

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab til adjuverende behandling af modermærkekræft

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. februar 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. februar 2019
Dokumentnummer	43432
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 20. februar 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi	3
3	Forkortelser.....	4
4	Formål.....	5
5	Baggrund	5
6	Metode.....	6
7	Litteratursøgning	7
8	Databehandling.....	7
9	Klinisk merværdi	8
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	8
9.1.1	Gennemgang af studier	8
9.1.2	Resultater og vurdering	10
9.1.3	Evidensens kvalitet	15
9.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1.....	15
10	Andre overvejelser.....	17
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidens-niveau	17
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	17
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	17
14	Referencer.....	18
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	19
16	Versionslog.....	20
17	Bilag 1: Tabel med omregning til 95 % konfidensinterval.....	21
18	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	21
18.1	Cochrane Risk of Bias	21
18.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til adjuverende behandling af voksne med modermærkekræft stadium III og involvering af lymfeknuder efter komplet resektion sammen-lignet med placebo.....	22

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab
Firma	MSD Danmark ApS
ATC-kode	L01XC18
Virkningsmekanisme	Monoklonalt antistof, (PD-1) immun checkpoint-hæmmer
Administration/dosis	Pembrolizumab 200 mg administreret som intravenøs infusion hver tredje uge, op til 18 doser.
EMA-indikation	Keytruda som adjuverende monoterapi til behandling af voksne med malignt melanom stadie III og lymfeknudeinvolvering, som har fået foretaget komplet resektion

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab til adjuverende behandling af voksne patienter med modermærkekræft stadium III og lymfeknudeinvolvering efter komplet resektion sammenlignet med placebo giver en **lille klinisk merværdi** (meget lav evidens kvalitet).

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

3 Forkortelser

AE:	<i>Adverse event</i>
AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i>
CHMP:	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CI:	Konfidensinterval
CLND:	<i>Complete Lymph Node Dissections</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (System til vurdering af evidens)
HR:	<i>Hazard Ratio</i>
MSLT-2:	<i>Melanoma Sentinel Lymph Node Trial-2</i>
OR:	<i>Odds Ratio</i>
OS:	<i>Overall Survival</i>
PET-scanning:	<i>Positron Emission Tomography-scanning</i>
PRO:	<i>Patient Reported Outcomes</i>
PS:	<i>Performance Status</i>
RCT:	<i>Randomized Clinical Trials</i>
RFS:	<i>Recurrence Free Survival</i>
RR:	Relativ risiko
SN:	<i>Sentinel Node</i>

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab til adjuverende behandling af voksne med modermærkekræft stadium III og lymfeknudeinvolvering efter komplet resektion er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(er)).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om pembrolizumab anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Modermærkekræft opstår i melanocytter i modermærker og er blandt de hyppigste kræftformer i Danmark, den 4. hyppigste kræftform hos kvinder og den 5. hyppigste hos mænd. Ifølge Dansk Melanom Gruppens (DMG) årsrapport blev der i 2016 registreret 2.778 nye tilfælde i Danmark. Sygdommen optræder hovedsageligt hos personer i aldersgruppen 40 til 70 år, men helt unge rammes også [1].

Stadieinddeling

Sygdommens stadie grupperes efter TNM-klassifikationen: tumor, node (lymfeknude) og metastase. Disse parametre siger noget om, hvor fremskreden primærtumoren er, status for spredning (metastaser) til nærmeste lymfeknuderregion (N0 for ingen spredning, N3 for alvorlig spredning) og status for fjernmetastaser, (M0 for ingen fjernmetastaser og M1c for alvorlig spredning til indre organer) [2,3]. Stadieinddeling af modermærkekræft baseres på disse parametre.

Den primære kirurgiske behandling af modermærkekræft er under forandring i forhold til rømning af alle lymfeknuder (Complete Lymph Node Dissections, CLND). Studier har vist, at lymfeknuderømning ikke bidrager til forlænget overlevelse og kan påvirke patienternes livskvalitet negativt. [4–6]. Denne ændring indenfor kirurgi vil påvirke den fremtidige stadieinddeling af modermærkekræftpatienter.

I Danmark er man ophørt med at foretage rutinemæssig lymfeknuderømning ved spredning til drænerende lymfeknude/r, (skildvagtslymfeknuder/sentinel nodes (SN)) fra 2018 [7]. SN-biopsi udføres rutinemæssigt hos patienter med en højrisiko primær tumor.

Der er aktuelt en diskrepans mellem klinisk praksis og den stadieinddeling patienter i kliniske studier er inkluderet ud fra. I de kliniske studier, som dokumenterer effekten af adjuverende behandling, er der foretaget lymfeknuderømning efter fund af spredning til SN.

Prognose

Prognosen for modermærkekræft i Danmark er god, da de fleste tilfælde opdages tidligt [7]. Internationale tal for 5 års- og 10 årsoverlevelsen er hhv. stadium IIIA 93 % og 88 %, stadium IIIB 83 % og 77 %, stadium IIIC 69 % og 60 % og for stadium IIID 32 % og 24 % [3]. Patienter, der er opereret for stadium III-moder-mærkekræft (med spredning til lymfeknuder), har øget risiko for at få tilbagefald af sygdommen efter operation. Risikoen afhænger bl.a. af, hvor omfattende spredning til lymfeknuderne er. Patienter med spredning til lymfeknude (regionalt) er på grund af den øgede risiko for tilbagefald kandidater til adjuverende behandling. Udover stadie har tumortykkelse og ulceration (sår dannelse) i selve modermærket en prognostisk betydning [1].

Nuværende behandling

Den nuværende behandling af patienter med resektabel stadium III modermærkekræft er radikal kirurgi efterfulgt af observation (watch and wait). I USA er ipilimumab godkendt til adjuverende behandling.

Da protokollen for pembrolizumab blev godkendt af Medicinrådet i oktober 2018 var der intet tilbud i Danmark om tillæg af medicinsk efterbehandling (adjuverende terapi). Efterfølgende har behandlingsmulighederne for adjuverende behandling af komplet resektabel modermærkekræft i Danmark ændret sig. Checkpoint-hæmmeren nivolumab (Opdivo) blev anbefalet af Medicinrådet den 14. november 2018 til adjuverende behandling af komplet reseceret modermærkekræft stadium III og IV. Tilsvarende blev BRAF hæmmeren dabrafenib (Tafinlar) i kombination med MEK hæmmeren trametinib (Mekinist) anbefalet af Medicinrådet den 10. december 2018 til adjuverende behandling af patienter med en relativ kontraindikation til immunterapi med komplet reseceret modermærkekræft stadium III med en BRAF-mutation.

Ved komplet resektion menes, at der ikke er klinisk eller billeddiagnostisk tegn på tilbageværende sygdom efter SN-biopsi (stadium III).

Blandt de 2.778 patienter, der blev diagnosticeret med modermærkekræft i 2016, blev 234 patienter diagnosticeret med resektabel stadie III, dvs. at der ikke er klinisk eller billeddiagnostisk tegn på tilbageværende sygdom efter SN biopsi [1,8]. Fagudvalget estimerer, at der er 235 kandidater om året til adjuverende behandling med pembrolizumab.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Pembrolizumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1-receptorerne og derigennem øger immunsystemets antineoplastiske respons. Pembrolizumab tilhører den nye behandlingsmodalitet indenfor immunterapi, som også kaldes ”check-point inhibition”. Baggrunden for denne behandlingstype er, at tumorceller gennem binding af overfladeprotein PD-L1 til en receptor på immunforsvarets celler, kaldet Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1), kan nedregulere/hæmme immunforsvarets angreb [9]. Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor reaktivere immunforsvarets cytotoxiske T-cellers mulighed for at angribe tumorceller.

Pembrolizumab er i forvejen godkendt af European Medicines Agency’s (EMA) til behandling af metastatisk modermærkekræft (første-linjebehandling), ikkesmåcellet lungekræft, blærekræft og Hodgkins lymfom.

EMA godkendte i 2018 indikationsudvidelsen for pembrolizumab:

- Adjuverende monoterapi til behandling af voksne med malignt melanom stadium III og lymfeknudeinvolvering, som har fået foretaget komplet resektion [10].

Pembrolizumab administreres med 200 mg som intravenøs infusion hver tredje uge.

Behandlingsvarighed er frem til recidiv, eller ophør grundet bivirkninger med en maksimal behandlingsvarighed på 18 doser.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 25. oktober 2018. Protokollen er udarbejdet af fagudvalget vedrørende modermærkekræft og non-melanom hudkræft efter Medicinrådets gældende metoder.

Ansøgers endelige ansøgning blev godkendt den 16. januar 2019.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk litteratursøgning der muliggør en sammenligning af pembrolizumab og placebo, jf. protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Søgningen resulterede i identifikation af én publikation fra et randomiseret dobbeltblindet fase III klinisk studie [11], som opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier. Studiet besvarer det kliniske spørgsmål i protokollen. Det er et direkte sammenlignende studie af pembrolizumab og placebo. European Public Assessment Report (EPAR'en) [10] for pembrolizumab er også inddraget i de kvantitative analyser.

Pembrolizumab:

KN054-studiet: Eggermont AMM. Et al., Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III melanoma. New England Journal of Medicine, 2018 April 15;378:1789-1801 [11].

8 Databehandling

Direkte sammenligning

Det fremgår af den endelige ansøgning, at ansøger har udført en direkte sammenlignende analyse af pembrolizumab og placebo med udgangspunkt i de relative værdier fra primærstudiet [11]. De relative forskelle er derefter brugt til at estimere de absolutte forskelle.

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Tidshorisont

Den ønskede tidshorisont blev defineret som henholdsvis 5 år for samlet overlevelse (overall survival (OS)) og 3 år for recurrence free survival (RFS) i protokollen. Den mediane opfølgningstid for KN054-studiet er 15,1 måneder og for den seneste RFS interimanalyse 21,6 måneder jf. EPAR'en [10,11].

Vurdering af datagrundlag

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget har følgende bemærkninger til datagrundlaget:

- Ansøger har ikke indsendt 5-årsdata på overlevelse, da de endnu ikke er tilgængelige. Ansøger har indsendt data, efter 15 måneders opfølgning. Interimanalysen af samlet overlevelse (OS) er udført med data cut-off den 2. oktober 2017. Ved interimanalysen havde omkring 16 % af det prædefinerede antal events fundet sted (60/380 events).
- Ansøger har ikke sendt 3-års data på recurrence free survival, da de endnu ikke er tilgængelige. Ansøger har indsendt data efter 21,6 måneders opfølgning.
- Ansøger har ikke indsendt 3-års data for distant metastasis free survival (DMFS). I stedet har de sendt data vedr. en kumulativ incidensrate for fjernmetastaser efter 15 måneders opfølgning.
- Ansøger har ikke indsendt data for uønskede hændelser grad 3-4, men i stedet indsendt data for uønskede hændelser grad 3-5.
- Ansøgers resultater for recurrence free survival (RFS) er i den endelige ansøgning angivet med et 98,4 % konfidensinterval. Medicinrådets sekretariat har omregnet dette til et 95 % konfidensinterval, se bilag 1.
- Data vedr. livskvalitet er endnu ikke publiceret efter peer review og fremgår endnu ikke i EPAR'en for pembrolizumab. Ansøger henviser derfor udelukkende til data på abstract niveau.

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af adjuverende behandling med pembrolizumab til patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III og med lymfeknudeinvolvering?

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab til adjuverende behandling af voksne med modermærkekræft stadium III og involvering af lymfeknuder efter komplet resektion giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

Keynote 054 (pembrolizumab versus placebo) [11]

Studiet er et dobbeltblindet randomiseret kontrolleret fase III-studie. Det er et multicenterstudie (123 onkologiske centre fra 23 lande). I alt blev 1.019 patienter i performance status (PS) 0-1 randomiseret i en 1:1 ratio til pembrolizumab eller placebo. Patienterne havde inden randomisering fået foretaget komplet kirurgisk resektion af deres modermærkekræft. Resektionen skulle være foretaget indenfor 13 uger før randomisering. Patienterne blev inkluderet fra august 2015 til november 2016, og studiets opfølgningstid er planlagt til endelig overlevelsesanalyse, når 380 events er registreret. Det forventes at være i 2022. Behandlingsvarigheden er 1 år (18 doser). Interventionen er pembrolizumab 200 mg hver tredje uge, og komparator er placebo. Patienterne er stratificeret efter sygdomsstadie (IIIA, IIIB, IIIC med 1-3 positive lymfeknuder eller IIIC med ≥ 4 positive lymfeknuder jf. AJCC-v. 7) og geografisk region. Prædefinerede subgrubeanalyser for RFS omfatter PD-L1-ekspressionsniveau, alder, køn, stadie, ulceration af det

primære melanom, antal involverede lymfeknuder, BRAF-mutationsstatus samt type af lymfeknude (mikroskopisk/makroskopisk).

Studiets primære endepunkt er Recurrence Free Survival (RFS), som er tiden fra randomisering til første tilbagefald (lokalt, regionalt eller fjernmetastase) eller død i hele intention-to-treat populationen (ITT) samt i de førnævnte præspecificerede subgrupper.

Sekundære endepunkter er distant metastasis free survival (DMFS), samlet overlevelse (overall survival (OS)), bivirkninger samt livskvalitet (health related quality of life (HRQoL)) målt ved EORTC-QLQ-C30.

Median opfølgningstid ved data cut-off (2. oktober 2017) var på 15,1 måned. I EPAR'en fremgår RFS data yderligere fra data cut-off 2. maj 2018 med en median follow-up på 21,6 måneder [10]. Alle effektanalyser vedr. sekundære effektmål er udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog én dosis studiemedicin (safety population). Relevante baselinekarakteristika for pembrolizumab- og placeboarmen ses i tabel 1.

Tabel 1. Baselinekarakteristika for pembrolizumab- og placeboarmene i Keynote 054 studiet [11]

		Pembrolizumab (n = 514)	Placebo (n = 505)
Baselinekarakteristika	Median alder	54 (19-88)	54 (19-83)
	Antal pt. < 50 år (%)	193 (37,5)	186 (36,8)
	Antal pt. 50 - < 65 år (%)	196 (38,1)	193 (38,2)
	Antal pt. ≥ 65 år (%)	125 (24,3)	126 (25,0)
	Køn, mænd	324 (63,0)	304 (60,2)
	Tumorulceration, stadie III – no. (%)		
	Ja	208 (40,5)	197 (39,0)
	Nej	230 (44,7)	251 (49,7)
	Ikke rapporteret	76 (14,8)	57 (11,3)
	Type lymfeknude, stadie III – no. (%)		
Mikroskopisk	187 (36,4)	161 (31,9)	
Makroskopisk	327 (63,6)	344 (68,1)	
BRAF-status – no. (%)			
Mutation	210 (40,9)	214 (42,4)	
Ingen mutation	233 (45,3)	231 (45,7)	
Anden mutation	35 (6,8)	31 (6,1)	
Ikke rapporteret	36 (7,0)	29 (5,7)	
PD-L1-ekspression, tumorceller – no. (%)			
< 1 %	59 (11,5)	57 (11,3)	
≥ 1 %	428 (83,3)	425 (84,2)	
Ikke bestemt/ikke rapporteret	27 (5,3)	23 (4,6)	
Stratificeringsfaktorer for randomisering	Sygdomsstadie – no. (%)		
	IIIAm	80 (15,6)	80 (15,8)
	IIIB	237 (46,1)	230 (45,5)
	IIIC med 1-3 pos. lymfeknuder	95 (18,5)	93 (18,4)
	IIIC med ≥ 4 pos. lymfeknuder	102 (19,8)	102 (20,2)
	Region		
	Nordamerika	38 (7,4)	37 (7,3)
	Europa	341 (66,3)	336 (66,5)
	Australien/New Zealand	111 (21,6)	112 (22,2)
	Øvrige lande	24 (4,7)	20 (4,0)

Population

Fagudvalget finder, at baselinekarakteristika mellem de to arme er sammenlignelige, samt at patientkarakteristika er i overensstemmelse med den relevante danske patientpopulation.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af den kliniske merværdi af adjuverende behandling med pembrolizumab til patienter med komplet reseceret modernærkekræft¹ stadium III.

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Den samlede kliniske merværdi af pembrolizumab baseres på længst mulig opfølgningstid.

Recurrence free survival (RFS) (kritisk)

Tilbagefald måles med effektmålet RFS og defineres som tiden fra randomisering til første tilbagefald (lokalt, regionalt eller fjernmetastase) eller død af enhver årsag. I analysen anvendes der data fra Keynote 054 studiet. Effektmålet blev opgjort efter 2 år.

Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: RFS ved 2 år

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		18,3 %-point [12,1;23,9]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75	HR = 0,56 [0,46;0,68]
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

RFS-raten ved 2 år for pembrolizumab var 67,1 % sammenlignet med 48,8 % for placebo. Den absolutte effektforskel på 18,3 %-point, til fordel for pembrolizumab, overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Den relative forskel indikerer, at pembrolizumab har en stor klinisk merværdi vedr. RFS sammenlignet med placebo, idet den øvre konfidensgrænse er < 0,75.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab har en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår RFS-rate ved 2 år (lav evidens kvalitet).

Overall survival (OS) (kritisk)

Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængig af årsag. OS ønskes opgjort som OS-rate ved 5 år. Der er lavet en præliminær opgørelse over OS i EPAR'en per oktober 2017 efter 15 måneders opfølgning. Her er 4,9 % døde i pembrolizumabarmen sammenlignet med 6,9 % i placeboarmen. En endelig overlevelsesanalyse er planlagt, når 380 events er registreret, hvilket pga. cross-over designet estimeres til syv år efter forsøgets begyndelse (EMA afventer endelige OS-data i 2022).

¹ Påvist ved skildvagtlymfeknude, lymfeknude alene eller klinisk-/billeddiagnostisk, hvor der foretages komplet resektion.

Fagudvalget finder, at opfølgningstiden på 15 måneder er for kort til at kunne udtale sig om den kliniske merværdi af pembrolizumab på samlet overlevelse. Fagudvalget foreslår, at vurderingen af den kliniske merværdi for pembrolizumab til adjuverende behandling revurderes, når der foreligger modne overlevelses-data.

Bivirkninger (kritisk)

Udover en kvalitativ vurdering af bivirkninger ved pembrolizumab ønskes bivirkninger også opgjort som andel af patienter, som oplever én eller flere grad 3-4 uønskede hændelser (ansøger har indsendt uønskede hændelser grad 3-5), samt andel af patienter med behandlingsophør som følge af uønskede hændelser. Data opgøres først separat for de to mål, og til sidst foretages en samlet merværdikategorisering baseret på de opgjorte data samt den kvalitative vurdering af bivirkningsprofilen.

Uønskede hændelser grad 3-5

Dataanalysen blev foretaget på safety-populationerne. Effektmålet blev opgjort som andelen af patienter, som oplever en eller flere grad 3-5 uønskede hændelser.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Uønskede hændelser, grad 3-5

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	30 %-point		11,9 %-point [6,6;17,2]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi	Øvre og nedre konfidensgrænse $\geq 1,00$	RR = 1,62 [1,30;2,03]
Evidensens kvalitet	Moderat		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

31 % af patienterne, der modtog pembrolizumab oplevede grad 3-5 uønskede hændelser sammenlignet med 19,1 % af patienterne, som modtog placebo. Den absolutte forskel på 11,9 %-point til fordel for placebo ligger under den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 30 %-point. Der var ét dødsfald (grad 5) relateret til behandling med pembrolizumab pga. myositis [11]. Den relative effektforskel indikerer, at pembrolizumab har en negativ klinisk merværdi sammenlignet med placebo, da både øvre og nedre grænse af konfidensintervallet ≥ 1 .

Fagudvalget finder, at den uventede høje frekvens af grad 3-5 uønskede hændelser i placebogruppen gør det vanskeligt at drage konklusioner på dette område. En forklaring kan være, at der er tale om intravenøs placebo-behandling. Vurderet på de relative tal er der en forskel, men den er ikke af en klinisk betydende størrelse og derfor ingen klinisk merværdi.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår grad 3-5 uønskede hændelser (moderat evidens kvalitet).

Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser

Dataanalysen blev foretaget på safety-populationen. Effektmålet blev opgjort som andelen af patienter med behandlingsophør som følge af uønskede hændelser.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 %-point		10,2 %-point [6,8;13,6]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi	Øvre og nedre konfidensgrænse $\geq 1,0$	RR = 3,83 [2,32;6,34]
Evidensens kvalitet	Lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen.

Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Andelen af patienter med behandlingsophør som følge af uønskede hændelser var på 13,7 % hos patienter, der modtog pembrolizumab sammenlignet med 3,6 % af patienterne, der modtog placebo. Den absolutte forskel på 10,2 %-point til fordel for placebo, ligger under den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 15 %-point og indikerer ingen klinisk merværdi. Den relative effektforskel indikerer derimod, at pembrolizumab har en negativ klinisk merværdi sammenlignet med placebo, idet både den øvre og nedre konfidensgrænse for RR er $\geq 1,0$.

Samlet vurderer fagudvalget, at pembrolizumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår behandlingsophør som følge af uønskede hændelser (lav evidens kvalitet) sammenlignet med placebo. Vurderet på de relative tal er der en forskel, men den er ikke af en klinisk betydende størrelse og derfor ingen klinisk merværdi. Dette vægter fagudvalget positivt set i lyset af en sammenligning mellem en aktiv behandling og placebo

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger med fokus på lægemiddelrelaterede bivirkninger

Generelt var bivirkningsprofilen fra Keynote054-studiet konsistent med den kendte bivirkningsprofil for pembrolizumab ved metastatisk sygdom. Ingen nye og uventede bivirkninger blev registreret.

Fagudvalget har vurderet bivirkningsprofilen for pembrolizumab kvalitativt med udgangspunkt i EPAR'en for pembrolizumab. Her er frekvensen af lægemiddelrelaterede uønskede hændelser i Keynote 054 sammenlignet med frekvensen i et referencedatasæt, der består af samlede registreringer for 2.799 patienter behandlet med pembrolizumab i studier med avanceret modermærkekræft og ikke-småcellet lungekræft [10]

Tabel 5. Lægemiddelrelaterede uønskede hændelser (bivirkninger) alle grader med en frekvens > 5 % i mindst én af armene [10]

	Keynote 054 (N: 509)	Reference datasæt pembrolizumab (N: 2799)
Én eller flere uønskede hændelser	77,8 %	73,7 %
Træthed	28,1 %	21,4 %
Diarré	18,5 %	12,3 %
Kløe	16,7 %	16,7 %
Hypothyreoidisme	14,3 %	7,6 %
Hyperthyreoidisme	9,6 %	2,9 %
Kvalme	11,4 %	10,9 %
Ledsmerter	10,0 %	10,0 %
Udslæt	9,6 %	13,8 %
Asteni	9,4 %	7,8 %
Hovedpine	7,3 %	4,0 %
Åndenød	5,3 %	3,9 %
Hævet niveau af leverenzymmer	5,1 %	3,5 %
Muskelsmerter	5,1 %	5,2 %
Nedsat appetit	4,9 %	9,1 %
Vitiligo	4,5 %	5,7 %

For alle grader af lægemiddelrelaterede uønskede hændelser viser tabel 5 en øget forekomst af diarré, træthed, endokrine bivirkninger og hovedpine sammenlignet med registrerede bivirkninger hos patienter i metastatisk setting. Omvendt ses færre tilfælde af udslæt og nedsat appetit [10].

Tabel 6. De hyppigste immunrelaterede uønskede hændelser i Keynote 054

N (%)	Pembrolizumab Alle grader	Pembrolizumab Grad 3-4	Placebo Alle grader	Placebo Grad 3-4
Endokrinologiske:				
Hypothyroidisme	73 (14,3)	0	14 (2,8)	0
Hyperthyroidisme	52 (10,2)	1 (0,2)	6 (1,2)	0
Thyroiditis	16 (3,1)	0	1 (0,2)	0
Hypofysitis	11 (2,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0
Type 1 diabetes mellitus	5 (1,0)	5 (1,0)	0	0
Binyre insufficiens	5 (1,0)	1 (0,2)	4 (0,8)	0
Øvrige immunrelaterede uønskede hændelser:				
Thorax:				
Pneumonit el interstitiel lunge sygdom	17 (3,3)	4 (0,8)	3 (0,6)	0
Sarcoidose	7 (1,4)	0	0	0
Vitiligo	24 (4,7)	0	8 (1,6)	0
Colitis	19 (3,7)	10 (2,0)	3 (0,6)	1 (0,2)
Pancreatit	2 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)
Hepatit	9 (1,8)	7 (1,4)	1 (0,2)	1 (0,2)

Immunrelaterede uønskede hændelser blev observeret hos 23,4 % af patienterne i interventionsarmen sammenlignet med 9 % i placeboarmen [11].

Hyppigheden af immunrelaterede uønskede hændelser indenfor særligt påvirkning af stofskiftet, pneumonit, vitiligo og colitis er forhøjet sammenlignet med placebo, hovedsageligt for grad 1-2 uønskede hændelser.

Hyppigheden af endokrine uønskede hændelser alle (grader) er generelt højere blandt patienter i adjuverende behandling i Keynote 054 studiet sammenlignet med patienter i behandling for metastatisk sygdom (tabel 5). Denne øgede forekomst kan blandt andet skyldes den længere behandlingseksponering med en median behandlingsvarighed på 375 dage i Keynote 054 studiet sammenlignet med referencedatasæt med hhv. 127 dage og 125 dages eksponering [10]. I modsætning til alle grader af lægemiddelrelaterede uønskede hændelser ses en lavere frekvens af uønskede hændelser grad 3-5, alvorlige uønskede hændelser og dosis-justeringer pga. uønskede hændelser ved adjuverende behandling sammenlignet med referencedatasættet. Dette kan formentlig forklares med patientpopulationen i Keynote 054 studiet generelt er yngre sammenlignet med patienter med metastatisk sygdom, har en bedre almentilstand samt komplet reseceret sygdom sammenlignet med metastatisk sygdom.

Samlet konklusion, bivirkninger

Baseret på erfaring fra immunonkologisk behandling af metastatisk sygdom kan der være bivirkninger, specielt endokrine bivirkninger, som må anses for at være permanente. Der findes på nuværende tidspunkt ingen data, der belyser størrelsesordenen af endokrine bivirkninger, der kræver livsvarig substitutionsbehandling. Dette er en vigtig parameter ved vurdering af et adjuverende behandlingsregime. I Keynote 054 studiet er frekvensen af immunrelaterede uønskede hændelser 9,0 % for placebo og 23,4 % for pembrolizumab [11]. Fagudvalget lægger dog vægt på, at hovedparten af bivirkningerne, inklusive de endokrine bivirkninger, er klinisk håndterbare, så længe behandlingen gives af personale med stor erfaring i moderne immunterapi.

Fagudvalget vurderer, at for det samlede effektmål bivirkninger har pembrolizumab **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (lav evidenskvalitet), se tabel 7.

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: bivirkninger

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Uønskede hændelser grad 3-4 (AE's)	Kritisk	Ingen	Moderat
Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser (AE's)	Kritisk	Ingen	Lav
Samlet vurdering		Ingen	Lav

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som giver indblik i sygdomsbyrden, samt om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet. Livskvalitet blev målt med globale livskvalitetsskala EORTC-QLQ-C30. Den mindste klinisk relevante forskel blev baseret på en lille ændring defineret som ≥ 5 point.

Jf. afsnit 8 foreligger der udelukkende data på abstractniveau på dette effektmål, og fagudvalget kan derfor ikke vurdere den kliniske merværdi. Den kliniske merværdi af pembrolizumab er **ikke dokumenterbar** for effektmålet livskvalitet.

Distant Metastasis Free Survival (DMFS) (vigtig)

DMFS defineres som tiden fra randomisering til påvisning af fjernmetastase eller død. DMFS ønskes opgjort som DMFS-rate ved 3 år. Den mindste klinisk relevante forskel blev defineret som 7 % point ved 3 år.

Der er lavet en præliminær opgørelse over DMFS i EPAR'en per oktober 2017 efter 15 måneders opfølgning. Da DMFS-data ikke er opgjort ved et Kaplan Meier Plot jf. metoder specificeret i Medicinrådets protokol finder fagudvalget, at effekten på DMFS vurderes kvalitativt på nuværende tidspunkt. Ved 15 måneders opfølgning er der fundet fjernmetastaser hos 19 % i pembrolizumabarmen (98/514) og hos 32,7 % i placeboarmen (165/505).

DMFS suppleres med en kumulativ incidens af fjernmetastaser ved 18 måneder [10]. Dette belyser ikke dødelighed, som er en del af DMFS effektmålet. Den kumulative incidens af fjernmetastaser ved 18 måneder er på 16,7 % (13,3;20,4) for pembrolizumab og 29,7 % (25,1;34,3) for placebo og den relative forskel ses med en HR på 0,53 (95 % CI 0,40;0,70).

Fagudvalget finder, at opfølgningstiden på 15 måneder er for kort til at kunne udtale sig om den kliniske merværdi af pembrolizumab på DMFS. Fagudvalget foreslår, at vurderingen af den kliniske merværdi for pembrolizumab til adjuverende behandling revurderes, når der foreligger modne DMFS-data (forventes april 2019, jf. EPAR).

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for den kliniske merværdi af adjuverende behandling med pembrolizumab sammenlignet med placebo til patienter med komplet resekeret modernærkekræft stadium III er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

9.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab til adjuverende behandling giver en **vigtig klinisk merværdi** for voksne patienter med modernærkekræft stadium III og lymfeknudeinvolvering efter komplet resektion (meget lav evidens kvalitet).

Nedenstående tabel viser oversigt med konklusioner vedrørende klinisk merværdi af pembrolizumab pr. effektmål

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Samlet for kritiske og vigtige effektmål

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
OS	Kritisk	Kan ikke vurderes	Meget lav
RFS	Kritisk	Stor	Lav
Bivirkninger: - AE's grad 3-4 - Behandlingsophør som følge af bivirkning	Kritisk	Ingen	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ikke dokumenterbar	Lav
DMFS	Vigtig	Kan ikke vurderes	Lav
Samlet vurdering		Vigtig	Meget lav

Fagudvalget har kendskab til et studie, der undersøger korrelationen mellem RFS og OS ved adjuverende behandling af modermærkekræft. Det er en metaanalyse (udført på studier vedr. adjuverende behandling af modermærkekræft med interferon), der viste en høj korrelation mellem hazard ratioerne for RFS (hvis disse var på 0,77 eller herunder) og OS ($R^2=0,91$) [12]. Fagudvalget understreger dog, at der skal tages følgende forbehold for metaanalysens anvendelighed i forhold til vurderingen af pembrolizumabs kliniske merværdi:

- Korrelationen er belyst ved behandling med interferon, der ikke længere anvendes
- Der er tale om en anden population (stadie II og III)
- Korrelationen er belyst med 10 år gamle data, hvor den efterfølgende behandling ved tilbagefald har ændret sig markant.

I forlængelse af metaanalysen bemærker fagudvalget, at ipilimumab-studiet til adjuverende behandling (EORTC 18071-studiet) [13], der var det første studie med en checkpoint-hæmmer som adjuverende behandling, viser at RFS, DMFS og OS data peger i retning af, at en observeret positiv effekt på RFS og DMFS kan forudsige en positiv effekt på OS. I studiet så man hazard ratioer på henholdsvis 0,76 (RFS), 0,76 (DMFS) og 0,72 (OS).

I den samlede vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab har fagudvalget vægtet følgende:

- Fagudvalget vægter den signifikante forbedring af recidivfri overlevelse (RFS), som var det primære effektmål i studiet.
- Det har ikke været muligt at belyse det kritiske effektmål OS og det vigtige effektmål DMFS på nuværende tidspunkt. Baseret på korrelationen mellem RFS og OS/DMFS i EORTC 18071-studiet [13], samt korrelation mellem RFS og DMFS i Checkmate-238 studiet [14], forventer fagudvalget en tilsvarende effekt på DMFS og OS. De manglende data på nuværende tidspunkt for OS og DMFS betyder dog, at den samlede kliniske merværdi skal nedgraderes fra stor til vigtig.
- Fagudvalget vægter, at kategorien ”ingen klinisk merværdi” ift. bivirkninger er positivt, når der er tale om en sammenligning af en aktiv behandling og placebo.
- Uønskede hændelser og behandlingsrelaterede bivirkninger ses med en frekvens og sværhedsgrad som ved behandling af metastatisk sygdom. Bivirkningerne er generelt håndterbare, dog uddyber fagudvalget, at der er en vis risiko for, at nogle endokrine bivirkninger kan være permanente.

10 Andre overvejelser

Såfremt Medicinrådet anbefaler pembrolizumab som mulig standardbehandling, foreslår fagudvalget, at alle patienter med komplet reseceret modernærkekræft stadium III og lymfeknudeinvolvering omhyggeligt informeres om fordele og ulemper ved den adjuverende behandling, og at der lægges vægt på risikoen for permanente endokrine bivirkninger, før behandling igangsættes.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab til adjuverende behandling af voksne patienter med modernærkekræft stadium III og lymfeknudeinvolvering efter komplet resektion sammenlignet med placebo giver en:

- Vigtig klinisk merværdi (meget lav evidens kvalitet)

12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab til adjuverende behandling af voksne patienter med modernærkekræft stadium III og lymfeknudeinvolvering efter komplet resektion sammenlignet med placebo giver en:

- Lille klinisk merværdi (meget lav evidens kvalitet).

Vurderingen er truffet på baggrund af manglende data for overlevelse, distant metastasis free survival (DMFS) og risikoen for permanente endokrinologiske bivirkninger. Rådet har noteret sig, at overlevelsedata kan forventes i 2022.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet har besluttet at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for terapiområdet. Indtil da vurderer fagudvalget, at pembrolizumab kan ligestilles med nivolumab til adjuverende behandling af patienter med komplet reseceret modernærkekræft stadium III og lymfeknudeinvolvering på baggrund af effekt og bivirkninger.

14 Referencer

1. Danish Melanoma Group. Dansk Melanom Database. National Årsrapport 2016 [internet]. Annual report. 2016. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/kvalitet/kliniske-kvalitetsdatabaser/kraeft/dansk-melanom-database/>
2. American Cancer Society. Melanoma of the Skin Staging. 2009.
3. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long G V, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* [internet]. 2017 [citeret 9. maj 2018];67(6):472–92. Tilgængelig fra: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21409>
4. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* [internet]. 2017 [citeret 9. maj 2018];376(23):2211–22. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613210>
5. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):757–67.
6. Gjorup CA, Groenvold M, Hendel HW, Dahlstroem K, Drzewiecki KT, Klausen TW, et al. Health-related quality of life in melanoma patients: Impact of melanoma-related limb lymphoedema. *Eur J Cancer*. 2017;85(2017):122–32.
7. Gruppe DM. Melanoma.dk\guidelines. 2018.
8. Hölmich LR, Klausen S, Spaun E, Schmidt G, Gad D, Svane IM, et al. The Danish Melanoma Database. *Clin Epidemiol* [internet]. 2016;8:543–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27822097>
9. Schjøtt A. Kroppens eget forsvar smadrer kræft. *Pharma*. 2015;4(september):30–2.
10. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report. 2018.
11. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long G V., Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* [internet]. 2018;NEJMoa1802357. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1802357>
12. Suciú S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 2018;110(1):1–10. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28922786>
13. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2015;16(5):522–30. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26065611> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25840693>
14. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* [internet]. 2017 [citeret 20. marts 2018];377(19):1824–35. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28891423>

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende modermærkekræft og non-melanom hudkræft

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Formand	Indstillet af
Marco Donia Klinisk lektor, afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Adam Andrzej Luczak Overlæge	Region Nordjylland
Trine Heide Øllegaard Afdelingslæge, ph.d.	Region Midtjylland
Lars Bastholt Overlæge	Region Syddanmark
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Sjælland
Jakob Henriksen 1. reservelæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
<i>Ingen udpegning</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Mathilde Skaarup Larsen Overlæge, ph.d.	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Lisbet Rosenkrantz Hölmich Klinisk forskningslektor, overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSPR) og Dansk Melanom Gruppe (DMG)
Søren Chrestensen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lene Ottesen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jette Østergaard Rathe (projekt- og metodeansvarlig) Pernille Koefod Arrevad (sundhedsvidenskabelig konsulent) Jeppe Schultz Christensen (sundhedsvidenskabelig konsulent) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Tenna Bekker (teamleder) Bettina Fabricius (informationsspecialist) Jan Odgaard Jensen (statistikker)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20.02.2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: Tabel med omregning til 95 % konfidensinterval

	Effektmål	Mål på forskel	Nominelt konfidens-niveau	Effekt estimat	Nedre CI grænse	Øvre CI grænse	Nedre 95 % CI grænse	Øvre 95 % CI grænse
Kliniske spørgsmål	RFS Vers 8	HR	98,4	0,55	0,42	0,71	0,44	0,68
	RFS Vers 7	HR	98,4	0,56	0,44	0,72	0,46	0,68
	Kumulativ incidens af fjermetastaser	HR	99	0,53	0,37	0,76	0,40	0,70

18 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

18.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias – Keynote 054	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Stratificeret randomisering. Stratificeret efter sygdomsstadie (IIIA-IIIC \geq 4 lymfeknuder), og region.
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Randomisering med et IVRS (interactive voice response system), hvor patienter blev randomiseret 1:1 til en af de to behandlingsgrupper. Cross-over var tilladt ved recidiv i placeboarmen.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Både patienter og personale var blinde.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Study management team og studiets statistikere var blinde.
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	Alle effektmål blev analyseret i “intention-to-treat-population” og på prædefineret subgruppeniveau.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> <u>Lav risiko for bias</u> 	

18.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til adjuverende behandling af voksne med modermærkekræft stadium III og involvering af lymfeknuder efter komplet resektion sammenlignet med placebo

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	pembrolizumab	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Overall survival

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none	25/514 (4.9%)	35/505 (6.9%)	Narrativ syntese		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	---------------	---------------	------------------	--	------------------	----------

Recurrence free survival 2 år

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^d	not serious	none	158/514 (30.7%)	246/505 (48.7%)	HR 0.56 (0.46 to 0.68)	18,3 %	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-----------------	-----------------	---------------------------	--------	-------------	----------

Uønskede hændelser grad 3-5

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious ^e	not serious	none	158/509 (31.0%)	96/502 (19.1%)	RR 1.62 (1.30 to 2.03)	11,9 %	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	--------------------------	-------------	------	-----------------	----------------	---------------------------	--------	------------------	----------

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^f	none	70/509 (13.8%)	18/502 (3.6%)	RR 3.83 (2.32 to 6.34)	10,2 %	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	----------------	---------------	---------------------------	--------	-------------	----------

Livskvalitet

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^g	none	Narrativ syntese			⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	------------------	--	--	-------------	-----------

Distant metastasis free survival

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^h	not serious	none	78/514 (15.2%)	138/505 (27.3%)	HR 0.53 (0.40 to 0.70)	13 %	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	----------------	-----------------	---------------------------	------	-------------	-----------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Forklaringer

- Data for pembrolizumab kommer kun fra ét studie
- nedgraderes pga. manglende femårs OS-data
- umodne data på overlevelse, sammenligningen laves narrativt
- nedgraderes pga. manglende treårs RFS-data
- Ansøger har indsendt data på grad 3-5 uønskede hændelser modsat protokollen med grad 3-4 uønskede hændelser
- nedgraderes pga. et bredt konfidensinterval
- nedgraderes pga. umodne data og en narrativ sammenligning
- nedgraderes pga. manglende treårs DMFS-data