

Baggrund for  
Medicinrådets anbefaling  
vedrørende  
pembrolizumab som  
mulig standardbehandling  
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 anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne ved behandling lægemidlet er rimelige i forhold til lægemidlets kliniske værdi.

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

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	13. marts 2019
Ikrafttrædelsesdato	13. marts 2019
Dokumentnummer	44289
Versionsnummer	1.0

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

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

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

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 13. marts 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi .....	4
6	Høring.....	4
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag .....	4
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog .....	7
11	Bilag.....	8

## 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 anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** pembrolizumab som mulig standardbehandling til patienter med modermærkekræft stadium III og lymfeknudeinvolvering efter komplet resektion.

Medicinrådet vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi af pembrolizumab og de forventede omkostninger forbundet med adjuverende og efterfølgende behandling.

Medicinrådet noterer sig, at der kommer en interimanalyse med overlevelsedata i 2022, hvor Medicinrådet vil tage sagen op igen.

Medicinrådet har besluttet at udarbejde en fælles regional behandlingsvejledning for terapiområdet. Indtil da vurderer Medicinrådet, at pembrolizumab kan ligestilles med nivolumab til adjuverende behandling af patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III og lymfeknudeinvolvering på baggrund af effekt og bivirkninger. Det anbefales, at regionerne vælger det regime, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

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

### 3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab som mulig standardbehandling til adjuverende behandling af modernærkekræft er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

### 4 Baggrund

Modernærkekræft opstår i melanocytter i modernærker 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. Prognosen for modernærkekræft i Danmark er god, da de fleste tilfælde opdages tidligt. 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 %.

Yderligere baggrundsinformation findes i ”*Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab til patienter med komplet resekeret modernærkekræft stadium III og med lymfeknudeinvolvering*”, bilag 3.

#### 4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Den endelige ansøgning fra MSD blev modtaget den 4. januar 2019 (se bilag 4). Ansøgningen blev valideret af Medicinrådets sekretariat og den sundhedsøkonomiske del valideret af Amgros. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol (se bilag 5).

Sagsbehandlingstiden fra endelig ansøgning til anbefaling den 13. marts 2019 er 9 uger og 5 dage.

### 5 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab til adjuverende behandling af voksne patienter med modernærkekræft stadium III og lymfeknudeinvolvering efter komplet resektion giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

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

### 6 Høring

Ansøger har accepteret den kliniske merværdi og har ikke indsendt et høringssvar.

### 7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med pembrolizumab er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med observation. Meromkostningerne er næsten udelukket drevet af lægemiddelprisen på pembrolizumab.

Ansøger har anvendt doser baseret på produktresuméet for pembrolizumab svarende til 200 mg pembrolizumab som infusion hver 3. uge. I dansk klinisk praksis benyttes vægtbaseret dosis på 2 mg/kg hver 3. uge. Amgros' hovedanalyse er baseret på den vægtbaserede dosis.

Amgros' vurdering af meromkostninger og budgetkonsekvenser vedrører alene adjuverende behandling og tager derfor ikke stilling til de omkostninger eller besparelser, der vil ses efterfølgende.

Inkluderes omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer i en følsomhedsanalyse, reduceres meromkostningerne per gennemsnitlig patient. Amgros har ved hjælp af kliniske eksperter estimeret, at omkring 30 % af patienterne efter adjuverende behandling med pembrolizumab vil få efterfølgende behandling, og 50 % af patienterne i observationsarmen antages at modtage efterfølgende behandling. De kliniske eksperter fremhæver yderligere, at efterfølgende behandling bør inkludere BRAF-kinasehæmmere. Følsomhedsanalysen er forbundet med store usikkerheder, blandt andet angående valg af efterfølgende behandlinger samt behandlingens længde af efterfølgende behandlinger. Resultatet af følsomhedsanalysen kan derfor ikke benyttes til at vurdere de gennemsnitlige meromkostninger per patient i forhold til den kliniske merværdi. Amgros gør desuden opmærksom på, at resultatet af analysen ligger udenfor det kliniske spørgsmål stillet i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi.

Medicinrådet vurderer, at de to analyser repræsenterer hver sin ende af et spektrum, hvori de reelle omkostninger ligger.

Der er indgået en pris aftale med ansøger. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriserne (SAIP), reduceres meromkostningerne, men de er stadig høje. Amgros' vurdering er, at der ikke er et rimeligt forhold mellem klinisk merværdi og omkostninger.

Medicinrådet vurderer, at sandsynligheden for, at det reelle omkostningsniveau er acceptabelt sammenholdt med den kliniske merværdi (lille), bør resultere i en anbefaling.

Amgros' beslutningsgrundlag og sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

## 8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

## 9 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.

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Marco Donia Klinisk lektor, afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
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 (DSKR) og Dansk Melanom Gruppe (DMG)
<i>En patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lene Ottesen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jette Østergaard Rathe (projekt- og metodeansvarlig) Pernille Koefod Arrevad (sundhedsvidenskabelig konsulent) Charlotte Wulf Johansen (koordinator) Tenna Bekker (teamleder) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Jan Odgaard-Jensen (statistikker)

## 10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13.03.2019	Godkendt af Medicinrådet.



## 11 Bilag

### Bilagsliste:

1. Amgros' beslutningsgrundlag for pembrolizumab (Keytruda)
2. Amgros' sundhedsøkonomiske analyse for pembrolizumab (Keytruda)
3. Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til adjuverende behandling af modermærkekræft – version 1.0
4. Ansøgers endelige ansøgning for pembrolizumab (Keytruda)
5. Protokol for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til adjuverende behandling af modermærkekræft – version 1.0

## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

---

Dette dokument er Amgros' vurdering af pembrolizumab (Keytruda®) som mulig standardbehandling til adjuverende behandling af voksne patienter med modermærkekræft med involvering af lymfeknude efter komplet resektion. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	13-03-2019
Firma	MSD (ansøger)
Lægemiddel	Pembrolizumab (Keytruda®)
Indikation	Pembrolizumab (Keytruda®) som adjuverende monoterapi til behandling af voksne med melanom med involvering af lymfeknude efter komplet resektion.

### Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for pembrolizumab (Keytruda®) som mulig standardbehandling til adjuverende behandling af voksne patienter med modermærkekræft med involvering af lymfeknude efter komplet resektion.

### Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at pembrolizumab (Keytruda®) sammenlignet med observation giver en **lille klinisk merværdi**.

Behandling med pembrolizumab (Keytruda®) er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med observation. Amgros vurderer, at forholdet mellem klinisk merværdi og omkostning **ikke** er acceptabelt.

Amgros har indgået en aftale med MSD om indkøb af pembrolizumab (Keytruda®) til en SAIP, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP for pembrolizumab (Keytruda®).

## Andre overvejelser

Da der er tale om en indikationsudvidelse har Amgros allerede en aftale med ansøger om køb af pembrolizumab (Keytruda®) til en aftalepris, der er lavere end AIP. Aftalen er gældende til og med 31.12.2019. Der er ikke mulighed for forlængelse.

## Konklusion for populationen

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Pembrolizumab (Keytruda®) som adjuverende monoterapi til behandling af voksne med melanom med involvering af lymfeknude efter komplet resektion.	Observation	Lille klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Ikke rimeligt

## Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

### Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for pembrolizumab (Keytruda®). Fortages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP reduceres de inkrementelle omkostninger. Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

### Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

I tabel 2 ses de inkrementelle omkostninger for pembrolizumab (Keytruda®) og observation.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) sammenlignet med observation på ca. 600.000 DKK.

Tabel 2: Resultatet af Amgros' hovedanalyse, DKK, AIP.

	Pembrolizumab (Keytruda®)	Observation	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	534.142	0	534.142
Hospitalsomkostninger	92.690	37.944	54.746
Patientomkostninger	18.458	4.687	13.771
<b>Totale omkostninger</b>	<b>645.290</b>	<b>42.631</b>	<b>602.659</b>

Amgros har lavet en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, men gør opmærksom på, at resultaterne af disse analyser ligger udenfor det kliniske spørgsmål stillet i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi.

Amgros' følsomhedsanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda®) sammenlignet med observation på ca. 210.000 DKK.

#### ***Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)***

Amgros vurderer, at anbefaling af pembrolizumab (Keytruda®) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser ca. 50 mio. DKK per år.

---

# PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

---

ADJUVERENDE BEHANDLING AF  
MODERMÆRKEKRÆFT

# OPSUMMERING

## Baggrund

Pembrolizumab (Keytruda®) er som monoterapi indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med modernærkekræft med involvering af lymfeknude efter komplet resektion. Omkring 200-300 nye patienter per år kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af MSD.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med pembrolizumab (Keytruda®) til patienter med komplet resekeret stadie III-modernærkekræft med lymfeknudeinvolvering sammenlignet med observation.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af pembrolizumab (Keytruda®) sammenlignet med komparator. De inkrementelle omkostninger er angivet i AIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for pembrolizumab (Keytruda®) ca. 560.000 DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda®) som standardbehandling vil være ca. 50 mio. DKK.

## Konklusion

Behandling med pembrolizumab (Keytruda®) er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med observation. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab (Keytruda®).

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
OS	Samlet overlevelse
PD	Prograderet sygdom
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
RFS	Progressionsfri sygdom
SPC	Produktresumé

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med pembrolizumab (Keytruda®)	6
1.3.1 Komparator	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>8</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	10

---

<b>3 Resultater</b>	<b>12</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	12
3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser	12
3.2 Amgros' hovedanalyse	12
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	12
3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse	13
3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser	13

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>14</b>
4.1 Ansøgers estimater	14
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	14
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	14
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	15

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>16</b>
---------------------	-----------

<b>6 Referencer</b>	<b>17</b>
---------------------	-----------



# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	MSD
Handelsnavn:	Keytruda®
Generisk navn:	Pembrolizumab
Indikation:	Pembrolizumab (Keytruda®) som adjuverende monoterapi til behandling af voksne med melanom med involvering af lymfeknude efter komplet resektion
ATC-kode:	L01XC18

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgro:	16-01-2019
Endelig rapport færdig:	22-02-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	37 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Line Brøns Jensen</b> Mark Friberg Pernille Winther Johansen Lianna Christensen Louise Greve Dal

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgro har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgro's beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

# 1 BAGGRUND

Pembrolizumab (Keytruda®) er indiceret som adjuverende monoterapi til voksne patienter med modermærkekræft, der har lymfeknudeinvolvering efter komplet resektion. MSD (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af pembrolizumab (Keytruda®) og har den 16.01.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af pembrolizumab (Keytruda®) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med adjuverende behandling af voksne patienter med modermærkekræft med lymfeknudeinvolvering efter komplet resektion, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda®) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda®) med observation.

## 1.2 Patientpopulation

Modermærkekræft er en af de hyppigste kræftformer, med en årlig incidens på omkring 2.778 nye tilfælde i Danmark. Prognosen for modermærkekræft i Danmark er god, da de fleste tilfælde opdages tidligt.

Patienter, der er opereret for stadium III modermærkekræft (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 (1).

Den nuværende behandling af patienter med resektabel stadium III og stadium IV modermærkekræft er radikal kirurgi efterfulgt af observation. Aktuelt er der intet tilbud om tillæg af medicinsk efterbehandling (adjuverende terapi).

Blandt de 2.778 patienter, der blev diagnosticeret med modermærkekræft i 2016, blev 234 patienter diagnosticeret med resektabel stadie III modermærkekræft. Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget vedrørende modermærkekræft, at et estimat for potentielle kandidater til adjuverende behandling vil ligge på omkring 200-300 patienter om året (1).

## 1.3 Behandling med pembrolizumab (Keytruda®)

### Indikation

Pembrolizumab (Keytruda®) er indiceret som adjuverende monoterapi til behandling af voksne med modermærkekræft med involvering af lymfeknude efter komplet resektion.

### Virkningsmekanisme

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 overfladeproteinet PD-L1 til en receptor på immunforsvarets celler, kaldet Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1), kan nedregulere/hæmme immunforsvarets angreb.

### Dosering

Pembrolizumab (Keytruda®) administreres med 200 mg som intravenøs infusion hver tredje uge. Der gives op til 18 doser eller frem til progression eller ophør grundet bivirkninger.

### 1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret observation som komparator.

## 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af pembrolizumab (Keytruda®) baseret på følgende kliniske spørgsmål til patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium IIIa, IIIb, IIIc, IIId, jf. AJCC, version 8:

- Hvad er den kliniske merværdi af adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) til patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III?

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige meromkostninger per patient sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda®) med observation.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model, der estimerer omkostninger forbundet med de forskellige sygdomsstadier patienten kan befinde sig i. Alle patienter allokeres til enten adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) eller til observation. Herfra starter de i sygdomsstadiet recurrence-free survival (RFS). Dette stadie er, foruden omkostninger ved behandling, forbundet med forskellige hospitalsydelse i form af ambulante kontrolbesøg og scanninger.

Fra stadiet RFS bevæger en andel af patienterne sig til sygdomsstadiet progressiv sygdom (PD). Dette stadie er estimeret på baggrund af RFS og overlevelseskurver (OS), og er dermed defineret som tiden fra progression til død. PD-stadiet er forbundet med omkostninger til forskellige hospitalsydelse.

Tiden, hvor patienten befinder sig i et givent stadie er bestemt ud fra Kaplan-Meier kurver fra Keynote-studiet (2), som ansøger har ekstrapoleret over en 5-årig tidshorizont. Således er patienterne gennemsnitligt progressionsfrie (PFS) i 40,08 måneder ved adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®), mens patienterne i observationsarmen gennemsnitligt er progressionsfrie (PFS) i 28,08 måneder.

Efter progression vil patienter, der modtog adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) være i live i gennemsnitligt 10,8 måneder (PD). For observationsarmen vil patienter efter progressions leve i gennemsnitligt 20,52 måneder (PD).

Pembrolizumab (Keytruda®): RFS i 40,08 måneder (heraf 9,27 måneder i aktiv behandling) → PD i 10,8 måneder → død (efter 50,88 måneder)

Observation: RFS i 28,08 måneder → PD i 20,52 måneder → død (efter 48,60 måneder)

Dette svarer til en absolut overlevelsesgevinst på 2,16 måneder.

#### ***Amgros' vurdering***

Ansøger inkluderer RFS-, PD- og OS-estimerer baseret på en begrænset ekstrapolering af studiedata med en tidshorizont på 5 år. Ved år 5 vil der ifølge ansøgers estimerer stadig være en stor del af patienterne, der er progressionsfrie i begge behandlingsarme. Den gennemsnitlige behandlingstid for adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) er dog estimeret baseret på ikke-ekstrapolerede studiedata. Dette betyder, at behandlingstiden potentielt underestimeres i forhold til den estimerede tid ansøger antager, at patienterne befinder sig i de forskellige sygdomsstadier.

Amgros har bedt de danske regioner udpege kliniske eksperter indenfor området modermærkekræft, der kunne hjælpe med at validere ansøgers centrale estimerer og antagelser i omkostningsanalysen. Regionerne udpegede tre klinikere, hvor Amgros har været i kontakt med to af dem i forbindelse med denne ansøgning. På baggrund af deres validering af omkostningsanalysen, har Amgros ikke fundet grund til at ændre på behandlingstiden af adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®).

*Amgros accepterer ansøgers overordnede modeltilgang.*

#### 2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorizont på 5 år, hvor omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en faktor på 4 %.

#### ***Amgros' vurdering***

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer. Amgros accepterer den valgte tidshorisont.

### 2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

#### Lægemiddelomkostninger

Ansøger har anvendt doser baseret produktresuméer for pembrolizumab (Keytruda®) (3). Det betyder, at alle patienter modtager 200 mg pembrolizumab (Keytruda®) i infusion hver 3. uge.

Ansøger har hentet lægemiddelpriser fra Medicinpriser.dk, se tabel 1.

Tabel 1: Anvendte lægemiddelpriser, AIP (december 2018)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pembrolizumab (Keytruda®)	25 mg/ml	4 ml	24.936,60	Medicinpriser.dk

#### Amgros' vurdering

I dansk klinisk praksis benyttes vægtbaseret dosis på 2 mg/kg hver 3. uge. Amgros vurderer, at ansøgers tilgang med brug af fast dosering ikke reflekterer dansk klinisk praksis.

Amgros laver ny analyse, hvor der benyttes vægtbaseret dosis af pembrolizumab (Keytruda®). Denne analyse vil fremgå som Amgros' hovedanalyse.

#### Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har valgt ikke at inkludere omkostninger til bivirkninger i deres omkostningsanalyse, men har lavet beregningerne, der viser en inkrementel omkostning på 486 DKK. Omkostningerne forbundet med bivirkningerne er baseret på relevante DRG-takster.

#### Amgros' vurdering

Amgros accepterer eksklusion af omkostninger forbundet med bivirkningshåndtering.

#### Omkostninger til monitorering

Ansøger antager, at monitoreringen af patienter sker hyppigere for patienter i adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) end for patienter under observation i de første 18 måneder. Efter 18 måneder vil patienter i adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) blive monitoreret på lige fod med patienter i observationsarmen. Ved sygdomsprogression (PD) vil patienter dog monitoreres i forhold til antagelserne i pembrolizumab-armen.

Besøgsfrekvenser og enhedsomkostninger for monitorering ses i tabel 2.

Tabel 2: Omkostninger forbundet med monitorering

Hospitalsydelse	Pembrolizumab (Keytruda®)	Observation	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant besøg	1,45 per måned	0,17 per måned	1.219	2017 DRG-takst DG30L
CT-scanning	0,33 per måned	0,17 per måned	2.033	2017 DRG-takst PG14F

Ultralyd-scanning	-	0,33 per måned	1.239	2017 DRG-takst PG14J
-------------------	---	----------------	-------	----------------------

### Amgros' vurdering

Amgros godtager ansøgers tilgang til estimering af disse omkostninger.

### Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet transportomkostninger og patienttid for ambulante besøg. Ansøger antager en 14 km rejsedistance med en enhedsomkostning for hver kontakt på 100 DKK (jævnfør Amgros vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger). Patienttiden er antaget at være 1 time per ambulante besøg.

### Amgros' vurdering

Estimering af transportomkostninger og patienttid er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

## 2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af at inkludere efterfølgende behandlingslinjer undersøges.

### Scenarie 1: Efterfølgende behandlingslinjer

Ansøger antager, at 20% af patienterne efter adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) modtager efterfølgende behandling. Disse bliver behandlet med ipilimumab i monoterapi. 80% af patienterne i observationsarmen antages at modtage efterfølgende behandling, som her vil være nivolumab i kombination med ipilimumab (40% af patienterne i 1.-linje) eller pembrolizumab (Keytruda®) (60% af patienterne i 1.-linje), jf. eksisterende 1.-linje behandling for metastaserende malignt melanom (4).

Ansøger estimerer behandlingslængden for ipilimumab efter adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) til 12 uger. Behandlingslængden for efterfølgende behandling ved tilbagefald af sygdom for patienter allokert til observation er estimeret til 15,07 måneder for pembrolizumab (Keytruda®) og 16,94 måneder for kombinationen af nivolumab og ipilimumab.

Ansøger har hentet lægemiddelpriser fra Medicinpriser.dk, se tabel 3.

Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriser for efterfølgende behandlingslinjer, AIP (december 2018).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pembrolizumab (Keytruda®)	25 mg/ml	4 ml	24.936,60	Medicinpriser.dk
Nivolumab (Opdivo)	100 mg	10 ml	10.145,34	Medicinpriser.dk
Ipilimumab (Yervoy®)	200 mg	40 ml	113.297,46	Medicinpriser.dk

### Scenarie 2: Behandlingslængde af efterfølgende behandling med ipilimumab efter adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®)

Ansøger antager det samme som i scenarie 1, men ændrer behandlingslængden for ipilimumab efter adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) reduceres, så 25% af patienterne modtager den maksimale dosis (som antaget i scenarie 1), mens 75% af patienterne modtager behandling i 6 uger svarende til 2 serier.

### Scenarie 3a: Behandlingslængde af efterfølgende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) eller nivolumab + ipilimumab efter observation

Ansøger antager det samme som i scenarie 1, men ændrer behandlingslængden for efterfølgende behandling efter observation. Behandlingslængden reduceres med 50% for både pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab i kombination med ipilimumab.

### **Scenarie 3b: Behandlingslængde af efterfølgende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) eller nivolumab + ipilimumab efter observation**

Ansøger antager det samme som i scenarie 1, men ændrer behandlingslængden for efterfølgende behandling efter observation. Behandlingslængden reduceres med 25% for både pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab i kombination med ipilimumab.

### **Scenarie 4: Andelen af patienter, der vil modtage efterfølgende behandlingslinjer**

Ansøger antager det samme som i scenarie 2, men ændrer andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling efter adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) fra 20% til 80%.

#### ***Amgros' vurdering***

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer, hvilket ikke er en del af det kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi. Amgros vurderer dog, at det kan være relevant at belyse betydningen af inklusion af efterfølgende behandlingslinjer i en følsomhedsanalyse for at reflektere dansk klinisk praksis, til trods for, at effekten af efterfølgende behandlingslinjer ikke er en del af Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Amgros har fået regionernes udpegede kliniske eksperter til at validere ansøgers estimater. De kliniske eksperter vurderer, at andelen af patienter, der vil modtage efterfølgende behandling, ikke er retvisende. Amgros ændrer derfor ansøgers estimater fra scenarie 1, så 30% af patienterne efter adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) modtager efterfølgende behandling, og 50% af patienterne i observationsarmen antages at modtage efterfølgende behandling.

De kliniske eksperter udtaler desuden, at en del af de patienter, der oplever sygdomstilbagefald efter adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) muligvis vil blive behandlet med BRAF-kinasehæmmere i efterfølgende behandlingslinjer. Ansøger antager, at alle patienterne ved sygdomstilbagefald vil modtage ipilimumab i monoterapi. Da BRAF-kinasehæmmere er dyrere end ipilimumab, vil omkostningerne forbundet med efterfølgende behandlingslinjer øges, hvis en del af patienterne behandles med disse lægemidler fremfor ipilimumab.

*Amgros tilføjer en følsomhedsanalyse, der inkluderer omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer, men understreger, at effekterne ikke er modelleret i den kliniske merværdi, hvorfor resultatet af følsomhedsanalysen ikke kan benyttes til at vurdere de gennemsnitlige meromkostninger per patient i forhold til den kliniske merværdi.*

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda®) sammenlignet med observation på ca. 700.000 DKK.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 4.

Tabel 4: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, AIP

	Pembrolizumab (Keytruda®)	Observation	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	698.225	0	698.225
Hospitalsomkostninger	74.645	77.492	-2.847
Patientomkostninger	18.416	11.872	6.544
<b>Totale omkostninger</b>	<b>791.286</b>	<b>89.364</b>	<b>701.922</b>

#### 3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser

Resultaterne af ansøgers følsomhedsanalyser vises i tabel 5.

Tabel 5: Resultat af ansøgers følsomhedsanalyser, DKK, AIP

Følsomhedsanalyse	Inkrementelle omkostninger
<b>Ansøgers hovedanalyse</b>	<b>701.922</b>
Scenarie 1: Efterfølgende behandlingslinjer	-50.246
Scenarie 2: Behandlingslængde af efterfølgende behandling med ipilimumab efter adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®)	-83.333
Scenarie 3a: Behandlingslængde af efterfølgende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) eller nivolumab + ipilimumab efter observation reduceres med 50%	308.007
Scenarie 3b: Behandlingslængde af efterfølgende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) eller nivolumab + ipilimumab efter observation reduceres med 25%	128.969
Scenarie 4: Andelen af patienter, der vil modtage efterfølgende behandlingslinjer	82.101

### 3.2 Amgros' hovedanalyse

#### 3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:



- Amgros ændrer doseringen af pembrolizumab (Keytruda®), så denne reflekterer dansk klinisk praksis, hvor man benytter vægtbaseret dosis. Den gennemsnitlige patient vurderes at veje 76,5 kg.

### 3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 6.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) sammenlignet med observation på ca. 560.000 DKK.

Tabel 6: Resultatet af Amgros' hovedanalyse, DKK, AIP

	Pembrolizumab (Keytruda®)	Observation	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	534.142	0	534.142
Hospitalsomkostninger	92.690	73.124	19.566
Patientomkostninger	18.458	11.328	7.131
<b>Totale omkostninger</b>	<b>645.290</b>	<b>84.451</b>	<b>560.839</b>

### 3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har lavet en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, men gør opmærksom på, at resultaterne af disse analyser ligger udenfor det kliniske spørgsmål stillet i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi.

Resultaterne fra Amgros' følsomhedsanalyse præsenteres i tabel 7.

Amgros' følsomhedsanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda®) sammenlignet med observation på ca. 170.000 DKK.

Tabel 7: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse af gennemsnitlig omkostning per patient, DKK, AIP

	Pembrolizumab (Keytruda®)	Observation	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	534.142	0	534.142
Hospitalsomkostninger	92.433	73.124	19.309
Efterfølgende behandlingslinjer	137.061	528.642	-391.581
Patientomkostninger	18.416	11.328	7.088
<b>Totale omkostninger</b>	<b>782.052</b>	<b>613.093</b>	<b>168.958</b>

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

### 4.1 Ansøgers estimer

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at pembrolizumab (Keytruda®) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Pembrolizumab (Keytruda®) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Pembrolizumab (Keytruda®) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

På baggrund af tal fra Dansk Melanom Gruppe estimerer ansøger, at 214 patienter om året vil være kandidater til at modtage adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®) i Danmark. Ud af disse antager ansøger, at 50% har stadie IIIA modermærkekræft og dermed har forholdsvis god prognose og dermed ikke vil tilbydes adjuverende behandling. Dertil antager ansøger, at 20% af de resterende patienter heller ikke behandles adjuverende med pembrolizumab (Keytruda®) grundet patientens eget ønske eller en klinisk vurdering. Tilbage vil ca. 85 patienter tilbydes adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®).

Ansøger antager, at markedsoptaget det første år vil være 50% af de ca. 86 patienter. De efterfølgende år vil alle 86 patienter modtage adjuverende behandling med pembrolizumab (Keytruda®). Tabel 8 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt, hvis pembrolizumab (Keytruda®) anbefales som standardbehandling og hvis pembrolizumab (Keytruda®) ikke anbefales som standardbehandling.

Tabel 7: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år.

	År1	År2	År3	År4	År5
<b>Anbefales som standardbehandling</b>					
Pembrolizumab (Keytruda®)	43	86	86	86	86
Observation	171	128	128	128	128
<b>Anbefales ikke som standardbehandling</b>					
Pembrolizumab (Keytruda®)	0	0	0	0	0
Observation	214	214	214	214	214

#### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Amgros vurderer, at ansøgers estimer virker rimelige.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen dog uden patientomkostninger. Ansøger har benyttet diskontering af omkostninger efter første år.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af pembrolizumab (Keytruda®) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 60 mio. DKK per år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 9.

Tabel 9: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3
Anbefales	46,3	76,1	76,1
Anbefales ikke	16,6	16,6	16,6
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>29,8</b>	<b>59,5</b>	<b>59,5</b>

### Amgros' vurdering

Ansøger har benyttet diskontering af omkostninger efter første år, hvilket ikke er i overensstemmelse med Amgros' metodevejledning. Ansøger har derudover kun indleveret budgetkonsekvensberegninger for 3 år, og ikke 5 år som er angivet i Amgros' metodevejledning. Dette ændres i Amgros' estimater af budgetkonsekvenserne.

Ansøger har beregnet budgetkonsekvenser ved at gange antal patienter med de totale gennemsnitlige omkostninger per patient for hele behandlingen, selvom disse omkostninger falder over 5 år. Amgros ændrer dette, så omkostningerne fordeles over 5 år.

Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse med ovenstående ændringer.

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostninger og antagelser fra Amgros' hovedanalyse benyttes
- Omkostninger diskonteres ikke
- Budgetkonsekvenserne beregnes for 5 år
- Omkostningerne fordeles over den 5-årige tidshorisont

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af pembrolizumab (Keytruda®) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 50 mio. DKK per år, se tabel 10.

Tabel 10: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, AIP, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	26,2	52,7	57,8	63,7	64,1
Anbefales ikke	2,5	4,9	10,0	16,6	16,9
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>23,8</b>	<b>47,8</b>	<b>47,8</b>	<b>47,1</b>	<b>47,2</b>

## 5 DISKUSSION

Behandling med pembrolizumab (Keytruda®) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med observation. Meromkostningerne er næsten udelukket drevet af lægemiddelprisen på pembrolizumab (Keytruda®).

Inkluderes omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer reduceres meromkostningerne per gennemsnitlig patient. Amgros gør opmærksom på, at resultatet af analysen inkluderet efterfølgende behandlingslinjer ligger udenfor det kliniske spørgsmål stillet i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi. Resultatet er desuden forbundet med store usikkerheder, blandt andet angående valg af efterfølgende behandlinger og behandlingens længde af efterfølgende behandlinger. Resultatet af følsomhedsanalysen kan derfor ikke benyttes til at vurdere de gennemsnitlige meromkostninger per patient i forhold til den kliniske merværdi.

## 6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til adjuverende behandling af modermærkekræft. 2018;1–13.
2. Mandala M, Long G V, Ph D, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. 2018;1789–801.
3. EMA - European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics, Keytruda. :1–125.
4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom RADS Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom. 2016;1–9. Available from: <https://rads.dk/media/4245/behandlingsvejledning-for-metastaserende-malignt-melanom.pdf>





# 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](http://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 (sårdannelse) 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  $\geq 4$  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]

		<b>Pembrolizumab (n = 514)</b>	<b>Placebo (n = 505)</b>
<b>Baselinekarakteristika</b>	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)	
<b>Stratificeringsfaktorer for randomisering</b>	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 modernærkekræft<sup>1</sup> 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).

<sup>1</sup> 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  $\geq 1$ .

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 %
Hypothyroidisme	14,3 %	7,6 %
Hyperthyroidisme	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
<b>Endokrinologiske:</b>				
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
<b>Øvrige immunrelaterede uønskede hændelser:</b>				
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
<b>Samlet vurdering</b>		<b>Ingen</b>	<b>Lav</b>

### 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  $\geq 5$  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 evidenskvalitet).

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	Ikkedokumenterbar	Lav
DMFS	Vigtig	Kan ikke vurderes	Lav
<b>Samlet vurdering</b>		<b>Vigtig</b>	<b>Meget lav</b>

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.

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Marco Donia Klinisk lektor, afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
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"> <li><u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Stratificeret randomisering. Stratificeret efter sygdomsstadie (IIIA-IIIC $\geq$ 4 lymfeknuder), og region.
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	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"> <li><u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Både patienter og personale var blinde.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Study management team og studiets statistikere var blinde.
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Alle effektmål blev analyseret i “intention-to-treat-population” og på prædefineret subgruppeniveau.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	

## 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 <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	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 <sup>a</sup>	serious <sup>d</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious <sup>e</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>f</sup>	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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>g</sup>	none	Narrativ syntese			⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	------------------	--	--	-------------	-----------

### Distant metastasis free survival

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>h</sup>	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

# Ansøgning om vurdering af den kliniske merværdi af Keytruda (pembrolizumab) til adjuverende behandling af patienter med komplet resekeret stadie III malign melanom

## Indholdsfortegnelse

1	Basisinformation.....	2
2	Forkortelser .....	4
3	Resume .....	4
4	Litteratursøgning .....	5
4.1	Relevante studier.....	7
4.2	Hovedkarakteristika af studiet .....	8
5	Kliniske spørgsmål .....	9
5.1	Klinisk spørgsmål 1 Hvad er den kliniske merværdi af adjuverende behandling med pembrolizumab til patienter med komplet resekeret modermærkekræft i stadium III? .....	9
5.1.1	Præsentation af relevante studier.....	9
5.1.2	Resultater per studie .....	9
5.1.3	Komparative analyser .....	10
6	Referencer .....	11
7	Appendix.....	13

### General information

This is a template of the application form to be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of the clinically added value of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The

results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of data analyses and literature searches will occur.

In order to minimize any translation errors between the application and the assessment report, submission in the Danish language is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page ([www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

## 1 Basisinformation

Table 1 Contact information

Name	Thomas Graham
Title	Sundhedsøkonom
Area of responsibility	Health economics
Phone	+45 2311 9491
E-mail	<a href="mailto:Thomas.graham4@merck.com">Thomas.graham4@merck.com</a>
Name	Mads Duus Hjortsø
Title	Medical Advisor
Area of responsibility	Medical affairs
Phone	+45 2868 1350
E-mail	<a href="mailto:Mads.duus.hjortsoe@merck.com">Mads.duus.hjortsoe@merck.com</a>

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Keytruda
Generic name	Pembrolizumab



Marketing authorization holder in Denmark	MSD Danmark ApS
ATC code	L01XC18
Pharmacotherapeutic group	Antineoplastic agents
Active substance(s)	Pembrolizumab
Pharmaceutical form(s)	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Mechanism of action	Keytruda er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til programmed cell death-1 (PD-1)-receptoren og blokerer dets interaktion med liganderne PD-L1 og PD-L2. Keytruda aktiverer T-cellemediert respons, herunder anti-tumorrespons, ved at blokere PD-1-bindingen til PD-L1 og PD-L2, som er udtrykt i antigenpræsenterende celler, og som kan udtrykkes af tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø.
Dosage regimen	200 mg intravenøst (i.v.) hver 3. uge op til 18 doser
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med stadie III-melanom og lymfeknudeinvolvering, som har fået foretaget komplet resektion
Other approved therapeutic indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne.</li> <li>• Keytruda som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk NSCLC hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med tumor proportion score (TPS) <math>\geq</math> 50% uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor.</li> <li>• Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk NSCLC hos voksne efter tidligere behandling med minimum én kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS <math>\geq</math> 1%. Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor bør også have været i targeteret behandling inden behandling med Keytruda.</li> <li>• Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkin lymfom (cHL) hos voksne, som har oplevet svigt af autolog stamcelletransplantation (ASCT) og svigt af behandling med brentuximab vedotin (BV), eller som er uegnede til transplantation og har oplevet svigt af behandling med BV.</li> <li>• Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi.</li> <li>• Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en kombineret positiv score (CPS) <math>\geq</math> 10.</li> <li>• Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller metastatisk planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS <math>\geq</math> 50% og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.</li> </ul>
Will dispensing be restricted to hospitals?	Udleveringsgruppe: BEGR

Combination therapy and/or co-medication	-
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	<p>Styrke: 100 mg KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 100 mg pembrolizumab. Hver ml koncentrat indeholder 25 mg pembrolizumab. Pakning: 1 stk. konc.t.inf.væske.</p> <p>Styrke: 50 mg KEYTRUDA 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 25 mg pembrolizumab. Pakning: 1 stk. pulv.t.konc.t.inf.væske</p>
Orphan drug designation	Nej

## 2 Forkortelser

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASaT	All Subjects as Treated
DMFS	Distant Metastasis Free Survival
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
HR	Hazard Ratio
KN	Keynote
OS	Overall Survival (samlet overlevelse)
RFS	Recurrence Free Survival (recidivfri overlevelse)
RR	Relativ Risiko

## 3 Resume

Pembrolizumab er godkendt af de Europæiske lægemiddelmyndigheder (EMA) til adjuverende behandling af stadie III patienter med komplet resekeret malign melanom med lymfeknudeinvolvering.

Godkendelsen er baseret på resultater fra det dobbelt-blindede fase III studie Keynote 054, der undersøgte pembrolizumab over for placebo som adjuverende behandling af patienter med komplet resekeret stadie III malign melanom. En Ikke- planlagt interimanalyse viste statistisk signifikant forskel i forekomsten af recidiverende sygdom til fordel for pembrolizumab. Denne forskel var konsistent på tværs af subgrupper. Bivirkningsprofilen for pembrolizumab var konsistent med hvad der tidligere er rapporteret fra andre studier.

På denne baggrund søger MSD om ibrugtagning af pembrolizumab som adjuverende behandling af stadie III patienter med malign melanom efter komplet resektion.

## 4 Litteratursøgning

### Databaser og søgestrategi

Der er gennemført systematisk litteratursøgning i MEDLINE/PubMed samt via Cochrane Central. Søgningen indeholder søgeord, som er beskrivende for området, og der er søgt på lægemidlets generiske og handelsnavn.

Efter fjernelse af evt. dubletter blev alle referencer screenet på titel og abstract niveau efter fastlagte in- og eksklusionskriterier, og fuldtekstartikler blev udvalgt til gennemgang. Herefter blev fuldtekstartikler gennemlæst af Medical Advisor.

**Dato for søgning:** Litteratursøgning i MEDLINE/PubMed samt Cochrane Central blev foretaget den 9. november 2018 af to videnskabelige medarbejdere. Eventuelle uoverensstemmelser i søgeresultater blev afgjort ved konsensus.

**Tidsperiode:** Søgningen er ikke blevet begrænset til en bestemt tidsperiode. Der er derfor søgt på al tilgængelig litteratur på baggrund af søgestrategien.

### Søgestrategi MEDLINE/PubMed og Cochrane Central:

Følgende søgeord blev kombineret: Adjuvant, Pembrolizumab, Lambrolizumab, Keytruda, MK-3475, Melanoma

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed Home More Resources Help

PubMed Advanced Search Builder [YouTube Tutorial](#)

Use the builder below to create your search

[Edit](#) [Clear](#)

Builder

All Fields  [Show index list](#)

AND All Fields  [Show index list](#)

or [Add to history](#)

History [Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#10	<a href="#">Add</a>	Search ((adjuvant) AND (Pembrolizumab OR lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475)) AND melanoma	46	07:14:15

## Advanced Search

Please note that the Advanced Search is optimised for English search terms. Certain features, such as search operators and MeSH terms, are only available in English.

Search Search manager Medical terms (MeSH)

Save this search View saved searches Search help

Print

-	+	#1	adjuvant	S	MeSH	22925
-	+	#2	pembrolizumab OR lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475			657
-	+	#3	melanoma			4250
-	+	#4	#1 AND #2 AND #3			29
-	+	#5	Manually type a search term here or click on the S (Search Wizard) or MeSH button to compose one	S	MeSH	N/A

Clear all Highlight orphan lines

Save this search View saved searches Search help

Print

Søgningen resulterede i hhv. 46 og 29 søgeresultater, som efter fjernelse af dublikater resulterede i 75 individuelle hits. Efter gennemgang titel og abstracts var 2 artikler tilbage. Efter fuldtekstgennemgang blev følgende ekskluderet, da det ikke er en originalartikel:

### **Adjuvant Therapy for Melanoma Prolongs RFS**

Cancer Discov. 2018 Jun;8(6):666-667

No authors listed

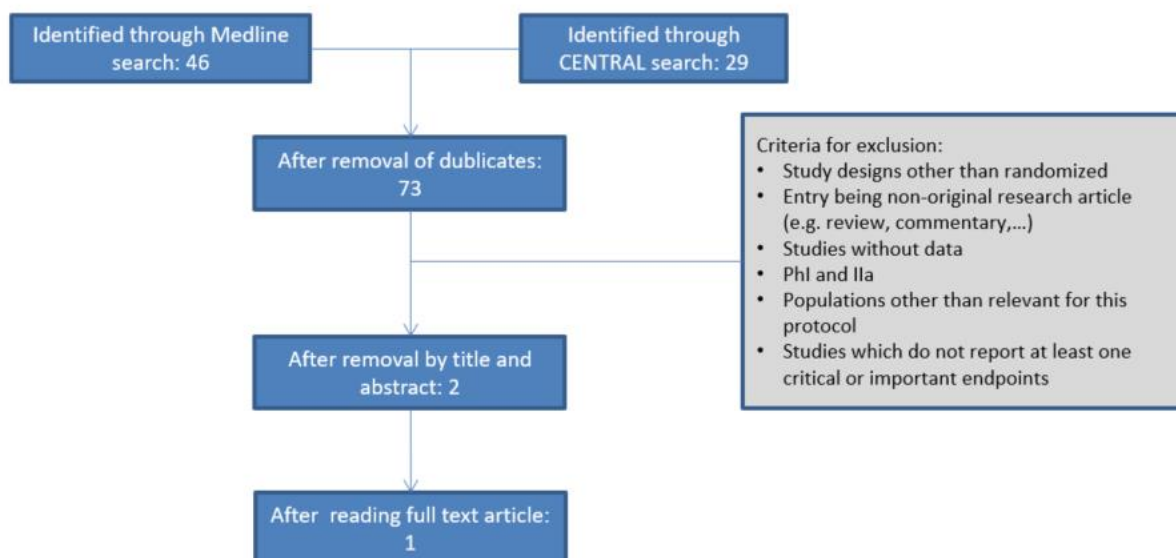
Nedenstående artikel ligger til grund for ansøgningen og er beskrevet i yderligere detaljer i Tabel A2

### **Adjuvant Pembrolizumab in Resected Stage III Melanoma**

New England Journal of Medicine, April 2018,

Eggermont et al.

Processen er beskrevet i PRISMA-flowet i figuren herunder



#### Yderligere datakilder:

Data i artiklen suppleres af følgende:

- Den foreløbige EPAR
- Den amerikanske Prescribing Information. Herfra er enkelte data omhandlende varighed af bivirkninger medtaget.

MSD bemærker, at muligheden for at indsende data fra hovedstudiet præsenteret i form af abstracts ikke er beskrevet i protokollen. For at sikre grundlaget for vurdering af merværdi har MSD vurderet det nødvendigt at tilføje yderligere et abstract manuelt fra studiet KN054, da det er nødvendigt for besvarelse af spørgsmål stillet af Medicinrådet:

- **HRQoL results for pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 trial: an international randomized double-blind phase 3 trial.**

A. Bottomley, C. Coens, C. Blank, M. Mandala, G. V. Long, V. Atkinson, S. Dalle, A. Haydon, M. Lichinitser, A. Khattak, M. S. Carlino, S. Sandhu, J. Larkin, S. Puig, P. A. Ascierto, D. Schadendorf, N. Ibrahim, S. Suci, C. Robert, A. M. Eggermont

*Præsenteret på Society for melanoma Research, 2018*

Data herfra er beskrevet i appendix.

#### 4.1 Relevante studier

Table 3 Relevant studies included in the assessment

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question <x>*
Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma, Eggermont et al, New England Journal of Medicine, April 15, 2018	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/KEYNOTE-054)	02362594	July 16, 2015 July 19, 2025	1
<i>*when multiple clinical questions are defined in the protocol</i>				

## 4.2 Hovedkarakteristika af studiet

Hovedkarakteristika for studiet er præsenteret i tabel A2

KN054 er et dobbelt-blindet, randomiseret fase III studie og er initieret i et samarbejde mellem European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) og MSD. 1019 patienter med komplet resekeret stadie III malign melanom blev randomiseret 1:1 til at modtage pembrolizumab 200 mg hver tredje uge eller tilsvarende placebo. Behandlingen fortsættes indtil recidiv, uacceptabel toxicitet, større protokolafvigelse eller tilbagetrækning af samtykke op til et maksimum af 18 behandlinger. I denne første del af studiet er det primære endepunkt en sammenligning af RFS i henholdsvis pembrolizumab adjuverende behandling og placebo.

Crossover fra placebo til pembrolizumab var tilladt og det var ligeledes tilladt at genbehandle med pembrolizumab hvis der ved progression var gået mere end 6 måneder siden stop af behandling. Denne del af studiet samt overlevelsedata rapporteres i anden del af studiet på et senere tidspunkt og skal belyse om det er bedre at behandle tidligt sammenlignet med at vente til recidiv.

Studiepopulationen i KN054 svarer overordnet til den patientpopulation, der ses i dansk klinisk praksis. Dog er der siden studiets igangsættelse i 2015 sket ændringer i den primære kirurgiske behandling af malign melanom idet et nyere studie [1-3] viser, at komplet rømning af lymfeknuder ikke medfører gevinst i forhold til overlevelse, men til gengæld dårligere livskvalitet. Denne praksis er derfor ophørt i Danmark fra 2018.

## 5 Kliniske spørgsmål

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1 Hvad er den kliniske merværdi af adjuverende behandling med pembrolizumab til patienter med komplet resekeret modermærkekræft i stadium III?

- Population: Patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium IIIa, IIIb, IIIc, IIId, jf. AJCC, version 8.
- Intervention: Pembrolizumab
- Komparator: Ingen farmakologisk adjuverende behandling: observation (watch and wait).
- Effektmål: som beskrevet i protokollens tabel 1.

#### 5.1.1 Præsentation af relevante studier

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 anvendes studiet KN054 [4].

Studiet er et fase III studie, hvor patienterne blev randomiseret til enten pembrolizumab eller placebo og kan besvare Medicinrådets kliniske spørgsmål på baggrund af en direkte sammenligning.

Patientpopulationen i KN054 er ensartet fordelt imellem de to arme mht. baseline karakteristika (se tabel A2). Ydermere svarer populationen til den danske og resultaterne er således overførbare til en dansk klinisk praksis (se dog note punkt 4.2).

#### 5.1.2 Resultater per studie

Resultater fra KN054 er præsenteret i tabel A3. Kaplan-Meier kurve for RFS er desuden gengivet. I artiklen er resultater angivet per AJCC version 7, mens både version 7 og 8 gengivet i EPAR'en. Generelt er der overensstemmelse mellem de to versioner, dog er der længere follow-up på data i version 7, hvorfor disse også præsenteres her. Da Medicinrådet specifikt har efterspurgt data per AJCC version 8, vil RFS data ved denne version også blive præsenteret. Det vil fremgå tydeligt i tabel A3 hvilken version, der anvendes.

Flere data er rapporteret i artiklen med andet konfidensinterval end det gængse 95%. Det er tydeligt angivet, når det er tilfældet.

Data på OS er fortsat umodne og formel statistik kan ikke laves på nuværende tidspunkt. I EPAR'en findes en præliminær opgørelse over antallet af dødsfald i de to arme per oktober 2017. Der er således kun 15 måneders opfølgning. Her er det gjort op, at 109 patienter i placeboarmen har gjort brug af muligheden for at krydse over til pembrolizumab efter recidiv [5], hvilket med reference til erfaring fra metastatiske patienter [8] må antages at have indflydelse på den samlede overlevelse i placeboarmen. Dette bør medtages ved vurdering af data. Endelig overlevelsesanalyse er planlagt til at præsenteres når 380 events er registreret, hvilket, på grund af cross-overdesignet, estimeres til syv år efter forsøgets begyndelse.

Et nyligt publiceret studie evaluerer RFS som surrogatmarkør for OS [9] i adjuverende behandling af modernærkekræft. Af studiet fremgår det, at en HR RFS på 0,77 eller lavere vil forudsige en behandlingseffekt på OS. Som det fremgår af tabel A2 er HR RFS=0,55 (AJCC vers. 8), og det kan derfor forventes, at KN054 også vil være i stand til at præsentere en OS forskel på et senere tidspunkt. Dette skal dog bekræftes ved længere follow-up.

Data på DMFS er ligeledes umodne, men en præliminær opgørelse over antallet af event i de to arme findes i EPAREN. I artiklen præsenteres en kumulativ incidens af fjernmetastaser som første recidiv. Begge er præsenteret i tabel A3a.

### 5.1.3 Komparative analyser

De relevante analyser er foretaget i forbindelse med studiet og derfor præsenteret i Tabel A3. Nedenfor følger et kort resume af de vigtigste effektmål.

#### Kritiske effektmål

OS:

Efter forholdsvis kort follow up (15 måneder) viste en præliminær opgørelse en absolut forskel på 2,0% og relativ risiko på 0,70 (0,43;1,01) til fordel for pembrolizumab. Per protokol vil den endelige OS analyse blive foretaget når 380 events er registreret, hvilket forventes i 2022.

RFS:

24 måneders opfølgning viser statistisk signifikant og klinisk relevant forbedret RFS ved behandling med pembrolizumab i forhold til placebo. **ARR=18,3%** (95% CI 12,1; 23,9)%  $p<0,0001$ ). **HR=0,55** (98,4% CI 0,42; 0,71,  $p<0,0001$ ). Dette overstiger den mindste relevante kliniske forskel defineret af Medicinrådet på 10% ved 3 år.

Bivirkninger:

Der blev som forventet observeret flere bivirkninger i pembrolizumabgruppen sammenlignet med placebo. Forskellen i andelen af patienter, der oplevede grad 3-4 uønskede hændelser var **ARR=-11,7%** (95% CI -6,4; -17,0)%, hvilket holder sig inden for den acceptable ændring defineret af Medicinrådet på 30%.

Der blev også observeret en større andel af patienter, der stoppede behandling på grund af uønskede hændelser i pembrolizumabarmen i forhold til placeboarmen. Absolut risikoreduktion var **ARR=-10,2%** (95%CI -6,8; -13,6)% og holder sig inden for den acceptable ændring defineret af Medicinrådet på 15%. En narrativ beskrivelse af bivirkningerne observeret i pembrolizumabbehandling i KN054 kan findes i appendix.

#### Vigtige endepunkter

Livskvalitet:

Ingen klinisk relevant ændring blev set i livskvalitet imellem pembrolizumab- og placeboarmene. Overordnet var forskellen 2,2 point på 100-trinsskalaen, der benyttes i EORTC-QLQ-C30, til fordel for placebo.

DMFS:

Færre patienter oplevede fjernmetastaser som første recidiv i pembrolizumabarmen sammenlignet med placeboarmen. Efter forholdsvis kort follow-up viste en præliminær opgørelse en **ARR=13,6%** (95%CI 8,3;



18,9)% hvilket overstiger den mindste relevante forskel defineret af Medicinrådet på 7% ved 3 år. Den relative risiko beregnes til RR=0,58 (95%CI 0,47; 0,73).

## 6 Referencer

References should be formatted using the *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References* by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) ([www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). Further details of the requirements can be found in *Citing Medicine* ([www.nlm.nih.gov/citingmedicine](http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine)). In-text citations should follow the Vancouver style and use square brackets ([x]).

- [1] 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*. 2017;376(23):2211–22.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Adjuvant Pembrolizumab in Resected Stage III Melanoma *New England Journal of Medicine*, April 2018, Eggermont et al.
- [5] Den foreløbige EPAR
- [6] Den amerikanske Prescribing Information. Herfra er enkelte data omhandlende varighed af bivirkninger medtaget.
- [7] HRQoL results for pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 trial: an international randomized double-blind phase 3 trial.  
Bottomley, C. et al  
*Præsenteret på Society for melanoma Research, 2018*
- [8] Carlino M, Long G, Schadendorf D, Robert C, Ribas A et al. Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomized clinical  
*European Journal of Cancer* 101 (2018) 236-243

- [9] Suci 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 JNCI J Natl Cancer Inst (2018) 110(1): djx133

## 7 Appendix

### Litteratursøgning

Table A1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Population: voksne patienter $\geq 18$ år med stadie III malign melanom efter komplet kirurgisk resektion Intervention(s): pembrolizumab Comparator(s): placebo eller observation Outcomes: RFS, DMFS, OS, bivirkninger herunder behandlingsophør, livskvalitet Settings (if applicable): N/A Study design: randomiseret klinisk studie Language restrictions: engelsk Other search limits or restrictions applied: N/A
Exclusion criteria	Population: Intervention(s): øvrige interventioner Comparator(s): øvrige interventioner Outcomes: endepunkter uden for PICO Settings (if applicable): Study design: Ikke-randomiserede studier, fase I eller IIa studier, observationelle eller retrospektive studier, case reports, PK/PD studier, reviews, sundhedsøkonomiske eller budget impact analyser, in vitro eller dyrestudier, metaanalyser Language restrictions: ikke-engelsk Other search limits or restrictions applied:

## Hovedkarakteristika af studiet

### Studiekarakteristika

Table A2 Main study characteristics  
(Complete this table for each included study.)

Trial name	<i>Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/KEYNOTE-054)</i>
NCT number	<i>NCT02362594</i>
Objective	<i>This study will assess whether post-resection adjuvant therapy with pembrolizumab improves recurrence-free survival (RFS) as compared to placebo for high-risk participants with melanoma (Stage IIIA [<math>&gt; 1</math> mm metastasis], IIIB and IIIC). The study will also assess whether pembrolizumab improves RFS versus placebo in the subgroup of participants with programmed cell death ligand 1 (PD-L1)-positive tumor expression. Participants will be stratified for stage of disease and region and then will be randomly assigned to receive either pembrolizumab or placebo.</i>
Publications – title, author, journal, year	<i>Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma, Eggermont et al, New England Journal of Medicine, April 15, 2018</i>
Study type and design	<i>Keynote 054 er et dobbelt-blindet, randomiseret fase III studie, hvor patienterne blev randomiseret 1:1 til behandling med op til 18 doser pembrolizumab eller tilsvarende placebo. I første del af studiet måles på RFS mellem armene. Crossover fra placebo til pembrolizumab var tilladt og det var ligeledes tilladt at genbehandle med pembrolizumab hvis der ved progression var gået mere end 6 måneder siden stop af behandling. Denne del af studiet samt overlevelsesdata rapporteres i anden del af studiet på et senere tidspunkt.</i>
Follow-up time	<i>Median follow-up: 15,1 måneder</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><i>Inclusion criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Completely resected Stage III melanoma</i></li> <li>• <i>Tumor tissue available for evaluation of PD-L1 expression</i></li> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1</i></li> <li>• <i>Adequate organ function</i></li> <li>• <i>No prior therapy for melanoma except surgery for primary melanoma lesions (or previously treated with interferon for thick primary melanomas without evidence of lymph node involvement are eligible)</i></li> <li>• <i>Female participants of childbearing potential should be willing to use adequate methods of birth control or be surgically sterile, or abstain from heterosexual activity for the course of the study through 120 days after the last dose of study medication</i></li> <li>• <i>Male participants should agree to use an adequate method of birth control starting with the first dose of study therapy through 120 days after the last dose of study medication</i></li> </ul> <p><i>Exclusion criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Mucosal or ocular melanoma</i></li> <li>• <i>History of (non-infectious) pneumonitis that required steroids or current pneumonitis</i></li> <li>• <i>History of or current interstitial lung disease</i></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• History of hematologic or primary solid tumor malignancy, unless no evidence of that disease for 5 years</li> <li>• Active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years</li> <li>• Active infection requiring therapy</li> <li>• Unstable hyperthyroidism or hypothyroidism</li> <li>• Diagnosis of immunodeficiency</li> <li>• Systemic steroid therapy or any other form of immunosuppressive therapy within 7 days prior to the first dose of study medication</li> <li>• Known history of human immunodeficiency virus (HIV), active Hepatitis B or C</li> <li>• Treatment with live vaccine within 30 days prior to the first dose of study medication are not eligible</li> <li>• Prior treatment with any anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4) monoclonal antibody or anti-programmed cell death receptor 1 (PD-1), anti-programmed cell death receptor ligand 1 (PD-L1), or anti-programmed cell death receptor ligand 2 (PD-L2) agent, or prior participation in any Merck pembrolizumab clinical trial</li> <li>• Currently participating and receiving study therapy, or participated in a study of an investigational agent and received study therapy or used an investigation device within 4 weeks of the first dose of study medication</li> <li>• Pregnant or breastfeeding, or expecting to conceive or father children within the projected duration of the trial, starting with the screening visit through 120 days after the last dose of study medication</li> <li>• Patient is or has an immediate family member (e.g., spouse, parent/legal guardian, sibling or child) who is investigational site or Sponsor staff directly involved with this trial without prospective Institutional Review Board approval (by chair or designee) is given</li> </ul>																																																																																																	
Intervention	<p><i>Pembrolizumab 200 mg eller matchende placebo blev administreret som en IV infusion hver tredje uge op til maksimalt 18 doser eller indtil progression, uacceptabel toxicitet, større protokolafvigelse eller tilbagetrækning af samtykke.</i></p>																																																																																																	
Baseline characteristics	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Pembrolizumab</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Total</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>(%)</th> <th>n</th> <th>(%)</th> <th>n</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Subjects in population</td> <td>514</td> <td></td> <td>505</td> <td></td> <td>1,019</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>Gender</b></td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>324</td> <td>(63.0)</td> <td>304</td> <td>(60.2)</td> <td>628</td> <td>(61.6)</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>190</td> <td>(37.0)</td> <td>201</td> <td>(39.8)</td> <td>391</td> <td>(38.4)</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>Age (Years)</b></td> </tr> <tr> <td>&lt; 50</td> <td>193</td> <td>(37.5)</td> <td>186</td> <td>(36.8)</td> <td>379</td> <td>(37.2)</td> </tr> <tr> <td>50 to 64</td> <td>196</td> <td>(38.1)</td> <td>193</td> <td>(38.2)</td> <td>389</td> <td>(38.2)</td> </tr> <tr> <td>65 to 74</td> <td>97</td> <td>(18.9)</td> <td>98</td> <td>(19.4)</td> <td>195</td> <td>(19.1)</td> </tr> <tr> <td>&gt;= 75</td> <td>28</td> <td>(5.4)</td> <td>28</td> <td>(5.5)</td> <td>56</td> <td>(5.5)</td> </tr> <tr> <td>Mean</td> <td>53.9</td> <td></td> <td>53.7</td> <td></td> <td>53.8</td> <td></td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>13.6</td> <td></td> <td>14.2</td> <td></td> <td>13.9</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>54.0</td> <td></td> <td>54.0</td> <td></td> <td>54.0</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Pembrolizumab		Placebo		Total		n	(%)	n	(%)	n	(%)	Subjects in population	514		505		1,019		<b>Gender</b>							Male	324	(63.0)	304	(60.2)	628	(61.6)	Female	190	(37.0)	201	(39.8)	391	(38.4)	<b>Age (Years)</b>							< 50	193	(37.5)	186	(36.8)	379	(37.2)	50 to 64	196	(38.1)	193	(38.2)	389	(38.2)	65 to 74	97	(18.9)	98	(19.4)	195	(19.1)	>= 75	28	(5.4)	28	(5.5)	56	(5.5)	Mean	53.9		53.7		53.8		SD	13.6		14.2		13.9		Median	54.0		54.0		54.0	
	Pembrolizumab		Placebo		Total																																																																																													
	n	(%)	n	(%)	n	(%)																																																																																												
Subjects in population	514		505		1,019																																																																																													
<b>Gender</b>																																																																																																		
Male	324	(63.0)	304	(60.2)	628	(61.6)																																																																																												
Female	190	(37.0)	201	(39.8)	391	(38.4)																																																																																												
<b>Age (Years)</b>																																																																																																		
< 50	193	(37.5)	186	(36.8)	379	(37.2)																																																																																												
50 to 64	196	(38.1)	193	(38.2)	389	(38.2)																																																																																												
65 to 74	97	(18.9)	98	(19.4)	195	(19.1)																																																																																												
>= 75	28	(5.4)	28	(5.5)	56	(5.5)																																																																																												
Mean	53.9		53.7		53.8																																																																																													
SD	13.6		14.2		13.9																																																																																													
Median	54.0		54.0		54.0																																																																																													

Range	19 to 88	19 to 83	19 to 88
<b>Region</b>			
North America	38 (7.4)	37 (7.3)	75 (7.4)
Europe	341 (66.3)	336 (66.5)	677 (66.4)
Australia/New Zealand	111 (21.6)	112 (22.2)	223 (21.9)
Other	24 (4.7)	20 (4.0)	44 (4.3)
<b>PD-L1 Status</b>			
PD-L1 Positive	428 (83.3)	425 (84.2)	853 (83.7)
PD-L1 Negative	59 (11.5)	57 (11.3)	116 (11.4)
Unknown	27 (5.3)	23 (4.6)	50 (4.9)
<b>BRAF-Mutation Status</b>			
Mutation Detected	245 (47.7)	262 (51.9)	507 (49.8)
Mutation Not Detected	233 (45.3)	214 (42.4)	447 (43.9)
Unknown	36 (7.0)	29 (5.7)	65 (6.4)
<b>ECOG</b>			
0	485 (94.4)	475 (94.1)	960 (94.2)
1	29 (5.6)	30 (5.9)	59 (5.8)
<b>Primary Cutaneous Melanoma</b>			
Cutaneous	455 (88.5)	460 (91.1)	915 (89.8)
Ocular	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Unknown	58 (11.3)	45 (8.9)	103 (10.1)
<b>Location of Primary Cutaneous Melanoma</b>			
Head and Neck	53 (10.3)	66 (13.1)	119 (11.7)
Extremity	203 (39.5)	196 (38.8)	399 (39.2)
Trunk	196 (38.1)	189 (37.4)	385 (37.8)
Unknown	62 (12.1)	54 (10.7)	116 (11.4)
<b>Breslow Thickness</b>			
<= 1.0 mm	61 (11.9)	78 (15.4)	139 (13.6)
1.01 to 2.0 mm	99 (19.3)	103 (20.4)	202 (19.8)
2.01 to 4.0 mm	156 (30.4)	151 (29.9)	307 (30.1)
> 4.0 mm	125 (24.3)	111 (22.0)	236 (23.2)
Unknown	73 (14.2)	62 (12.3)	135 (13.2)
<b>Cancer Stage by AJCC 2010</b>			
Stage IIIA (> 1 mm)	80 (15.6)	80 (15.8)	160 (15.7)
Stage IIIB	237 (46.1)	230 (45.5)	467 (45.8)
Stage IIIC (1-3 LN+)	95 (18.5)	93 (18.4)	188 (18.4)

Stage IIIC (>= 4 LN+)	102	(19.8)	102	(20.2)	204	(20.0)
<b>Number of LN+ (pathological)</b>						
1	227	(44.2)	237	(46.9)	464	(45.5)
2-3	177	(34.4)	166	(32.9)	343	(33.7)
>= 4	110	(21.4)	102	(20.2)	212	(20.8)
<b>Type of LN+ Involvement</b>						
Microscopic	187	(36.4)	161	(31.9)	348	(34.2)
Macroscopic	327	(63.6)	344	(68.1)	671	(65.8)
<b>Ulceration</b>						
No	230	(44.7)	251	(49.7)	481	(47.2)
Yes	208	(40.5)	197	(39.0)	405	(39.7)
Unknown	76	(14.8)	57	(11.3)	133	(13.1)
<b>Type of Surgery</b>						
Axillary lymphadenectomy	192	(37.4)	194	(38.4)	386	(37.9)
Inguinal lymphadenectomy	137	(26.7)	130	(25.7)	267	(26.2)
Modified radical neck dissection	58	(11.3)	68	(13.5)	126	(12.4)
Other	4	(0.8)	5	(1.0)	9	(0.9)
Multiple types of surgery	123	(23.9)	108	(21.4)	231	(22.7)
<b>Timing of First Dose of Study Therapy</b>						
<= 13 weeks from date of surgery	500	(97.3)	490	(97.0)	990	(97.2)
> 13 weeks from date of surgery	9	(1.8)	12	(2.4)	21	(2.1)
Unknown	5	(1.0)	3	(0.6)	8	(0.8)
(Database Cutoff Date: 02OCT2017).						

EPAR, table 8

Primary and secondary endpoints

Primære endepunkter

1. Recidivfri Overlevelse (RFS) for alle patienter
2. RFS for patienter med PD-L1 positive tumorer

Sekundære endepunkter:

1. Distant Metastases-free Survival (DMFS) for alle patienter (op til fem år fra første patient blev inkluderet)
2. DMFS for patienter med PD-L1 positive tumorer (op til fem år fra første patient blev inkluderet)

	<p>3. Samlet overlevelse (Overall Survival, OS) for alle patienter (op til 8,5 år fra første patient blev inkluderet).</p> <p>4. OS for patienter med PD-L1 positive tumorer (op til 8,5 år fra første patient blev inkluderet).</p>
Method of analysis	<p>Alle effektanalyser (RFS, DMFS) blev foretaget som intention-to-treat (ITT) analyser. Kaplan-Meier metoden blev brugt til at estimere RFS og DMFS. Tid-til-event sammenligning mellem studiets to arme blev udført ved log-rank test stratificeret ved stadie ved randomisering. Hazard Ratio blev estimeret ved Cox proportional hazards modellen, stratificeret ved stadie med behandling som eneste kovariat.</p>
Subgroup analyses	<p><i>Ingen subgruppeanalyser er præsenteret</i></p>

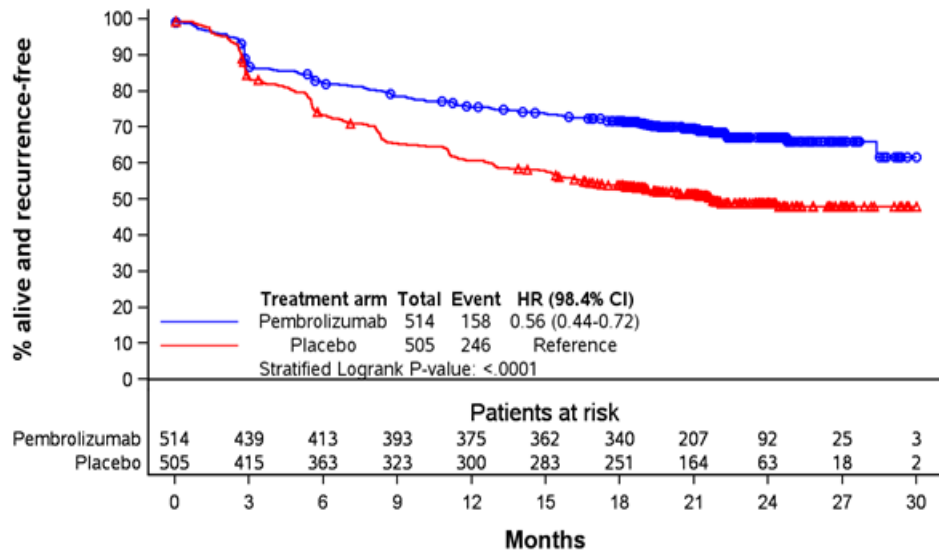


## Results per study

Table A3a Results of study <x>

Trial name: <i>Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/KEYNOTE-054)</i>										
NCT number: <i>NCT02362594</i>										
Outcome	Study arm	Events/N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
OS	Pembrolizumab	25/514	4,9% (3,0;6,7)%	ARR=2,0%	(-0,8;5,0)%		RR=0,70	(0,43;1,01)		Kilde:[5] EPAR tabel 13 Data cut-off 2. Okt 2017
	Placebo	35/505	6,9% (4,7;9,1)%							
RFS Vers 8 Median	Pembrolizumab	135/514	NR				HR=0,55	98,4% CI (0,42; 0,71)	<0,0001	Kilde: [5] EPAR tabel 23 Kaplan-Meier metoden. Statificeret Log-rank AJCC version 8 Data cut-off 2. Okt 2017
	Placebo	216/505	20,4 (16,2;NR) måneder							
RFS Vers 7 Median	Pembrolizumab	158/514	NR				HR=0,56	98,4% CI (0,44;0,72)	<0,0001	Kilde: [5] EPAR figure 7 og tabel 32 Kaplan-Meier metoden. Statificeret Log-rank AJCC version 7 Data cut-off 2. Maj 2018
	Placebo	246/505	21,7 (17,1;NR) måneder							
RFS 2 år	Pembrolizumab	158/514	67.1% (62.5;71.4)%	18,3%	(12,1;23,9)%	<0,0001	RR=0,63	(0,54;0,74)		Kilde: [5] EPAR, tabel 14 AJCC vers 7 Data cut-off 2. Maj 2018
	Placebo	246/505	48.8% (44.1;53.4)%							
DMFS	Pembrolizumab	98/514	19,0% (15,7;22,5)%	ARR=13,6	(8,3;18,9)%		RR=0,58	(0,47;0,73)		Kilde: [5] EPAR tabel 13 Data cut-off 2. Okt 2017
	Placebo	165/505	32,7% (28,6;36,8)%							

<i>Kumulativ incidens af fjernmetastaser</i>	Pembrolizumab	78/514	15,1% (12,1;18,3)%	12,2% (7,2;17,2)%		HR=0,53	99% CI (0,37;0,76)	<i>Kilde: Eggermont et al. [4] figure S2 Data cut-off 2. Okt 2017 Median opfølgning 15,1 måneder</i>
	Placebo	138/505	27,3% (23,4;31,2)%					
<i>Kumulativ incidens af fjernmetastaser - 18 måneder</i>	Pembrolizumab		16,7% (13,3;20,4)%	13,0%		RR=0,56		<i>Kilde: Eggermont et al. [4] figure S2 Data cut-off 2. Okt 2017</i>
	Placebo		29,7% (25,1;34,3)%					
<i>Grade 3-5 uønskede hændelser</i>	Pembrolizumab	158/509	31,0% (27,0;35,1)%	-11,9% (-6,6;-17,2)%		RR=1,62	(1,30;2,03)	<i>Kilde: [5] EPAR Tabel 35 ASaT population Data cut-off: 2. Oktober 2017</i>
	Placebo	96/502	19,1% (15,7;22,6)%					
<i>Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser</i>	Pembrolizumab	70/509	13,7% (10,8;16,7)%	-10,2% (-6,8;-13,6)%		RR=3,83	(2,32;6,34)	<i>Kilde: [5] EPAR Tabel 35 ASaT population Data cut-off: 2. Oktober 2017</i>
	Placebo	18/502	3,6% (2,0;5,2)%					
<i>Livskvalitet Global Health score</i>	Pembrolizumab		75,1 (73,6;76,6)	-2,2 point (-4,3;-0,2) point	0,042			<i>Kilde: [7] Bottomly et al, ESMO 2018 Data cut-off: 2. Oktober 2017</i>
	Placebo		77,3 (76,0;78,7)					



Figur 1: RFS i KN054 i ITT populationen. Den blå kurve repræsenterer patienter i behandling med pembrolizumab, mens den røde kurve repræsenterer patienter i placebobehandling. Data cut-off 2. maj 2018

EPAR, figur 7

## 7.1 Kvalitativ beskrivelse af bivirkninger observeret ved behandling med pembrolizumab:

Generelt var bivirkningsprofilen fra KN054-studiet konsistent med den kendte bivirkningsprofil for pembrolizumab ved metastatisk sygdom og der blev ikke registreret nye eller uventede bivirkninger. Der er således tale om en lav frekvens af bivirkninger, som kan håndteres i klinisk praksis.

Der blev observeret et enkelt dødsfald i pembrolizumab-armen i KN054 relateret til myositis [4].

43 Immunrelaterede grad 3-4 bivirkninger blev observeret i 36 patienter (7,1%) i pembrolizumab-gruppen. Af disse var 34 (79%) ophørt ved data cut-off. [4]

I EPAR'en findes fra tabel 38 og frem sammenligninger af bivirkningsprofilen for pembrolizumab i KN054 med et Reference Safety Dataset de samlede registreringer på 2799 patienter behandlet med pembrolizumab i studier i avanceret malign melanom og ikke-småcellet lungecancer.

Sammenlignet med referencesættet blev der i KN054 observeret en mindre stigning i hyppigheden af behandlingsrelaterede bivirkninger. 77,8% af patienterne i KN054 og 73,7% i referencesættet oplevede en behandlingsrelateret bivirkning med (se tabellen herunder) [5, tabel 39].

Hyppigst forekommende bivirkninger i KN054 og referencedatasættet				
	KN054 (n=509)		Referencedatasæt (N=2799)	
	n	(%)	n	(%)
<b>En eller flere uønskede hændelser</b>	396	77,8	2062	73,7
<b>Fatigue</b>	143	28,1	678	21,4
<b>Diarré</b>	94	18,5	343	12,3
<b>Pruritus</b>	85	16,7	467	16,7
<b>Hypothyroidisme</b>	73	14,3	213	7,6
<b>Kvalme</b>	58	11,4	304	10,9
<b>Ledsmerter</b>	51	10,0	281	10,0
<b>Hyperthyroidisme</b>	49	9,6	82	2,9
<b>Udslæt</b>	49	9,6	386	13,8
<b>Asteni</b>	48	9,4	218	7,8
<b>Hovedpine</b>	37	7,3	111	4,0
<b>Dyspnø</b>	27	5,3	109	3,9
<b>Hævet niveau af leverenzym</b>	26	5,1	97	3,5
<b>Muskelsmerter</b>	26	5,1	146	5,2
<b>Nedsat appetit</b>	25	4,9	255	9,1
<b>Vitiligo</b>	23	4,5	159	5,7

Tabel 1: I forhold til referencesættet blev der i KN054 observeret et fald i hyppigheden af udslæt og nedsat appetit, mens der blev registreret en let øget forekomst af diarré, endokrine bivirkninger samt hovedpine.

Som det fremgår af tabellen herover, blev der for enkelte bivirkningstyper observeret en ændret hyppighed af behandlingsrelaterede bivirkninger af alle grader i KN054 sammenlignet med referencedatasættet. Det gælder for hyppigheden af diarré (18,5 vs 12,3)% og de endokrine bivirkninger (14,3 vs 7,6 og 9,6 vs 2,9)% for hhv. hypo- og hyperthyroidisme samt hovedpine (7,3 vs 4,0)%, hvor der kan ses en stigning. Til gengæld observeres et fald i hyppigheden af udslæt (9,6 vs 13,8)% og nedsat appetit (4,9 vs 9,1)% [5]. Hyppigheden af bivirkningerne er dog stadig lav.

### Endokrine bivirkninger

Endokrine bivirkninger blev observeret i 23,4% af patienterne i pembrolizumab-gruppen. Den store majoritet af disse var af mild grad (grad 1-2). 9 patienter (1,8%) i behandling med pembrolizumab oplevede en grad 3-4 bivirkning af endokrin karakter.

De hyppigste bivirkninger af endokrin karakter er angivet herunder

	Alle grader i KN054 [4]	Grad 3-4 i KN054 [4]	Median varighed af bivirkningen i referencedatasæt [6]
Hypothyroidisme N(%)	73 (14,3)	0	Medianen er ikke nået. 20% af påvirkede patienter havde oplevet ophør af bivirkningen ved data cut-off.
Hyperthyroidisme N(%)	52 (10,2)	1 (0,2)	2,1 måned (range: 3 dage til 15,0+ måneder)
Thyroidisme N(%)	16 (3,1)	0	Data ikke tilgængelige
Hypofysitis N(%)	11 (2,2)	3 (0,6)	4,7 måneder (range: 8+ dage til 12,7+ måneder)
Type 1 diabetes mellitus N(%)	5 (1,0)	5 (1,0)	Data ikke tilgængelige
Binyreinsufficiens N(%)	5 (1,0)	1 (0,2)	Data ikke tilgængelige

Tabel 2: Endokrine bivirkninger i KN054: Der blev observeret en højere incidens af endokrinologiske bivirkninger i pembrolizumabgruppen sammenlignet med placebo. Der blev observeret meget få grad 3-4 bivirkninger (1,8%). [4]

Sammenfattende konkluderer MSD at nogle typer af endokrine bivirkninger lader til at være hyppigere forekommende i forbindelse med adjuverende behandling sammenlignet med behandling af avanceret sygdom, mens andre typer er sjældnere. Men det bemærkes, at de observerede endokrinologiske bivirkninger sjældent er alvorlige. Især hypothyroidisme kan dog blive en permanent tilstand (dette kan antages også at gælde for de relativt sjældne tilfælde af type 1 diabetes mellitus, men data er ikke tilgængelige på dette punkt). Det er MSDs opfattelse at endokrinologiske bivirkninger i forbindelse med immunterapi generelt er både kendte og håndterbare i klinisk praksis evt. med erstatningsterapi.

# Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til adjuverende behandling af modermærkekræft

Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab
Firma	MSD
ATC-kode	L01XC18
Virkningsmekanisme	(PD-1) immune checkpoint inhibitor
Administration/dosis	Pembrolizumab 200 mg administreret som intravenøs infusion hver tredje uge, behandlingsvarighed op til 18 doser
Forventet EMA-indikation	Keytruda som adjuverende monoterapi til behandling af voksne med melanom med involvering af lymfeknude efter komplet resektion.
Godkendelsesdato	25.10.2018
Offentliggørelsesdato	26.10.2018
Dokumentnummer	28696
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se afsnit 8

## Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Pembrolizumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål .....	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	6
3.2	Valg af effektmål.....	7
4	Litteratursøgning .....	10
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser .....	11
7	Referencer .....	12
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	13

## Forkortelser

AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i>
AE:	<i>Adverse Event</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>
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-computed tomography</i>
RCT:	<i>Randomized Clinical Trials</i>
RFS:	<i>Recurrence Free Survival</i>
RR:	Relativ risiko
SN:	<i>Sentinel node</i>



## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af pembrolizumab som mulig standardbehandling til adjuverende behandling af patienter med modermærkekræft. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende pembrolizumab modtaget den 4. juli 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af pembrolizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem pembrolizumab og placebo af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

Pembrolizumab har på nuværende tidspunkt indikation til fremskreden (ikke resektabel eller metastatisk) melanom som monoterapi.

## 2 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 Modermærkekræft 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].

Sygdommens stadie grupperes efter TNM-klassifikationen: Tumor, node (lymfeknude) og metastase. Disse parametre siger noget om, hvor fremskreden den primære tumor er, status for spredning (metastaser) til nærmeste lymfeknuderegion (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]. Stadietinddeling af modermærkekræft baseres på disse parametre.

Prognosen for modermærkekræft i Danmark er god, da de fleste tilfælde opdages tidligt [4]. 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]. Prognosen er bedre, hvis der kun er spredning til huden eller til lymfeknuder fjernt fra tumorstedet (M1a) sammenlignet med spredning til indre organer (M1b, M1c eller M1d) [1].

Patienter, der er opereret for stadium III-modermærkekræft (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 (sårdannelse) i selve modermærket en prognostisk betydning [1].

## 2.1 Nuværende behandling

Den nuværende behandling af patienter med resektabel stadium III-modermærkekræft er radikal kirurgi efterfulgt af observation (watch and wait). Aktuelt er der intet tilbud om tillæg af medicinsk efterbehandling (adjuverende terapi).

Til at vurdere spredning til nærmeste lymfeknuderegion undersøger man de sentinelle lymfeknuder, også kaldet skildvagtslymfeknuder (sentinel nodes (SN)). Med radikal kirurgi menes, at der ikke er klinisk eller billeddiagnostisk tegn på tilbageværende sygdom efter SN-biopsi og/eller ved ekscision af klinisk erkendelige metastaser.

Blandt de 2.778 patienter, der blev diagnosticeret med modermærkekræft i 2016, blev 234 patienter diagnosticeret med resektabel stadie III-modermærkekræft [1,5]. Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget, at et estimat for potentielle kandidater med resektabel stadie III-modermærkekræft til adjuverende behandling vil ligge på omkring 200-230 patienter. Se i øvrigt punkt 6, Andre overvejelser.

## 2.2 Pembrolizumab

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 overfladeproteinet PD-L1 til en receptor på immunforsvarets celler, kaldet Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1), kan nedregulere/hæmme immunforsvarets angreb [6]. Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor reaktivere immunforsvarets cytotoxiske T-cellers mulighed for at angribe tumorceller.

Antistoffer rettet mod PD-1 og PD-L1, herunder pembrolizumab, har indikation til en række metastatiske kræftformer, inklusive modermærkekræft, og pembrolizumab er ifølge RADS' behandlingsvejledning for metastatisk modermærkekræft [7]:

- mulig førstelinjebehandling til alle patienter med metastatisk modermærkekræft
- mulig andenlinjebehandling efter targeteret behandling med BRAF/MEK-hæmmere til patienter med metastatisk modermærkekræft.

European Medicines Agency's (EMA) forventede godkendelse af pembrolizumab til adjuverende behandling er uafhængig af PD-L1-status [8].

Pembrolizumab administreres med 200 mg som intravenøs infusion hver tredje uge. Der gives op til 18 doser eller frem til progression eller ophør grundet bivirkninger.

## 3 Kliniske spørgsmål

### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

*Hvad er den kliniske merværdi af adjuverende behandling med pembrolizumab til patienter med komplet reseceret modermærkekræft<sup>1</sup> stadium III?*

*Population*

Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium IIIa, IIIb, IIIc, IIId, jf. AJCC, version 8.

*Intervention*

Pembrolizumab, beskrevet i afsnit 2.2.

*Komparator*

Ingen farmakologisk adjuverende behandling: observation (watch and wait).

*Effektmål*

Beskrevet i tabel 1.

---

<sup>1</sup> Påvist ved sentinel lymfeknude alene eller klinisk/billeddiagnostisk, hvor der foretages komplet resektion.

## 3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

**Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål**

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	OS rate ved 5 år	En forskel på 5 %-point
Recurrence free survival (RFS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	RFS rate ved 3 år	En forskel på 10 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	En forskel på 30 %-point
			Andel af patienter med behandlingsophør som følge af bivirkninger	En forskel på 15 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne samt deres kroniske karakter	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Ændring over tid i identiske livskvalitetsspørgeskemaer	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitetsspørgeskemaer (se nedenfor)
Distant Metastasis Free Survival (DMFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	DMFS-rate ved 3 år	En forskel på 7 %-point

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Den samlede kliniske merværdi af pembrolizumab baseres på en tidshorisont på længst mulig opfølgningstid. Tidsangivelser i tabellen er defineret på baggrund af den foreløbige ansøgning.

### Kritiske effektmål

#### Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse betragtes som guldstandard blandt effektmål i onkologiske studier. Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængigt af årsag.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i OS-rate ved 5 år mellem pembrolizumab og placebo er klinisk relevant.

Fagudvalget efterspørger i udgangspunktet overlevelsesrater på 5 år. Såfremt det ikke er muligt at opnå data ved 5 år, ønskes supplerende information på overlevelsesrater efter længst mulig opfølgningstid.

#### Recurrence free survival (RFS)

Patienter, der er kandidater til adjuverende behandling med pembrolizumab, har komplet reseceret stadium III-IV modermærkekræft, dvs. der er ingen målbar sygdom. Tilbagefald måles i adjuverende kliniske studier indenfor modermærkekræft med det primære effektmål RFS [8–11]. RFS defineres som tiden fra randomisering til første tilbagefald eller død.

Fagudvalget vurderer imidlertid, at overlevelse er det vigtigste effektmål for at vurdere den reelle kliniske merværdi. Da der ifølge ansøger endnu ikke foreligger overlevelsesdata, ønsker fagudvalget data på RFS, da det på nuværende tidspunkt er bedste effektmål til at vurdere effekten af pembrolizumab til adjuverende modermærkekræft.

Ved fastlæggelse af mindste klinisk relevante forskel refererer fagudvalget til ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1, form 1 [12] samt gode behandlingsmuligheder ved progression. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i RFS-rate ved 3 år mellem pembrolizumab og placebo er klinisk relevant.

Fagudvalget efterspørger i udgangspunktet RFS-rater på 3 år. Såfremt det ikke er muligt at opnå data ved 3 år, ønskes supplerende information på RFS-rater efter længst mulig opfølgningstid.

#### Bivirkninger

Fagudvalget finder det relevant at belyse bivirkninger som uønskede hændelser (adverse events (AEs)) grad 3-4 samt behandlingsophør på grund af bivirkninger, da det belyser, hvorvidt pembrolizumab som adjuverende behandling tolereres blandt en population af komplet resecerede modermærkekræftpatienter. De uønskede hændelser suppleres med en kvalitativ gennemgang.

##### *Uønskede hændelser grad 3-4 (adverse events (AE))*

Det er fagudvalgets betragtning, at andelen af patienter, som oplever en eller flere uønskede hændelser grad 3-4 i henhold til National Cancer Institute CTCAE, version 4.0 [13], er relevant for vurderingen. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 30 %-point mellem pembrolizumab- og placebobehandling. Fagudvalget vurderer, baseret på klinisk erfaring fra behandling med pembrolizumab til metastatisk modermærkekræft, at uønskede hændelser forbundet med behandlingen er håndterbare, hvorfor denne forskel i uønskede hændelser accepteres.

##### *Behandlingsophør på grund af bivirkninger*

Behandlingsophør på grund af bivirkninger reflekterer, hvorvidt pembrolizumab tolereres sammenlignet med placebo. Behandlingsophør på grund af alvorlige bivirkninger ønskes oplyst, og fagudvalget vurderer, at en forskel på 15 %-point mellem grupperne er klinisk relevant. Fastlæggelsen af den mindste klinisk relevante forskel afspejler fagudvalgets kliniske erfaring med pembrolizumab i metastatisk behandling, hvor ophør grundet bivirkninger er velkendt under immunterapi, og at behandlingsvirkning ikke ophører ved behandlingsophør.

### *Kendte bivirkninger*

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne forbundet med pembrolizumab med henblik på at vurdere typer, håndterbarhed samt reversibilitet af bivirkningerne, med fokus på de endokrine bivirkninger. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både kliniske studier samt produktresumé for pembrolizumab.

### *Vigtige effektmål*

#### **Livskvalitet**

Livskvalitet kan måles med flere forskellige instrumenter. Fagudvalget vurderer, at følgende validerede spørgeskemaer er relevante:

Livskvalitet vurderet ud fra European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30) [14]. EORTC-QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer [10]. En lille ændring er defineret som en ændring på 5-10 point, en moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som  $\geq 5$  point.

EQ-5D-spørgeskemaet er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (EuroQol Group). Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værest tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste kliniske relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på  $\geq 0,08$  i EQ-5D index score og  $\geq 7$  point i EQ-5D visuel analog skala mellem pembrolizumab og komparator som værende klinisk relevant [15,16].

#### **Distant Metastasis Free Survival (DMFS)**

DMFS defineres som tiden fra randomisering til påvisning af fjernmetastase eller død. Fagudvalget finder, at DMFS er et vigtigt effektmål, idet det er en parameter for, hvilke patienter der får uheldeligt tilbagefald.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 7 %-point i DMFS-rate ved 3 år mellem pembrolizumab og placebo er klinisk relevant. Fagudvalget lagde vægt på, at den mindste klinisk relevante forskel skulle være mindre end for RFS, da effektmålet indtræder på et senere tidspunkt, men dog større end OS.

Fagudvalget efterspørger i udgangspunktet DMFS-rater på 3 år. Såfremt det ikke er muligt at opnå data ved 3 år, ønskes supplerende information på DMFS-rater efter længst mulig opfølgningstid.

## 4 Litteratursøgning

### *Databaser for søgningen*

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

### *Søgetermer*

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
pembrolizumab, Keytruda	Adjuverende behandling modermærkekræft

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, fase I- og fase IIa-studier ekskluderes. Derudover ekskluderes studier med andre populationer end de valgte og studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres i udgangspunktet på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

## 5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-

protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

Det skal fremgå hvor data på de enkelte effektmål stammer fra, begrundelse for eventuelle afvigelser fra EPAR samt beskrivelse af, hvilke analysemetoder der er blevet anvendt til hvilke effektmål.

## 6 Andre overvejelser



## 7 Referencer

1. Danish Melanoma Group. Dansk Melanom Database. National Årsrapport 2016. Annual report. 2016.
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.* 2017;67(6):472–92.
4. Gruppe DM. Melanoma.dk\guidelines. 2018.
5. Hölmich LR, Klausen S, Spaun E, Schmidt G, Gad D, Svane IM, et al. The Danish Melanoma Database. *Clin Epidemiol.* 2016;8:543–8.
6. Schjøtt A. Kroppens eget forsvar smadrer kræft. *Pharma.* 2015;4(september):30–2.
7. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom. København; 2016.
8. 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.* 2018;NEJMoa1802357.
9. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1845–55.
10. Long G V., Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;NEJMoa1708539.
11. 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.* 2017;377(19):1824–35.
12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017;(October):2340–66.
13. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.
15. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199–208.
16. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.

## 8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende modernærkekræft

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

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

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jette Østergaard Rathe (projekt- og metodeansvarlig)  Charlotte Wulf Johansen (koordinator)  Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator)  Agla Jael Fridriksdottir (sundhedsvidenskabelig konsulent)  Tenna Bekker (teamleder)