

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab til behandling af hoved-halskræft

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med nivolumab til patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft, som behandles i anden linje. Patienterne skal være i performancestatus 0-1 og have udtryk af PD-L1 $\geq 50\%$ vurderet på væv fra tumor ved *Tumor Proportion Score* (TPS). Evidensens kvalitet er meget lav.

Medicinrådet er enig i fagudvalgets kliniske vurdering af, at pembrolizumab og nivolumab forventes at være sammenlignelige, hvad angår effekt, sikkerhed og livskvalitet. Det er på trods af, at datagrundlaget alene ikke tillader en kategorisering af merværdi.

Handelsnavn	KEYTRUDA
Generisk navn	Pembrolizumab
Firma	Merck Sharp & Dohme (MSD)
ATC-kode	L01XC18
Virkningsmekanisme	Pembrolizumab er et antistof, som binder til PD-1-receptorerne ét specifikt sted (monoklonalt antistof) og derigennem øger immunsystemets eget anti-cancerrespons.
Administration/dosis	200 mg intravenøs administration over 30 minutter hver 3. uge.
EMA-indikation	KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller metastatisk planocellulært hoved-halskarcinom (HNSCC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS $\geq 50\%$ og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.
Godkendelsesdato	12. december 2018
Offentliggørelsesdato	12. december 2018
Dokumentnummer	34137
Versionsnummer	1.0

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets 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.

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 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.

Forkortelser

CI:	Konfidensinterval
DAHANCA:	<i>Danish Head and Neck Cancer Group</i>
EBV:	Epstein-Barr-virus
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HPV:	Humant papillomavirus
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
KRIS:	Koordineringsrådet for Ibrugtagning af Sygehusmedicin
OR:	<i>Odds ratio</i>
PD-1:	<i>Programmed cell death-1</i>
PD-L1:	<i>Programmed cell death-ligand 1</i>
PD-L1 \geq 1 %:	Mindst 1 % af patientens undersøgte kræftceller udtrykker PD-L1
PD-L1 \geq 50 %:	Mindst 50 % af patientens undersøgte kræftceller udtrykker PD-L1
RR:	Relativ risiko
TPS:	<i>Tumor proportion score</i>
5-FU:	5-flourouracil

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund	5
3	Metode.....	7
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling.....	9
6	Klinisk merværdi	10
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål	10
6.1.1	Gennemgang af studier.....	11
6.1.2	Resultater og vurdering	13
6.1.3	Evidensens kvalitet	18
6.1.4	Konklusion	19
7	Andre overvejelser.....	19
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	20
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	20
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	20
11	Referencer.....	21
12	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	22
13	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler	23
13.1	Cochrane Risk of Bias	23
13.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab 25	

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af pembrolizumab til behandling af hoved-halskræft i anden linje er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe.

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

2 Baggrund

Planocellulær hoved-halskræft

Planocellulær hoved-halskræft opstår i de celler, som danner slimhinden i enten mundhulen, spytkirtler, svælg, strube eller næse- og bihuler. Væsentlige årsager til hoved-halskræft er tobaks- eller alkoholmisbrug. Et stigende antal tilfælde af kræft i mund- og næsesvælg er relateret til henholdsvis humant papillomavirus (HPV) og Epstein-Barr-virus (EBV) [1].

Ifølge Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) er der ca. 1.200 nye tilfælde af planocellulær hoved-halskræft om året. I 2016 og 2017 blev der rapporteret henholdsvis 1.283 og 1.282 nye tilfælde [1]. Ca. 14.000 borgere i Danmark har eller har tidligere haft hoved-halskræft [1,2].

Fagudvalget vurderer, at ca. 30 % af patienterne oplever recidiv (tilbagefald) inden for fem år [3,4]. Fagudvalget skønner, at årligt overgår ca. 30 patienter med recidiverende eller metastaserende sygdom til behandling i anden linje. Heraf vil ca. 10 patienter have tumorer, hvor mindst 50 % af de undersøgte kræftceller udtrykker biomarkøren PD-L1 ($PD-L1 \geq 50\%$) og dermed være kandidater til behandling med pembrolizumab.

Nuværende behandling

Formålet med den primære behandling af planocellulær hoved-halskræft er at kurere patienten. Den primære behandling er en lokalbehandling, hvor kræftknuden forsøges fjernet ved enten kirurgi eller stråling eller en kombination af de to. Strålebehandling kan suppleres med systemisk kemoterapi med stoffet cisplatin (kemoradioterapi).

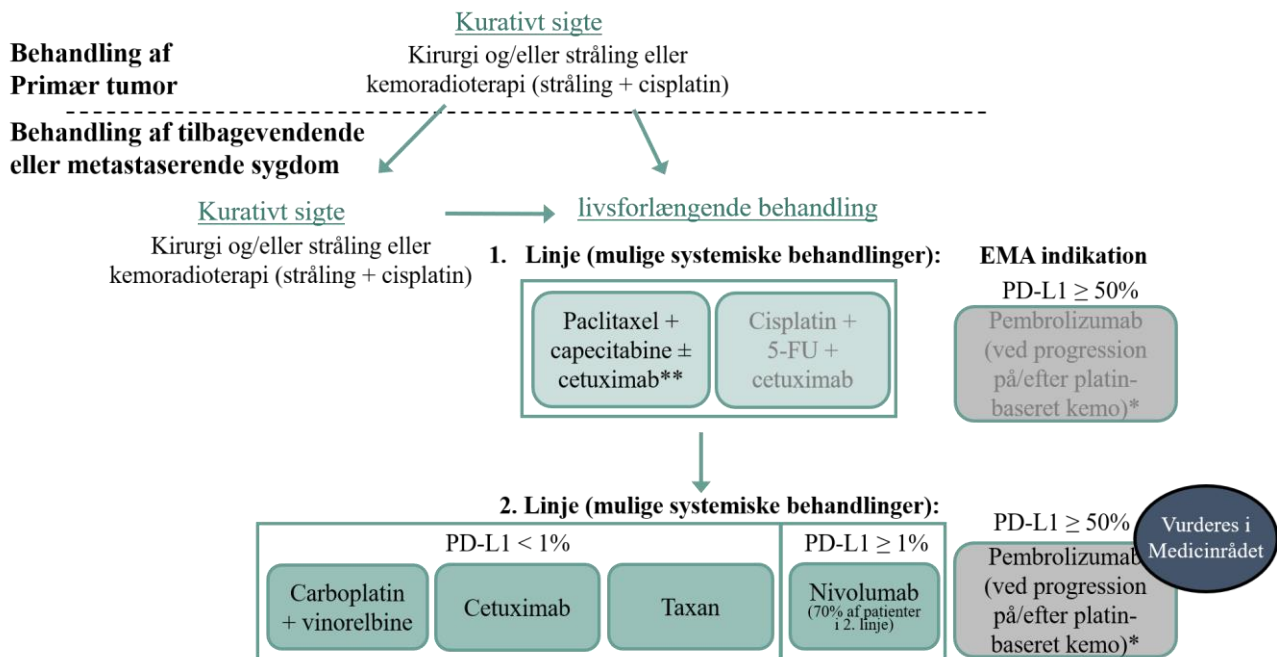
Hvis patienten får recidiv af sin hoved-halskræft, som ikke kan behandles med lokalbehandling, eller patienten har metastaser, kan patienten tilbydes livsforlængende systemisk behandling. Patienten kan behandles sekventielt i flere behandlingslinjer med forskellige lægemidler, som beskrives i de følgende afsnit.

I første linje bliver danske patienter med hoved-halskræft fortrinsvist behandlet med systemisk paclitaxel + capecitabine. Det er også muligt at behandle med systemisk cisplatin + 5-fluorouracil (5-FU) + cetuximab. Sidstnævnte regime anvendes sjældent i Danmark og kun til patienter i god almentilstand, fordi det har høj toksicitet [4].

Hvis patientens sygdom progredierer under førstelinjebehandling, skiftes patienten over til systemisk andenlinjebehandling. Ca. 70 % af patienterne får tilbudt andenlinjebehandling med nivolumab. Ligesom pembrolizumab er nivolumab et antistof, der regulerer immunforsvarets aktivitet. Patienter, der kandiderer til behandling med nivolumab, er i god almen helbredstilstand (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus 0-1) og har tumorer, hvor mindst 1 % af de undersøgte kræftceller udtrykker biomarkøren PD-L1 ($PD-L1 \geq 1\%$). På trods af nivolumabs godkendte EMA-indikation er KRIS's anbefaling vedrørende anvendelse af nivolumab ikke betinget af, om patienterne har modtaget platinbaseret kemoterapi i første linje

[5]. Baseret på et fase 3-studie estimerer fagudvalget, at patienter, der modtager nivolumab som andenlinjebehandling, har en median overlevelse på ca. 7,5 måneder, og ca. 35 % af patienterne overlever i et år eller mere [6].

Patienter, som ikke kandiderer til behandling med nivolumab, fordi deres tumor ikke udtrykker PD-L1 $\geq 1\%$, får tilbudt andenlinjebehandling med cetuximab, carboplatin/vinorelbine eller taxaner, f.eks. docetaxel. Den samlede behandlingsalgoritme er beskrevet i figur 1.



Figur 1. Behandling af recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft.

*Pembrolizumab er indsat, jf. EMAs indikation.

**Anvendes fortrinsvist til patientpopulationen.

5-FU: 5-flourouracil.

Anvendelse af pembrolizumab

Pembrolizumab er et antistof, som regulerer immunsystemets aktivitet (checkpoint-hæmmer). Det gør pembrolizumab ved at binde til proteinet PD-1 på overfladen af immunsystemets T-celler. T-celler kan bekæmpe kræftknoten gennem et anti-cancerrespons. Bindingen af pembrolizumab til PD-1 forhindrer, at T-cellerne modtager hæmmende signaler fra kræftknoten, og derved øges T-cellernes anti-cancerrespons.

Pembrolizumab er i forvejen godkendt af EMA til behandling af malignt melanom, ikkesmåcellet lungekræft, blærekræft og Hodgkins lymfom.

I september 2018 godkendte EMA pembrolizumab til behandling af voksne patienter, der har recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft, som er progredieret på eller efter platinbaseret kemoterapi. Patienter, der er egnede til behandling, har tumorer, som udtrykker PD-L1 $\geq 50\%$. Udtrykket af PD-L1 er målt ved en såkaldt tumor proportion score (TPS) og vurderes ved en immunohistokemisk undersøgelse af væv fra kræftknoten.

EMAs indikation for pembrolizumab omfatter både førstelinjebehandling til en mindre gruppe af patienter og andenlinjebehandling (se figur 1). Ansøger har tilkendegivet, at de ønsker, at Medicinrådet kun vurderer pembrolizumab som andenlinjebehandling. Dette er i overensstemmelse med fagudvalgets forventninger om anvendelsen af pembrolizumab.

I dansk praksis benyttes platinbaseret kemoterapi sjældent som førstelinjebehandling. Fagudvalget vurderer, at mindre end 5 patienter om året vil have modtaget behandling med platinbaseret kemoterapi og have tumorer, der udtrykker PD-L1 $\geq 50\%$ og dermed være kandidater til andenlinjebehandling med pembrolizumab. Fagudvalget finder også, at det er klinisk relevant at anvende pembrolizumab til patienter, der har modtaget paclitaxel + capecitabine i første linje. Hvis pembrolizumab også tages i betragtning til behandling af disse patienter, vurderer fagudvalget, at ca. 10 patienter om året er kandidater til behandling med pembrolizumab. Fagudvalget forventer desuden kun at behandle patienter i god almen helbredtstilstand (ECOG performancestatus 0-1).

Pembrolizumab gives i en daglig dosis af 200 mg ved 30 minutters intravenøs infusion hver tredje uge. Behandling fortsættes, indtil sygdommen progredierer, eller der opstår uacceptable bivirkninger.

3 Metode

Ansøgningen er valideret af Medicinrådet. Ansøger har fulgt de forhåndsdefinerede metoder, som er beskrevet i protokollen. Protokollen er udarbejdet af fagudvalget vedrørende hoved- og halskræft efter Medicinrådets gældende metoder og godkendt i Medicinrådet den 3. oktober.

I protokollen stillede fagudvalget ét klinisk spørgsmål for at belyse effekten af pembrolizumab sammenlignet med nivolumab som andenlinjebehandling til planocellulær hoved-halskræft. Der findes ikke studier, som direkte sammenligner de to lægemidler. Ansøger har derfor foretaget naive indirekte sammenligninger. For hverken pembrolizumab eller nivolumab er data opgjort separat for patienter, der er behandlet i anden linje. Derfor har ansøger indsendt data, som også inkluderer patienter behandlet i første linje og efter anden linje.

4 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk søgning efter kliniske studier, der muliggør en sammenligning af pembrolizumab og nivolumab, jf. protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Fase 3-studiet af pembrolizumab, KEYNOTE-040, er endnu ikke publiceret som fuldttekstsartikel. Derfor er der ikke identificeret fuldttekstsreferencer i litteratursøgningen for pembrolizumab, der opfylder kriterierne beskrevet i protokollen. Ansøger identificerede i stedet tre abstracts eller posters til at besvare det kliniske spørgsmål. Alle resultater fra posters og abstracts i den endelige ansøgning er beskrevet i pembrolizumabs *European Assessment Report* (EPAR). Medicinrådet har benyttet EPAR'en i deres vurdering af pembrolizumab [7].

Ansøger har identificeret tre publikationer vedrørende nivolumab [6,8,9], som beskriver det randomiserede dobbeltblindede fase 3-studie (RCT), CheckMate 141. Ansøger benytter to af publikationerne til at besvare det kliniske spørgsmål. Publikationerne indeholder data for livskvalitet samt to års opfølgingsdata for overlevelse, responsrater og bivirkninger. Fagudvalget har benyttet publikationen med de første rapporterede resultater fra CheckMate 141-studiet som supplerende information til vurdering af effektmålet ”andel af patienter med grad 3-5 bivirkninger”.

Studierne, som Medicinrådet baserer deres vurdering på, er:

Pembrolizumab (KEYNOTE-040)
Keytruda-H-C-3820-II-9942: EPAR - Assessment report – variation, EMA 2018 [7]
Nivolumab (CheckMate 141)
Ferris et al., Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression, 2018,;45–51. [8]
Harrington et al., Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial, Lancet Oncol. 2017;18(8):1104–15. [9]
Nivolumab (CheckMate 141) til supplerende information
Ferris et al., Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck, New England Journal of Medicine, 2016, 375(19):1856–67 [6].

Fagudvalget har også inddraget:

- Produktresuméer for nivolumab og pembrolizumab til den kvalitative gennemgang af bivirkningsprofilerne [10,11].
- EPAR for nivolumab til beskrivelse af studier og baselinekarakteristika i CheckMate 141 [12].

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.

5 Databehandling

Patientgrupper og udtryk af PD-L1

KEYNOTE-040-studiet kan ikke vise, at behandling med pembrolizumab forbedrer overlevelsen i den samlede patientpopulation sammenlignet med studiets komparator. Resultaterne for overlevelse i den samlede patientpopulation (*intention-to-treat, ITT*) lever ikke op til studiets forhåndsbestemte statistiske grænse for, hvornår pembrolizumab er signifikant bedre end den alternative behandling. Patienterne i studiet har kræftkuder med varierende udtryk af PD-L1. EMA har godkendt pembrolizumab til en begrænset patientgruppe baseret på en analyse af en eksplorativ subgruppe af patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 $\geq 50\%$ målt med TPS.

På baggrund af indikation for pembrolizumab har fagudvalget i protokollen bedt om at få resultater for patienter, hvis tumor udtrykker PD-L1 $\geq 50\%$. Der er ikke publiceret resultater for behandling med nivolumab af patienter, hvis tumorer har dette udtryk af PD-L1. For patienter behandlet med nivolumab har ansøger, i overensstemmelse med protokollen, i stedet angivet resultater for patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 $\geq 1\%$.

For effektmålene ”Samlet overlevelse”, ”1-årsoverlevelseshastighed” og ”Objektiv responsrate” har ansøger leveret data for patienter behandlet med pembrolizumab, hvis tumor udtrykker PD-L1 $\geq 50\%$ og for patienter behandlet med nivolumab, hvis tumor udtrykker PD-L1 $\geq 1\%$. Dette er i overensstemmelse med fagudvalgets forventning om, at resultaterne for disse effektmål er afhængig af tumors udtryk af PD-L1.

For effektmålene ”Grad 3-5 bivirkninger”, ”Behandlingsophør grundet bivirkninger” og ”Livskvalitet” gælder det for begge lægemidler, at resultaterne kun er publiceret for hele patientpopulationen uafhængigt af tumors udtryk af PD-L1. Derfor har ansøger for disse effektmål angivet resultater for den samlede patientpopulation for hvert lægemiddel. Dette er i overensstemmelse med fagudvalgets forventning om, at resultaterne for disse effektmål ikke er betydeligt påvirket af tumors udtryk af PD-L1.

Under hvert effektmål fremgår det, hvilke populationer der er angivet resultater for.

Indirekte sammenligning

Både nivolumab og pembrolizumab er sammenlignet med ”*standard of care*”, som er behandlerens valg mellem docetaxel, cetuximab og methotrexate. Ansøger har valgt ikke at udføre en kvantitativ indirekte analyse, da studierne CheckMate 141 og KEYNOTE-040 er for forskellige på en række fundamentale områder. Det er derfor heller ikke datamæssigt forsvarligt at udregne absolutte og relative forskelle mellem pembrolizumab og nivolumab. Ansøger har i stedet foretaget en naiv indirekte sammenligning, hvor data fra de enkelte studiearme stilles op over for hinanden.

Den naive indirekte sammenligning er forbundet med usikkerhed på grund af forskelle i studierne. Fagudvalget fremhæver følgende som de vigtigste forskelle:

- Medianoverlevelsen i komparatorgruppen i CheckMate 141 er 1,8 måneder lavere end i komparatorgruppen i KEYNOTE-040. Dette indikerer, at studiepopulationen generelt har en dårligere prognose i CheckMate 141. Det afspejles også i en meget lav responsrate og højere frekvens af behandlingsophør i komparatorgruppen i CheckMate 141. Forskellen kan overestimere effekten af pembrolizumab sammenlignet med nivolumab.
- Forskelle i tumorens udtryk af PD-L1 mellem studiepopulationerne. På baggrund af at lægemidlerne har samme virkningsmekanisme forventer fagudvalget, at effekten af begge lægemidler er bedre hos patienter med højere udtryk af PD-L1 i tumor. Sammenligningen af patientgrupper med forskelligt

udtryk af PD-L1 i tumor kan overestimere effekten af pembrolizumab sammenlignet med nivolumab.

- Tumorens udtryk af PD-L1 er i de to studier målt med kloner, der giver sammenlignelige resultater [13]. Det er dog uklart, hvor mange patienter der reelt har det samme udtryk af PD-L1 i tumor, da det ikke er angivet, hvor stor en andel af patienterne i CheckMate 141 hvis tumor udtrykker PD-L1 \geq 50 %. Det fremgår at 43 patienter havde PD-L1 \geq 10 % [6]. Dertil kan bestemmelsen af tumors udtryk af PD-L1 afhænge af det lokale udtryk af PD-L1, hvor i tumoren vævsprøven er taget, hvor stort vævsnittet er, og hvor mange vævsnit der undersøges. Fagudvalget forventer dog, at patienter i subgruppen med PD-L1 \geq 50 % har tumorer, som gennemsnitlig set har højere udtryk af PD-L1 end patienter i subgruppen med PD-L1 \geq 1 %.

Da der er 2 års opfølgingsdata for CheckMate 141, er der en forskel på studierne opfølgningstid på ca. 17 måneder. Denne forskel forventer fagudvalget dog ikke påvirker effektestimaterne betydeligt, da kun ca. 20 % af patienterne i CheckMate 141 stadig modtager behandling efter en medianopfølgning på 5,1 måneder.

Hvor det er relevant, inddrages overvejelser om forskelle mellem studiepopulationerne under de enkelte effektmål.

I vurderingsrapporten kategoriserer fagudvalget hvert effektmål ud fra det tilgængelige data og giver derudover deres kliniske vurdering baseret på deres erfaring med lægemidlerne.

Ændringer og tilføjelser

Ansøger har leveret data for flere effektmål end efterspurgt i protokollen. Medicinrådet har kun medtaget data for de effektmål, som er beskrevet i protokollen.

For estimater hvor konfidensintervaller ikke fremgår i den endelige ansøgning, har Medicinrådets sekretariat tilføjet konfidensintervaller, hvor de er tilgængelige fra EPAR eller publicerede artikler.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål

Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling i anden linje af patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft sammenlignet med standardbehandling?

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med nivolumab til patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft, som behandles i anden linje. Patienterne skal være i ECOG performancestatus 0-1 og have udtryk af PD-L1 \geq 50 % på væv fra tumor vurderet ved TPS. Evidensens kvalitet er meget lav.

Datagrundlaget alene er for usikkert til, at fagudvalget kan kategorisere pembrolizumabs merværdi. Fagudvalget forventer, at pembrolizumab og nivolumab er sammenlignelige, hvad angår effekt, sikkerhed og livskvalitet. Denne vurdering er baseret på fagudvalgets kliniske erfaringer med lægemidlerne og at lægemidlerne har samme virkningsmekanisme. På denne baggrund finder fagudvalget, at data indikerer, at pembrolizumab ikke er dårligere end nivolumab.

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

KEYNOTE-40 (NCT02252042) er et ublindet, randomiseret, kontrolleret fase 3-studie. Studiet inkluderer patienter fra 97 centre i 21 forskellige lande. I alt 495 patienter er randomiseret 1:1 til pembrolizumab eller behandlerens valg af ”*standard of care*”. For patienter, hvis tumor udtrykker PD-L1 $\geq 50\%$, blev henholdsvis 64 og 65 patienter allokeret til behandling med pembrolizumab og komparator.

Randomiseringen er stratificeret på baggrund af almen helbredsstatus (ECOG performancestatus 0 eller 1), HPV status (positiv eller negativ) og tumorens udtryk af PD-L1 (PD-L1 $\geq 50\%$, PD-L1 $< 50\%$ eller ”ikke muligt at bestemme”). Pembrolizumab gives ved infusion i patientens blodbane (intravenøst) i en dosis på 200 mg hver tredje uge med tre ugers mellemrum. Komparatoren ”*standard of care*” er behandlerens valg mellem docetaxel, methotrexate eller cetuximab, alle givet ved intravenøs infusion. Patienterne blev behandlet, indtil sygdommen progredierede, eller der opstod uacceptable bivirkninger.

Medianopfølgningstiden i studiet var 7,8 måneder.

Studiets primære effektmål er ”samlet overlevelse” i hele studiepopulationen. Studiets eksplorative effektmål, som er relevante for vurderingen, er ”samlet overlevelse” og ”responsrate” i gruppen af patienter, hvis tumor udtrykker PD-L1 $\geq 50\%$, samt livskvalitet bestemt ved *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ)-C30* og *EORTC QLQ-H&N35*.

CheckMate 141 (NCT02105636) er et ublindet, randomiseret, kontrolleret fase 3-studie. Studiet inkluderer patienter fra 55 centre i 15 forskellige lande. I alt 361 patienter blev randomiseret 2:1 til nivolumab eller behandlerens valg af ”*standard of care*”. Henholdsvis 88 og 61 patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 $\geq 1\%$, blev allokeret til nivolumab eller ”*standard of care*”. Randomiseringen er stratificeret på baggrund af tidligere behandling med cetuximab (behandlet/ikke behandlet). Nivolumab gives som intravenøs infusion hver anden uge i en dosis på 3 mg/kg kropsvægt. Komparatoren ”*Standard of care*” er behandlerens valg mellem docetaxel, methotrexate eller cetuximab, alle givet ved intravenøs infusion. Patienterne blev behandlet indtil sygdomsprogression, eller der opstod uacceptable bivirkninger. Patienter behandlet med nivolumab kunne dog behandles efter progression, hvis den behandlende læge vurderede, at det var til klinisk gavn for patienten.

I den første publikation af studiet var opfølgningstiden 5,3 måneder [6]. Efterfølgende er der publiceret resultater for overlevelse, responsrater og bivirkninger med 2 års opfølgningstid [8]. Opfølgningsdata for 2 år indgår i Medicinrådets vurdering.

Studiets primære effektmål er ”samlet overlevelse” i hele studiepopulationen. Studiets eksplorative effektmål, som er relevant for vurderingen, er livskvalitet bestemt ved *EORTC QLQ-C30* og *EORTC QLQ-H&N35*.

Population

KEYNOTE-40: Studiet inkluderer patienter over 18 år, der har recidiverende eller metastaserende planocellulær kræft i mundhulen, svælget (oro- og hypopharynx) eller strubehovedet (larynx). Patienterne kandiderer ikke til lokal behandling med kurativ hensigt. Patienternes sygdom er progredieret under eller på hvilket som helst tidspunkt efter kemoterapi med platin som led i livsforlængende behandling. Patientens sygdom kan også være progredieret indenfor 6 måneder efter kemoradioterapi med platin som led i behandling med kurativt sigte. Patienterne var i ECOG performancestatus 0 eller 1.

CheckMate 141: Som i KEYNOTE-040 inkluderer studiet patienter over 18 år, der har recidiverende eller metastaserende planocellulær kræft i mundhulen, svælget (oro- og hypopharynx) eller strubehovedet (larynx). Patienterne kandiderer ikke til lokalbehandling med kurativ hensigt. Patienterne er progredieret

under eller indenfor 6 måneder efter sidste dosis af kemoterapi med platin som led i livsforlængende behandling eller behandling med kurativt sigte. Patienterne var i ECOG performancestatus 0 eller 1.

Tabel 1. Patienternes baselinekarakteristika i KEYNOTE-040 og CheckMate 141

Baselinekarakteristika					
Studie	KEYNOTE-040			CheckMate 141	
	Hele populationen		TPS ≥ 50 %		
	Pembrolizumab n = 247	Komparator n = 248	Pembrolizumab n = 64	Nivolumab n = 240	Komparator n = 121
Alder					
Median (interval)	60 (19-85)	60 (34-78)	61 (31-83)	59 (29-83)	61 (28-78)
≥ 65 (%)	82 (33,2 %)	81 (32,7 %)	24 (37,5 %)	68 (28,3 %)	45 (37,2 %)
Mænd, n (%)	207 (83,8 %)	205 (82,7 %)	53 (82,8 %)	197 (82,1 %)	103 (85,1 %)
Kaukasere, n (%)	207 (83,8 %)	207 (82,5 %)	52 (81,3 %)	196 (81,7 %)	104 (86 %)
Asiater n (%)	15 (6,1 %)	16 (6,5 %)	5 (7,8 %)	29 (12,1 %)	14 (11,6 %)
Ryger aktuelt eller tidligere n (%)	179 (72,5 %)	182 (73,4 %)	47 (73,4 %)	191 (79,6 %)	85 (70,2 %)
ECOG performancestatus	0: 71 (28,7 %) 1: 176 (71,3 %) ≥ 2: 0 (0 %)	0: 67 (27 %) 1: 180 (72,6 %) ≥ 2: 1 (0,4 %)	0: 19 (29,7 %) 1: 45 (70,3 %)	0: 49 (20,4 %) 1: 189 (78,8 %) ≥ 2: 1 (0,4 %)	0: 23 (19 %) 1: 94 (77,7 %) ≥ 2: 3 (2,5 %)
Komparator, n (%)		70 (28,3 %)			52 (43,0 %)
Methotrexate		123 (49,8 %)			54 (44,6 %)
Docetaxel		54 (21,9 %)			15 (12,4 %)
Cetixumab					
Tumor udtryk, n (%)					
PD-L1 ≥ 50 %:	64 (25,9 %)	65 (26,2 %)	64 (100 %)	-	-
PD-L1 ≥ 10 %:				43 (17,9 %)	34 (28,1 %)
PD-L1 ≥ 5 %:				54 (22,5 %)	43 (35,5 %)
PD-L1 ≥ 1 %:				88 (36,7 %)	61 (50,4 %)
Antal af tidligere linjer systemisk behandling				1: 44,1 % 2: 33,3 % ≥ 3: 22,5 %	1: 47,9 % 2: 37,2 % ≥ 3: 14,9 %
Adjuvant:	-	-	-	15,4 %	17,4 %
Neoadjuvant:	-	-	-	7,1 %	13,2 %
Primær:	-	-	-	72,1 %	68,6 %
Metastatisk (neo)adjuvant ell. definitiv:	-	-	-	46,7 %	48,8 %
1. linje:	13,8 %	16,1 %	18,8 %	-	-
2. linje:	57,1 %	56,9 %	56,3 %	-	-
3. linje:	27,9 %	25,8 %	25 %	-	-
Tid fra mest nylig terapi med platin	< 3 mdr. 5,3 % ≥ 3 mdr. 94,3 %	< 3 mdr. 5,6 % ≥ 3 mdr. 94,0 %		≤ 2 mdr. 49,6 % > 2 ≤ 4 mdr. 27,9 % < 4 ≤ 6 mdr. 15,0 %	≤ 2 mdr. 47,1 % > 2 ≤ 4 mdr. 33,1 % < 4 ≤ 6 mdr. 16,5 %

I CheckMate 141 er baselinekarakteristika hverken opgjort for patienter, hvis tumor udtrykker PD-L1 ≥ 1 % eller PD-L1 ≥ 50 %.

Patienternes baselinekarakteristika er ensartet fordelt mellem studiearmene inden for hvert studie. Modsat finder fagudvalget, at der er væsentlige forskelle mellem de to studiepopulationer, som kan påvirke sammenligningen mellem pembrolizumab og nivolumab. I KEYNOTE-040 er der en større andel af patienter i ECOG performancestatus 0 end i CheckMate 141. Dette betyder, at en større andel af patienter i KEYNOTE-040 er i bedre almen helbredstilstand. Desuden er der flere patienter, der progredierer hurtigere efter den nyligste platinindeholdende terapi i CheckMate 141. Dette indikerer, at patienterne i CheckMate har en mere aggressiv sygdom. Forskellen i studiepopulationerne afspejles også i den føromtalt forskel på medianoverlevelsen i komparatorarmene. Derudover er der i studierne undersøgt forskellige subpopulationer betinget af tumorens udtryk af PD-L1. I KEYNOTE-40 er subgruppen PD-L1 ≥ 50 % undersøgt, og i CheckMate 141 er subgrupperne PD-L1 ≥ 1 %, PD-L1 ≥ 5 % og PD-L1 ≥ 10 % undersøgt. Fagudvalget forventer, at særligt en sammenligning af disse subgrupper på tværs af studierne kan skævvride resultaterne for behandlingseffekt.

Fagudvalget vurderer, at der generelt er overensstemmelse mellem den danske patientpopulation og studiepopulationerne i KEYNOTE-40 og CheckMate 141. I den danske patientpopulation vil der være flere kaukasere og færre patienter fra Asien, men fagudvalget forventer ikke, at dette påvirker effektestimaterne.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som henholdsvis kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Samlet overlevelse (kritisk)

Samlet overlevelse er opgjort fra den dag, patienterne blev randomiseret, indtil den dag de døde, uafhængigt af årsagen til dødsfaldet.

Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: samlet overlevelse

	Forhåndsbestemte grundlag for vurdering	Resultater [95 % konfidensinterval]
Absolutte effektestimater	Median overlevelse. Forhåndsbestemt forskel: 3 måneder.	Pembrolizumab (PD-L1 ≥ 50 %): 11,6 [8,3;19,5] måneder Nivolumab (PD-L1 ≥ 1 %): 8,2 [6,7;9,5] måneder
	Samlet overlevelseshastighed ved 1 år. Forhåndsbestemt forskel: 5 %-point.	Pembrolizumab (PD-L1 ≥ 50 %): 46,6 [34,0;58,2] % Nivolumab (PD-L1 ≥ 1 %): ca. 32 %
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Første kolonne indeholder det i protokollen forhåndsbestemte grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra den endelige ansøgning for absolutte effektestimater for hver studiearm.

Data er angivet for subgrupper med udtryk af PD-L1 i tumor. For patienter behandlet med pembrolizumab eller nivolumab er patienternes medianoverlevede henholdsvis 11,6 måneder (95 % konfidensinterval (CI) [8,3;19,5 måneder]) og 8,2 måneder (95 % CI [6,7;9,5 måneder]). Efter 1 år lever 46,6 % (95 % CI [34,0;58,2]) af patienterne behandlet med pembrolizumab og 32 % (aflæst af ansøger på Kaplan-Meier-

kurve) af patienterne behandlet med nivolumab.

Data for pembrolizumab er numerisk højere end data for nivolumab, hvilket fagudvalget forventer primært skyldes forskellig grad af udtryk af PD-L1. Det er fagudvalgets erfaring, at tumorer med højere udtryk af PD-L1 responderer bedre på behandling. Derudover forventer fagudvalget, at forskellene i patienternes prognose i de to studier kan overestimere effekten af pembrolizumab sammenlignet med nivolumab.

Da datagrundlaget for sammenligningen er usikkert, vurderer fagudvalget, at pembrolizumab har **ikke dokumenterbar** klinisk merværdi sammenlignet med nivolumab, hvad angår overlevelse.

Baseret på at lægemidlerne har samme virkningsmekanisme og fagudvalgets kliniske erfaringer med lægemidlerne forventer fagudvalget, at pembrolizumab og nivolumab vil have samme effekt på overlevelse hos patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 $\geq 50\%$. På denne baggrund finder fagudvalget, at data indikerer, at pembrolizumab ikke er dårligere end nivolumab.

Livskvalitet (kritisk)

Fagudvalget ønskede at få livskvalitetsdata belyst med den globale livskvalitetsscore på spørgeskemaet EORTC QLQ-C30 ved 3, 6 og 12 måneder samt en narrativ analyse af livskvaliteten målt på EORTC QLQ-H&N35. I begge studier var der over tid et fald i antallet af patienter, der indgik i studiet, og som udfyldte spørgeskemaerne. Det betyder, at data kun er i opgjort ved 9 og 15 uger.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet målt ved EORTC QLQ-C30 (ændring fra baseline)

	Forhåndsbestemte grundlag for vurdering	Resultater, point [95 % konfidensinterval]
Absolutte effektestimer	0,5 SD	Pembrolizumab (uafhængigt af PD-L1): Uge 9: -0,7 [-3,6;2,2] point Uge 15: 0,4 [-3,0;3,8] point Nivolumab (uafhængigt af PD-L1): Uge 9: 2,4 point Uge 15: 2,7 point
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Beskrivelse af data

Data for de samlede studiearme uanset tumors udtryk af PD-L1 er angivet. Livskvalitetsskalaerne går fra 0-100 point. En stigning på skalaen svarer til en bedre livskvalitet. For patienter behandlet med pembrolizumab er den gennemsnitlige globale livskvalitetsscore 56,02 point ved baseline med en standardafvigelse på 21,24. Livskvaliteten for patienterne forblev stabil ved 9 og 15 uger med en ændring fra baseline på henholdsvis 0,7 point (95 % konfidensinterval [-3,6;2,2]) og 0,4 point (95 % konfidensinterval [-3,0;3,8]). For patienter behandlet med nivolumab er den gennemsnitlige globale livskvalitetsscore 60,3 ved baseline med en standardafvigelse på 21,4. Også for disse patienter forblev livskvaliteten stabil ved 9 og 15 uger. Den ændrede sig henholdsvis 2,4 og 2,7 point fra baseline. De observerede gennemsnitlige forskelle fra baseline er ikke kliniske relevante, jf. den forhåndsbestemte forskel på 0,5 SD, eller ca. 10,5 point.

For EORTC QLQ-H&N35-skalaen blev livskvaliteten målt ved den gennemsnitlige score for hvert domæne. I CheckMate 141 var der ingen klinisk betydende forværring, defineret som 10 point, på nogen domæner for patienter behandlet med nivolumab. Det er uklart, hvordan pembrolizumab påvirker livskvaliteten målt ved EORTC QLQ-H&N35, da studiearmene ikke er beskrevet hver for sig. For begge studiearme i KEYNOTE-40 var den gennemsnitlige ændring fra baseline stabil eller numerisk lidt lavere ved 9 og/eller 15 uger.

Overførbare til patienter hvis tumor udtrykker PD-L1 \geq 50 %

Fagudvalget forventer, at livskvaliteten er relateret til patientens tumorbyrde, og dermed om patienten responderer på behandlingen. Derfor vil den gennemsnitlige livskvalitet muligvis være højere hos patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 \geq 50 %, da responsraten er højere i denne gruppe.

Sammenligning mellem pembrolizumab og nivolumab

Da livskvalitetsdata er analyseret ved forskellige metoder i de to studier (ved ANCOVA i CheckMate 141 og ”constrained longitudinal data analysis” i KEYNOTE-040), er datagrundlaget for sammenligningen usikkert.

Da datagrundlaget for sammenligningen er usikkert, vurderer fagudvalget, at pembrolizumab har **ikke dokumenterbar** klinisk merværdi sammenlignet med nivolumab, hvad angår livskvalitet. Fagudvalget finder dog, at data indikerer, at livskvaliteten hos patienter behandlet med pembrolizumab eller nivolumab forbliver stabil.

Baseret på at lægemidlerne har samme virkningsmekanisme og fagudvalgets kliniske erfaringer med lægemidlerne forventer fagudvalget, at pembrolizumab og nivolumab vil påvirke livskvaliteten i samme grad hos patienter, hvis tumor udtrykker PD-L1 \geq 50 %.

Bivirkninger – andel af patienter der får grad 3-5 bivirkninger (kritisk)

Grad 3-5 bivirkninger er alvorlige uønskede hændelser, som er blevet vurderet til at være forårsaget af lægemidlet. Opgørelser af grad 3-5 bivirkninger giver information om, hvor sikkert det er at behandle med lægemidlet. Effektmålet blev opgjøret som andelen af patienter, som oplever en eller flere grad 3, 4 eller 5 bivirkninger. Bivirkninger blev graderet i henhold til National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) v4.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: andel af patienter der får grad 3-5 bivirkninger

	Forhåndsbestemte grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte effektestimater	10 %-point	Pembrolizumab (uafhængigt af PD-L1): 13,4 % Nivolumab (uafhængigt af PD-L1): 16,1 %
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen forhåndsbestemt grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra den endelige ansøgning for absolutte effektestimater for hver studiearm.

Beskrivelse af data

Data for de samlede studiearme uanset tumors udtryk af PD-L1 er angivet. For patienter behandlet med pembrolizumab eller nivolumab fik henholdsvis ca. 13,5 % og 16,1 % en eller flere bivirkninger af grad 3-5. Opfølgningstiden var 7,3 måneder (median) for pembrolizumab og mindst 24,2 måneder for nivolumab. Ved tidligere opfølgning i CheckMate 141 (5,1 måneder (median)) var der 14,0 % af patienterne, der havde oplevet en eller flere grad 3-5 bivirkninger.

To patienter (0,8 %) behandlet med nivolumab døde af deres bivirkninger (grad 5), den ene af lungebetændelse og efterfølgende blodprop og den anden af forhøjet calciumniveau. Fire patienter (1,6 %) behandlet med pembrolizumab døde af deres bivirkninger. Årsagen var enten perforering af tyktarmen, progression af kræftsygdommen eller Stevens-Johnson syndrom (alvorligt udslæt på hud og i mundslimhinden medieret af immunsystemet). En døde af ukendt årsag.

Overførbare til patienter hvis tumor udtrykker PD-L1 \geq 50 %

I patientpopulationen, hvis tumorer udtrykker PD-L1 \geq 50 %, forventer fagudvalget, at andelen af patienter,

der oplever grad 3-5 bivirkninger, er sammenlignelig med estimerne angivet i tabel 4. Det skyldes, at fagudvalget forventer, at bivirkninger relateret til lægemidlerne opstår ved mekanismer, der ikke er afhængig af tumors udtryk af PD-L1. F.eks. er immunrelaterede bivirkninger ved pembrolizumab og nivolumab forbundet med det normale vævs udtryk af PD-L1, hvilket ikke er afhængigt af tumors udtryk af PD-L1.

Sammenligning mellem pembrolizumab og nivolumab

Der er usikkert at sammenligne data for bivirkninger direkte, da uønskede hændelser og bivirkninger kan være opsamlet forskelligt i studierne. Forskellen mellem studierne i patienternes almene helbredstilstand kan også have indflydelse på effektmålet.

Da datagrundlaget for sammenligningen af bivirkninger er usikkert, kvalificerer pembrolizumab til kategorien ”**ikke dokumenterbar merværdi**”, hvad angår andelen af patienter, der oplever grad 3-5 bivirkninger.

Baseret på at lægemidlerne har samme virkningsmekanisme og fagudvalgets kliniske erfaringer med lægemidlerne forventer fagudvalget, at pembrolizumab ikke giver anledning til, at hverken flere eller færre patienter oplever grad 3-5 bivirkninger sammenlignet med nivolumab. Dette gælder også i populationen, hvis tumorer udtrykker PD-L1 $\geq 50\%$.

Bivirkninger – andel af patienter der ophører behandling, fordi de får bivirkninger (vigtig)

Effektmålet er et udtryk for, hvor stor en andel af patienterne, som oplever så alvorlige eller generende bivirkninger, at de må stoppe behandlingen og dermed muligvis ikke får gavn af at modtage lægemidlet.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: andel af patienter der ophører, fordi de får bivirkninger

	Forhåndsbestemte grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte effektestimater	5 %-point	Pembrolizumab (uafhængigt af PD-L1): 6,1 % Nivolumab (uafhængigt af PD-L1): 4,2 %
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen forhåndsbestemt grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra den endelige ansøgning for absolute effektestimater for hver studiearm.

Data for de samlede studiearme uanset tumors udtryk af PD-L1 er angivet. For patienter behandlet med pembrolizumab eller nivolumab ophørte henholdsvis 6,1 % og 4,2 % med behandlingen, fordi de fik bivirkninger.

Overførbarhed til patienter hvis tumor udtrykker PD-L1 $\geq 50\%$

I patientpopulationen, hvis tumorer udtrykker PD-L1 $\geq 50\%$, forventer fagudvalget, at andelen af patienter, der ophører, fordi de får bivirkninger, er sammenlignelig med estimerne angivet i tabel 5. Det skyldes, at fagudvalget forventer, at bivirkninger relateret til lægemidlerne, opstår ved mekanismer, der ikke er afhængig af tumors udtryk af PD-L1.

Sammenligning mellem pembrolizumab og nivolumab

Det er usikkert at sammenligne data for bivirkninger direkte, da måden for, hvordan uønskede hændelser og bivirkninger er opsamlet, kan variere mellem studierne. Dertil kan forskellen mellem patienternes almene helbredstilstand have indflydelse på effektmålet.

Da datagrundlaget for sammenligningen af bivirkninger er usikkert, kvalificerer pembrolizumab til kategorien ”**ikke dokumenterbar merværdi**”, hvad angår andelen af patienter, der ophører behandling, fordi de oplever bivirkninger.

Baseret på at lægemidlerne har samme virkningsmekanisme og fagudvalgets kliniske erfaringer med lægemidlerne forventer fagudvalget, at pembrolizumab ikke giver anledning til, at hverken flere eller færre patienter ophører behandling, fordi de oplever bivirkninger sammenlignet med nivolumab. Dette gælder også i populationen, hvis tumorer udtrykker PD-L1 \geq 50 %.

Bivirkninger – kvalitativ vurdering af bivirkninger (vigtig)

Pembrolizumab og nivolumab har sammenlignelige bivirkningsprofiler i overensstemmelse med, at de har samme virkningsmekanisme.

Hyppige og alvorlige bivirkninger er beskrevet med udgangspunkt i produktresuméerne for pembrolizumab og nivolumab [14,15]. Pembrolizumabs sikkerhed er blevet vurderet hos 4.439 patienter med fremskredent melanom, ikke-småcellet lungekræft, klassisk Hodgkins lymfom, blærekræft og hoved-halskræft. Nivolumabs sikkerhed er vurderet hos 2.227 patienter med fremskredent melanom, ikke-småcellet lungekræft, nyrekræft, blærekræft, klassisk Hodgkins lymfom og hoved-halskræft

Hyppige bivirkninger

For begge lægemidler gælder det, at størstedelen af de rapporterede bivirkninger er lette eller moderate (sværhedsgrad 1 eller 2).

De hyppigste bivirkninger for Pembrolizumab er træthed (21 %), udslæt (17 %), kløe (16 %) og diarré (11 %). Det er sammenligneligt med de mest hyppige bivirkninger i KEYNOTE-040, som var lavt stofskifte (hypothyreose) (13,4 %), træthed (12,6 %), diarré (8,1 %) og udslæt (7,7 %).

De hyppigste bivirkninger for nivolumab er træthed (30 %), udslæt (17 %), kløe (12 %), diarre (12 %) og kvalme (12 %). Det er sammenligneligt med de mest hyppige bivirkninger i CheckMate 141, som var træthed (15,7 %), kvalme (9,3 %), diarré (8,5 %), kløe (8,1 %), udslæt (8,1 %), nedsat appetit (8,1 %) og lavt stofskifte (hypothyreose) (5,9 %).

Alvorlige bivirkninger

De alvorligste bivirkninger forbundet med behandling med begge lægemidler er immunrelaterede bivirkninger og alvorlige infusionsreaktioner ifølge produktresuméerne.

Immunrelaterede bivirkninger inkluderer lunge-, tyktarms-, nyre- og leverbetændelse og hudreaktioner. De fleste af disse kan håndteres ved initiering af passende medicinsk behandling, herunder behandling med binyrebarkhormon eller pausering af behandling. Hvis bivirkningerne er alvorlige, skal behandlingen stoppes helt. Immunrelaterede endokrinologiske bivirkninger som type 1-diabetes, hypofysehormonmangel og stofskifteforstyrrelser er også observeret i forbindelse med behandling. I disse tilfælde kan langtidsbehandling med hormonsubstitution være nødvendig.

Alvorlige infusionsreaktioner inkluderer overfølsomhed og anafylaksi. I tilfælde af alvorlige infusionsreaktioner skal infusion stoppes og pembrolizumab eller nivolumab seponeres permanent. Patienter, der oplever lette eller moderate infusionsreaktioner, kan få pembrolizumab eller nivolumab under nøje overvågning. Forebyggende behandling mod infusionsreaktioner kan overvejes.

Objektiv responsrate (vigtig)

Effekt målet angiver, hvor stor en andel af patienterne der opnåede respons. Respons evalueres på en scanning ved brug af værktøjet RECIST 1.1. En patient har opnået respons, hvis de har opnået komplet eller

delvist respons. Ved komplet respons kan kræftknuderne ikke længere detekteres. Ved delvist respons er den samlede diameter for alle kræftknuder mindsket med mindst 30 %.

Table 6. Vurdering af klinisk merværdi: objektiv responsrate

	Forhåndsbestemte grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte effektestimater	10 %-point	Pembrolizumab (PD-L1 \geq 50 %): 26,6 [16,3;39,1] % Nivolumab (PD-L1 \geq 1 %): 17,7 [10,7;26,8] %
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen forhåndsbestemt grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra den endelige ansøgning for absolutte effektestimater for hver studiearm.

Data er angivet for subgrupper med udtryk af PD-L1 i tumor. For patienter behandlet med pembrolizumab eller nivolumab responderede henholdsvis 26,6 % og 17,7 %.

Data for pembrolizumab er numerisk højere end data for nivolumab, hvilket fagudvalget forventer primært skyldes forskellig grad af udtryk af PD-L1. Det er fagudvalgets erfaring, at højere udtryk af PD-L1 i tumor giver bedre respons på behandling. Derudover forventer fagudvalget, at forskellene i patienternes prognose i de to studier kan overestimere effekten af pembrolizumab sammenlignet med nivolumab.

Da datagrundlaget for sammenligningen er usikkert, vurderer fagudvalget, at pembrolizumab har **ikke dokumenterbar** klinisk merværdi sammenlignet med nivolumab hvad angår objektiv responsrate.

Baseret på at lægemidlerne har samme virkningsmekanisme og fagudvalgets kliniske erfaringer med lægemidlerne forventer fagudvalget, at pembrolizumab og nivolumab vil have sammenlignelig effekt, hvis de var undersøgt overfor hinanden i en patientpopulation med PD-L1 \geq 50 %. På denne baggrund finder fagudvalget, at data indikerer, at pembrolizumab ikke er dårligere end nivolumab.

Responsvarighed (vigtig)

Ud af de patienter der responderede på behandlingen, har fagudvalget i protokollen efterspurgt en opgørelse over andelen af patienter, som responderede i mere end 6 og 12 måneder. Da effektmålet opgør effekten af lægemidlet, forventer fagudvalget, at effektmålets resultater påvirkes af kræftcellernes udtryk af PD-L1, og effektmålet bør derfor opgøres i PD-L1-subgrupper.

For patienter behandlet med nivolumab er andelen af patienter med responsvarighed på 6 og 12 måneder ikke opgjort for PD-L1-subgrupper. Data for behandling med pembrolizumab er ikke publiceret for PD-L1-subgrupperne.

Da der ikke er data for responsvarighed, kategoriseres effektmålet som **ikke dokumenterbar** merværdi.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for sammenligningen mellem pembrolizumab og nivolumab er **meget lav**.

Fagudvalget vurderer, at der er høj risiko for bias ved resultaterne i KEYNOTE-040. Det skyldes, at det statistiske design i det kliniske forsøg er blevet substantielt ændret gennem flere ændringer i studieprotokollen. EPAR'en fremhæver, at dette kan påvirke fortolkningen af pembrolizumabs kliniske effekt.

Yderligere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

6.1.4 Konklusion

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med nivolumab til patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft, som behandles i anden linje. Patienterne skal være i ECOG performancestatus 0-1 og have udtryk af PD-L1 ≥ 50 % vurderet ved TPS på væv fra tumor. Evidensens kvalitet er meget lav.

Alle effektmål er blevet tildelt kategorien ”ikkedokumenterbar klinisk merværdi”. Datagrundlaget alene er for usikkert til, at fagudvalget kan kategorisere pembrolizumabs merværdi. Fagudvalget finder, at data indikerer, at pembrolizumab ikke er dårligere end nivolumab.

Fagudvalgets kliniske vurdering er, at pembrolizumab og nivolumab er sammenlignelige, hvad angår effekt, sikkerhed og livskvalitet.

Fagudvalget baserer denne vurdering på følgende:

- Pembrolizumab og nivolumab har den samme virkningsmekanisme. Derfor forventer fagudvalget, at de har samme effekt hos patienter, hvis tumor udtrykker PD-L1 ≥ 50 %.
- Bivirkningsprofilerne af pembrolizumab og nivolumab er sammenlignelige i overensstemmelse med, at lægemidlerne har samme virkningsmekanisme.
- På baggrund af en forventet sammenlignelig effekt og sikkerhed forventer fagudvalget, at pembrolizumab og nivolumab påvirker patienternes livskvalitet på samme måde. Pembrolizumab har dog den fordel, at den administreres hver tredje uge i stedet for hver anden uge som nivolumab. Dette kan have betydning for nogle patienter.
- Fagudvalget har erfaring med begge lægemidler ved behandling af malignt melanom. Her er det fagudvalgets erfaring, at der i dansk klinisk praksis ikke er en forskel på pembrolizumab og nivolumab hvad angår deres effekt på overlevelse og livskvalitet og de bivirkninger, de forårsager. Dette er i overensstemmelse med RADS's ligestilling af pembrolizumab og nivolumab til behandling af malignt melanom i flere patientpopulationer.

7 Andre overvejelser

Ligestilling

På baggrund af fagudvalget kliniske vurdering vurderer fagudvalget, at pembrolizumab og nivolumab kan ligestilles til patienter, som er progredieret på førstelinjebehandling, er i ECOG performancestatus 0-1 og har PD-L1 udtrykt på mindst 50 % af deres kræftceller.

Behandling betinget af tumors udtryk af PD-L1

Til bestemmelse af tumors udtryk af PD-L1 har ansøger i studiet benyttet klon 22C3 til immunohistokemiske undersøgelser for TPS. Dette assay svarer til det, der benyttes i klinisk praksis til vurdering af udtryk af PD-L1.

KRIS's godkendelse af nivolumab er betinget af, at patientens tumor udtrykker PD-L1 ≤ 1 % [5]. Fagudvalget vurderer, at det i klinisk praksis er muligt at håndtere forskellige grænser for behandling med nivolumab og pembrolizumab afhængig af tumors udtryk af PD-L1. Se tabel 7 for et overblik.

Tabel 7. Oversigt over behandlingsmuligheder afhængig af tumors udtryk af PD-L1

Andel af kræftceller der udtrykker af PD-L1	Mulig behandling
PD-L1 ≥ 1 % og < 50 %	Nivolumab
PD-L1 ≥ 50 %	pembrolizumab eller nivolumab

Behandling efter førstelinje recidivbehandling

I dansk praksis behandles patienter overvejende med paclitaxel + capecitabine i første linje, da det er forbundet med færre bivirkninger end cisplatinbaseret kemoterapi. Fagudvalget forventer ikke, at cisplatinbaseret kemoterapi er en forudsætning for virkningen af behandling med pembrolizumab i anden linje. Dette stemmer overens med KRIS's anbefaling vedrørende ibrugtagning af nivolumab [5].

Administrationsfrekvens

Nivolumab skal gives hver anden uge, mens pembrolizumab kun skal gives hver tredje uge. Hver behandling kræver, at patienten møder op på sygehuset. Fagudvalget vurderer derfor, at forskellen i hvor ofte lægemidlet skal gives, kan have betydning for patientens livskvalitet.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med nivolumab til patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft, som behandles i anden linje. Patienterne skal være i ECOG performancestatus 0-1 og have udtryk af PD-L1 ≥ 50 % vurderet på væv fra tumor ved TPS. Evidensens kvalitet er meget lav.

Datagrundlaget alene er for usikkert til, at fagudvalget kan kategorisere pembrolizumabs merværdi. Fagudvalget forventer, at pembrolizumab og nivolumab er sammenlignelige, hvad angår effekt, sikkerhed og livskvalitet. Denne vurdering er baseret på fagudvalgets kliniske erfaringer med lægemidlerne og at lægemidlerne har samme virkningsmekanisme. På denne baggrund finder fagudvalget, at data indikerer, at pembrolizumab ikke er dårligere end nivolumab.

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med nivolumab til patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft, som behandles i anden linje. Patienterne skal være i performancestatus 0-1 og have udtryk af PD-L1 ≥ 50 % vurderet på væv fra tumor ved TPS. Evidensens kvalitet er meget lav.

Medicinrådet er enig i fagudvalgets kliniske vurdering af, at pembrolizumab og nivolumab forventes at være sammenlignelige hvad angår effekt, sikkerhed og livskvalitet på trods af, at datagrundlaget alene ikke tillader en kategorisering af merværdi.

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet eller RADS har ikke en behandlingsvejledning for terapiområdet.

11 Referencer

1. Dahanca. Årsrapport 2016 for den kliniske kvalitetsdatabase DAHANCA [internet]. 2016. Tilgængelig fra: https://www.sundhed.dk/content/cms/5/39205_dahanca-klinisk-database-rapport-2011-kommenteret-af-dr.pdf
2. Dahanca. Årsrapport 2017 for den kliniske kvalitetsdatabase DAHANCA. 2017; Tilgængelig fra: https://www.sundhed.dk/content/cms/5/39205_dahanca-klinisk-database-rapport-2011-kommenteret-af-dr.pdf
3. Koordinationerrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin. Nivolumab (Opdivo) Mini-MTV.
4. August V. DAHANCA Danish Head and Neck Cancer Group Nationale retningslinjer for behandling af recidiv af. 2016;(August).
5. Koordinationerrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS). Anbefalinger KRIS [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.regioner.dk/kris/anbefalinger>
6. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* [internet]. 2016 [citeret 8. december 2017];375(19):1856–67. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718784>
7. EMA. Keytruda-H-C-3820-II-9942: EPAR - Assessment report - variation [internet]. London; 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf
8. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol*. 2018;81(April):45–51.
9. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, Colevas AD, Fayette J, Licitra L, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1104–15.
10. EMA. Opdivo - BILAG I PRODUKTRESUMÉ [internet]. 2018. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000697/WC500058505.pdf
11. EMA. Keytruda - BILAG I PRODUKTRESUMÉ [internet]. 2018. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000697/WC500058505.pdf
12. EMA. OPDIVO -H-C-003985-II-0017 - EPAR Assessment report variation [internet]. Bd. 44. 2017. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0017-epar-assessment-report-variation_en.pdf
13. Batenchuk C, Albitar M, Zerba K, Sudarsanam S, Chizhevsky V, Jin C, et al. A real-world, comparative study of FDA-approved diagnostic assays PD-L1 IHC 28-8 and 22C3 in lung cancer and other malignancies. *J Clin Pathol* [internet]. 2018;jclinpath-2018-205362. Tilgængelig fra: <http://jcp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jclinpath-2018-205362>
14. European Medicines Agency (EMA). Annex I. Summary of product characteristics. KEYTRUDA. 2018;14–6.
15. European Medicines Agency (EMA). Annex I. Summary of product characteristics. OPDIVO. 2018;

12 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hoved- og halskræft

Formand	Indstillet af
Niels Gyldenkerne Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Syddanmark
Medlemmer	Udpeget af
Kinga Nowicka-Matus Afdelingslæge	Region Nordjylland
Jesper Grau Eriksen Overlæge, professor	Region Midtjylland
Mohammad Farhadi Overlæge, onkolog	Region Sjælland
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Hovedstaden
Niels Viggo Jessen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Alexander Tolstoy Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Maria Kaaberbøl Thorberg Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Mette Marie Hougaard Christensen Overlæge, ph.d., klinisk lektor	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Tina Klitmøller Agander Overlæge, ph.d.	Dansk Patologiselskab

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Thea Christensen (sundhedsvidenskabelig konsulent, projekt- og metodeansvarlig) Ditte Marie Irwin-Clugston (sundhedsvidenskabelig konsulent, projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

13 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

Studie: KEYNOTE-040

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias) Studiepopulationen	Lav risiko for bias	Randomisering blev foretaget ved brug af et interaktivt web-responssystem. Patienter blev randomiseret 1:1 ved brug af centralt randomiserede blokke. Randomiseringen blev stratificeret efter ECOG performancestatus (0 eller 1), HPV-status (positiv eller negativ) og PD-L1-udtryk (TPS \geq 50 %, TPS < 50 % eller ikke muligt at bestemme).
Random sequence generation (selection bias) PD-L1-subgruppe	Lav risiko for bias	Patienterne blev stratificeret efter PD-L1 TPS \geq 50 % og patientkarakteristika overvejende ensartede i denne subgruppe.
Allocation concealment (selection bias)	Lav risiko for bias	Randomisering blev foretaget ved brug af et interaktivt web-responssystem. Patienter blev randomiseret 1:1 ved brug af centralt randomiserede blokke.
Blinding of participants and personnel (performance bias)		
Samlet overlevelse	Lav risiko for bias	Studiet var ikke blindet. Det forventes ikke, at effektmålet blev påvirket heraf.
Objektiv responsrate	Lav risiko for bias	Studiet var ikke blindet. Det forventes ikke, at patienternes progression, målt ved skanning, blev påvirket heraf.
Bivirkninger	Høj risiko for bias	Studiet var ikke blindet. Effektmålet kan være blevet påvirket af den manglende blinding.
Livskvalitet	Høj risiko for bias	Studiet var ikke blindet. Livskvalitet blev rapporteret af patienterne og kan derfor være påvirket af den manglende blinding.
Blinding of outcome assessment (detection bias)		
Samlet overlevelse	Lav risiko for bias	Studiet var ikke blindet. Det forventes ikke, at effektmålet blev påvirket heraf.
Objektiv responsrate	Lav risiko for bias	Patienternes respons blev vurderet ved et blindet centraliseret uafhængigt review.
Bivirkninger	Høj risiko for bias	Studiet var ikke blindet. Effektmålet kan være blevet påvirket af den manglende blinding.
Livskvalitet	Høj risiko for bias	Studiet var ikke blindet. Livskvalitet blev rapporteret af patienterne og kan derfor være påvirket af den manglende blinding.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Lav risiko for bias	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Én patient i pembrolizumab-armen og 14 patienter i komparatorarmen modtog ikke behandling (10 af de 14 trak deres samtykke tilbage). Det er under 10 % af patienterne i hver studiearm. Analyse af PD-L1-subgrupper var præspecificeret (per-protokol-analyse). Sikkerhedsanalyse blev baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der blev eksponeret for minimum en dosis af pembrolizumab.
Selective reporting (reporting bias)	Høj risiko for bias	Studiet er endnu ikke publiceret i et tidsskrift. Det fremgår i EPAR'en, at det statistiske design i det kliniske forsøg er blevet substantielt ændret i løbet af studiet, fordi der har været flere ændringer i studieprotokollen. CHMP fremhæver, at den sidste ændring muligvis er drevet af faktorer, der ikke var udelukkende eksternt til studiet. Rapporteringen af resultaterne er derfor

		måske valgt på et tidspunkt, hvor de er favorable for virksomheden. Derfor kan det være tvivl om den kliniske fortolkning af studiets resultater.
Other bias	Lav risiko for bias	Ingen

Studie: CheckMate 141

Bias	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias) Studiepopulationen	Lav risiko for bias	Patienter blev randomiseret 2:1 ved anvendelse af et interaktivt web-responssystem. Randomiseringen blev stratificeret efter tidligere behandling med cetuximab (ja/nej).
Random sequence generation (selection bias) PD-L1-subgruppe	Høj risiko for bias	Patienterne blev ikke stratificeret jf. PD-L1 status og derfor er randomiseringen ikke bevaret i subgrupperne for PD-L1 (88 vs. 61 patienter). Baselinekarakteristika for denne patientgruppe fremgår heller ikke.
Allocation concealment (selection bias)	Lav risiko for bias	Allokering blev udført ved hjælp af et interaktivt web-responssystem.
Blinding of participants and personnel (performance bias)		
Samlet overlevelse	Lav risiko for bias	Studiet var ikke blindet. Det forventes ikke, at effektmålet blev påvirket heraf.
Objektiv responsrate	Lav risiko for bias	Studiet var ikke blindet. Det forventes ikke, at patienternes progression, målt ved skanning, blev påvirket heraf.
Bivirkninger	Høj risiko for bias	Studiet var ikke blindet. Effektmålet kan være blevet påvirket af den manglende blinding.
Livskvalitet	Høj risiko for bias	Studiet var ikke blindet. Livskvalitet blev rapporteret af patienterne og kan derfor være blevet påvirket af den manglende blinding.
Blinding of outcome assessment (detection bias)		
Samlet overlevelse	Lav risiko for bias	Studiet var ikke blindet. Det forventes ikke, at effektmålet blev påvirket heraf.
Objektiv responsrate	Lav risiko for bias	Studiet var ikke blindet. Det forventes ikke, at patienternes progression, målt ved skanning, blev påvirket heraf.
Bivirkninger	Høj risiko for bias	Studiet var ikke blindet. Effektmålet kan være blevet påvirket af den manglende blinding.
Livskvalitet	Høj risiko for bias	Studiet var ikke blindet. Livskvalitet blev rapporteret af patienterne og kan derfor være blevet påvirket af den manglende blinding.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Lav risiko for bias	Effektivitetsanalyser blev udført på data fra ITT-populationen. Fire patienter i nivolumabarmen og 10 patienter i komparatorarmen modtog ikke behandling. Analyse af PD-L1-subgrupper ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) var post hoc. Sikkerhedsanalyse blev baseret på sikkerhedspopulationen bestående af alle patienter, der blev eksponeret for minimum en dosis af nivolumab.
Selective reporting (reporting bias)	Lav risiko for bias	Protokol er tilgængelig, og alle studiets præspecificerede effektmål af interesse blev rapporteret som beskrevet i protokollen.
Other bias	Lav risiko for bias	Ingen

13.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
samlet overlevelse									
2	randomised trials	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^b	none	<u>Median OS:</u> Pembrolizumab (PD-L1 ≥ 50 %): 11,6 [8,3;19,5] måneder Nivolumab (PD-L1 ≥ 1 %): 8,2 [6,7;9,5] måneder <u>1-årsoverlevelsesrate:</u> Pembrolizumab (PD-L1 ≥ 50 %): 46,6 % [34,0;58,2] Nivolumab (PD-L1 ≥ 1 %): ca. 32 %	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
livskvalitet									
2	randomised trials	serious ^d	serious ^b	serious ^c	serious ^b	none	Pembrolizumab (uafhængigt af PD-L1): Uge 9: -0,69 [-3,58;2,19] Uge 15: 0,39 [-3,00;3,78] Nivolumab (uafhængigt af PD-L1): Uge 9: 2,4 Uge 15: 2,7	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
andel af patienter med grad 3-5 bivirkninger									
2	randomised trials	not serious	serious ^b	serious ^c	serious ^b	none	Pembrolizumab (uafhængigt af PD-L1): 13,4 % Nivolumab (uafhængigt af PD-L1): 16,1 %	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Andel af patienter der ophører pga. bivirkninger									

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
2	randomised trials	not serious	serious ^b	serious ^c	serious ^b	none	Pembrolizumab (uafhængigt af PD-L1): 6,1 % Nivolumab (uafhængigt af PD-L1): 4,2 %	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Objektiv responsrate									
2	randomised trials	serious ^a	serious ^b	serious ^c	serious ^b	none	Pembrolizumab (PD-L1 ≥ 50 %): 26,6 % [16,3;39,1] Nivolumab (PD-L1 ≥ 1 %): 17,7 % [10,7;26,8]	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

a. Subgrupper med forskellig udtrykt af PD-L1 i tumor blev sammenlignet. Dertil kan resultaternes kliniske betydning af KEYNOTE være påvirket af flere protokolændringer i løbet af studiet.

b. Kun én sammenligning brugt. Sammenligning er ikke kvantitativ, og det er derfor ikke muligt at estimere usikkerheden på forskellen.

c. Naiv indirekte sammenligning. Dertil er inkluderede patientgrupperne, der blev sammenlignet, ikke kun patienter behandlet i 2. linje.

d. Studiet var ikke blindet.