterne for de vigtigste effekt-endepunkter kan findes herunder. Se Appendix B for flere detaljer.

#### Årsager til ikke-færdiggjort behandling

Der var tre patienter i durvalumab+SOC-gruppen og to patienter i SOC-gruppen, der ikke var i stand til at starte behandlingen efter randomiseringen. Ved den endelige analyse med data *cut-off* d. 11. august 2021, var der henholdsvis 81,4% af patienterne i durvalumab+SOC-gruppen og 94,2% i SOC-gruppen, der stoppede behandlingen før tid. I begge grupper var sygdomsprogression den hyppigste årsag til at stoppe behandlingen, og det ses samtidig, at det var en hyppigere årsag i SOC-gruppen end i durvalumab+SOC-gruppen (73,9% vs. 56,2%) [13]. Se Tabel XI.

Tabel XI - Disposition af patienter i TOPAZ-1

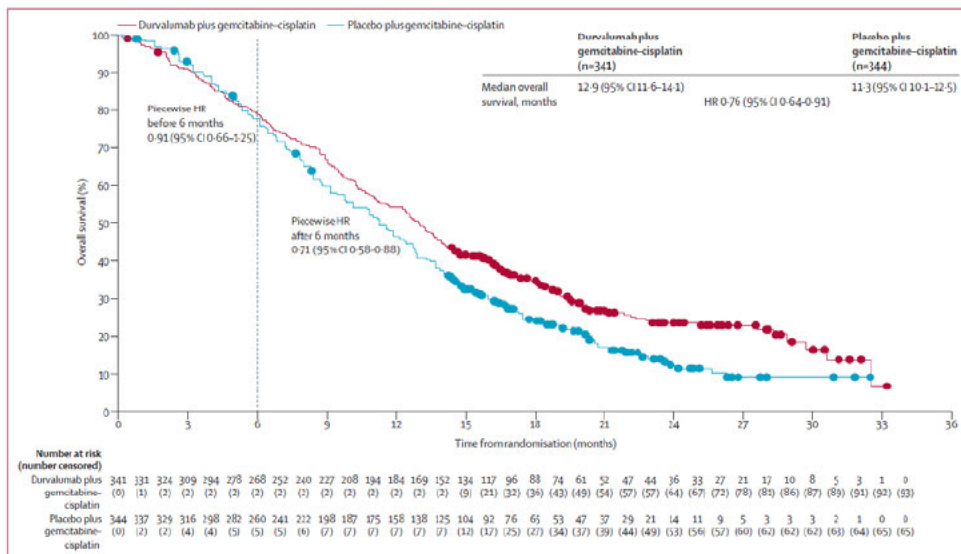
ITT	Durvalumab+SOC n (%)	SOC n (%)
Patienter i populationen	341	344
<b>Status for behandling ved den endelige analyse</b>		
Påbegyndt behandling	338	342
Færdiggjort behandling	NA	NA
Afbrudt behandling	275 (81,4)	322 (94,2)
Uønskede hændelser	20	18
Sygdomsprogression (subjektiv)	43	46
Alvorlig brud på protokol	1	0
Sygdomsprogression (imaging)	190 (56,2)	238 (73,9)
Tilbagekaldelse af patientens samtykke	13	16
<i>Had conditions under investigation improved/patient recovered</i>	1	1
På baggrund af andre årsager	7	3
I fortsat behandling	NA	NA

Fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 11. august 2021

#### Samlet overlevelse

Da det er OS data fra den opdaterede endelige analyse (endelig analyse + 6,5 mdr) med data *cut-off* d. 25. februar 2022, der indgår i den komparative analyse af effekt, er det disse, vi har valgt at vise i nedenstående gennemgang.





**Figur VII – Kaplan Meier kurve af OS i TOPAZ-1**

Fra den opdaterede OS analyse med data *cut-off* d. 25. februar 2022.

Ved den opdaterede analyse med en median opfølgningstid på 19,9 mdr. (0,4-33,2) i durva+SOC-gruppen og 18,7 mdr. i (0,7-32,5) i SOC-gruppen resulterede behandling med durvalumab+SOC i en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring af overlevelsen sammenlignet med SOC med en HR på 0,76 (95% CI: 0,64; 0,91). Median OS var 12,9 mdr. (95% CI: 11,6; 14,1) i durvalumab+SOC-gruppen og 11,3 mdr. (95% CI: 10,1; 12,5) i SOC-gruppen – se Figur VII [17]. Som det ses i Tabel XII var OS-raten ved 12 mdr. 54,3% i durvalumab+SOC-gruppen og 47,1% i komparatorarmen, mens den ved 24 mdr. var henholdsvis 23,6 % og 11,5 % [17] [22].

**Tabel XII - Analyse af OS i TOPAZ-1**

	Durvalumab+SOC (n = 341)	SOC (n = 344)
<b>Antal dødsfald (%)</b>	248 (73%)	279 (81%)
<b>Median OS (95% CI)</b>	12,9 mdr. (95% CI: 11,6; 14,1)	11,3 mdr. (95% CI: 10,1; 12,5)
<b>HR for OS (95% CI)</b>	0,76 (95% CI: 0,64; 0,91)	
<b>OS rater</b>		
- 12 mdr	54,3% (95% CI: 48,8; 59,4),	47,1% (95% CI: 41,7; 53,2)
- 18 mdr	34,8% (95% CI: 29,6; 40,0)	24,1% (95% CI: 19,6; 28,9)
- 24 mdr	23,6 % (95% CI: 18,7; 28,9)	11,5 % (95% CI: 7,6; 16,2)

Fra den opdaterede OS analyse med data *cut-off* d. 25. februar 2022.



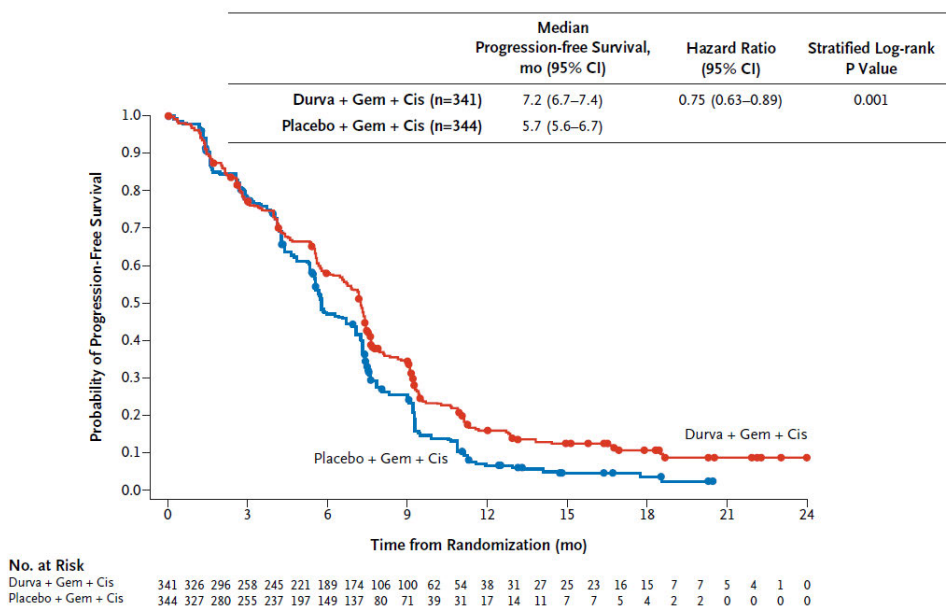
## Progressionsfri overlevelse

Da det er PFS data fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 11. august 2021, der indgår i den komparative analyse af effekt, er det disse, vi har valgt at vise i nedenstående gennemgang.

Progression blev vurderet af investigator ud fra kriterier i RECIST version 1.1. Vurdering af tumor blev foretaget hver 6. uge i de første 24 uger efter randomisering og derefter hver 8. uge indtil bekræftet objektiv sygdomsprogression. PFS er rapporteret efter den endelige analyse med en median opfølgningstid på 13,7 mdr. (0,4-27,2) i durvalumab+SOC-gruppen og 12,6 mdr. (0,7-26,0) i SOC-gruppen, hvor henholdsvis 80,9% (276/341) og 86,3% (297/344) af patienterne i de to arme i studiet var progredierede eller døde.

Median PFS var 7,2 mdr. (CI 95%: 6,7; 7,4) i durvalumab+SOC-gruppen og 5,7 mdr. (CI 95%: 5,6 - 6,7) i SOC-gruppen med en HR på 0,75 (95 % CI: 0,63; 0,89) – se Tabel XIII [9] og Figur VIII [16].

B



Figur VIII – Kaplan Meier kurve for PFS i TOPAZ-1

Data er fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 11. august 2021.



**Tabel XIII – Analyse af PFS i TOPAZ-1**

	Durvalumab+SOC (n = 341)	SOC (n = 344)
Antal events (%)	276 (80,9)	297 (86,3%)
Antal dødsfald (%)	47 (13,8%)	45 (13,1%)
Antal med progression (%)	229 (67,8%)	252 (73,3%)
Median PFS (95% CI)	7,2 mdr. (95% CI: 6,7; 7,4)	5,7 mdr. (95% CI: 5,6; 6,7)
HR for PFS (95% CI)	0,75 (95% CI: 0,63; 0,89)	
p-værdi	P=0,001	
PFS rater (%; 95% CI):		
- 6 mdr	58,3 (95% CI: 52,8; 63,4)	47,2 (95% CI: 41,6; 52,5)
- 12 mdr	16,0 (95% CI: 12,0; 20,6)	6,6 (95% CI: 4,1; 9,9)

Data er fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 11. august 2021

### Objektiv responsrate

Da det er ORR data fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 11. august 2021, der indgår i den komparative analyse af effekt, er det disse, vi har valgt at vise i nedenstående gennemgang.

Objektiv responsrate (ORR) blev vurderet af investigator ud fra responskriterier i RECIST version 1.1. Data er fra den endelige analyse med en median opfølgningstid på 13,7 mdr. (0,4-27,2) i durvalumab+SOC-gruppen og 12,6 mdr. (0,7-26,0) i SOC-gruppen.

ORR var 26,7% (95% CI: 22,1; 31,7) i durvalumab+SOC-gruppen og 18,7% (95% CI: 14,7; 23,2) i SOC-gruppen. I durvalumab+SOC-gruppen var der 2,1% (7 patienter ud af 341) med komplet respons og 24,6% (84 patienter ud af 341) med partielt respons. I SOC-gruppen var der 0,6% (2 patienter ud af 343) med komplet respons og 18,1% (62 patienter ud af 343) med partielt respons.

**Tabel XIV – Tumor respons fra TOPAZ-1**

	Durvalumab+SOC (n = 341)	SOC (n = 343)
Antal med objektivt respons (%)	91 (26,7%)	64 (18,7%)
Komplet respons	7 (2,1%)	2 (0,6%)
Partielt respons	84 (24,6%)	62 (18,1%)

Data er fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 11. august 2021



## 7. Komparative analyser af effekt

De komparative analyser af effekten af pembrolizumab + kemoterapi vs durvalumab + kemoterapi er baseret på de randomiserede studier:

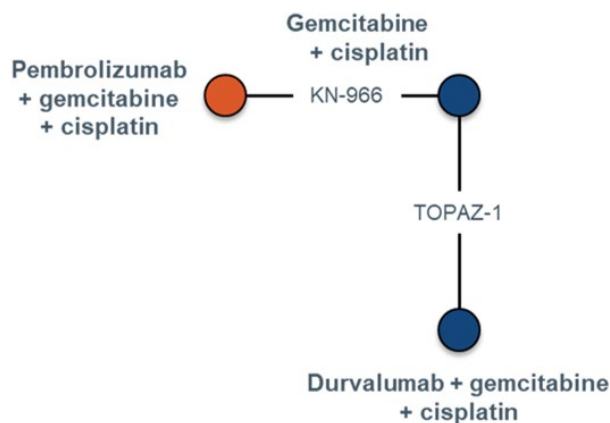
- KEYNOTE-966
- TOPAZ-1

### 7.1.1 Forskelle i definitioner af effektmål mellem studierne

Som nævnt i 3.7.1 indgår effektmålene OS, PFS og ORR i den komparative analyse. I de to studier er OS defineret som tiden fra randomisering til død uanset årsag, mens PFS er defineret som tiden fra randomisering til dokumenteret progression eller død uanset årsag. Der er dog forskel på, hvordan progression vurderes mellem de to studier, idet tumorresponsen i TOPAZ-1 blev vurderet af investigatoren, mens det i KEYNOTE-966 blev vurderet af både BICR og investigatoren.

### 7.1.2 Syntesemetode

Som beskrevet i afsnit 6.1.2 er de to studiers respektive designs og PICO'er samt baseline-karakteristika tilpas sammenlignelige til, at det giver mening at foretage en netværksmetaanalyse af resultaterne for de to studier. Egnethedsvurderingen er foretaget med udgangspunkt i guidelines fra hhv. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)*, *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* og *Preferred Reporting System for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*. De to studier er kombineret i dette netværk:



Figur IX - Netværk

KEYNOTE-966 sammenligner pembrolizumab + gemcitabin + cisplatin med gemcitabin + cisplatin. TOPAZ-1 sammenligner durvalumab + gemcitabin + cisplatin med gemcitabin + cisplatin. Gemcitabin + cisplatin er dermed den fælles komparator, der knytter netværket sammen.



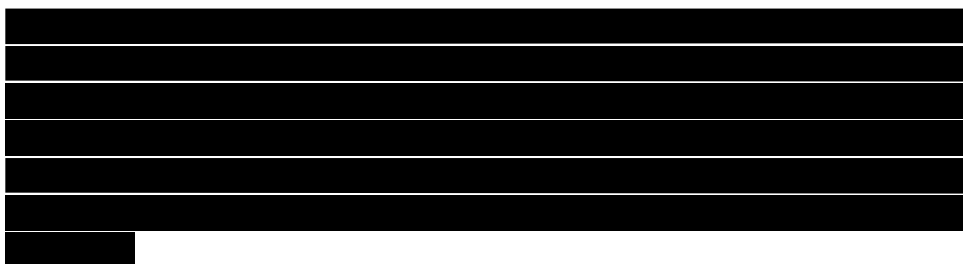
Formålet med netværksmetaanalyserne er at frembringe effektestimater på effektmålene OS, PFS og ORR for pembrolizumab + kemoterapi vs. durvalumab + kemoterapi til førstelinjebehandling af avanceret kræft i galdeblære og galdegange. Analyserne er baseret på resultater fra følgende interim analyser:

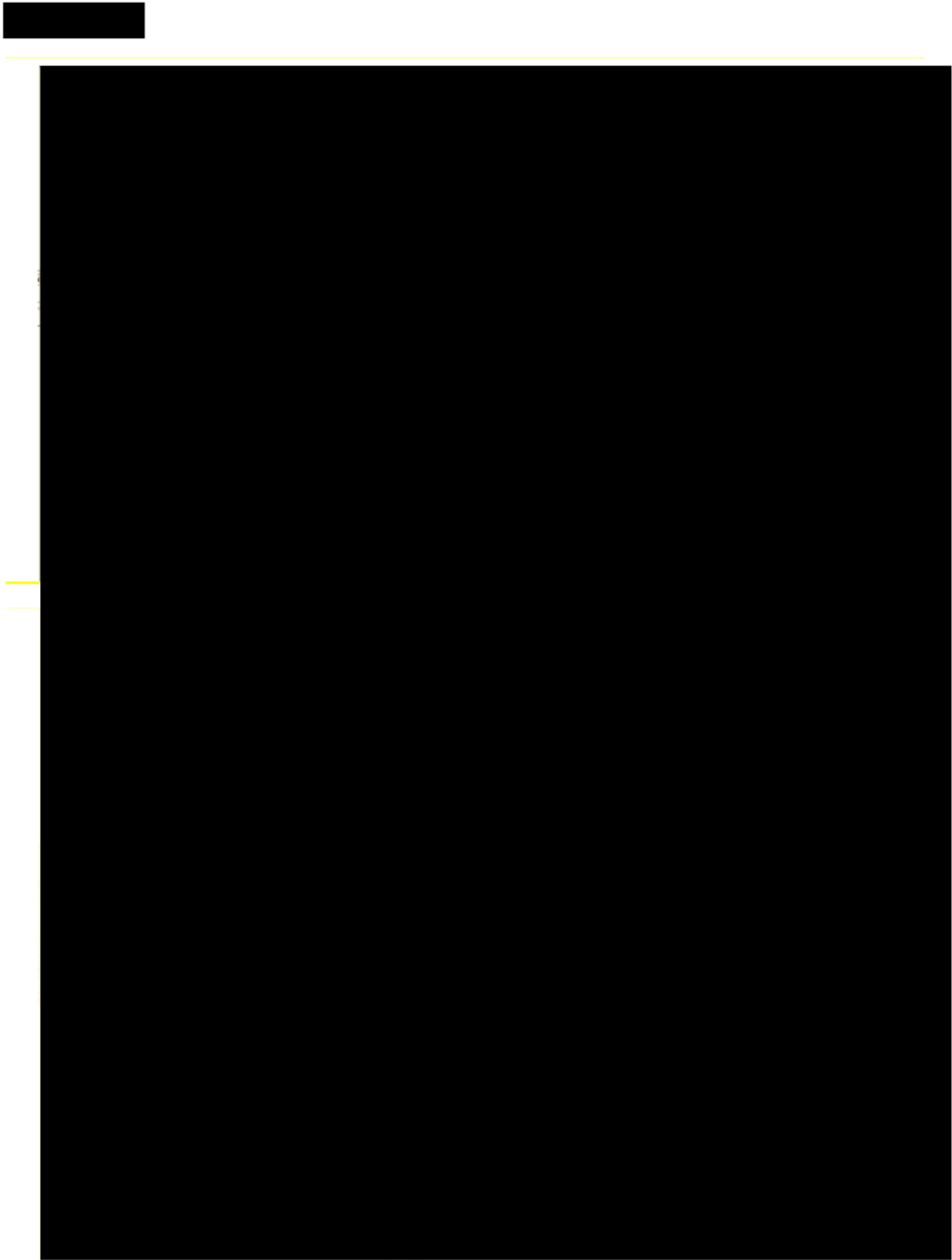
#### KEYNOTE-966

- Hazard ratio for PFS er fra den første interimanalyse med data *cut-off* d. 15. december 2021 [redacted] [14]. Der anvendes PFS vurderet af BICR, som var den primære analyse i studiet. Analyser viser, at der ikke er forskel på BICRs og investigators vurdering af PFS [2].
- Hazard ratio for OS samt data for ORR er fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 15. december 2022 og med en median opfølgningstid på 12,7 mdr. (0,2-37,5) i pembro+SOC-gruppen og 10,9 mdr. (0,2-36,2) i SOC-gruppen [15]. Der anvendes ORR-data vurderet af BICR med samme begrundelse som ovenfor.

#### TOPAZ-1

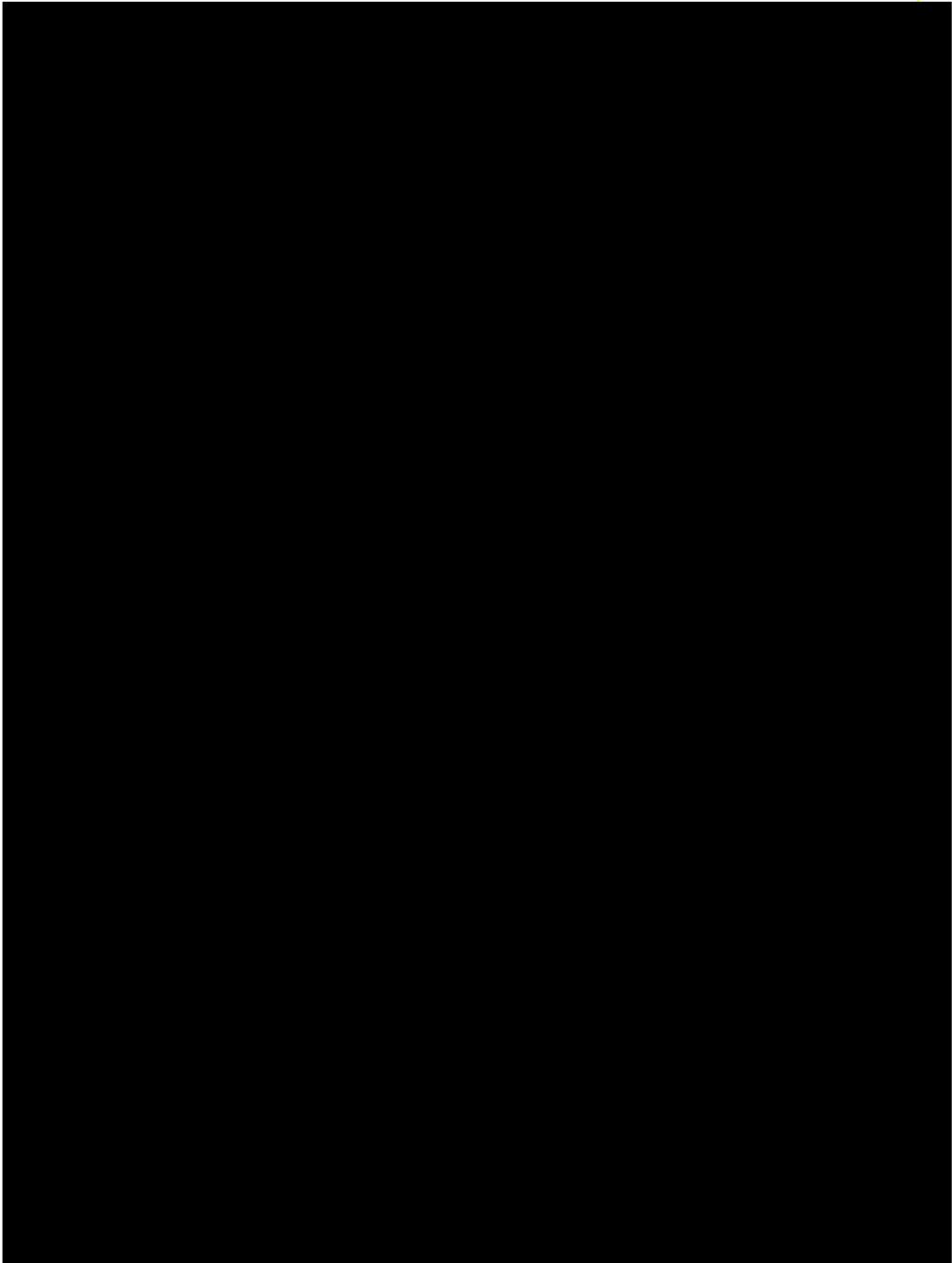
- Hazard ratio for PFS og ORR-data er fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 11. august 2021 med en median opfølgningstid på 13,7 mdr (0,4-27,2) i durvalumab+SOC-gruppen og 12,6 mdr. (0,7-26,0) i SOC-gruppen [9]. Data er baseret på investigator-vurderet PFS og ORR.
- Hazard ratio for OS er fra den opdaterede endelige analyse (endelig analyse+ 6,5 mdr.) med data *cut-off* d. 25. februar 2022 med en median opfølgningstid på 19,9 mdr. (0,4-33,2) i durva+SOC-gruppen og 18,7 mdr. i (0,7-32,5) i SOC-gruppen [9].





Figur X – Log-log survival plot og Schoenfelds residualer for OS i KEYNOTE-966

[Redacted text]

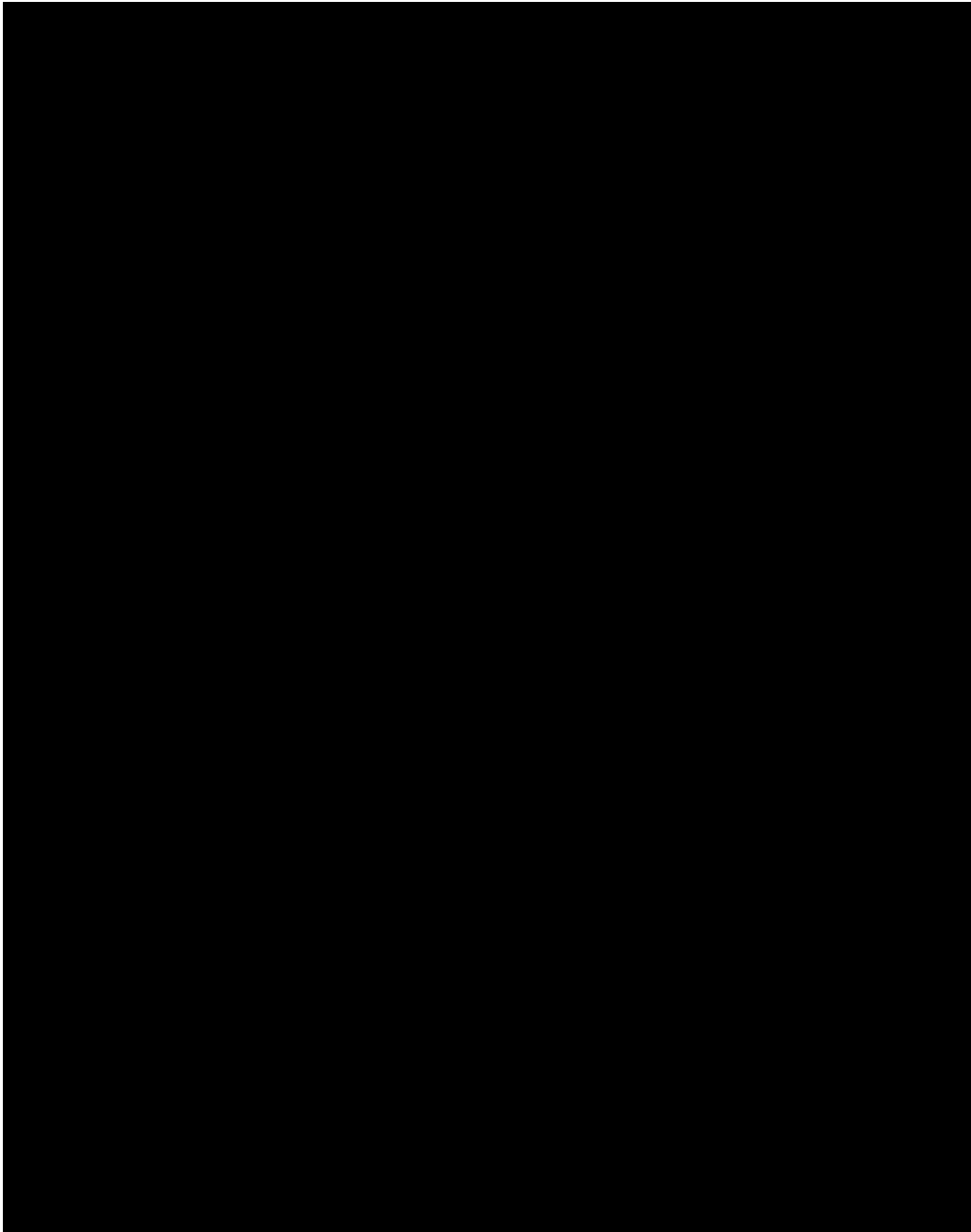


Figur XI – Log-log survival plot og Schoenfelds residualer for PFS i KEYNOTE-966

[Redacted text]



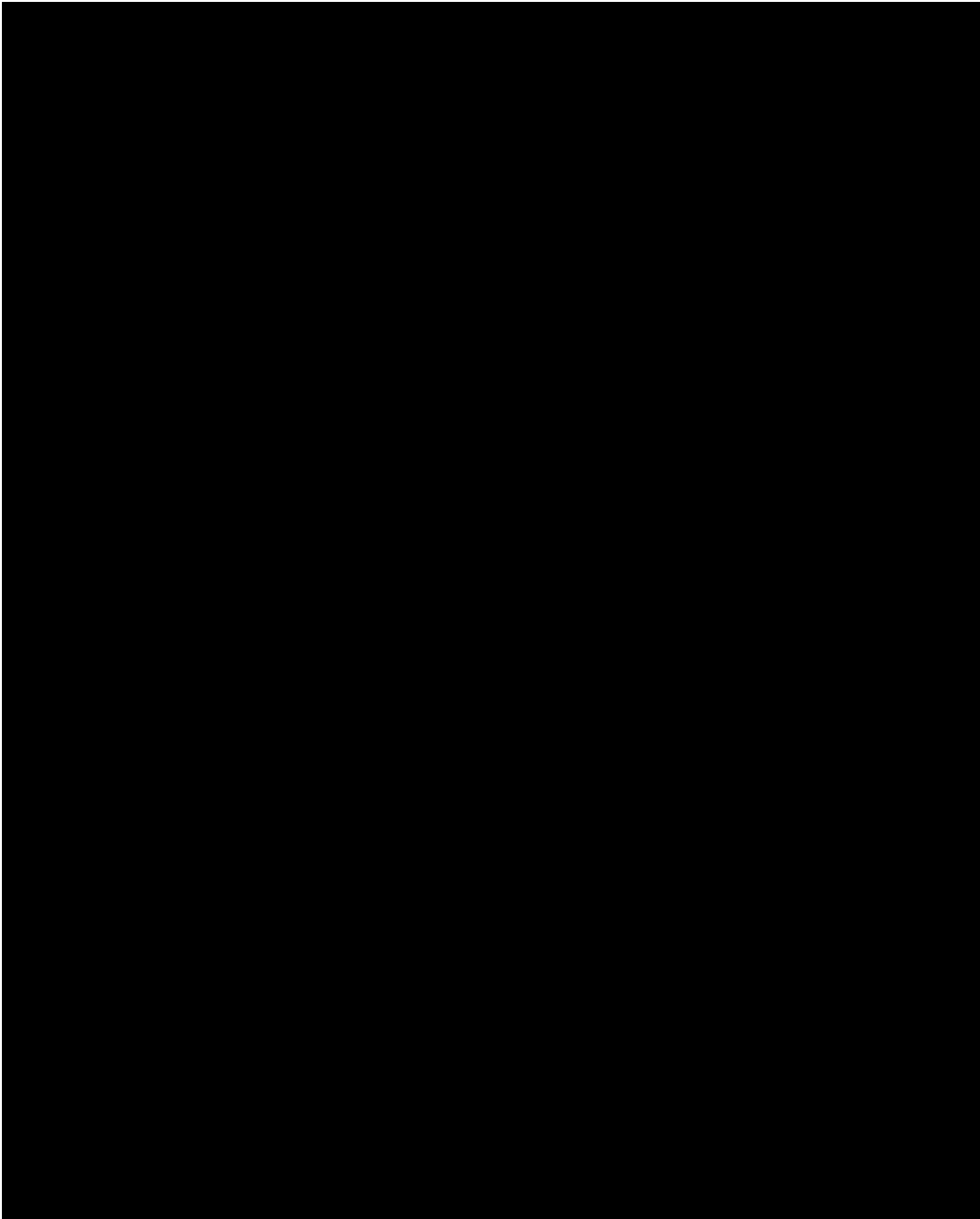
[Redacted]



Figur XII - Log-log survival plot og Schoenfelds residualer for OS i TOPAZ-1

[Redacted]





Figur XIII - Log-log survival plot og Schoenfelds residualer for PFS i TOPAZ-1

[Redacted text]

### 7.1.3 Resultater fra den komparative analyse

[Redacted text]



**Table 11. Results from the comparative analysis of pembrolizumab + chemotherapy vs. Durvalumab + chemotherapy for patients with advanced cancer in the gallbladder**

Effect goal	Pembro + chemotherapy (N=533)	Chemotherapy (N=536)	Durva + chemotherapy (N=341)	Chemotherapy (N=343)	Result of NMA (pembro+kemo vs durva+kemo)
Overall survival Events, n (%)	414 (77,7)	443 (82,6)	248 (73)	279 (81)	[Redacted]
Median OS, mdr (95% CI)	12,7 mdr. (11,5; 13,6)	10,9 mdr. (9,9; 11,6)	12,9 mdr. (11,6; 14,1)	11,3 mdr. (10,1; 12,5)	
HR OS (95% CI)	0,83 (0,72; 0,95)		0,76 (0,64; 0,91)		
Progression-free survival Events, n (%)	361 (67,7)	391 (72,9)	276 (80,9)	297 (86,3)	
Median PFS, mdr (95% CI)	6,5 mdr. (5,7; 6,9)	5,6 mdr. (5,1; 6,6)	7,2 mdr. (6,7; 7,4)	5,7 mdr. (5,6; 6,7)	
HR PFS (95% CI)	0,86 (0,75; 1,00)		0,75 (0,63; 0,89)		
Objective response Number (%)	156 (29,3)	152 (28,4)	91 (26,7)	64 (18,7)	[Redacted]

**7.1.4 Effect – results regarding overall survival**

[Redacted]

**7.1.5 Effect – results regarding progression-free survival**

[Redacted]



### 7.1.6 Effekt – resultater vedr. objektiv responsrate



## 8. Modelling af effekt i den sundhedsøkonomiske analyse

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er afsnittet ikke relevant.

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

NA

#### 8.1.1 Ekstrapolering af effektdata

NA

##### 8.1.1.1 Ekstrapolering af [effekt mål 1]

NA

Tabel 12. Oversigt over antagelser vedr. ekstrapolering af [effekt mål]

Metode/tilgang	Beskrivelse/antagelse
NA	

##### 8.1.1.2 Ekstrapolering af [effekt mål 2]

NA

#### 8.1.2 Beregning af transitionssandsynligheder

NA

Tabel 13. Transitioner i den sundhedsøkonomiske model

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



## 8.2 Præsentation af effektdata fra [yderligere dokumentation]

NA

## 8.3 Modellerings effekter af efterfølgende behandlinger

NA

## 8.4 Andre antagelser vedrørende effekt i modellen

NA

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

NA

**Tabel 14. Estimer i modellen**

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

NA

**Tabel 15. Oversigt over modelleret gennemsnitlig behandlingslængde og -tid i modellens helbredsstadier, ikke-diskonteret og ikke justeret for halvcykluskorrektion (juster tabellen i henhold til modellen)**

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

NA



## 9. Sikkerhed

### 9.1 Sikkerhedsdata fra den kliniske dokumentation

#### KEYNOTE-966

Sikkerhedsdata i afsnittet her er baseret på *All-Participants-as-Treated (APaT)* populationen fra KEYNOTE-966. APaT populationen består af alle randomiserede patienter, som modtog mindst 1 dosis studiemedicin. Patienterne indgår i den gruppe, der svarer til den studiemedicin, de faktisk modtog.

Data er fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 15. dec 2022 med en median opfølgning på 12,7 mdr (0,2-37,5) i pembro+SOC-gruppen og 10,9 mdr (0,2-36,2) i SOC-gruppen. [REDACTED]

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

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

I Appendix E listes alle alvorlige uønskede hændelser registreret i APaT populationen i KEYNOTE-966 samt antal patienter med  $\geq 1$  af disse. Desuden findes en liste over immunmedierede uønskede hændelser samt infusions-relaterede reaktioner, som kaldes "*adverse events of special interest*" (AEOSI). Det er pre-defineret i studieprotokollen, hvilke immunmedierede uønskede hændelser samt infusions-reaktioner, der indgår under AEOSI definitionen. Listen over AEOSI er konsistent med den kendte risiko i forbindelse med behandling med pembrolizumab. Som forventet er der generelt en højere incidens af AEOSI i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen, men generelt er incidensen sammenlignelig med den kendte bivirkningsprofil for pembrolizumab i kombination med kemoterapi og generelt sammenligneligt med referencedatasættet i Appendix L. [REDACTED]

[REDACTED] Fra Appendix E ses også at de hyppigste immunmedierede uønskede hændelser samt infusionsreaktioner i pembrolizumab+SOC-gruppen er hypothyroidisme, pneumonitis og hyperthyroidisme [10].

I Appendix L vises et referencedatasæt, bestående af poolede sikkerhedsdata fra patienter inkluderet i KEYNOTE-966 og andre studier med pembrolizumab i kombination med kemoterapi (n=2.033). Det skal nævnes, at studierne inkluderet i dette referencesæt, er i



en lang række forskellige tumortyper (lunge, hoved-hals kræft, triple-negativ brystkræft, små-cellet lungekræft og spiserørskræft) inkluderende patienter med forskellige baggrundskaraktistika og at kemoterapiregimerne udgøres af både mono- og kombinationsregimer, der yderligere varierer i behandlingsvarighed.

**Tablet 16. Oversigt over sikkerhedshændelser i KEYNOTE-966**

	Pembrolizumab + kemoterapi (N=529) [19]	Kemoterapi (N=534) [19]	Forskel, % (95 % CI)
Antal uønskede hændelser, n	████	████	NA
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønskede hændelser, n (%)	524 (99,1%)	532 (99,6%)	████████
Antal alvorlige uønskede hændelser*, n	██	██	NA
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlige uønskede hændelser*, n (%)	276 (52,2%)	263 (49,3%)	████████
Antal CTCAE-grad ≥ 3 hændelser, n	████	████	NA
Antal og andel af patienter med ≥ 1 CTCAE-grad ≥ 3 hændelser <sup>§</sup> , n (%)	451 (85,3%)	449 (84,1%)	████████
Antal bivirkninger, n	████	████	NA
Antal og andel af patienter med ≥ 1 bivirkninger, n (%)	493 (93,2%)	500 (93,6%)	████████
Antal og andel af patienter med dosisreduktion – som følge af bivirkning, n (%)	173 (32,7%)	179 (33,5%)	████████
Antal og andel af patienter, der ophører med	489 (92,4%)	504 (94,4%)	████████



	Pembrolizumab + kemoterapi (N=529) [19]	Kemoterapi (N=534) [19]	Forskel, % (95 % CI)
behandlingen uanset årsag, n (%)			
Antal og andel af patienter, som ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelser, n (%)	138 (26,1%)	122 (22,8%)	██████████

\* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til [ICH's komplette definition](#)).

Som det fremgår af Tabel 16 var raten af uønskede hændelser og bivirkninger i pembrolizumab+SOC-gruppen generelt sammenlignelig med raten i SOC-gruppen [14].

Der blev dog observeret en smule flere alvorlige uønskede hændelser i pembrolizumab+SOC-gruppen sammenlignet med SOC-gruppen. Ifølge EPARen er den overordnede incidens af uønskede hændelser sammenlignelig med de pooled sikkerhedsdata for alle patienter behandlet med pembrolizumab+kemoterapi i referencedatasættet, som findes i Appendix L. Der var lidt flere patienter i SOC-gruppen, der ophørte behandling af enhver årsag, end i pembrolizumab+SOC-gruppen (94,4% vs. 92,4%). Der var til gengæld flere patienter i pembrolizumab+SOC-gruppen, der ophørte behandling på grund af en uønsket hændelse end i SOC-gruppen (26,1% vs. 22,8%).

Af Tabel 17 fremgår det, at feber og cholangitis er de eneste alvorlige uønskede hændelser, der forekom hos 5% eller flere af patienterne i én af grupperne. Oplysningerne stammer fra den endelige analyse med data *cut-off* 15. december 2022 [15].

**Tabel 17. Oversigt over alvorlige uønskede hændelser i KEYNOTE-966, der forekommer hos mere end 5% af patienterne i én af grupperne**

Uønskede hændelser	Pembrolizumab + kemoterapi (N=529)		Kemoterapi (N=534)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
Uønsket hændelse, n (%)				
Cholangitis	31 (5,9%)		24 (4,5%)	
Feber	30 (5,7%)		12 (2,2%)	



\* En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller en bivirkning, som uanset dosis resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller fører til en medfødt anomali eller misdannelse (der henvises til [ICH's komplette definition](#)).

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er tabel 18 og 19 ikke udfyldt.

**Tabel 18. Uønskede hændelser anvendt i den sundhedsøkonomiske model**

Uønskede hændelser	Intervention	Komparator		
NA				

### TOPAZ-1

Sikkerhedsdata i afsnittet her er baseret på *All-Participants-as-Treated (APaT)* populationen fra TOPAZ-1. APaT populationen består af alle randomiserede patienter, som modtog mindst 1 dosis studiemedicin. Patienterne indgår i den gruppe, der svarer til den studiemedicin, de faktisk modtog.

Data er fra den endelige analyse med data *cut-off* d. 11. august 2021 og med en median opfølgningstid på 13,7 mdr. (0,4-27,2) i durvalumab+SOC-gruppen og 12,6 mdr. (0,7-26,0) i SOC-gruppen. Median behandlingstid er 7,3 mdr. (0,1-24,5) i durvalumab+SOC-gruppen og 5,8 mdr. (0,2-21,5) i SOC-gruppen.

Som det ses i Tabel XV blev der rapporteret en uønsket hændelse i 336 patienter (99,4%) i durvalumab+SOC-gruppen og i 338 patienter (98,8%) i SOC-gruppen [9]. Hos 256 patienter (75,7%) i durvalumab+SOC-gruppen samt 266 patienter (77,8%) i SOC-gruppen var disse grad  $\geq 3$ . Alvorlige uønskede hændelser af enhver grad blev rapporteret i 160 patienter (47,3%) i durvalumab+SOC-gruppen og i 149 patienter (43,9%) i SOC-gruppen, mens der var 314 patienter (92,9%) i durvalumab+SOC-gruppen og 308 patienter (90,1%) i SOC-gruppen, der oplevede en bivirkning [16].

**Tabel XV. Oversigt over sikkerhedshændelser i TOPAZ-1**

	Durvalumab + kemoterapi (N=338) [16]	Kemoterapi (N=342) [16]	Forskel, % (95 % CI)
Antal uønskede hændelser, n	NA	NA	NA
Antal og andel af patienter med $\geq 1$ uønskede hændelser, n (%)	336 (99,4%)	338 (98,8%)	NA





	Durvalumab + kemoterapi (N=338) [16]	Kemoterapi (N=342) [16]	Forskel, % (95 % CI)
Antal alvorlige uønskede hændelser*, n	NA	NA	NA
Antal og andel af patienter med $\geq 1$ alvorlige uønskede hændelser*, n (%)	160 (47,3%)	149 (43,6%)	NA
Antal CTCAE-grad $\geq 3$ hændelser, n	NA	NA	NA
Antal og andel af patienter med $\geq 1$ CTCAE-grad $\geq 3$ hændelser <sup>5</sup> , n (%)	256 (75,7%)	266 (77,8%)	NA
Antal bivirkninger, n	NA	NA	NA
Antal og andel af patienter med $\geq 1$ bivirkninger, n (%)	314 (92,9%)	308 (90,1%)	NA
Antal og andel af patienter med dosismodifikation* – som følge af bivirkning, n (%)	222 (65,7%)	244 (71,3%)	NA
Antal og andel af patienter, der ophører med behandlingen uanset årsag, n (%)	275 (81,4%)	322 (94,2%)	NA
Antal og andel af patienter, som ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelser, n (%)	44 (13%)	52 (15,2%)	NA

\*dosis reduktion, dosis delay eller dosis interruption



**Tabel XVI - Oversigt over alvorlige uønskede hændelser i TOPAZ-1, der forekommer hos mere end 5% af patienterne i én af grupperne**

Uønskede hændelser	Durvalumab + kemoterapi (N=338) [9]		Kemoterapi (N=342) [9]	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
Uønsket hændelse, n (%)				
Cholangitis	25 (7,4%)		17 (9,3%)	

Af Tabel XVI fremgår det, at cholangitis var den eneste alvorlige uønskede hændelse, der blev rapporteret hos mere end 5% af patienterne [9].

Som det ses i Figur XIV var de fleste af de immunmedierede bivirkninger grad 1-2, og grad 3-4 bivirkninger var rapporteret i mindre end 5% af patienterne [13].

Table S8. Immune-mediated Adverse Events in the Safety Analysis Population.

Adverse Events — no. (%)	Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin (n=338)		Placebo plus Gemcitabine and Cisplatin (n=342)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Any immune-mediated adverse event*	43 (12.7)	8 (2.4)	16 (4.7)	5 (1.5)
Hypothyroid events	20 (5.9)	0	5 (1.5)	0
Dermatitis/Rash	12 (3.6)	3 (0.9)	1 (0.3)	0
Pneumonitis	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
Hepatic events	4 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
Adrenal insufficiency	4 (1.2)	0	1 (0.3)	0
Diarrhea/Colitis	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Hyperthyroid events	2 (0.6)	0	0	0
Type 1 diabetes mellitus	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
Pancreatic events	1 (0.3)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
Hypophysitis	1 (0.3)	0	0	0
Thyroiditis	1 (0.3)	0	0	0
Renal events	0	0	2 (0.6)	0
Myositis	0	0	1 (0.3)	0
Other rare/Miscellaneous†	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)

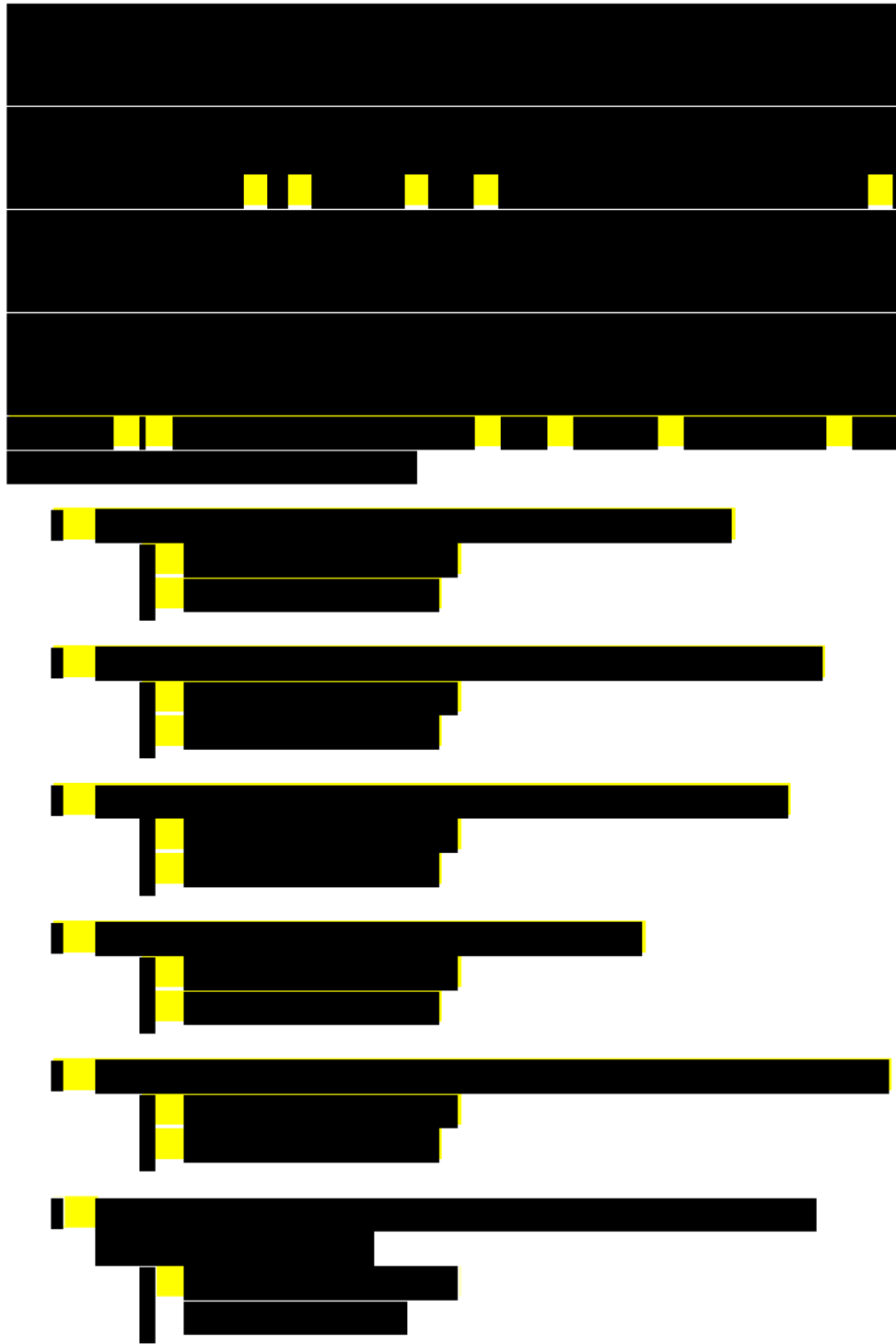
\*An immune-mediated adverse event is defined as an event that is associated with drug exposure and consistent with an immune-mediated mechanism of action and where there is no clear alternate etiology.

†The events in the "other rare/miscellaneous" category were immune-mediated arthritis in the durvalumab group and arthritis in the placebo group.

**Figur XIV – Oversigt over immunmedierede uønskede hændelser i TOPAZ-1**



## Deskriptiv sammenligning af sikkerhed





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

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er afsnittet ikke udfyldt.



Tabel 19. Uønskede hændelser, der forekommer hos mere end X % af patienter

Uønskede hændelser	Intervention (N=x)			Komparator (N=x)			Forskel, % (95 % CI)	
	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for intervention	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser	Frekvens anvendt i den sundhedsøkonomiske model for komparator	Antal patienter med uønskede hændelser	Antal uønskede hændelser
NA								



# 10. Dokumentation af helbredsrelateret livskvalitet

Idet sagen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er dele af dette afsnit ikke udfyldt.

I både KEYNOTE-966 og TOPAZ-1 blev livskvalitet vurderet ved *global health status* på *European Organization For Research And Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30 spørgeskemaet. I KEYNOTE-966 vurderede man forskellen i ændring fra baseline til uge 18 som et eksplorativt effektmål. I TOPAZ-1 er ændringerne fra baseline i de to grupper rapporteret. Forskellen mellem grupperne var et eksplorativt effektmål, men er ikke rapporteret.

**Tabel 20. Oversigt over inkluderede instrumenter til helbredsrelateret livskvalitet**

Måleinstrument	Kilde	Udnyttelse
EORTC-QLQ-C30	KEYNOTE-966	Klinisk effekt
EORTC-QLQ-C30	TOPAZ-1	Klinisk effekt

## 10.1 Helbredsrelateret livskvalitet

### 10.1.1 Studiedesign og måleinstrument

EORTC-QLQ-C30 er et selvadministreret spørgeskema med 30 spørgsmål. Spørgeskemaet inkluderer fem funktionelle skalaer (fysik, rolle, kognition, emotionel og social), tre symptomskalaer (fatigue, smerte og kvalme/opkast) og en generel helbredsstatusskala (*global health status*). Resultater for hvert udfald bliver målt med en score fra 0-100. En høj score på den globale skala repræsenterer et højt funktionsniveau.

### 10.1.2 Dataindsamling - KEYNOTE-966

Data blev indsamlet elektronisk før administration af studiemedicin på dag 1 af serie 1-10, 12, 14, 16 og 18, ved afslutning af behandling og ved 30-dags sikkerheds *follow-up*.

I Tabel 21 ses antal patienter, for hvem der mangler data fordi de er udgået af studiet (*missing by design*) eller af andre årsager (*non-completers*) [14].



**Tabel 21. Mønster med manglende data og fuldførelse KEYNOTE-966**

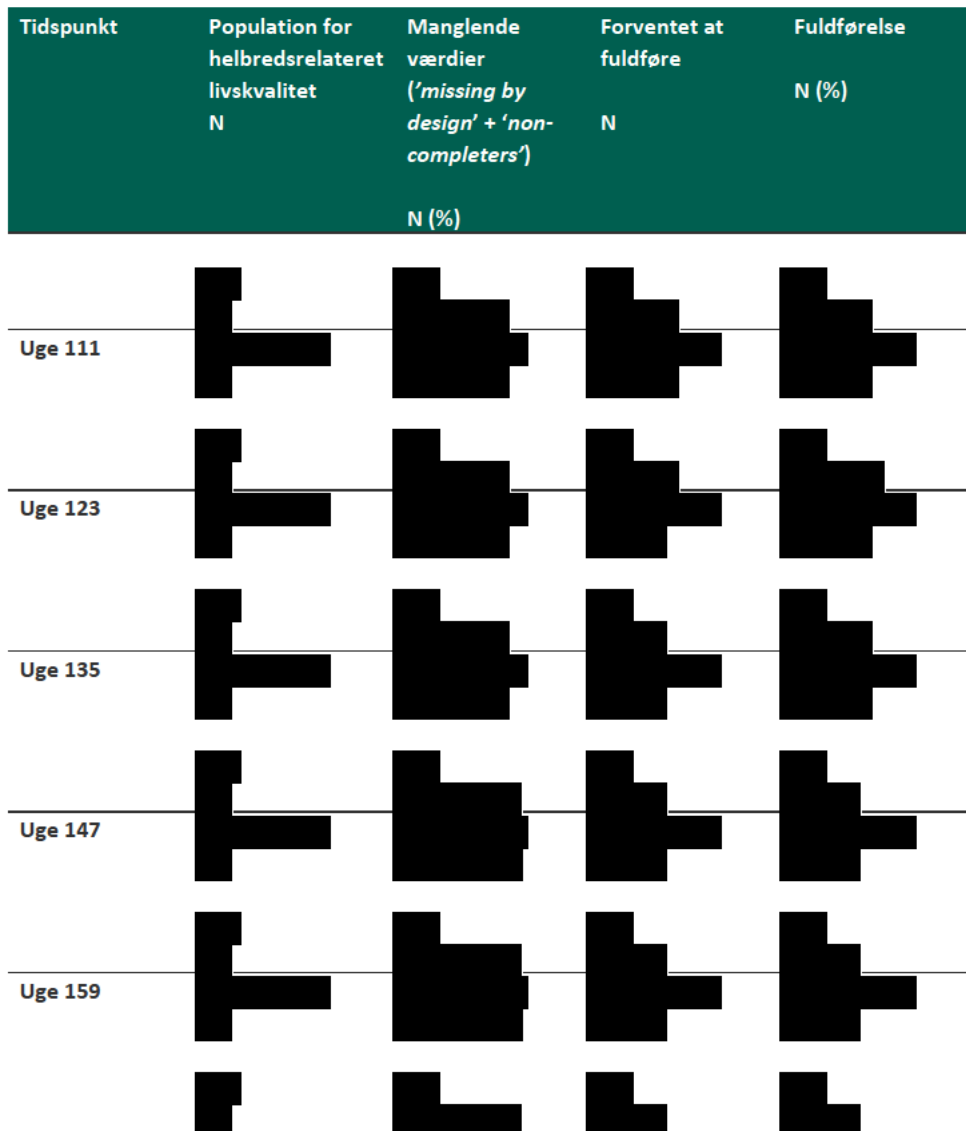


Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier ('missing by design' + 'non-completers')  N (%)	Forventet at fuldføre  N	Fuldførelse  N (%)
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter, for hvem der mangler data (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X	Antal patienter, der fuldførte (% af patienter der forventes at fuldføre)
Baseline	██████████	██████████	██████████	██████████
Uge 3	██████████	██████████	██████████	██████████
Uge 6	██████████	██████████	██████████	██████████
Uge 9	██████████	██████████	██████████	██████████
Uge 12	██████████	██████████	██████████	██████████
Uge 15	██████████	██████████	██████████	██████████
Uge 18	██████████	██████████	██████████	██████████
Uge 21	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████



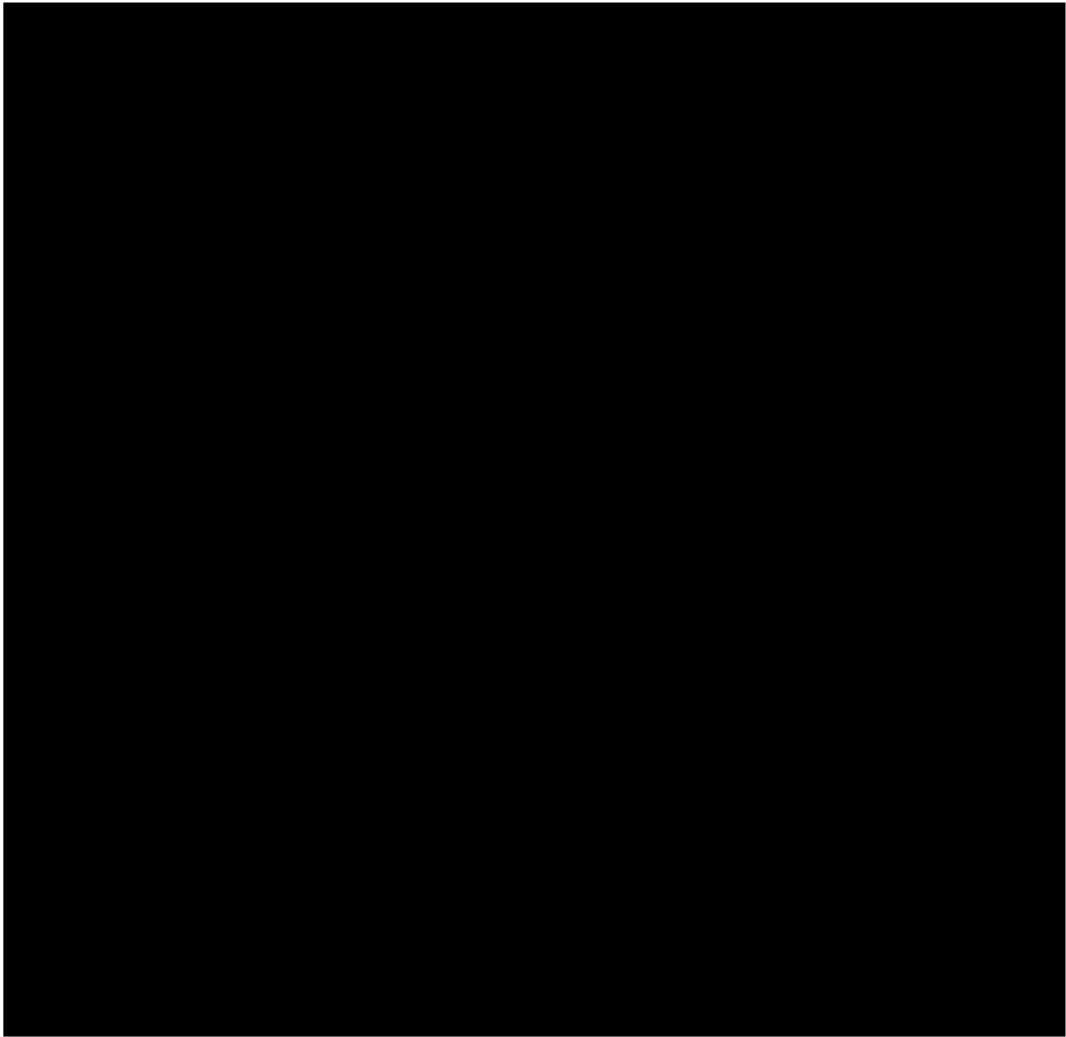


Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet N	Manglende værdier ('missing by design' + 'non-completers') N (%)	Forventet at fuldføre N	Fuldførelse N (%)
Uge 24				
Uge 27				
Uge 33				
Uge 39				
Uge 45				
Uge 51				
Uge 63				
Uge 75				
Uge 87				
Uge 99				



### 10.1.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet - KEYNOTE-966

Data er opgjort for PRO FAS-populationen (patienter, med mindst én livskvalitetsmåling og som havde modtaget mindst én dosis af studiebehandlingen). I figuren herunder ses de gennemsnitlige ændringer i EORTC-QLQ-C30 *global health status* (med 95 % konfidensintervaller) fra baseline og ved de forskellige opfølgningstidspunkter for både interventionen og komparatoren [14]. Analyserne er baseret på en *constrained longitudinal data analysis* (cLDA) model med PRO-scoren som respons-variabel samt med kovariater for *treatment by time* interaktion og stratificeret efter stratifikationsparametrene (geografisk region, sygdomsstatus og tumorlokation). Resultaterne er fra den endelige analyse med data *cut-off* 15. december 2022.



**Figur XV – Gennemsnitlige ændringer i EORTC-QLQ-C30**

I Figur XV ses de gennemsnitlige ændringer i EORTC-QLQ-C30 og i Tabel 22 ses ændringen fra baseline til uge 18 [2, 14].

Baseret på figuren og tabellen er der ikke noget der tyder på, at tillæg af pembrolizumab påvirker den patientoplevede livskvalitet.

**Tabel 22. Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet KEYNOTE-966**

Intervention		Komparator		Intervention vs. Komparator
N	Least squares mean (95% CI)	N	Least squares mean (95% CI)	Ændring i least squares mean (95% CI)
518	-2,47	517	-2,51	



#### **10.1.4 Dataindsamling - TOPAZ-1**

Data blev indsamlet elektronisk ved baseline, før administration af studiemedicin på dag 1 af hver 21-dages serie i op til 16 serier og på dag 1 af hver anden serie frem til behandlingsophør. Derefter én gang månedligt i tre måneder [18].

I Tabel XVII ses antal patienter, for hvem der mangler data fordi de er udgået af studiet (*'missing by design'*) eller af andre årsager (*'non-completers'*) [18]



**Tabel XVII - Mønster med manglende data og fuldførelse TOPAZ-1**



Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet	Manglende værdier	Forventes at fuldføre	Fuldførelse N (%)
	N	N (%)	N	
	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter, for hvem der mangler data (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X	Antal patienter, der fuldførte (% af patienter der forventes at fuldføre)
<b>Baseline</b>	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 47 (14,9%)	Durva+SOC: 316	Durva+SOC: 269 (85,1%)
	SOC: 328	SOC: 45 (13,8%)	SOC: 327	SOC: 282 (86,2%)
<b>Serie 2 dag 1</b>	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 41 (13,8%)	Durva+SOC: 298	Durva+SOC: 257 (86,2%)
	SOC: 328	SOC: 31 (10,3%)	SOC: 302	SOC: 271 (89,7%)
<b>Serie 3 dag 1</b>	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 45 (16,7%)	Durva+SOC: 270	Durva+SOC: 225 (83,3%)
	SOC: 328	SOC: 49 (18,4%)	SOC: 267	SOC: 218 (81,6%)
<b>Serie 4 dag 1</b>	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 38 (14,9%)	Durva+SOC: 255	Durva+SOC: 217 (85,1%)
	SOC: 328	SOC: 38 (14,8%)	SOC: 256	SOC: 218 (85,2%)
<b>Serie 5 dag 1</b>	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 37 (15,7%)	Durva+SOC: 235	Durva+SOC: 198 (84,3%)
	SOC: 328	SOC: 49 (21,4%)	SOC: 229	SOC: 180 (78,6%)
<b>Serie 6 dag 1</b>	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 40 (18,2%)	Durva+SOC: 220	Durva+SOC: 180 (81,8%)
	SOC: 328	SOC: 40 (18,4%)	SOC: 217	SOC: 177 (81,6%)
<b>Serie 7 dag 1</b>	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 47 (23,0%)	Durva+SOC: 204	Durva+SOC: 157 (77,0%)
	SOC: 328	SOC: 37 (19,6%)	SOC: 189	SOC: 152 (80,4%)
<b>Serie 8 dag 1</b>	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 40 (20,5%)	Durva+SOC: 195	Durva+SOC: 155 (79,5%)
	SOC: 328	SOC: 40 (22,7%)	SOC: 176	SOC: 136 (77,3%)
<b>Serie 9 dag 1</b>	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 39 (22,9%)	Durva+SOC: 170	Durva+SOC: 131 (77,1%)
	SOC: 328	SOC: 40 (22,7%)	SOC: 176	SOC: 136 (77,3%)



Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet	Manglende værdier	Forventes at fuldføre	Fuldførelse
	N	N (%)	N	N (%)
	328	28 (20,1%)	139	111 (79,9%)
Serie 10 dag 1	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 18 (12,1%)	Durva+SOC: 149	Durva+SOC: 131 (87,9%)
	SOC: 328	SOC: 16 (13,7%)	SOC: 117	SOC: 101 (86,3%)
Serie 11 dag 1	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 18 (17,1%)	Durva+SOC: 105	Durva+SOC: 87 (82,9%)
	SOC: 328	SOC: 14 (18,2%)	SOC: 77	SOC: 63 (81,8%)
Serie 12 dag 1	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 16 (17,6%)	Durva+SOC: 91	Durva+SOC: 75 (82,4%)
	SOC: 328	SOC: 7 (11,5%)	SOC: 61	SOC: 54 (88,5%)
Serie 13 dag 1	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 11 (18,3%)	Durva+SOC: 60	Durva+SOC: 49 (81,7%)
	SOC: 328	SOC: 5 (15,2%)	SOC: 33	SOC: 28 (84,8%)
Serie 14 dag 1	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 11 (20,8%)	Durva+SOC: 53	Durva+SOC: 42 (79,2%)
	SOC: 328	SOC: 3 (10,0%)	SOC: 30	SOC: 27 (90,0%)
Serie 15 dag 1	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 12 (30,0%)	Durva+SOC: 40	Durva+SOC: 28 (70,0%)
	SOC: 328	SOC: 2 (12,5%)	SOC: 16	SOC: 14 (87,5%)
Serie 16 dag 1	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 5 (12,8%)	Durva+SOC: 39	Durva+SOC: 34 (87,2%)
	SOC: 328	SOC: 1 (7,7%)	SOC: 13	SOC: 12 (92,3%)
Serie 18 dag 1	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 6 (20,7%)	Durva+SOC: 29	Durva+SOC: 23 (79,3%)
	SOC: 328	SOC: 2 (16,7%)	SOC: 12	SOC: 10 (83,3%)
Serie 20 dag 1	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 4 (16,7%)	Durva+SOC: 24	Durva+SOC: 20 (83,3%)
	SOC: 328	SOC: 0 (0,0%)	SOC: 6	SOC: 6 (100,0%)
Serie 22 dag 1	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 2 (10,5%)	Durva+SOC: 19	Durva+SOC: 17 (89,5%)
	SOC: 328	SOC: 0 (0,0%)	SOC: 6	SOC: 6 (100,0%)



Tidspunkt	Population for helbredsrelateret livskvalitet	Manglende værdier	Forventes at fuldføre	Fuldførelse
	N	N (%)	N	N (%)
	328	0 (0,0%)	4	4 (100,0%)
Serie 24 dag 1	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 1 (9,1%)	Durva+SOC: 11	Durva+SOC: 10 (90,9%)
	SOC: 328	SOC: 1 (33,3%)	SOC: 3	SOC: 2 (66,7%)
Serie 26 dag 1	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 1 (16,7%)	Durva+SOC: 6	Durva+SOC: 5 (88,3%)
	SOC: 328	SOC: 0 (0,0%)	SOC: 2	SOC: 2 (100,0%)
Serie 28 dag 1	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 1 (25,0%)	Durva+SOC: 4	Durva+SOC: 3 (75,0%)
	SOC: 328	SOC: 0 (0,0%)	SOC: 0	SOC: 0 (0,0%)
Opfølgning 1	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 134 (60,9%)	Durva+SOC: 220	Durva+SOC: 86 (39,1%)
	SOC: 328	SOC: 157 (60,4%)	SOC: 260	SOC: 103 (39,6%)
Opfølgning 2	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 142 (80,7%)	Durva+SOC: 176	Durva+SOC: 34 (19,3%)
	SOC: 328	SOC: 167 (83,1%)	SOC: 201	SOC: 34 (16,9%)
Opfølgning 3	Durva+SOC: 318	Durva+SOC: 123 (84,8%)	Durva+SOC: 145	Durva+SOC: 22 (15,2%)
	SOC: 328	SOC: 153 (89,0%)	SOC: 172	SOC: 19 (11,0%)

### 10.1.5 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet - TOPAZ-1

Data er opgjort for *patient-reported outcomes analysis set* (patienter fra *full analysis set* der også havde tilgængelige QLQ-C30-data). Analyserne er baseret på en *mixed-model repeated measures* analyse af alle post-baseline scores. Modellen inkluderede behandling, besøg og behandling per besøg interaktionen som forklarende variable samt baseline score og baseline score per besøg interaktionen som kovariable. Resultaterne i Tabel XVIII herunder er opgjort efter en median opfølgningstid på 9,9 måneder (IQR 6,7 – 14,1)[18].

Der er på baggrund af resultaterne ikke noget, der tyder på, at tillæg af durvalumab påvirker den patientoplevede livskvalitet.





Tabel XVIII - Sammenfattet statistik om helbredsrelateret livskvalitet TOPAZ-1

Intervention		Komparator		Intervention vs. Komparator
N	Adjusted Mean Change (95%CI)	N	Adjusted Mean Change (95%CI)	
318	1,23 (-0,71; 3,16)	328	0,35 (-1,63; 2,32)	NA

## 10.2 Nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske model

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er afsnittet ikke relevant.

### 10.2.1 Beregning af nytteværdier

NA

#### 10.2.1.1 Mapping

NA

### 10.2.2 Beregning af disutility-værdier

NA

### 10.2.3 Resultater af nytteværdier

NA

Tabel 23. Oversigt over nytteværdier (HSUV'er) [og disutility-værdier]

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

NA

## 10.3 Nytteværdier målt i andre studier end dem, der danner grundlag for relativ effekt

NA



### 10.3.1 Studiedesign

NA

### 10.3.2 Dataindsamling

NA

### 10.3.3 Resultater for helbredsrelateret livskvalitet

NA

### 10.3.4 Resultater for nytteværdier

NA

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

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

NA

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

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

NA

## 11. Ressourceforbrug og tilknyttede omkostninger

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er afsnittet ikke relevant.

### 11.1 Lægemiddelomkostninger - intervention og komparator

NA



**Tabel 26. Lægemiddelomkostninger anvendt i modellen**

Lægemiddel	Dosis	Relativ dosisintensitet	Frekvens	Hætteglasdeling
NA				

## 11.2 Lægemiddelomkostninger - co-administration

NA

## 11.3 Administrationsomkostninger

NA

**Tabel 27. Administrationsomkostninger anvendt i modellen**

Administrationstype	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
NA				

## 11.4 Omkostninger til sygdomshåndtering

NA

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

Aktivitet	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-kode	Reference
NA				

## 11.5 Omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser

NA

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

DRG-kode	Enhedsomkostning/DRG-takst
NA	

## 11.6 Efterfølgende behandlingsomkostninger

NA



**Tabel 30. Lægemiddelomkostninger ved efterfølgende behandlinger**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Apotekernes indkøbspris [DKK]	Relativ dosisintensitet	Gennemsnitlig behandlingsvarighed
------------	--------	-------------------	-------------------------------	-------------------------	-----------------------------------

NA

## 11.7 Patientomkostninger

NA

**Tabel 31. Patientomkostninger anvendt i modellen**

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

NA

## 11.8 Andre omkostninger (f.eks. omkostninger til hjemmesygeplejersker, omkostninger til ambulante rehabilitering og palliativ pleje)

NA

# 12. Resultater

## 12.1 Oversigt over base case

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er afsnittet ikke relevant.

**Tabel 32. Oversigt over base case**

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

NA

### 12.1.1 Base case-resultater

NA



**Table 33. Base case-results, discounted estimates**

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

## 12.2 Følsomhedsanalyser

NA

### 12.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

NA

**Table 34 Results of one-way sensitivity analyses**

	Ændring	Årsag/ baggrund/ kilde	Inkremen- telle omkostnin- ger (DKK)	Inkrementel effekt (QALY)	ICER (DKK/QALY)
NA					

NA

### 12.2.2 Probabilistiske følsomhedsanalyser

NA

# 13. Budgetkonsekvensanalyse

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er afsnittet ikke relevant.

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

**Table 35. Number of new patients, expected to be treated during the next 5-year period, if the drug is introduced (adjusted for market share)**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
NA					

NA



## Budgetkonsekvens

**Tabel 36. Forventet budgetkonsekvens ved at anbefale lægemidlet til indikationen**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
	NA				

---



## 14. Liste over eksperter

NA



## 15. Referencer

1. Vogel, A., et al., *Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2023. **34**(2): p. 127-140.
2. Kelley, R.K., et al., *Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet, 2023. **401**(10391): p. 1853-1865.
3. *Medicinrådets anbefaling vedr. durvalumab i kombination med gemcitabin og cisplatin til ikke-resek-tabel eller metastatisk kræft i galdevejene*. 2024.
4. Erichsen, R., et al., *Incidence and prognosis of cholangiocarcinoma in Danish patients with and without inflammatory bowel disease: a national cohort study, 1978-2003*. Eur J Epidemiol, 2009. **24**(9): p. 513-20.
5. *Kliniske retningslinjer - udredning og behandling af Cholangiocarcinom*. 2023.
6. *Dansk Lever-Galdevejscancer database (DLGCD) årsrapport 2023*. 2023.
7. *Bilag til Medicinrådets anbefaling vedr. durvalumab til behandling af ikke-resektabel eller metastatisk kræft i galdevejene*. 2024.
8. Valle, J., et al., *Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer*. N Engl J Med, 2010. **362**(14): p. 1273-81.
9. *European Medicine Agency - CHMP extension of indication variation assessment report, 10 Nov 2022, (TOPAZ-1) EMEA/H/C/004771/II/0046* 2022.
10. Kelley, R.K., et al., *Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial\_SUPPLEMENTAL INCL PROTOCOL*. Lancet, 2023. **401**(10391): p. 1853-1865.
11. Lægemiddelstyrelsen, *PRODUKTRESUMÉ for Cisplatin "Accord", koncentrat til infusionsvæske, opløsning*. 2023.
12. Lægemiddelstyrelsen, *PRODUKTRESUMÉ for Gemcitabin "Accord", koncentrat til infusionsvæske, opløsning*. 2024.
13. Oh, D.Y., et al., *Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer\_SUPPLEMENTAL INCL PROTOCOL*. NEJM Evid, 2022. **1**(8): p. EVIDoa2200015.
14. Merck Sharp & Dohme LLC. *Clinical Study Report, Keytruda (MK-3475) Keynote 966 final analysis (DATA ON FILE - CONFIDENTIAL)*. 2023.
15. *European Medicine Agency - CHMP extension of indication variation assessment report, 9 Oct 2023, (Keynote 966) EMEA/H/C/003820/II/0138*. 2023.
16. Oh, D.Y., et al., *Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer*. NEJM Evid, 2022. **1**(8): p. EVIDoa2200015.
17. Oh, D.Y., et al., *Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024. **9**(8): p. 694-704.
18. Burris, H.A., 3rd, et al., *Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): patient-reported outcomes from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2024. **25**(5): p. 626-635.
19. Merck Sharp & Dohme LLC. *Systematic literature review and network meta-analysis of first-line treatments for patients with advanced and/or unresectable biliary tract cancer (CONFIDENTIAL)*. 2024. . 2024.
20. Cancer.dk. *Kræftens bekæmpelse - Galdeblære-og galdegangskræft*. 2023; Available from: <https://www.cancer.dk/galdeblaere-og-galdegangskraeft-galdevejscancer/fakta/hvad-er-galdeblaerekraeft-og-galdegangskraeft/>.





21. Markussen, A., et al., *Nivolumab with or without Ipilimumab Combined with Stereotactic Body Radiotherapy in Patients with Metastatic Biliary Tract Cancer: A Randomized Phase 2 Study*. Clin Cancer Res, 2024. **30**(16): p. 3428-3437.
22. Oh, D.Y., et al., *Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study\_SUPPLEMENTAL*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024. **9**(8): p. 694-704.



# Appendix A. Studiekarakteristika

Tabel 37. Vigtigste karakteristika for inkluderede studier

<b>Studienavn: KEYNOTE-966</b>		<b>NCT-nummer:</b>	
		<b>NCT04003636</b>	
<b>Formål</b>	At undersøge om tillæg af pembrolizumab til gemcitabin+cisplatin til førstelinjebehandling af avanceret kræft i galdeveje og -blære øger effekten.		
<b>Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år</b>	Kelley RK, Ueno M, Yoo C et al: Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 Jun 3;401(10391):1853-1865. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00727-4. Epub 2023 Apr 16. Erratum In: Lancet. 2023 Sep 16;402(10406):964. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01904-9. Lancet. 2024 Mar 23;403(10432):1140. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00545-2.		
<b>Studietype og -design</b>	Internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, fase 3-studie		
<b>Antal forsøgsdeltagere (N)</b>	N=1.069		
<b>Primære inklusionskriterier</b>	<i>Has histologically confirmed diagnosis of advanced (metastatic) and/or unresectable (locally advanced) biliary tract cancer (intra-or extrahepatic cholangiocarcinoma or gallbladder cancer)</i>  <i>Has measurable disease based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1), as determined by the site investigator</i>  <i>Participants with a history of hepatitis B or hepatitis C can be enrolled if they meet study criteria</i>  <i>Is able to provide archival tumor tissue sample or newly obtained core or excisional biopsy of a tumor lesion</i>  <i>Has a life expectancy of greater than 3 months</i>  <i>Has adequate organ function</i>		
<b>Primære eksklusionskriterier</b>	<i>Has had previous systemic therapy for advanced (metastatic) or unresectable (locally advanced) biliary tract cancer (intra-or extra hepatic cholangiocarcinoma or gallbladder cancer)</i>  <i>Has ampullary cancer</i>  <i>Has small cell cancer, neuroendocrine tumors, lymphoma, sarcoma, mixed tumor histology and/or mucinous cystic neoplasms</i>  <i>Has received prior therapy with an anti-programmed cell death 1 (anti-PD-1), anti- programmed cell death ligand 1 or 2 (anti-PD-L1, anti-PD-L2) agent or with an agent directed to another stimulatory or coinhibitory T-</i>		



Studienavn: KEYNOTE-966

NCT-nummer:

NCT04003636


*cell receptor (e.g., cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 [CTLA-4], OX-40, CD137)*

*Has a known history of, or any evidence of, central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis, as assessed by local site investigator*

*Has had an allogenic tissue/solid organ transplant*

**Intervention** 200 mg pembrolizumab iv Q3W i kombination med 1000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabin iv på dag 1 og 8 samt 25 mg/ m<sup>2</sup> cisplatin iv på dag 1 og 8 frem til sygdomsprogression, uacceptabel toxicitet, investigators beslutning, tilbagetrækning af samtykke eller andre årsager, hvad end der opstod først. Pembrolizumab kunne administreres i op til 35 serier og cisplatin i op til 8 serier. Der var ingen grænse ift gemcitabin. Deltagere, der stoppede behandling med cisplatin og/eller gemcitabin kunne fortsætte behandling med pembrolizumab og vice versa. Overkrydsning var ikke tilladt.

**Komparator(er)** Placebo iv Q3W i kombination med 1000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabin iv på dag 1 og 8 samt 25 mg/ m<sup>2</sup> cisplatin iv på dag 1 og 8 og ellers som for interventionsarmen.

**Opfølgningstid** Første interimanalyse:  
  
Endelige analyse:  
12,7 mdr. (0,2-37,5) i pembro+SOC-gruppen og 10,9 mdr. (0,2-36,2) i SOC-gruppen.

**Bruges studiet i den sundhedsøkonomiske model?** NA

**Primære, sekundære og eksploratoriske endepunkter**

**Primære**  
Samlet overlevelse (OS)

**Sekundære**  
Progressionsfri overlevelse (PFS) per RECIST1.1 ved BICR  
Responstrate (ORR) per RECIST1.1 ved BICR  
Varighed af respons (DOR) per RECIST1.1 ved BICR  
Antal deltagere med én eller flere uønskede hændelser (AE)  
Antal deltagere som forlod studiet pga en uønsket hændelse (AE)

**Eksploratoriske**  
Ændring i EORTC QLQ-C30 fra baseline til uge 18



<b>Studienavn: KEYNOTE-966</b>		<b>NCT-nummer:</b> <b>NCT04003636</b>
<b>Analysemetode</b>	<p>Samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse og varighed af respons blev estimeret vha. Kaplan-Meier metoden.</p> <p>Forskelle mellem grupperne ift OS og PFS blev undersøgt vha. en stratificeret log-rank test; HRs og konfidensintervaller blev beregnet vha. en stratificeret COX regressionsmodel med Efron's <i>method of tie handling</i> og behandling som covariat. Forskelle mellem grupperne ift ORR blev undersøgt vha den stratificerede Miittinen og Nurminem metode med vægte, der var proportionale med stratums størrelse.</p> <p>Stratifikationsfaktorerne blev anvendt i den stratificerede log-rank test, den stratificerede COX regressionsmodel og til den stratificerede Miittinen og Nurminem metode.</p>	
<b>Undergruppeanalyser</b>	Der blev foretaget subgruppeanalyser ud fra alder, køn, geografisk region, ECOG PS, rygestatus, antibiotikaforbrug, tumorlokation, sygdomsstatus, aflastning af galdevejene, tidligere kemoterapi og PD-L1-ekspression.	
<b>Andre relevante oplysninger</b>	NA	

<b>Studienavn: TOPAZ-1</b>		<b>NCT-nummer:</b> <b>NCT03875235</b>
<b>Formål</b>	At undersøge om tillæg af durvalumab til gemcitabin+cisplatin til førstelinjebehandling af avanceret kræft i galdeveje og -blære øger effekten.	
<b>Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, år</b>	<p>Oh, D-Y, He, AR, Bouattour M et al: Durvalumab or placebo plus gemcitabine and cisplatin in participants with advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): updated overall survival from a randomised phase 3 study. Lancet 2024; 9 (8); 694-704</p> <p>Burris HA, Okusaka T, Vogel A et al: Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer (TOPAZ-1): patient-reported outcomes from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2024; 25; 626-35</p> <p>Oh, D-Y, He, AR, Qin S et al: Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer: NEJM Evid 2022; 1 (8) DOI. 10.1056/EVIDoa2200015</p>	
<b>Studietype og -design</b>	Internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, fase 3-studie	



Studienavn: TOPAZ-1

NCT-nummer:

NCT03875235

Antal forsøgsdeltagere (N) N=685

**Primære inklusionskriterier** *Histologically confirmed, unresectable advanced or metastatic biliary tract, including cholangiocarcinoma (intrahepatic or extrahepatic) and gallbladder carcinoma.*

*Patients with previously untreated disease if unresectable or metastatic at initial diagnosis will be eligible.*

*Patient with recurrent disease >6 months after curative surgery or >6 months after the completion of adjuvant therapy (chemotherapy and/or radiation) will be eligible.*

*WHO/ECOG PS of 0 or 1*

**Primære eksklusionskriterier** *History of another primary malignancy*

*Brain metastases or spinal cord compression*

*Uncontrolled intercurrent illness*

*Major surgical procedure within 28 days prior to the first dose of IP.*

*Prior locoregional therapy such as radioembolization*

**Intervention** 1500 mg durvalumab iv Q3W i kombination med 1000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabin iv på dag 1 og 8 samt 25 mg/m<sup>2</sup> cisplatin iv på dag 1 og 8 i op til 8 serier. Derefter 1500 mg durvalumab monoterapi iv Q4W frem til klinisk eller radiografisk progression (per RECIST1.1), uacceptabel toxicitet, tilbagetrækning af samtykke eller andre seponeringskriterier. Deltagere, der var klinisk stabile ved initial sygdomsprogression kunne fortsætte behandling efter eget og behandlende læges valg.

**Komparator(er)** Placebo iv Q3W i kombination med 1000 mg/m<sup>2</sup> gemcitabin iv på dag 1 og 8 samt 25 mg/m<sup>2</sup> cisplatin iv på dag 1 og 8 og ellers som for interventionsarmen.

**Opfølgningstid** Endelig analyse:

13,7 mdr. (0,4-27,2) i durva+SOC-gruppen og 12,6 mdr. (0,7-26,0) i SOC-gruppen.

Opdateret endelig analyse:

Median opfølgningstid var 19,9 mdr. (0,4-33,2) i durva+SOC-gruppen og 18,7 mdr. i (0,7-32,5) i SOC-gruppen.

**Bruges studiet i den sundhedsøkonomiske model?** NA



Studienavn: TOPAZ-1

NCT-nummer:

NCT03875235

<b>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter</b>	<b>Primære</b>
	Samlet overlevelse (OS)
	<b>Sekundære</b>
	Progressionsfri overlevelse (PFS) per RECIST1.1 ved investigator
	Responstrate (ORR) per RECIST1.1 ved investigator
	Varighed af respons (DOR) per RECIST1.1 ved investigator
	<i>Disease Control Rate</i> (DCR) per RECIST1.1 ved investigator
	EORTC QLQ-C30 og EORTC QLQ-BIL21
	PD-L1 expressionens indflydelse på OS, PFS, DOR og DCR
	Serumkoncentrationer af durvalumab
	Immunogeniciteten af durvalumab
	<b>Sikkerhedseffekt mål</b>
	Uønskede hændelser, fysiske undersøgelser, laboratoriefund, WHO ECOG PS, EKG og vitalparametre
<b>Analysemetode</b>	Den primære analyse af samlet overlevelse blev udført vha. en log-rank test, som var stratificeret på sygdomsstatus og tumorlokation.  Objektiv responstrate blev sammenlignet mellem armene vha. en Cochran–Mantel–Haenszel test, som var stratificeret på sygdomsstatus og tumorlokation.
<b>Undergruppeanalyser</b>	Der blev foretaget subgruppeanalyser ud fra køn, alder, PD-L1-ekspression, sygdomsstatus, tumorlokation, race, geografisk region, ECOG performance status og sygdomsstadie.
<b>Andre relevante oplysninger</b>	NA



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

### Resultater pr. studie

Tabel 38. Resultater pr. studie

Resultater af KEYNOTE-966											
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Samlet overlevelse (median) (endelig analyse)	Pembro +SOC	533	12,7 (11,5; 13,6) måneder	1,8	NA	NA	0,83	0,72; 0,95	0,0034	Samlet overlevelse er estimeret vha Kaplan-Meier-metoden. Forskellen mellem grupperne er baseret på en stratificeret log-rank test. Hazard ratioen og konfidensintervallet er beregnet ved brug af en stratificeret Cox regressionsmodel med Efron's <i>tie handling</i> og behandling som kovariat.	[2]
	SOC	536	10,9 (9,9; 11,6) måneder								
Samlet overlevelse (12 mdr.)	Pembro +SOC	533	52% (47; 56)	8%-point	NA	NA	NA	NA	NA	Som ovenfor	[2]
	SOC	536	44% (40; 48)								



Resultater af KEYNOTE-966											
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Samlet overlevelse (24 mdr.)	Pembro +SOC	533	25% (21; 29)	7%-point	NA	NA	NA	NA	NA	Som ovenfor	[2]
	SOC	536	18% (15; 22)								
Progressions fri overlevelse (BICR) (median) (IA1)	Pembro +SOC	533	6,5 (5,7; 6,9) måneder	0,9 måneder	NA	NA	0,86	0,75; 1,00	0,023	Progressionsfri overlevelse er estimeret vha Kaplan-Meier-metoden. Forskellen mellem grupperne er baseret på en stratificeret log-rank test. Hazard ratioen og konfidensintervallet er beregnet ved brug af en stratificeret Cox regressionsmodel med Efron's <i>tie handling</i> og behandling som kovariat.	[2]
	SOC	536	5,6 (5,1; 6,6) måneder								
Progressions fri overlevelse (BICR) (6 mdr.) (IA1)	Pembro +SOC	533	52% (48; 57)	6%-point	NA	NA	NA	NA	NA	Som ovenfor	[2]
	SOC	536	46% (42; 50)								





Resultater af KEYNOTE-966											
Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Progressions fri overlevelse (BICR) (12 mdr.) (IA1)	Pembro +SOC	533	25% (21; 30)	5%-point	NA	NA	NA	NA	NA	Som ovenfor	[2]
	SOC	536	20% (16; 24)								
Objektiv responsrate (BICR) (endelig analyse)	Pembro +SOC	533	156 (29,3%) (25,4; 33,3)				NA	NA	NA	Forskellen mellem grupperne er baseret på Miettinen og Nurminens metode med vægte, der var proportionale med stratums størrelse.	[10, 14]
	SOC	536	152 (28,4%) (24,6; 32,4)								
EORTC-QLQ-C30 (ændring i least squares mean fra baseline til uge 18)	Pembro +SOC	518	-2,47	0,04			NA	NA	NA		[2, 14]
	SOC	517	-2,51								



### Resultater af KEYNOTE-966

Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
(endelig analyse)											

### Resultater af TOPAZ-1

Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Samlet overlevelse (median)	Durva +SOC	341	12,9 (11,6; 14,1) måneder	1,6	NA	NA	0,76	0,64; 0,91	NA	Samlet overlevelse er estimeret vha. Kaplan-Meier-metoden. Analysen af forskellen mellem grupperne blev udført vha. en log-rank test, som var stratificeret på sygdomsstatus og tumorlokation.	{Oh, 2024 #234}
(opdaterede endelig analyse)	SOC	344	11,3 (10,1; 12,5) måneder								



## Resultater af TOPAZ-1

Effekt mål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Samlet overlevelse (12 mdr.)	Durva +SOC	341	54,3% (48,8; 59,4)	7,2%-point	NA	NA	NA	NA	NA	Overlevelsesser er baseret på Kaplan-Meier-estimatoren. HR er baseret på en Cox-proportionel hazardmodel justering for stratificering og studiearm.	
	SOC	344	47,1% (41,7; 53,2)								
Samlet overlevelse (24 mdr.)	Durva +SOC	341	23,6% (18,7; 28,9)	12,1%-point	NA	NA	NA	NA	NA	Som ovenfor	
	SOC	344	11,5% (7,6; 16,2)								
Progressionsfri overlevelse (inv.) (median) (endelig analyse)	Durva +SOC	341	7,2 (6,7; 7,4) måneder	1,5 måneder	NA	NA	0,75	0,63; 0,89	0,001	Progressionsfri overlevelse er estimeret vha. Kaplan-Meier-metoden. Analysen af forskellen mellem grupperne blev udført vha. en log-rank test, som var stratificeret på sygdomsstatus og tumorlokation.	
	SOC	344	5,7 (5,6; 6,7) måneder								



Resultater af TOPAZ-1											
Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
Progressionsfri overlevelse (inv) (12 mdr.)	Durva +SOC	341	16,0% (12,0; 20,6)	9,4%-point	NA	NA	NA	NA	NA	Som ovenfor	
	SOC	344	6,6% (4,1; 9,9)								
Objektiv responsrate (inv.) (endelig analyse)	Durva +SOC	341	26,7% (22,1; 31,7)	8,0%-point	NA	NA	NA	NA	NA	Objektiv responsrate blev sammenlignet mellem armene vha. en Cochran–Mantel–Haenszel test, som var stratificeret på sygdomsstatus og tumorlokation.	
	SOC	344	18,7% (14,7; 23,2)								
EORTC-QLQ-C30 (adjusted mean change from baseline) (efter 9,9 måneders opfølgning)	Durva +SOC	318	1,23 (-0,71; 3,16)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Ændringer fra baseline er baseret på en <i>mixed model repeated measures</i> analyse af alle post-baseline scores for hvert besøg. Modellen inkluderede behandling, besøg og behandling-per-besøg interaktionerne for forklarende variable samt baseline score	
	SOC	328	0,35 (-1,63; 2,32)								



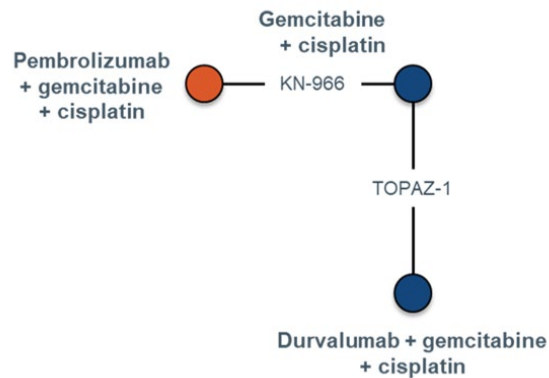
## Resultater af TOPAZ-1

Effektmål	Studiearm	N	Resultat (CI)	Estimeret absolut forskel i effekt			Estimeret relativ forskel i effekt			Beskrivelse af metoder anvendt til estimering	Referencer
				Forskel	95 % CI	P-værdi	Forskel	95 % CI	P-værdi		
										and baseline-score-per-besøg interaktioner som kovariater.	



## Appendix C. Komparativ analyse af effekt

Herunder følger en nærmere beskrivelse af netværksmetaanalysen og i Tabel 39 er resultaterne præsenteret. Som beskrevet i afsnit 7 er netværksmetaanalysen foretaget ud fra følgende netværk med gemcitabin + cisplatin som fælles komparator:



*All analyses were performed in a Bayesian framework and involved a model with parameters, data, and a likelihood distribution, and prior distributions.*

*Where no violations were observed, the NMAs of OS and PFS were conducted using reported HRs in a regression model with a contrast-based normal likelihood for the log HR (and corresponding standard error) of each trial (or comparison) in the network according to Dias et al. Normal non-informative prior distributions for the parameters were estimated with a mean of 0 and a variance of 10,000.*

*The parameters of the different models were estimated using a Markov Chain Monte Carlo method implemented in the JAGS software package. A first series of iterations (20,000) from the JAGS sampler was discarded as 'burn-in' and the inferences were based on additional iterations (40,000) using two chains, with convergence assessed via visual inspection of trace, density, and Gelman-Rubin plots. All analyses were performed using R version 4.1.2 (<http://www.r-project.org/>) and JAGS version 4.3.0.*



Tabel 39. Komparativ analyse af studier, der sammenligner pembrolizumab+kemoterapi med durvalumab+kemoterapi for patienter med avanceret kræft i galdevejene

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



# Appendix D. Ekstrapolering

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er bilaget ikke relevant.

## D.1 Ekstrapolering af [effektmål 1]

D.1.1 Datainput

D.1.2 Model

D.1.3 Proportionale hazarder

D.1.4 Vurdering af statistisk fit (AIC og BIC)

D.1.5 Vurdering af visuel fit

D.1.6 Vurdering af hazard-funktioner

D.1.7 Validering og diskussion af ekstrapolerede kurver

D.1.8 Justering af baggrunds dødelighed

D.1.9 Justering for behandlingsskift/overkrydsning

D.1.10 Aftagende effekt

D.1.11 Kureringspunkt

## D.2 Ekstrapolering af [effektmål 2]

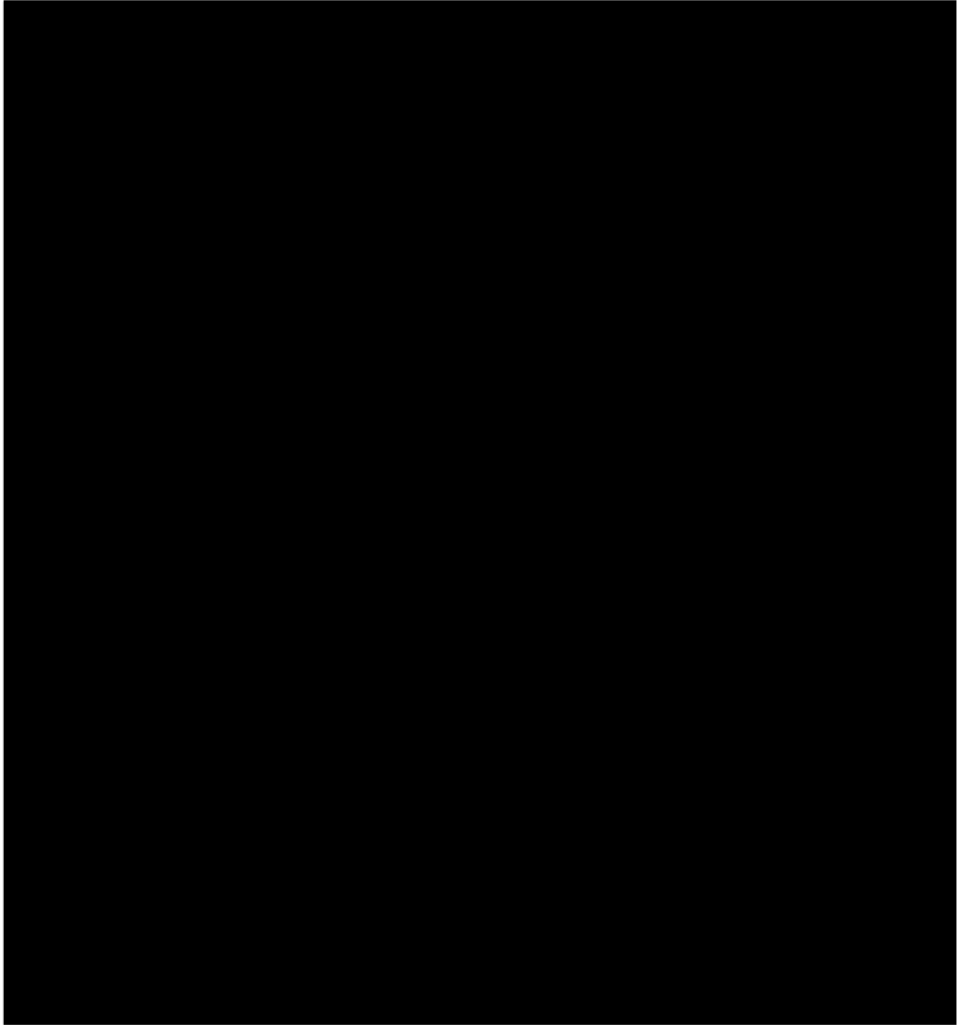


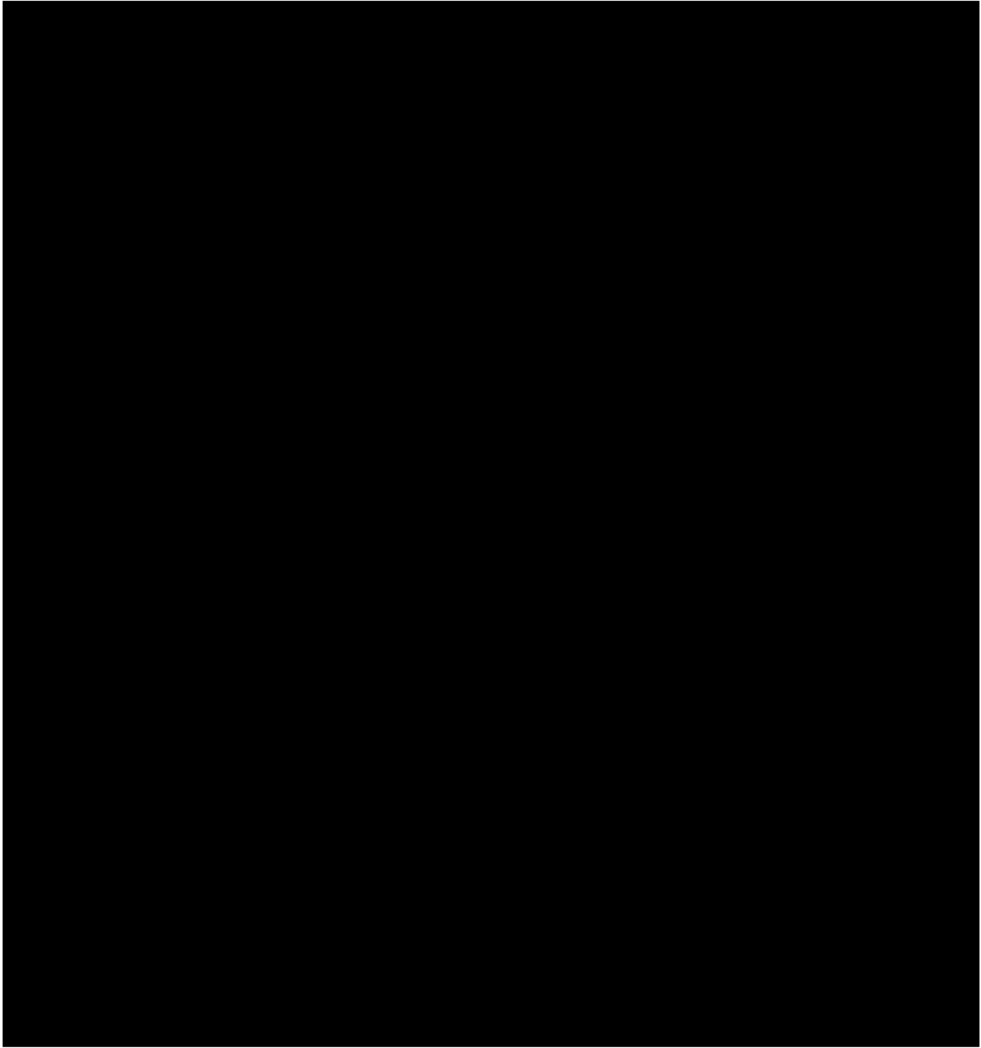


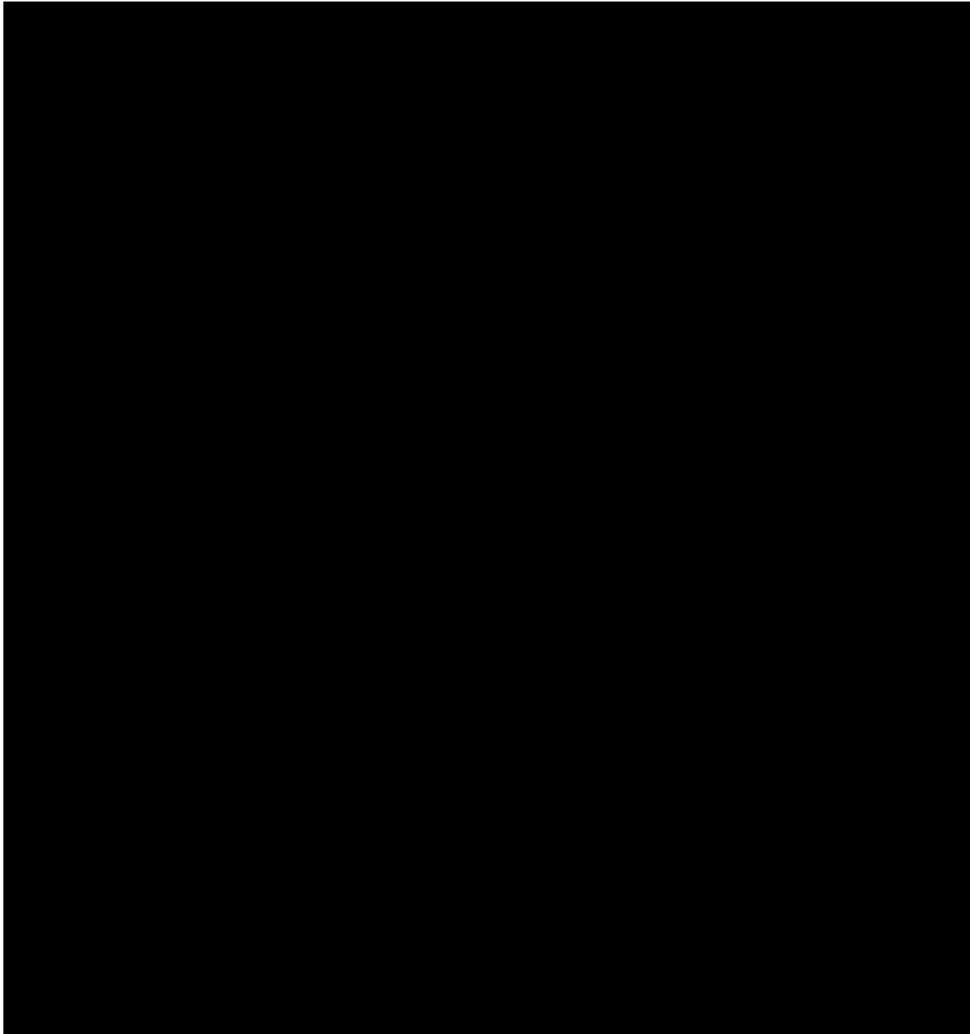
## Appendix E. Alvorlige uønskede hændelser

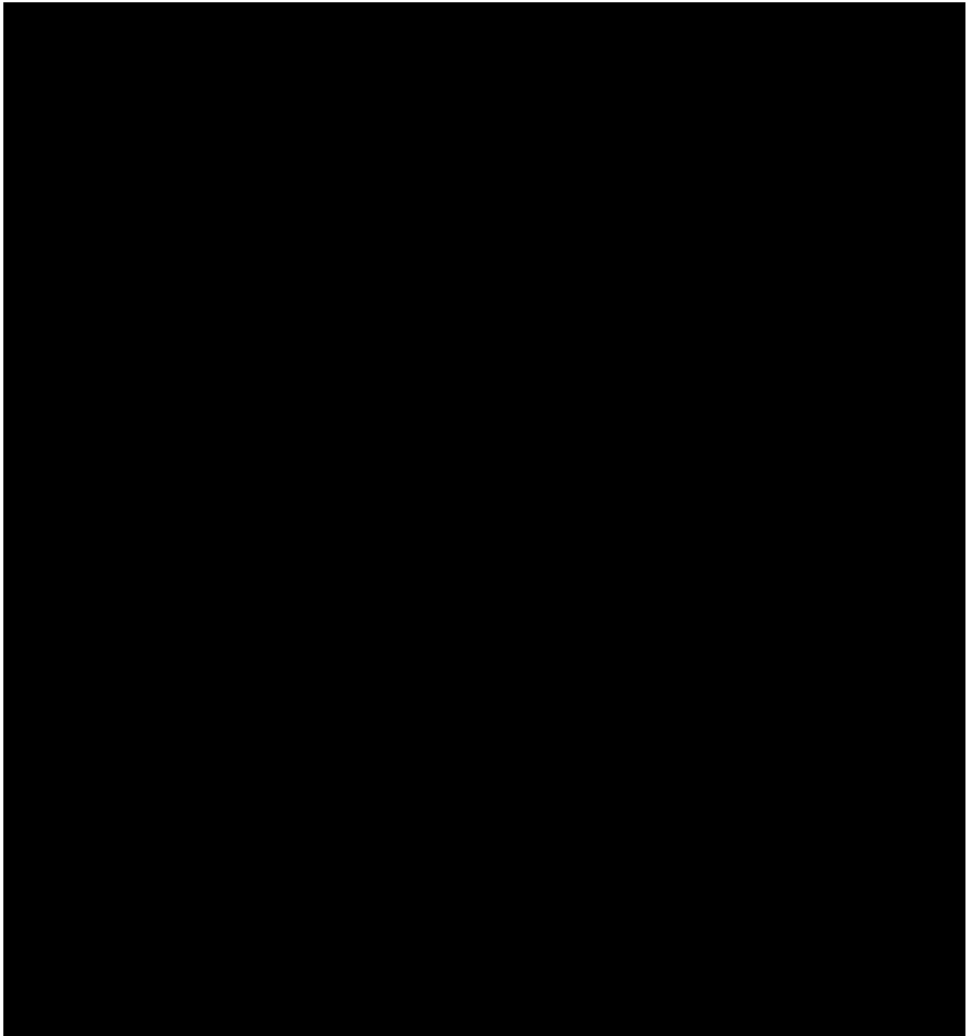
[Redacted text]

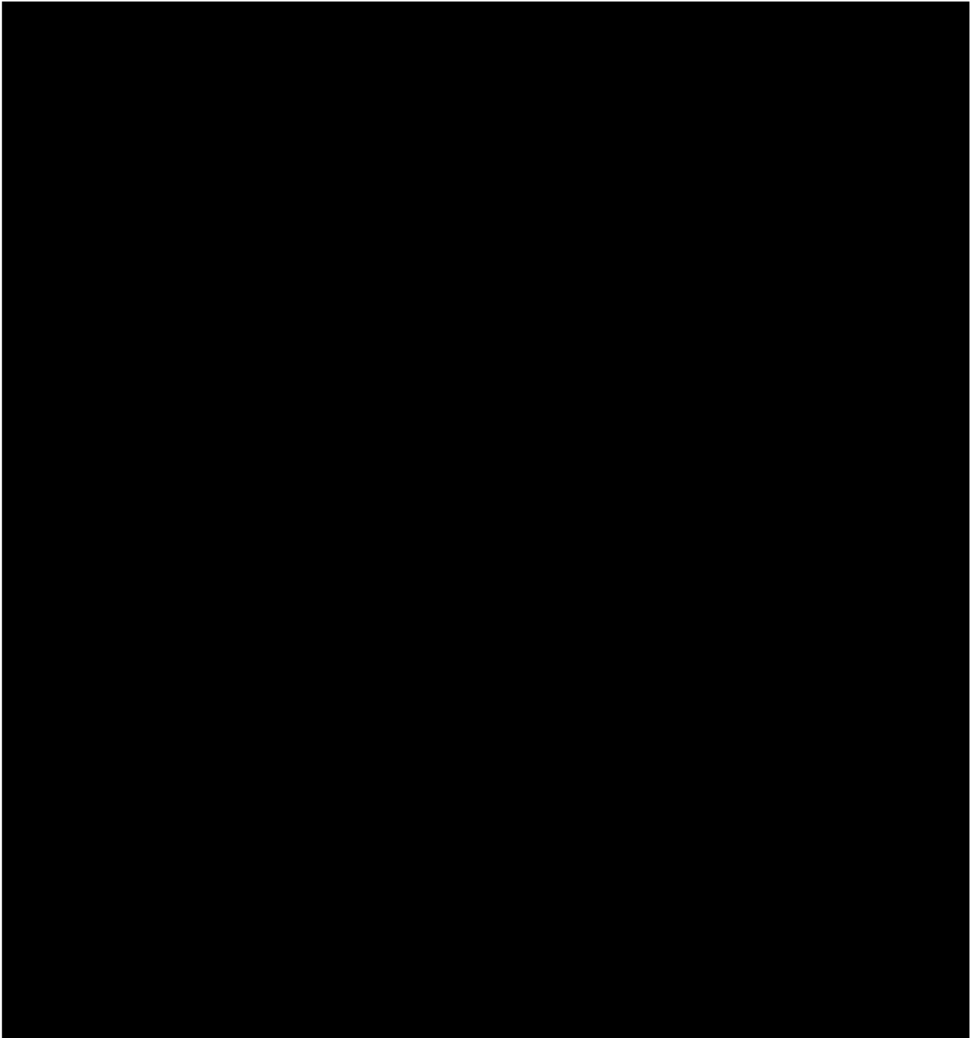
[Redacted text]

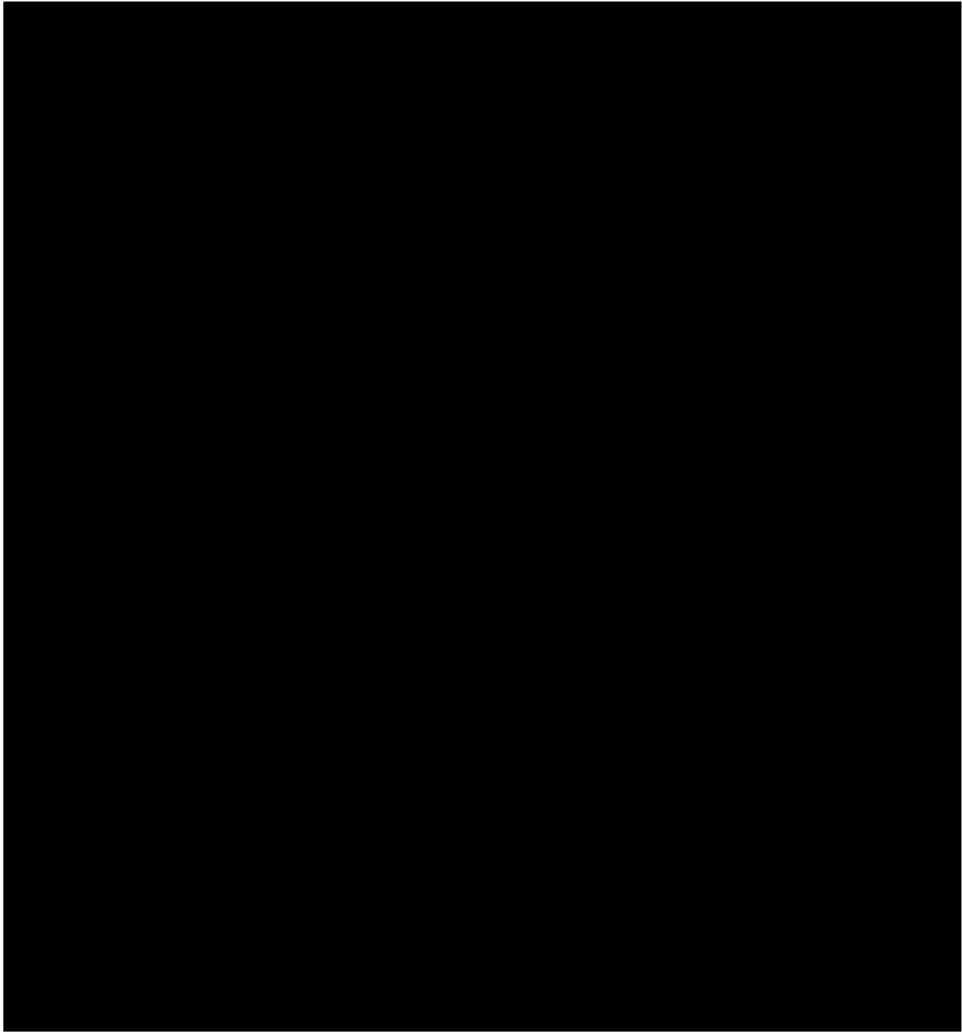


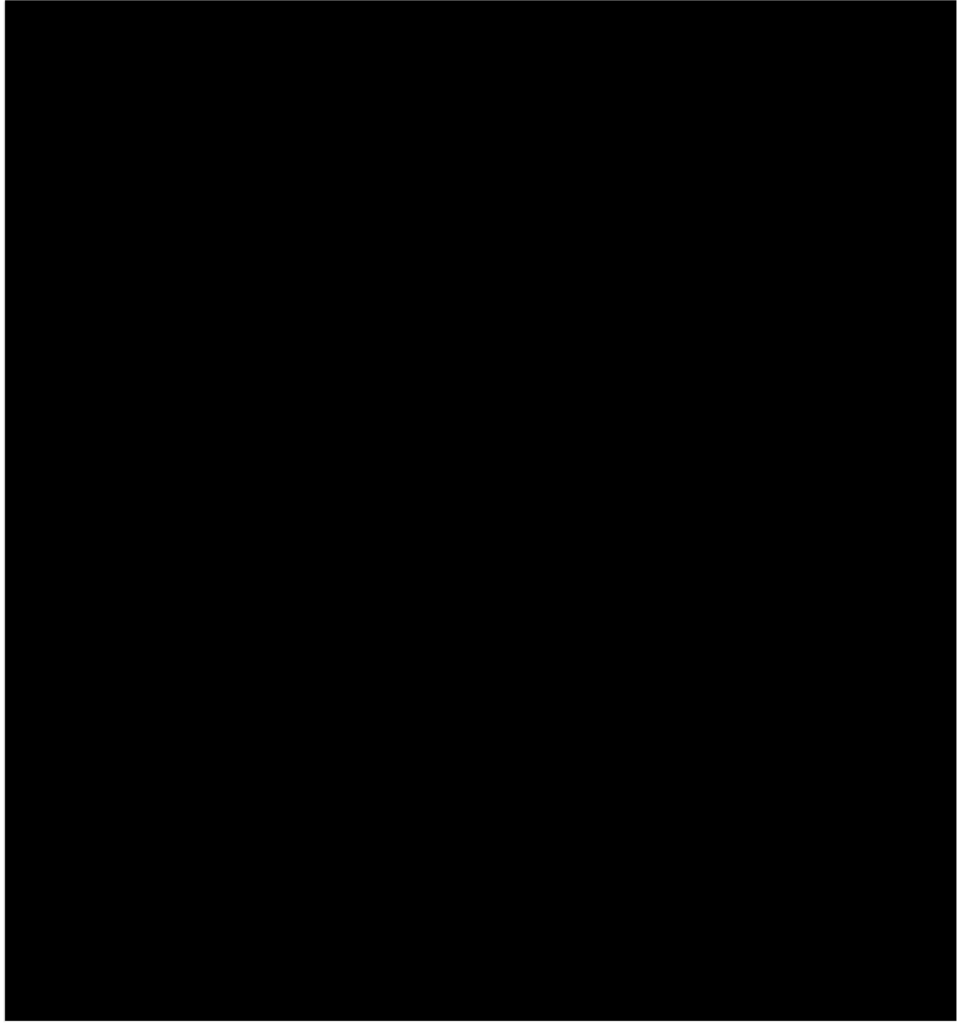




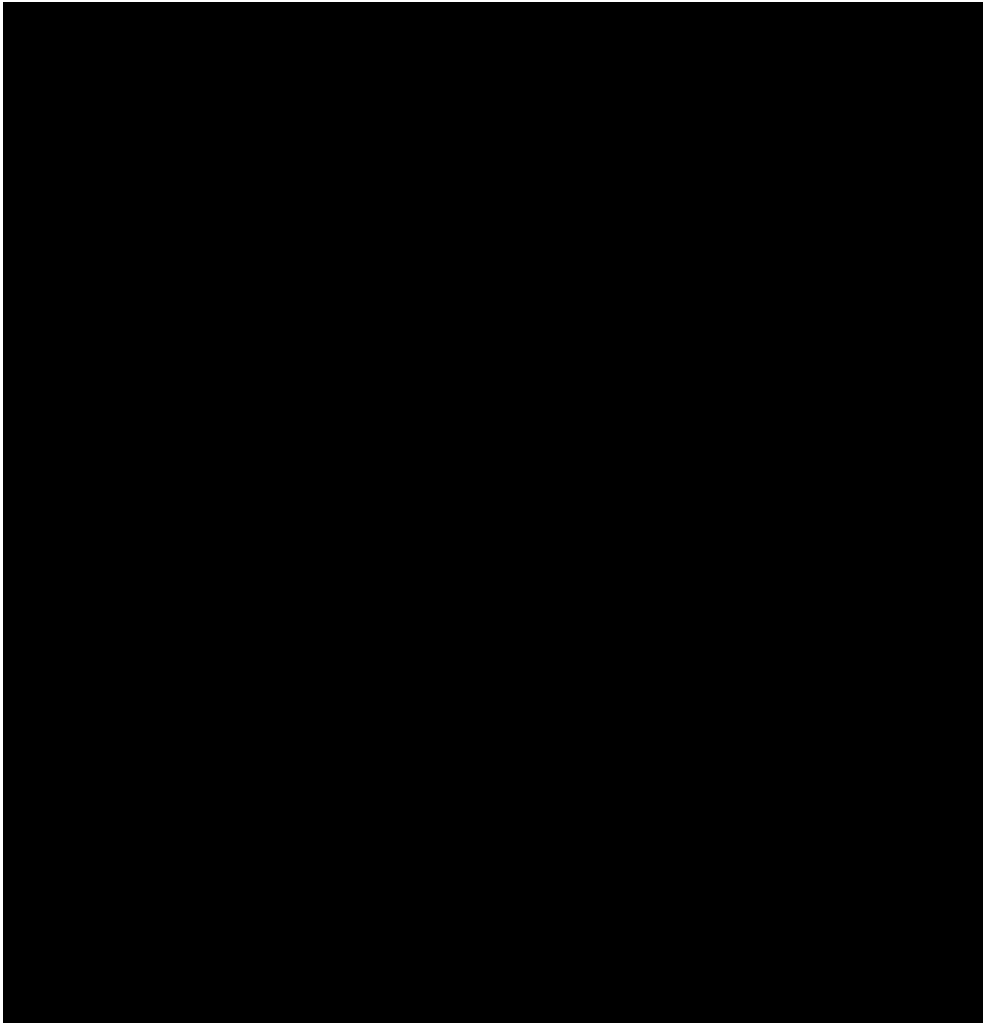






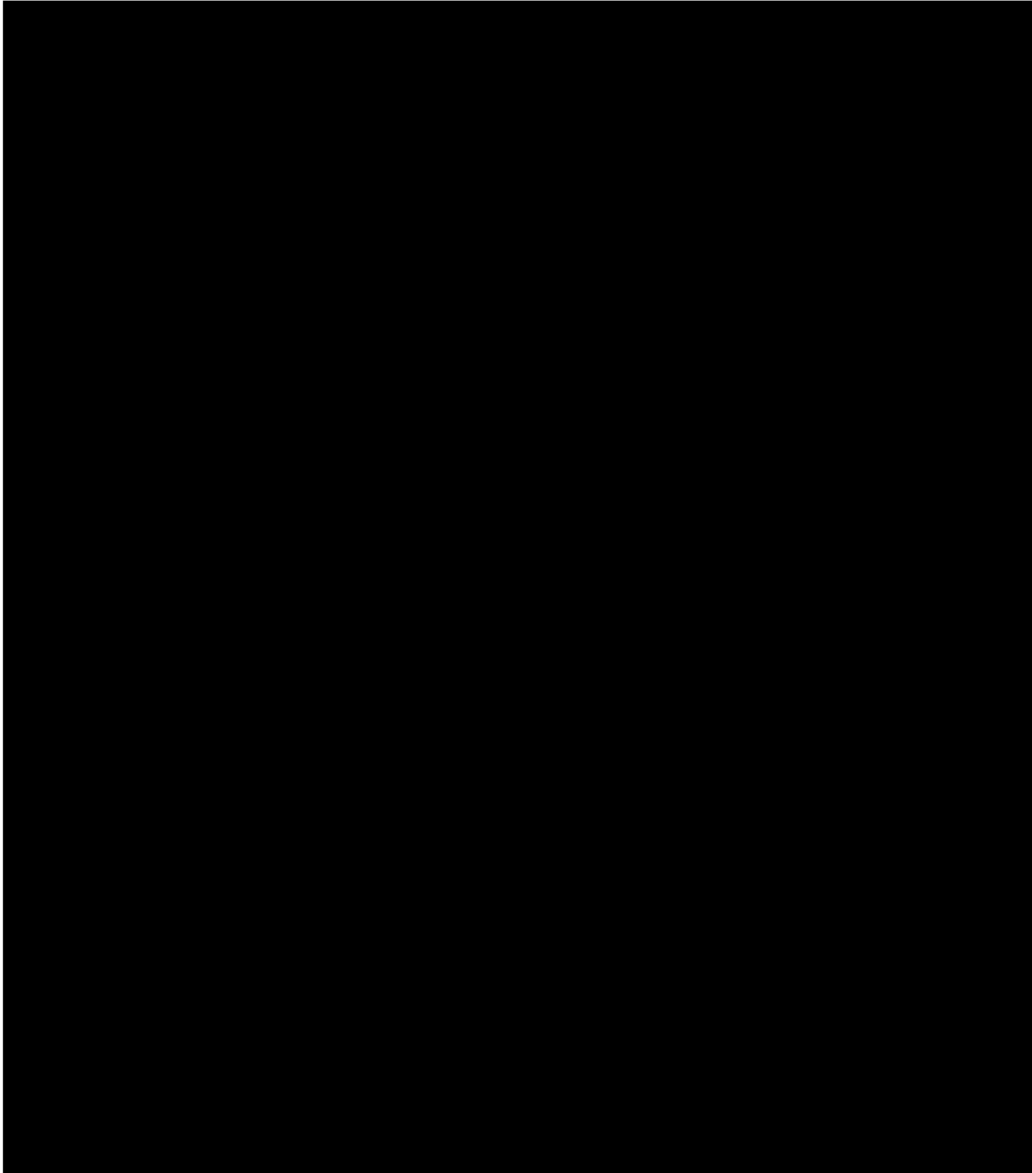








Immune-medierede uønskede hændelser og infusionsreaktioner i KEYNOTE-966 [10, 14]







## Appendix F. Helbredsrelateret livskvalitet

NA



## Appendix G. Probabilistiske følsomhedsanalyser

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces, er bilaget ikke relevant.

**Tabel 40. Oversigt over parametre i PSA**

Inputparameter	Punktestimat	Nedre grænse	Øvre grænse	Sandsynlighedsfordeling
NA				

---



# Appendix H. Litteratursøgninger for den kliniske vurdering

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

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

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

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

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

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

**Tabel 43. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen**

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

### H.1.1 Søgestrategier

**Tabel 44 - Søgestrategi for**

### H.1.2 Systematisk valg af studier

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

Klinisk effekt	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
NA	-	



**Tabel 46. Oversigt over studiedesign for studier inkluderet i analyserne**

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

---

### H.1.3 Ekskluderede fuldtekstreferencer

### H.1.4 Kvalitetsvurdering

### H.1.5 Ikke-offentliggjorte data

NA



# Appendix I. Litteratursøgninger for helbredsrelateret livskvalitet

## I.1 Helbredsrelateret livskvalitet

Idet ansøgningen baserer sig på et *head-to-head* studie er der ikke foretaget litteratursøgning.

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

Database	Platform	Relevant periode for søgningen	Dato for gennemført søgning
NA			

NA

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

Kildenavn	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
NA			

NA

**Tabel 49. Konferencemateriale inkluderet i litteratursøgningen**

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

NA

### I.1.1 Søgestrategier

NA

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

Nr.	Forespørgsel	Resultater
NA		

NA

### I.1.2 Kvalitetsvurdering og generaliserbarhed af estimater

NA

### I.1.3 Ikke-offentliggjorte data

NA





# Appendix J. Litteratursøgninger for input til den sundhedsøkonomiske model

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

Idet ansøgningen vurderes i Medicinrådets 14-ugers proces er bilaget ikke relevant.

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

Tabel 51. Kilder inkluderet i søgningen

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

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

Tabel 52. Kilder inkluderet i den målrettede litteratursøgning

Kildenavn/ database	Placering/kilde	Søgestrategi	Dato for søgning
NA			



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

### **Melanom**

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

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

### **Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)**

KEYTRUDA, i kombination med platinbaseret kemoterapi som neoadjuverende behandling, og efterfulgt af monoterapi som adjuverende behandling, er indiceret til behandling af voksne med resektabel ikke-småcellet lungecancer med høj risiko for recidiv. **Vurderet af MR**

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med ikke-småcellet lungecancer med høj risiko for recidiv efter komplet resektion og platinbaseret kemoterapi.

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

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

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

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

### **Klassisk Hodgkins lymfom (cHL)**

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 år og derover, som har oplevet svigt af autolog stamcelletransplantation (ASCT), eller har oplevet svigt



efter at have fået mindst 2 forudgående behandlinger, når ASCT ikke er en behandlingsmulighed.

#### **Urotelialt karcinom**

KEYTRUDA, i kombination med enfortumab vedotin, er indiceret til førstelinjebehandling af ikke-resektabelt eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne. **Under vurdering af MR**

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

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

#### **Planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

### **Esophagus karcinom**

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

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

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

#### **Vurderet af MR**

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

### **Endometriecancer (EC)**

KEYTRUDA, i kombination med carboplatin og paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af primær avanceret eller recidiverende endometriecancer hos voksne, som er egnet til systemisk behandling. **Under vurdering af MR**

KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til behandling af avanceret eller recidiverende endometriecancer hos voksne med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver setting, og som ikke er egnet til kurativ operation eller strålebehandling. **Under vurdering af MR**

### **Cervixcancer**

KEYTRUDA, i kombination med kemostrålebehandling (udvendig strålebehandling efterfulgt af brachyterapi), er indiceret til behandling af FIGO 2014 stadie III - IVA lokal avanceret cervixcancer hos voksne, som ikke har modtaget forudgående definitiv behandling. **Under vurdering af MR**

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



### **Adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang (GEJ)**

KEYTRUDA, i kombination med trastuzumab, fluoropyrimidin- og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt avanceret ikke-resektabelt eller metastatisk HER2-positiv adenokarcinom i ventrikel eller den gastroesophageale overgang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS  $\geq$  1. **Vurderet af MR**

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



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

	KN966 Pembrolizumab + Chemotherapy <sup>a</sup>		KN966 Placebo + Chemotherapy <sup>a</sup>		Pooled Safety Dataset for Pembrolizumab + Chemotherapy <sup>d</sup>		Pembrolizumab Monotherapy Reference Safety Dataset <sup>e</sup>	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	529		534		2,033		7,631	
with one or more adverse events	524	(99.1)	532	(99.6)	2,015	(99.1)	7,375	(96.6)
with no adverse event	5	(0.9)	2	(0.4)	18	(0.9)	256	(3.4)
with drug-related <sup>b</sup> adverse events	493	(93.2)	500	(93.6)	1,948	(95.8)	5,462	(71.6)
with toxicity grade 3-5 adverse events	451	(85.3)	449	(84.1)	1,583	(77.9)	3,514	(46.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	377	(71.3)	370	(69.3)	1,285	(63.2)	1,208	(15.8)
with serious adverse events	276	(52.2)	263	(49.3)	962	(47.3)	2,742	(35.9)
with serious drug-related adverse events	121	(22.9)	84	(15.7)	550	(27.1)	840	(11.0)
who died	31	(5.9)	49	(9.2)	139	(6.8)	346	(4.5)
who died due to a drug-related adverse event	8	(1.5)	3	(0.6)	43	(2.1)	42	(0.6)
discontinued any drug due to an adverse event	138	(26.1)	122	(22.8)	551	(27.1)	1,066	(14.0)
discontinued pembrolizumab or placebo	77	(14.6)	66	(12.4)	345	(17.0)	1,066	(14.0)
discontinued any chemotherapy	124	(23.4)	113	(21.2)	424	(20.9)	0	(0.0)
discontinued any drug due to a drug-related adverse event	102	(19.3)	81	(15.2)	434	(21.3)	639	(8.4)
discontinued pembrolizumab or placebo	47	(8.9)	26	(4.9)	234	(11.5)	639	(8.4)
discontinued any chemotherapy	90	(17.0)	73	(13.7)	334	(16.4)	0	(0.0)
discontinued any drug due to a serious adverse event	76	(14.4)	61	(11.4)	327	(16.1)	714	(9.4)
discontinued pembrolizumab or placebo	61	(11.5)	34	(6.4)	268	(13.2)	714	(9.4)
discontinued any chemotherapy	67	(12.7)	52	(9.7)	228	(11.2)	0	(0.0)
discontinued any drug due to a serious drug-related adverse event	41	(7.8)	20	(3.7)	220	(10.8)	347	(4.5)
discontinued pembrolizumab or placebo	32	(6.0)	14	(2.6)	167	(8.2)	347	(4.5)
discontinued any chemotherapy	35	(6.6)	17	(3.2)	148	(7.3)	0	(0.0)

<sup>a</sup> Determined by the investigator to be related to the drug.  
<sup>b</sup> Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.  
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.  
<sup>c</sup> Grades are based on NCI CTCAE version 4.03, with the exception of KN966 (version 5.0).  
<sup>d</sup> Includes all participants who received at least one dose of pembrolizumab or chemotherapy in KN966.  
<sup>e</sup> Includes all participants who received at least one dose of pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3, KN002 (original phase), KN006, KN010, KN012 cohort B and B2, KN013 cohort 3, KN024, KN040, KN042, KN045, KN048, KN052, KN054, KN055, KN087, KN158 cohort K, KN164 cohort A+B, KN177, KN204, KN564 and KN716.  
<sup>f</sup> Includes all participants who received at least one dose of pembrolizumab combo therapy in KN021 cohort A, C, G, KN048, KN189, KN333, KN407 and KN590.  
Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015, KN054: 03APR2020, KN164: 21JUN2021)  
Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015, KN021 cohort A-C-G-NSCLC: 19AUG2019, KN024: 10JUL2017, KN042: 04SEP2018, KN189-NSCLC: 20MAY2019, KN407-NSCLC: 09MAY2019)  
Database cutoff date for HNSCC (KN012 cohort B and B2: 26APR2016, KN040: 15MAY2017, KN048: 25FEB2019, KN055: 22APR2016)  
Database cutoff date for cHL (KN013 cohort 3: 28SEP2018, KN087: 15MAR2021, KN204: 16JAN2020)  
Database cutoff date for Bladder (KN045: 26OCT2017, KN052: 26SEP2018)  
Database cutoff date for CRC (KN164 cohort A+B: 9SEP2019, KN177: 19FEB2021)  
Database cutoff date for MSI-H (KN158 cohort K: 05OCT2020)  
Database cutoff date for RCC (KN564-RCC: 14JUN2021)  
Database cutoff date for TNBC (KN333: 11DEC2019)  
Database cutoff date for Esophageal (KN590: 02JUL2020)  
Database cutoff date for HBC (KN966: 15DEC2022)

**Medicinrådet**

**Sekretariat**

Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

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

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