

Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab til behandling af MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft

Vers. 1.0



Bilagsoversigt

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. pembrolizumab, version 1.0
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. pembrolizumab
3. Høringssvar fra ansøger, inkl. eventuel efterfølgende dialog
4. Medicinrådets vurdering vedr. pembrolizumab til behandling af MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft, version 1.0
5. Ansøgers endelige ansøgning
6. Ansøgers tekniske dokument til den sundhedsøkonomiske ansøgning
7. Medicinrådets protokol for vurdering vedr. pembrolizumab til behandling af MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft, version 1.0

Medicinrådets sundheds- økonomiske afrapportering

Pembrolizumab

*MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk
kolorektalkræft*



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner. Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling, og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

Dokumentets formål

Den sundhedsøkonomiske analyse indeholder Medicinrådets vurdering af de inkrementelle omkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne ved anbefaling. Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet efter *Metodevejledning for omkostningsanalyse af nye lægemidler og indikationsudvidelser i hospitalssektoren*.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	29. september 2021
------------------	--------------------

Dokumentnummer	122901
----------------	--------

Versionsnummer	1.0
----------------	-----

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 29. september 2021



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Konklusion.....	4
3.	Introduktion	4
3.1	Patientpopulation	4
3.1.1	Komparator	5
4.	Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse	5
4.1	Antagelser og forudsætninger for modellen	5
4.1.1	Modelbeskrivelse	6
4.1.2	Modelantagelser og -beskrivelse	6
4.1.3	Analyseperspektiv	10
4.2	Omkostninger	10
4.2.1	Lægemiddelomkostninger	10
4.2.2	Hospitalsomkostninger	12
4.2.3	Efterfølgende behandling	14
4.2.4	Patientomkostninger	16
4.3	Følsomhedsanalyser	17
4.4	Opsummering af basisantagelser.....	18
5.	Resultater	19
5.1	Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse.....	19
5.1.1	Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser	20
6.	Budgetkonsekvenser	20
6.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	21
6.2	Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse	21
7.	Diskussion.....	22
8.	Referencer	23
9.	Versionslog	23
10.	Bilag.....	24
10.1	Resultatet af ansøgers hovedanalyse	24
10.2	Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse	24



1. Begreber og forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
BRAF	<i>Proto-oncogene B-Raf</i>
BSA	Kropsfladeareal
DKK	Danske kroner
dMMR	<i>Deficient mismatch repair</i>
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
FOLFIRI	Folinsyre, fluorouracil, irinotecan
FOLFOX	Folinsyre, fluorouracil, oxaliplatin
IV	Intravenøs infusion
KM	Kaplan-Meier
KN-177	KEYNOTE-177
MSI-H	<i>Microsatellite instability-high</i>
OS	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS	Progressionsfri overlevelse (<i>progression-free survival</i>)
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
ToT	Tid i behandling (<i>time on treatment</i>)



2. Konklusion

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, Medicinrådet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for pembrolizumab ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med kemoterapi ± EGFR-hæmmer (FOLFIRI (folinsyre, fluorouracil, irinotecan) ± cetuximab). Når analysen er udført med apotekernes indkøbspris (AIP), er de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 538.000 DKK pr. patient.

De inkrementelle omkostninger er i høj grad drevet af lægemiddelomkostningerne til pembrolizumab. Medicinrådets hovedanalyse tager udgangspunkt i, at pembrolizumab gives vægtbaseret. Antages det i stedet, at pembrolizumab gives som fast dosis, stiger de inkrementelle omkostninger fra ca. [REDACTED] DKK til ca. [REDACTED] DKK.

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i det femte år efter en anbefaling. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 49,7 mio. DKK i det femte år.

3. Introduktion

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab som mulig standardbehandling på danske hospitaler til MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft.

Analysen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra MSD. Medicinrådet modtog ansøgningen den 29. april 2021.

3.1 Patientpopulation

Kræft i tyk- og endetarm (kolorektalkræft) er en af de hyppigste kræftsygdomme i Danmark. I 2019 blev i alt 4296 diagnosticeret med kolorektalkræft, heraf størstedelen med tyktarmskræft. Hyppigheden stiger med alderen og ses sjældent før 40-års alderen, og de fleste tilfælde ses først efter 60 årsalderen. Femårsoverlevelsen for endetarmskræft er hhv. 66 og 69 % for mænd og kvinder, mens den for tyktarmskræft er hhv. 63 og 65 %. Fagudvalget anslår, at der årligt vil være omkring 100 patienter med MSI-H/dMMR, som kan modtage førstelinjebehandling. Heraf vurderes det, at langt størstedelen vil kunne tilbydes behandling med pembrolizumab, såfremt det anbefales som standardbehandling [1].

Yderligere information om sygdomsområdet kan findes i Medicinrådets vurderingsrapport.



3.1.1 Komparator

Medicinerådet har vurderet den kliniske værdi af pembrolizumab på baggrund af følgende kliniske spørgsmål:

Hvilken værdi har pembrolizumab sammenlignet med FOLFIRI eller FOLFOX ± en EGFR-hæmmer til førstelinjebehandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft, der har MSI-H/dMMR?

4. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

I sin ansøgning har ansøger indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der består af en omkostningsanalyse og en budgetkonsekvensanalyse. I omkostningsanalysen estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient for pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi (FOLFIRI, FOLFOX og FOLFOX ± cetuximab). Medicinerådet vurderer nedenfor den sundhedsøkonomiske analyse, som ansøger har indsendt.

4.1 Antagelser og forudsætninger for modellen

Sammenligningen mellem pembrolizumab og kemoterapi er en direkte sammenligning lavet på baggrund af data fra KEYNOTE-177 (KN-177) [2]. Studiet er et randomiseret, ikke-blindet, multicenter fase III-studie, som havde klinikers valg af kemoterapi som komparator til pembrolizumab. Klinikers valg af kemoterapi i studiet bestod af enten FOLFOX ± bevacizumab, FOLFOX ± cetuximab, FOLFIRI ± bevacizumab eller FOLFIRI ± cetuximab. Ansøger antager, at dansk standardbehandling for førstelinjebehandling består af:

- 80 % FOLFIRI
- 5 % FOLFOX
- 15 % FOLFOX + cetuximab

Der blev ikke lavet stratificeringer i studiet, og det er derfor ikke muligt at anvende effektdata for de tre ovenstående regimer isoleret. Ansøger antager dog, at effekten og bivirkningerne vil være ligeværdige, uanset hvilket kemoregime patienterne modtager.

Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser og forudsætninger for modellen

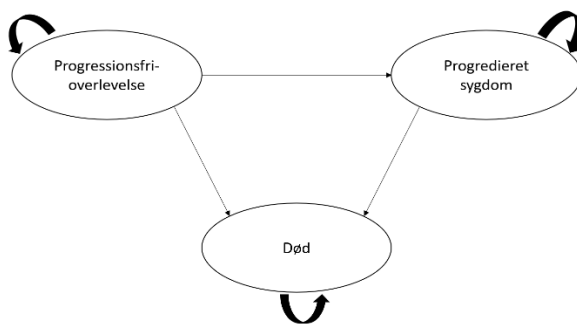
Fagudvalget vurderer, at man i dansk praksis i langt de fleste tilfælde anvender FOLFIRI i første linje, og at ca. 25 % af patienterne får cetuximab i tillæg. Nogle patienter vil modtage andre kemoterapiregimer, afhængigt af om deres almentilstand er særlig god eller dårlig, men dette vurderes ikke at have væsentlig betydning for analysens resultat. Medicinerådet ændrer derfor komparator i egen hovedanalyse, således at 100 % af patienterne antages at modtage FOLFIRI, og at 25 % får cetuximab i tillæg. Dette har lille betydning for analysens resultat og påvirker kun lægemiddelomkostningerne, da datagrundlaget for effekten for kemoterapi forbliver det samme.



Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. ansøgers model, men ændrer fordelingen af kemoterapi i komparatorarmen, så alle patienter modtager FOLFIRI, og 25 % får cetuximab i tillæg.

4.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en *partitioned survival model* til at estimere omkostningerne forbundet med behandlingen med pembrolizumab. Ansøgers model består af tre stadier, som patienterne skifter mellem i takt med sygdomsprogression: progressionsfri overlevelse, post-progression og stadiet død. Se Figur 1 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem.



Figur 1. Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen

Alle patienter starter i sygdomsstadiet progressionsfri overlevelse, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapoleret time-to-event-data. Tiden patienterne befinder sig i stadiet progressionsfri overlevelse bestemmes ud fra PFS-data fra KN-177 (resultater fra 2. interimanalyse). Fra progressionsfri overlevelse kan patienten bevæge sig videre til stadiet progredieret sygdom eller til stadiet død.

Patienter, der er progredieret, men ikke døde, vil befinde sig i post-progression. Tiden, patienterne befinder sig i dette stadie, estimeres ud fra PFS- og OS-data fra KN-177 som den andel af patienter, der hverken er progredieret eller døde. Fra post-progression kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret ud fra OS-data fra KN-177.

På baggrund af PFS- og OS-data, estimerer ansøger den gennemsnitlige PFS og OS fra KN-177 og anvender disse gennemsnit til estimering af omkostninger.

Medicinerådets vurdering af ansøgers model

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. ansøgers model.

4.1.2 Modelantagelser og -beskrivelse

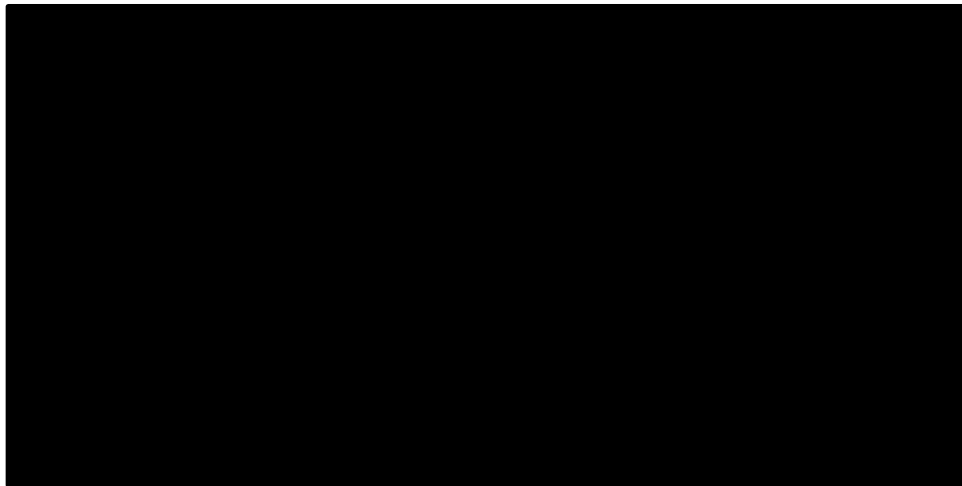
Ansøger estimerer tiden i de forskellige stadier ved at anvende det observerede Kaplan-Meier (KM)-data for PFS og OS ved at ekstrapolere denne data. Dette er nødvendigt, da opfølgningstiden i KN-177 er kortere end den anvendte tidshorisont.



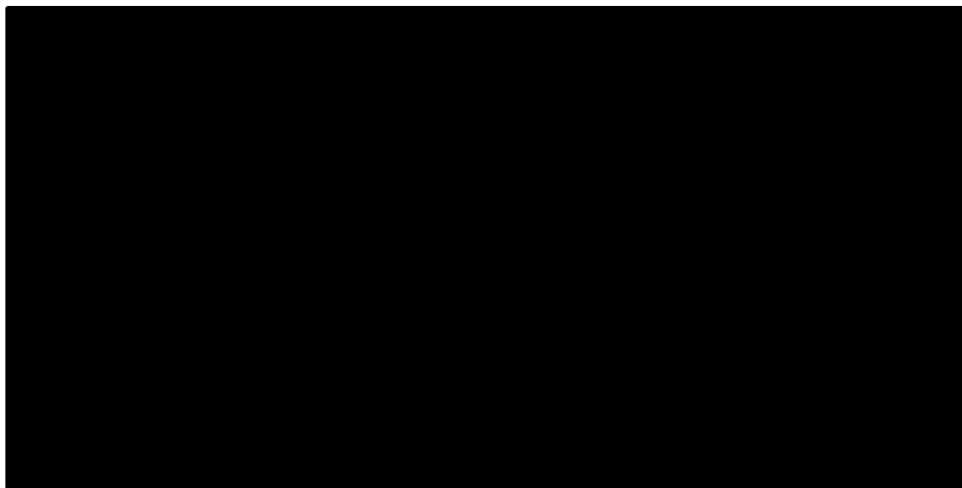
Ansøger benytter en *two-piece*-metode med *transition points* til at modellere PFS og OS, hvor modellen først anvender det observerede KM-data fra KN-177, hvorefter modellen anvender ekstrapolering af KM-data. Ansøger argumenterer for, at dette giver det mest retvisende billede af kurveforløbene.

Ekstrapolering af PFS-data

Til ekstrapolering af de observerede PFS-data anvender ansøger et *transition point* ved uge 20 og til ekstrapolering af PFS-data anvendes en eksponentiel funktion (grøn kurve) for både pembrolizumab og kemoterapi. Se Figur 2 og Figur 3.



Figur 2: PFS-kurver for pembrolizumab



Figur 3: PFS-kurver for kemoterapi

Ekstrapolering af OS-data

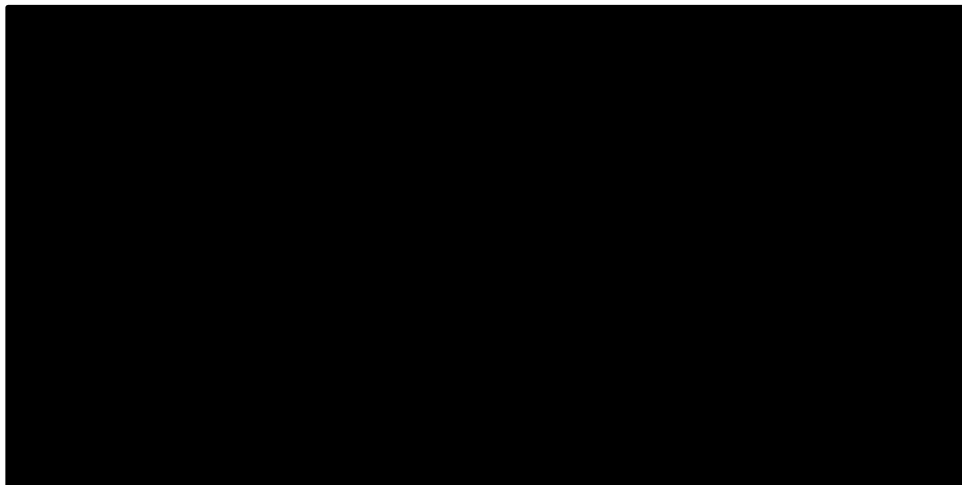
Til ekstrapolering af de observerede OS-data anvender ansøger et *transition point* ved uge 52, og til ekstrapolering af KM-data anvendes en eksponentiel funktion for både pembrolizumab og kemoterapi (grøn kurve), se Figur 4 og Figur 5. KN-177-studiet tillod overkrydsning fra kemoterapi til pembrolizumab ved sygdomsprogression, og samlet



overkrydsede 59 % af patienterne. Ansøger har ikke justeret OS for patienter i kemoterapi-armen for overkrydsningen i deres analyse.



Figur 4: OS-kurver for pembrolizumab



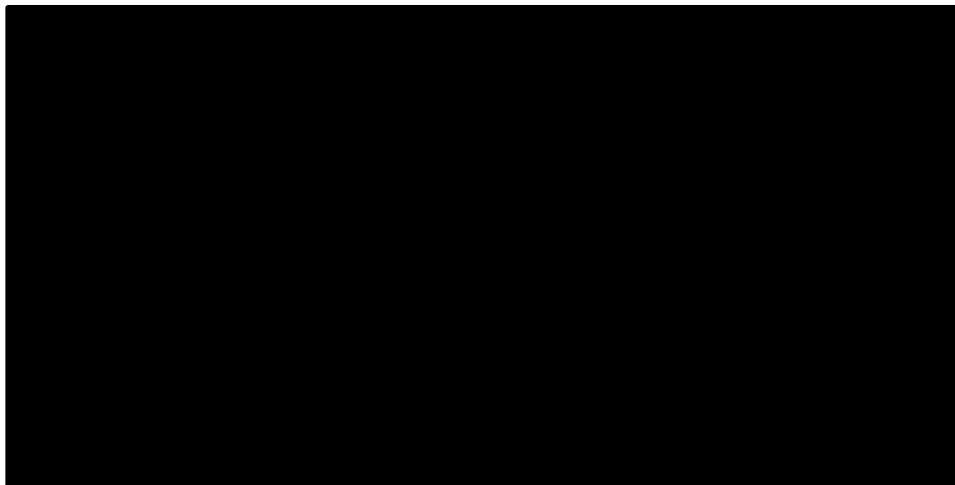
Figur 5: OS-kurver for kemoterapi

Eksponentialfunktionen anvendes til ekstrapolering af de observerede PFS- og OS-data, da kurveforløbene vurderes at være for optimistiske ved anvendelse af de øvrige parametriske funktioner skildret i Figur 2-5. Dermed vurderes eksponentialfunktionen mest klinisk plausibel. Samtidig vurderer ansøger, at eksponentialfunktionen har et rimeligt statistisk fit. Ansøgers analyse viser, at der ikke er *proportional hazards*, og at *hazard ratio* (sandsynligheden for et event) falder over tid. Dette stemmer ikke overens med de grundlæggende antagelser for en eksponentiel funktion, men ansøger argumenterer for, at den kliniske plausibilitet bør prioriteres højere end plausibiliteten af antagelserne vedrørende hazard ratioen.

Jf. produktresuméet for pembrolizumab må der maksimalt administreres 35 doser svarende til en maksimal behandlingslængde (ToT) på 2 år. Det var ikke nødvendigt at



ekstrapolere data for ToT ved behandling med pembrolizumab, da opfølgningstiden i KN-177 er på 32,4 måneder, og dermed længere end den maksimale ToT på 2 år. ToT for pembrolizumab baserer sig derfor udelukkende på KM-data. For kemoterapi anvender ansøger et *transition point* ved uge 10 og ekstrapolerer herefter ToT ved brug af en eksponentialfunktion.



Figur 6: ToT-kurver for pembrolizumab og kemoterapi

Medicinerådets vurdering af ansøgers modelantagelser

Fagudvalget vurderer, at der er stor usikkerhed omkring pembrolizumabs kurveforløb for hhv. PFS og OS, da der er begrænset antal events inden for studiets opfølgningstid. Dog vurderer fagudvalget, at de mest pessimistiske kurver (eksponentialfunktionen) stemmer bedst overens med forventningen til denne patientgruppe. Medicinerådet accepterer derfor ansøgers modelantagelser. Estimerne for ToT, PFS og OS er præsenteret i Tabel 1.

Tabel 1. Gennemsnitlig tid i behandling, tid til progression og samlet overlevelse

Behandling	ToT [mdr.]	PFS [mdr.]	OS [mdr.]
Pembrolizumab	13,3	50,8	81,0
Kemoterapi	8,7	13,6	55,7

*Tid i behandling (ToT), progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

Fagudvalget vurderer, at overkrydsningen i KN-177 udfordrer tolkningen af OS-data, da OS for kemoterapiarmen er overestimeret for de patienter, der krydser over. I dansk praksis vil man forvente et mere pessimistisk OS-kurveforløb for patienter, der modtager kemoterapi, end det der er observeret i KN-177 og den ekstrapolerede OS-kurve i Figur 5. Økonomisk har det dog minimal betydning for analysens resultat, da omkostningerne forbundet med en overestimeret overlevelse er minimale i denne analyse. Medicinerådet vurderer, at ansøgers valg af *transitions points*, hvor ekstrapolering af PFS- og OS-data går fra at baseres på KM-data til at følge en parametrisk funktion, er rimelige.

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. modelantagelser.



4.1.3 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en tidshorizont på 20 år.

Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.

Medicinrådets vurdering af ansøgers analyseperspektiv

Medicinrådet accepterer ansøgers valgte tidshorizont, da den gennemsnitlige behandlingslængde (af både 1. og 2. linjebehandling) forventes at ligge inden for denne tidshorizont. Det betyder ikke, at patienterne modtager behandling i hele tidshorizonten, men at analysen opfanger alle direkte og afledte økonomiske forskelle mellem pembrolizumab og kemoterapi set over en tidshorizont på 20 år.

Medicinrådet accepterer ansøgers valg vedr. analyseperspektiv.

4.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger.

4.2.1 Lægemiddelomkostninger

Ifølge produktresuméet for pembrolizumab er den anbefalede dosis enten 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge. Ansøger antager, at man i dansk praksis vil forsøge at minimere antallet af hospitalsbesøg for patienterne, og ansøgers hovedanalyse bygger derfor på antagelsen om, at alle patienter får 400 mg pembrolizumab hver 6. uge. Pembrolizumab bliver i dansk klinisk praksis givet vægtbaseret, og ansøger har derfor inkluderet en følsomhedsanalyse, hvor patienter antages at få 4 mg/kg pembrolizumab hver 6. uge.

Ansøger antager følgende dosering ved behandling med FOLFIRI:

- Fluorouracil: 2800 mg/m² hver anden uge
- Calciumfolinat: 400 mg/m² hver anden uge
- Irinotecan: 180 mg/m² hver anden uge

Ved tillæg af cetuximab antager ansøger, at cetuximab gives hver uge med en initialdosis på 400 mg/m² og efterfølgende doser er 250 mg/m².

Da Medicinrådet baserer sin analyse på, at alle patienter, der modtager kemoterapi i første linje, vil modtage FOLFIRI, og 25 % af disse vil få cetuximab i tillæg, præsenteres ansøgers antagelser vedr. dosering af FOLFOX ikke.

Ansøger anvender gennemsnitsvægten på 71,1 kg og det gennemsnitlige kropsfladeareal (BSA) på 1,81 m² fra KN-177 til estimering af lægemiddelomkostningerne. Ansøger



antager, at der ikke vil være noget spild i forbindelse med behandling med pembrolizumab eller kemoterapi.

Ansøger har, jf. *Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren*, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger

Fagudvalget vurderer, at man i dansk praksis vil give pembrolizumab baseret på vægt og ikke som fast dosis. Medicinrådet vælger derfor at anvende ansøgers følsomhedsanalyse, hvor pembrolizumab gives vægtbaseret i egen hovedanalyse. Medicinrådet præsenterer en følsomhedsanalyse, hvor pembrolizumab antages at blive givet som fast dosis for at undersøge betydningen af antagelsen for analysens resultat.

Fagudvalget vurderer derudover, at man vil opstarte behandling med pembrolizumab ved at give 2 mg/kg hver 3. uge, og hvis sygdommen vurderes at være stabil, vil man skifte til at give 4 mg/kg hver 6. uge. Fagudvalget vurderer, at størstedelen af patienterne vil skifte til behandling hver 6. uge, og Medicinrådet accepterer derfor ansøgers antagelser, men præsenterer en følsomhedsanalyse, hvor det antages, at patienterne modtager behandling hver 3. uge.

Jf. protokollen [1] gives cetuximab hver anden uge i stedet for hver uge. Dette ændrer Medicinrådet i hovedanalysen, hvilket reducerer omkostningerne i kemoterapiarmen.

Medicinrådet har udskiftet AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 2.

Tabel 2. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (juni 2021)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml	████████	Amgros
Fluorouracil	50 mg/ml	100 ml	████████	Amgros
Calciumfolinat	10 mg/ml	100 ml	████████	Amgros
Irinotecan	20 mg/ml	25 ml	████████	Amgros
Cetuximab	5 mg/ml	20 ml	████████	Amgros

Medicinrådet accepterer ansøgers valg vedr. lægemiddelomkostninger, men vælger at basere egen hovedanalyse på antagelsen om, at pembrolizumab gives vægtdoseret og ikke som fast dosis. Medicinrådet præsenterer en følsomhedsanalyse, hvor det antages, at pembrolizumab gives ved fast dosis, og en følsomhedsanalyse, hvor det antages, at pembrolizumab gives hver 3. uge i stedet for hver 6. uge. Medicinrådet ændrer behandlingsfrekvensen for cetuximab, så det antages, at patienterne modtager cetuximab hver 2. uge i stedet for hver uge.



4.2.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger og bivirkningsomkostninger.

Administrationsomkostninger

Pembrolizumab og kemoterapi bliver administreret intravenøst (IV) på hospitalerne. Til at estimere omkostninger forbundet med administrationerne, anvender ansøger DRG-taksten på 2.277 DKK (DRG 2021: 06MA98) pr. gang, patienten er inde på hospitalet for at modtage behandling. Administrationsomkostninger er beregnet ud fra antallet af administrationer, den gennemsnitlige patient modtager i løbet af hele behandlingsforløbet.

Ansøger antager derudover, at patienter vil få lagt en central veneport til IV-infusionerne i forbindelse med opstart af behandlingen. Det antages, at veneporten er funktionel gennem hele behandlingsforløbet.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. administrationsomkostninger.

Monitoreringsomkostning

Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering, når patienterne er i behandling i første linje, anden linje, og efter andenlinjebehandlingen er afsluttet. Monitoreringen antages at indebære lægekonsultationer, sygeplejerskekonsultationer og CT-scanninger, og ansøger antager, at monitoreringen vil være den samme, uanset hvilken behandling patienten modtager. Ansøger baserer disse estimater på patientvejledninger fra Region Hovedstaden, Region Midtjylland og Region Nordjylland. Monitoreringen er begrænset til maksimalt 60 måneder (5 år) i ansøgers analyse, uanset hvornår patienterne progredierer, men ansøger har tilføjet en følsomhedsanalyse, hvor der ikke er nogen begrænsning på, hvor længe monitoreringen kan fortsætte frem til patienternes død.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. monitoreringsomkostninger

Ifølge fagudvalget vil antallet af lægekonsultationer, mens patienterne er i behandling, afhænge af, hvilken behandling patienten modtager. Patienter, der modtager pembrolizumab, vil have en lægekonsultation hver 3. uge eller 6. uge, mens patienter, der behandles med kemoterapi, vil have en konsultation hver 2. uge. Omkostninger til lægekonsultationerne er dækket af den DRG-takst, der anvendes til administrationen af behandlingerne, og Medicinrådet ekskluderer derfor yderligere omkostninger til lægekonsultationer. Fagudvalget informerer yderligere om, at man oftest vil lave en CT-scanning hver 3. måned i stedet for hver 2. måned, og dette ændres ligeledes i Medicinrådets hovedanalyse. Ændringerne har minimal betydning for analysens resultat.

Monitoreringen efter endt andenlinjebehandling afhænger af, om patienterne efterfølgende modtager tredjelinjebehandling eller ej, men fagudvalget vurderer, at ansøgers estimater virker rimelige. I mangel på mere sikre estimater accepteres ansøgers antagelser. Antagelser vedr. monitorering kan ses i Tabel 3.



Tabel 3: Ansøgers og Medicinrådets antagelser vedr. monitorering og enhedsomkostninger

	Ansøgers estimat	Medicinrådets estimat	Enhedsomkost- ning [DKK]	Kilde
Monitorering under første- og andenlinjebehandling uanset behandling				
Lægekonsultation	1 pr. måned	1 pr. behandling	0	Omkostninger dækket ved DRG-takst anvendt til administration af behandling
Sygeplejerske-konsultation	2 pr. måned	2 pr. måned	272	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger for en sygeplejerske i 30 min.
CT-scanning	1 hver anden måned	1 hver tredje måned	1.835	DRG 2021: 30PR07
Monitorering efter afsluttet andenlinjebehandling uanset behandling				
Lægekonsultation	1 hvert halve år	1 hvert halve år	2.277	DRG 2021: 06MA98
CT-scanning	1 hvert halve år	1 hvert halve år	1.835	DRG 2021: 30PR07

Ifølge fagudvalget kan man ikke tale om en grænse for monitorering på 60 måneder. Man vil overveje at stoppe opfølgningen af patienten, hvis vedkommende har været recidivfri i omkring 60 måneder, men ikke afslutte patienten, hvis vedkommendes sygdom er ustabil omkring de 60 måneder. Medicinrådet anvender derfor ansøgers følsomhedsanalyse, hvor der ikke er en grænse for, hvor længe en patient kan følges frem til patientens død.

Medicinrådet ændrer frekvensen for CT-scanninger og antager, at omkostninger til lægekonsultationer er inkluderet i omkostningen til administration af behandlingerne. Derudover anvendes ansøgers følsomhedsanalyse som Medicinrådets hovedanalyse, hvor der ikke er en grænse for, hvor længe en patient kan monitoreres.

Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling af bivirkninger grad 3-4 baseret på DRG 2021. Bivirkningsfrekvenserne for pembrolizumab og kemoterapi kommer fra KN-177, og ansøger har kun inkluderet bivirkninger, der forekommer i minimum 5 % af tilfældene og i minimum én af armene i KN-177.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. bivirkningsomkostninger

Fagudvalget vurderer, at ansøgers estimat af omkostningerne relateret til behandling af anæmi, diarré og hypertension er overestimeret. Ifølge fagudvalget kan der være behov for forskellige behandlinger afhængig af patientens tilstand, men behandlingen vil oftest foregå ved et ambulant besøg eller hos egen læge. Medicinrådet ændrer derfor enhedsomkostningerne for behandling af anæmi, diarré og hypertension, så det svarer til et ambulant besøg. Dette svarer til en omkostning på 2.277 DKK (DRG 2021: 06MA98).



Ændringen har minimal betydning for analysens resultat. Bivirkningsfrekvenser og anvendte takster kan ses i Tabel 4.

Tabel 4. Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med pembrolizumab og kemoterapi samt enhedsomkostninger for bivirkningerne

	Pembrolizumab [%]	Kemoterapi [%]	Enhedsomkostning [DKK]	DRG 2021
Anæmi	5 %	11 %	2.277	06MA98
Neutropeni	0 %	15 %	3.114	16MA98
Diarré	6 %	11 %	2.277	06MA98
Mavesmerter	5 %	6 %	2.277	06MA98
Fatigue	4 %	9 %	2.277	06MA98
Nedsat neutrofilital	0 %	17 %	3.114	16MA98
Hyponatriæmi	5 %	3 %	1.518	10MA98
Hypokaliæmi	1 %	6 %	1.518	10MA98
Hypertension	7 %	5 %	2.277	06MA98

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. bivirkningsomkostninger, men ændrer enhedsomkostningen for anæmi, diarré og hypertension, så den svarer til omkostningen for et ambulant besøg.

4.2.3 Efterfølgende behandling

Ansøger inkluderer omkostninger til efterfølgende behandling, da OS forventes at afspejle både effekten af førstelinjebehandling, men også effekten af de efterfølgende behandlinger. Ansøger antager, at 50 % af patienterne, der progredierer, vil modtage andenlinjebehandling, mens de resterende patienters tilstand antages at være for dårlig til, at patienterne kan modtage yderligere behandling.

Ansøger antager, at patienter, der har progredieret efter behandling med pembrolizumab, i anden linje vil modtage:

- FOLFIRI (80 %)
- FOLFOX (20 %)

For patienter, der har progredieret efter behandling med kemoterapi i første linje, antager ansøger, at de i anden linje vil modtage:

- FOLFOX + bevacizumab (80 %)
- FOLFIRI (10 %)



- FOLFIRI + cetuximab (10 %)

Ansøger antager, at den gennemsnitlige behandlingstid for efterfølgende behandling er på 4,6 måneder, uanset om patienten tidligere har fået pembrolizumab eller kemoterapi i første linje. Estimatet bygger på behandlingstiden i anden linje fra KN-177 for de patienter, der havde modtaget kemoterapi i første linje. Der var få patienter, der havde modtaget andenlinjebehandling efter pembrolizumab i KN-177, og i mangel på et bedre estimat antager ansøger, at behandlingstiden ved anden linje for kemoterapiarmen vil være tilsvarende behandlingstiden for patienter, der har modtaget pembrolizumab.

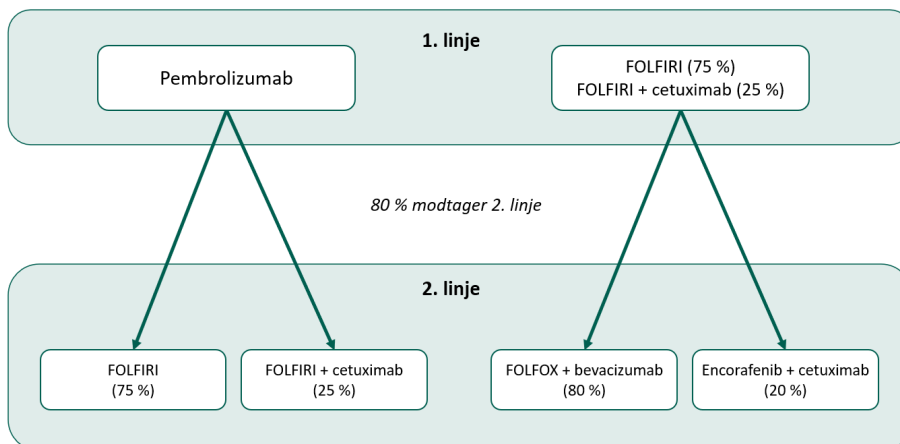
Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. efterfølgende behandling

Fagudvalget vurderer, at 80 % af patienter, der har modtaget førstelinjebehandling, vil være kandidater til andenlinjebehandling, mens 20 % ikke vil modtage nogen efterfølgende behandling grundet for dårlig almentilstand. Dette vurderes at være gældende uanset hvilken behandling, patienterne modtog i første linje. Medicinrådet ændrer derfor andelen i egen hovedanalyse, hvilket har lille betydning for analysens resultat.

En eventuel anbefaling af pembrolizumab vil, ifølge fagudvalget, skubbe standardbehandlingen med kemoterapi i første linje til anden linje. Medicinrådet ændrer derfor den efterfølgende behandling for patienter, der har modtaget pembrolizumab, så de antages at modtage FOLFIRI (100 %), hvoraf 25 % af disse modtager cetuximab i kombination. Som beskrevet i afsnit 4.1 vil nogle patienter modtage andre kemoterapiregimer i første linje, hvis deres almentilstand er særlig god eller dårlig. Det er dermed en simplificering at antage, at 100 % af patienterne vil modtage FOLFIRI i første linje. Det vurderes dog ikke at have væsentlig betydning for analysens resultat.

I anden linje vurderer fagudvalget, at 20 % af patienterne vil have en BRAF^{V600E}-mutation og dermed være kandidater til behandling med encorafenib i kombination med cetuximab. Fagudvalgets vurdering er lavet på baggrund af antallet af patienter i KN-177, der havde BRAF^{V600E}-mutationen samt fagudvalgets kendskab til de danske patienter. Medicinrådet tilføjer derfor denne behandlingsmulighed i egen hovedanalyse for patienter, der har modtaget kemoterapi i første linje. Encorafenib i kombination med cetuximab har ikke indikation til at blive givet efter en immunterapi som pembrolizumab, og derfor forventes det ikke, at nogen patienter med BRAF^{V600E}-mutation modtager encorafenib i kombination med cetuximab efter behandling med pembrolizumab. Ændringen har lille betydning for analysens resultat, men effekten af encorafenib i kombination med cetuximab bliver ikke opfanget i OS-kurven for kemoterapiarmen. Dette kan potentielt underestimere OS for kemoterapi.

Fagudvalget vurderer, at patienter uden BRAF^{V600E}-mutation, vil modtage FOLFOX i kombination med bevacizumab i anden linje, såfremt de har fået FOLFIRI i 1. linje. Figur 7 opsummerer Medicinrådets antagelser vedr. fordelingen af efterfølgende behandling.



Figur 7: Fordeling af efterfølgende behandling

Følgende doseringer er antaget ved behandling med FOLFOX:

- Fluorouracil: 2800 mg/m² hver anden uge
- Calciumfolinat: 400 mg/m² hver anden uge
- Oxaliplatin: 85 mg/m² hver anden uge

Ved kombination med bevacizumab anvendes en dosis på 5 mg/kg bevacizumab hver 2. uge. Ved behandling med encorafenib gives 300 mg én gang dagligt ved oral administration. Dosering af FOLFIRI og cetuximab er beskrevet i afsnit 4.2.1.

Lægemiddelpriser, der ikke er præsenteret afsnit 4.2.1, kan ses i Tabel 5. Medicinrådet har udskriftet AIP med SAIP.

Tabel 5. Anvendte lægemiddelpriser for efterfølgende behandling, SAIP (juni 2021)

Lægemiddel	Styrke	Paknings-størrelse	Pris [DKK]	Kilde
Oxaliplatin	5 mg/ml	40 ml	██████	Amgros
Bevacizumab	400 mg/16ml	1 stk.	██████	Amgros
Encorafenib	50 mg	28 stk.	██████	Amgros

Medicinrådet accepterer ikke ansøgers antagelser vedr. efterfølgende behandling og estimerer omkostninger til efterfølgende behandling på baggrund af fagudvalgets vurdering.

4.2.4 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af tiden, patienterne bruger på administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet, og til anlæggelsen af veneporte. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg, jf. *Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.*



Behandling med fluorouracil gives via en transportabel pumpe over 46 timer pr. behandling, og infusionen kræver ikke, at patienten er på hospitalet. Ansøger argumenterer for, at på trods af at patienten kan være hjemme, er det til gene for patienten. Ansøger antager på den baggrund, at patienten bruger 20 min. pr. time med infusion, svarende til ca. 15 timer pr. behandlingsgang.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger

Fagudvalget vurderer, at patientens begrænsning i forbindelse med behandling med fluorouracil er minimal, og at ansøgers antagelse om, at patienten bruger 20 min. pr. time med selvinfusion, er et arbitrært estimat. Ifølge fagudvalget er den eneste tidskrævende aktivitet, at patienten skal have pumpen og aflevere pumpen. Selve infusionen er ikke noget, som hæmmer patienten i at gøre andre ting samtidig. Medicinrådet ændrer derfor antagelsen for patientens tidsforbrug ved behandling med fluorouracil til 30 min. pr. behandling, hvilket svarer til at hente og aflevere pumpen. Ændringen har nogen betydning for analysens resultat.

Medicinrådet accepterer ansøgers estimerede patienttid, som kan ses i Tabel 6.

Tabel 6. Estimat af effektiv patienttid

	Patienttid [timer]
Behandling med pembrolizumab inkl. lægekonsultation	1,0
Behandling med FOLFIRI inkl. lægekonsultation	4,0
Behandling med FOLFIRI + cetuximab inkl. lægekonsultation	4,0
Behandling med FOLFOX + bevacizumab inkl. lægekonsultation	4,0
Behandling med encorafenib + cetuximab inkl. lægekonsultation	3,0
Sygeplejerskekonsultationer	0,5
CT-scanning	1,0
Anlæggelse af veneport	1,5

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. patientomkostninger, men ekskluderer patientomkostninger til behandling med fluorouracil.

4.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen og de økonomiske konsekvenser af at justere de parametre, der er usikre.

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende følsomhedsanalyser er udført:



Tabel 7. Ansøgers følsomhedsanalyser og beskrivelse

Følsomhedsanalyse	Beskrivelse
Tidshorisont	40 år
Tid, patienten monitoreres og følges	Ingen begrænsning på, hvor længe en patient monitoreres
Dosering af pembrolizumab	Vægtbaseret
Doseringsfrekvens for pembrolizumab	Hver 3. uge

Medicinerådets vurdering af ansøgers valg af følsomhedsanalyser

Medicinerådet præsenterer ikke følsomhedsanalysen, hvor tidshorisonten sættes til 40 år, da det ikke er realistisk, at patienterne lever 40 år efter diagnostidspunktet. Følsomhedsanalysen, hvor der ikke er begrænsning på, hvor længe en patient kan monitoreres, præsenteres ligeledes ikke, da denne indgår i Medicinerådets hovedanalyse.

Medicinerådet vælger at basere egen hovedanalyse på antagelsen om, at pembrolizumab gives vægtbaseret i dansk praksis, men da pembrolizumab gives som fast dosis jf. produktresuméet, præsenterer Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor pembrolizumab doseres med 400 mg hver 6. uge.

Medicinerådet vælger at præsentere ansøgers følsomhedsanalyse, hvor pembrolizumab gives hver 3. uge med 2 mg/kg, da man ifølge fagudvalget opstarter behandling ved at give pembrolizumab hver 3. uge, og nogle patienter formentlig vil fortsætte med behandling hver 3. uge ved mistanke om ustabil sygdom.

Medicinerådet præsenterer følsomhedsanalyser, hvor pembrolizumab antages at blive givet som fast dosis, og hvor det antages, at pembrolizumab gives hver 3. uge i stedet for hver 6. uge.

4.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 8 opsummeres basisantagelserne i henholdsvis ansøgers og Medicinerådets hovedanalyse.

Tabel 8. Basisantagelser for ansøgers og Medicinerådets hovedanalyse

Basisantagelser	Ansøger	Medicinerådet
Tidshorisont	20 år	20 år
Diskonteringsrate	3,5 % fra år 1-35	3,5 % fra år 1-35



Basisantagelser	Ansøger	Medicinrådet
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Omkostninger til efterfølgende behandling Patientomkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Omkostninger til efterfølgende behandling Patientomkostninger
Dosering af pembrolizumab	400 mg hver 6. uge	Vægtbaseret, 4 mg/kg hver 6. uge
Behandlingslængder i første linje		
Pembrolizumab	13,3 måneder	13,3 måneder
Kemoterapi	8,7 måneder	8,7 måneder
Behandlingslængder i anden linje		
Pembrolizumab	4,6 måneder	4,6 måneder
Kemoterapi	4,6 måneder	4,6 måneder
Parametriske funktioner for PFS	<i>Two-piece</i> -metode med KM-data frem til uge 20, herefter ekstrapolering med en eksponentialfunktion	<i>Two-piece</i> -metode med KM-data frem til uge 20, herefter ekstrapolering med en eksponentialfunktion
Pembrolizumab		
Kemoterapi		
Parametriske funktioner for OS	<i>Two-piece</i> -metode med KM-data frem til uge 52, herefter ekstrapolering med en eksponentialfunktion	<i>Two-piece</i> -metode med KM-data frem til uge 52, herefter ekstrapolering med en eksponentialfunktion
Pembrolizumab		
Kemoterapi		
Inkludering af spild	Nej	Nej

5. Resultater

5.1 Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse med undtagelse af de væsentligste ændringer, der fremgår af Tabel 8.

Den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK i Medicinrådets hovedanalyse. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 538.000 DKK.

Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 9.



Tabel 9. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med kemoterapi, DKK, diskonterede tal

	Pembrolizumab	Kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
Hospitalsomkostninger	121.155	123.839	-2.684
Efterfølgende behandling	██████	██████	██████
Patientomkostninger	26.589	24.260	2.329
Totale omkostninger	██████	██████	██████

5.1.1 Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i Medicinrådets hovedanalyse for meromkostninger har Medicinrådet udført en følsomhedsanalyse på parametrene listet i Tabel 10.

Tabel 10. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Resultatet af hovedanalysen	██████
Pembrolizumab gives ved fast dosis på 400 mg hver 6. uge	██████
Pembrolizumab gives som 2 mg/kg hver 3. uge	██████

6. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at pembrolizumab vil blive anbefalet som mulig standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Pembrolizumab bliver anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- Pembrolizumab bliver ikke anbefalet som mulig standardbehandling.

Budgetkonsekvenserne udgør forskellen mellem de samlede omkostninger i de to scenarier.



6.1 Estimat af patientantal og markedsandel

På baggrund af protokollen antager ansøger, at ca. 100 nye patienter om året er kandidater til behandling med pembrolizumab. Hvis pembrolizumab anbefales som standardbehandling, estimerer ansøger, at markedsoptaget vil være på 50 % i år 1 stigende til 100 % i år 2 og de efterfølgende år.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Fagudvalget vurderer, at hvis pembrolizumab anbefales, vil markedsoptaget være ca. 80 % det første år, stigende til 95 % i år 2 og de efterfølgende år. Dermed vurderes det, at ca. 5 % af patienterne stadig vil modtage kemoterapi, hvis pembrolizumab anbefales. Tabel 11 viser fagudvalgets estimater af nye patienter pr. år, hvis pembrolizumab anbefales eller ikke anbefales.

Tabel 11. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Pembrolizumab	80	95	95	95	95
Kemoterapi	20	5	5	5	5
Anbefales ikke					
Pembrolizumab	0	0	0	0	0
Kemoterapi	100	100	100	100	100

Medicinerådet har udført sin egen budgetkonsekvensanalyse, hvor markedsoptaget er tilpasset fagudvalgets vurdering.

6.2 Medicinerådets budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Markedsoptaget er justeret ift. fagudvalgets vurdering, hvis pembrolizumab anbefales. Der antages således et markedsoptag på 80 % i år 1 stigende til 95 % i år 2 og de efterfølgende år.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af pembrolizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i det femte år efter en anbefaling. Resultatet er præsenteret i Tabel 12.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 49,7 mio. DKK i år 5.



Tabel 12. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

7. Diskussion

Behandling med pembrolizumab er forbundet med inkrementelle omkostninger på ca. ■ DKK sammenlignet med behandling med kemoterapi. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab.

Da analysens resultat i høj grad er drevet af lægemiddelomkostningerne, har det stor betydning, om pembrolizumab bliver givet som fast dosis eller vægtbaseret. I dansk klinisk praksis gives pembrolizumab efter vægt, og dette er derfor Medicinrådets hovedanalyse, også selvom pembrolizumab gives som fast dosis ifølge produktresuméet. Antages det, at pembrolizumab gives som fast dosis 400 mg hver 6. uge, ■ de inkrementelle omkostninger fra ca. ■ DKK til ca. ■ DKK. Det har lille betydning, om pembrolizumab gives vægtdoseret hver 3. uge eller hver 6. uge.



8. Referencer

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab til behandling af .:1–14.
2. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2207–18.

9. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	29. september 2021	Godkendt af Medicinrådet



10. Bilag

10.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 20 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 13.

Tabel 13. Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, diskonterede tal

	Pembrolizumab	Kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	116.701	141.153	-24.453
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	28.825	90.615	-61.790
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.2 Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som er inkluderet i omkostningsanalysen, dog uden patientomkostninger.

Med ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af pembrolizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 14.

Tabel 14. Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Amgros I/S
Dampfærgevej 22
2100 København Ø
Danmark
T +45 88713000
F +45 88713008
Medicin@amgros.dk
www.amgros.dk

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	29.09.2021
Leverandør	MSD
Lægemiddel	Keytruda, pembrolizumab
EMA-indikation	pembrolizumab til behandling af MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft

Forhandlingsresultat

Amgros har følgende pris på pembrolizumab:

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	Forhandlet SAIP (DKK)	Rabatprocent ift. AIP
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml	24.409,85	██████████	██████

Leverandøren har valgt at fastholde prisen på pembrolizumab og tilbyder derfor ikke en yderligere rabat.

Amgros gennemførte et udbud på de 3 immunterapilægemidler, der havde aftalestart 01.01.2020. Kontrakterne for de 3 immunterapier (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab) forsætter indtil 31.12.2021 med mulighed for 2 x 1 års forlængelse.



Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi har den bedst mulige pris på pembrolizumab. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

- Pembrolizumab er den først immunterapi, der er godkendt til denne indikation.
- Pembrolizumab er vurderet som "moderat" kliniske merværdi til patienterne uafhængigt af mutation status.

Konklusion

Amgros vurderer, at prisen er acceptabel til behandling af 1. linje metastatisk kolorektalkræft som udtrykker MSI-H/dMMR.

Status i andre lande

Sverige: Pembrolizumab blev anbefalet i maj 2021 til behandling af metastatisk kolorektalkræft.¹

UK: Pembrolizumab blev anbefalet som mulig behandling af metastatisk kolorektalkræft i juni 2021, på betingelse af at behandlingen afsluttes efter 2 års brug uden sygdomsprogression.²

Norge: Under behandling.³

¹ [Keytruda \(pembrolizumab\) för behandling av avancerad MSI-H eller dMMR kolorektalcancer i första linjen \(janusinfo.se\)](http://janusinfo.se)

² [Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency \(nice.org.uk\)](https://www.nice.org.uk)

³ [Pembrolizumab \(Keytruda\) - Indikasjon XVI \(nyemetoder.no\)](http://nyemetoder.no)

Medicinrådet
Dorthea E. Christiansen

København, den 7. september 2021

Kære Dorthea E. Christiansen

Høringssvar fra MSD Danmark vedrørende vurdering af pembrolizumab til behandling af MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft

MSD Danmark takker for muligheden for at komme med bemærkninger til Medicinrådets udkast til vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab til behandling af metastatisk kolorektalkræft (MSI-H/dMMR).

MSD ser ingen anledning til, at der skal ændres i kategoriseringen af den kliniske merværdi, idet vi er enige i Medicinrådets og fagudvalgets vurdering af, at pembrolizumab er en bedre behandling end den nuværende standardbehandling, da data viser, at pembrolizumab fordobler den mediane PFS og mere end en fordobler PFS-rater ved 24 måneder. Samtidig har pembrolizumab en markant bedre bivirkningsprofil end den nuværende standardbehandling med kemoterapi.

Vurderingen af overlevelsesdata vanskeliggøres af, at der endnu ikke har været tilstrækkelige hændelser med dødsfald i pembrolizumabarmen og af en høj overkrydsningsrate fra kemoterapiarmen. Derfor finder vi, at fagudvalgets perspektivering af overlevelsesdata med baggrund i deres kliniske erfaring er vigtig. Fagudvalget fremhæver, at på trods af overkrydsning, så viser pembrolizumab en effekt, som er markant større end fagudvalgets kliniske erfaring med nuværende standardbehandling. MSD mener også, at dette bekræftes ved en PFS for pembrolizumab-gruppen, som er længere end den forventede overlevelse for nuværende standardbehandling.

Med venlig hilsen

Simon Leth
Chef for sundhedsøkonomi

Fra: [Dorthea Elise Christiansen](#)
Til: [Graham, Thomas \(mrk 4\)](#)
Cc: [Pernille Koefod Arrevad](#); [Katrine Jürs](#); [Christian Schouenborg](#)
Emne: RE: Høring over udkast til vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomisk afrapportering for pembrolizumab
Dato: 9. september 2021 10:37:00
Vedhæftede filer: [image001.png](#)

Kære Thomas

Tak for jeres høringsbrev vedrørende Medicinrådets vurdering af Pembrolizumab til mCRC med dMMR/MSI-H.

På baggrund af jeres høringsbrev finder vi ikke anledning til at ændre den nuværende kategorisering eller noget i rapporten.

Jeres høringsbrev indgår i den videre behandling og bliver offentliggjort sammen med anbefalingen for pembrolizumab.

Vh Dorthea

From: Graham, Thomas (mrk 4) <thomas.graham4@merck.com>
Sent: 7. september 2021 15:45
To: Dorthea Elise Christiansen <DEC@medicinraadet.dk>
Subject: RE: Høring over udkast til vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomisk afrapportering for pembrolizumab

Proprietary

Kære Dorthea

Hermed fremsendes vores hørringssvar.

Vh
Thomas

From: Dorthea Elise Christiansen <DEC@medicinraadet.dk>
Sent: 20. august 2021 11:16
To: Graham, Thomas (mrk 4) <thomas.graham4@merck.com>
Cc: [Katrine Jürs](mailto:KJU@medicinraadet.dk) <KJU@medicinraadet.dk>; [Christian Schouenborg](mailto:CSC@medicinraadet.dk) <CSC@medicinraadet.dk>; [Pernille Koefod Arrevad](mailto:PEA@medicinraadet.dk) <PEA@medicinraadet.dk>
Subject: Høring over udkast til vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomisk afrapportering for pembrolizumab

EXTERNAL EMAIL – Use caution with any links or file attachments.

Kære Thomas

Sekretariatet fremsender hermed udkast til Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi og sundhedsøkonomisk afrapportering for pembrolizumab til mCRC med MSI-H/dMMR i 1. linje

Medicinrådet drøfter vurderingen af lægemidlets værdi og modelantagelserne for den sundhedsøkonomiske afrapportering den 1. september 2021.

I har i alt 20 dage til at sende eventuelle bemærkninger til kategoriseringen af lægemidlets værdi og den sundhedsøkonomiske afrapportering. **Jeres frist for at indgive hørings svar er derfor onsdag den 8. september 2021.** I er selvfølgelig velkomne til at sende eventuelle bemærkninger inden denne dato. I må også gerne meddele, hvis I ikke har kommentarer til kategoriseringen.

Vurderer sekretariatet og fagudvalget, at jeres hørings svar giver anledning til at revurdere kategoriseringen af lægemidlets værdi, skal Rådet drøfte vurderingen igen. Det vil med overvejende sandsynlighed udskyde tidspunktet for Rådets drøftelse af anbefalingen. Jeres eventuelle hørings svar indgår i det materiale, som bliver fremlagt for Medicinrådet i forbindelse med behandlingen af anbefalingen. Jeres eventuelle hørings svar bliver offentliggjort sammen med anbefalingen.

Bekræft gerne modtagelsen

På vegne af sekretariatets projektgruppe og god weekend
Dorthea

Dorthea E. Christiansen

Sundhedsvidenskabelig konsulent

+45 50 45 51 56

dec@medicinraadet.dk

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk



Medicinrådets behandling af personoplysninger

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

Notice: This e-mail message, together with any attachments, contains information of Merck & Co., Inc. (2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey, USA 07033), and/or its affiliates Direct contact information for affiliates is available at <http://www.merck.com/contact/contacts.html>) that may be confidential, proprietary copyrighted and/or legally privileged. It is intended solely for the use of the individual or entity named on this message. If you are not the intended recipient, and have received this message in error, please notify us immediately by reply e-mail and then delete it from your system.

Medicinrådets vurdering vedrørende pembrolizumab til behandling af MMR- deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	1. september 2021
-------------------------	-------------------

Dokumentnummer	119132
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion	3
2.	Begreber og forkortelser	5
3.	Introduktion	6
3.1	Kolorektalkræft	6
3.2	Nuværende behandling	7
3.3	Pembrolizumab	8
4.	Metode	9
5.	Resultater	9
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	9
5.1.1	Litteratur	9
5.1.2	Databehandling og analyse.....	13
5.1.3	Evidensens kvalitet	14
5.1.4	Effektestimater og kategorier	14
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	25
6.	Andre overvejelser	25
7.	Relation til behandlingsvejledning	26
8.	Referencer	27
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	30
10.	Versionslog	32
11.	Bilag	33
	Bilag 1: Dosis af behandlingerne i Keynote-177	33
	Bilag 2: Cochrane – risiko for bias	35
	Bilag 3: GRADE.....	36
	Bilag 4: Bivirkninger	38



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab til 1. linjebehandling af metastatisk kolorektalkræft med MSI-H/dMMR giver en **moderat merværdi** sammenlignet med kemoterapi. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at pembrolizumab er en bedre behandling end den nuværende standardbehandling, da pembrolizumab forlænger den tid, der går, før patienternes sygdom forværres, sammenlignet med kemoterapi. Samtidig er pembrolizumabs bivirkningsprofil mindre belastende end den nuværende standardbehandling med kemoterapi.

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 1. september 2021



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

dMMR:	<i>Deficient mismatch repair</i>
EGFR:	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
ITT:	<i>Intention to treat</i>
I.v.:	Intravenøs
KRC:	Kolorektalkræft
mKRC:	Metastatisk kolorektalkræft
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
MSI-H:	<i>Microsatellite instability-high</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
PD:	<i>Programmed cell death</i>
PD-L:	<i>Programmed cell death-ligand</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RR:	Relativ risiko



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af pembrolizumab til behandling af MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling. Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra MSD Danmark ApS. Medicinrådet modtog ansøgningen den 29. april 2021. Pembrolizumab blev godkendt til ovennævnte indikation i EU i januar 2021.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har pembrolizumab sammenlignet med FOLFIRI eller FOLFOX ± en EGFR-hæmmer til førstelinjebehandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft, der har MSI-H/dMMR?

3.1 Kolorektalkræft

Kræft i tyk- og endetarm (kolorektalkræft herefter forkortet KRC) er en af de hyppigste kræftsygdomme i Danmark. I 2019 blev i alt 4296 diagnosticeret med KRC, heraf størstedelen med tyktarmskræft [1]. Hyppigheden stiger med alderen og ses sjældent før 40-årsalderen, og de fleste tilfælde ses først efter 60 årsalderen [1]. Femårsoverlevelsen for endetarmskræft er hhv. 66 og 69 % for mænd og kvinder, mens den for tyktarmskræft er hhv. 63 og 65 % [2,3]. Årsagen til sygdommen er ofte ukendt.

Symptomerne ved KRC manifesterer sig oftest ved ændringer i afføringsmønsteret, herunder slim og blod i afføringen, anæmi samt uforklarlige almene symptomer, heriblandt vægttab, mavesmerter og svækkelse. De uspecifikke og sene symptomer medfører, at patienter først sent i sygdomsudviklingen opsøger læge. Konsekvensen heraf er, at omkring 20-30 % af patienterne allerede har metastatisk KRC (mKRC) ved diagnosetidspunktet, og yderligere 20 % udvikler mKRC inden for fem år [4]. Overlevelsen for patienter med mKRC er forbedret i takt med introduktionen af nye målrettede behandlingsformer og mere aggressiv metastasekirurgi [5].

Identifikation af prognostiske og prædiktive mutationer i tumorvævet anvendes med henblik på at planlægge og målrette behandlingen. Derfor undersøges tumorvævet for mutationer i *epidermal growth factor receptor* (EGFR)-signaleringsvejen (K-RAS, BRAF og N-RAS-mutationer) og for defekter i *mismatch repair*-systemet (dMMR), heriblandt høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H).

MSI-H/dMMR-fænotypen skyldes en defekt i cellens DNA mismatch repair system, som bevirker, at fejl opstået i forbindelse med DNA-syntesen ikke repareres. Akkumulering af sådanne fejl kan føre til mutationer, som repliceres og spredes hurtigt ved celledeling. dMMR måles ved immunhistokemi, mens MSI-H måles ved PCR. Oftest er det tilstrækkeligt kun at måle for dMMR.

I tumorer fundet i tidlige stadier (stadie I-III) forekommer dMMR hos ca. 15 % [6], heraf er størstedelen sporadisk forekommende, og kun en mindre andel arveligt betinget. I patientgruppen med metastatisk sygdom (stadium IV) forekommer MSI-H/dMMR i 4-7 %



af tumorerne. dMMR påvises oftere i tumorer, som er opstået i højre side af tyktarmen. Højresidige tumorer er forbundet med en dårligere prognose [7].

Prognosen for KRC med MSI-H/dMMR er varierende, alt efter om tumor er blevet metastatisk eller ej samt mutationsstatus. Således er stadie I-III forbundet med bedre prognose end ved tumorer uden MSI-H/dMMR, ved metastatisk sygdom ses en værre prognose for patienter med dMMR/MSI-H i forhold til tumorer uden [8-10]. Prognosen for patienter med mKRC behandlet med kemoterapi, svarende til dansk klinisk praksis, er en median progressionsfri overlevelse på 4,3-9,0 måneder [6]. Fagudvalget bemærker dog, at de angivne opgørelser for progressionsfri overlevelse ikke er helt nye, hvorfor tallene er behæftet med en vis usikkerhed. Ifølge et nyligt studie af Wensink et al. 2021 er medianoverlevelsen 12,8 måneder for patienter med dMMR mKRC, som opstartes i 1. linjebehandling med systemisk terapi [11]. Den mediane overlevelse understøttes også af et yderligere studie af Venderbosch et al. 2014, som viser en median overlevelse på 13,6 måneder [10].

Fagudvalget anslår, at der årligt vil være omkring 100 patienter med MSI-H/dMMR mKRC, som kan modtage 1. linjebehandling. Cirka halvdelen af disse patienter udgøres af patienter, der får stillet diagnosen mKRC. Den anden halvdel udgøres af patienter, som tidligere har fået fjernet deres tumor og efterfølgende udvikler metastaser. Fagudvalget vurderer, at langt størstedelen af de 100 patienter vil være kandidater til pembrolizumab.

3.2 Nuværende behandling

Behandlingen af mKRC er beskrevet i kliniske retningslinjer fra Dansk Colorektal Cancer Gruppe (DCCG) [6]. Målet med behandlingen afhænger af udbredelsen af primær tumor og metastaser samt lokation af den primære tumor, og dermed hvorvidt det vurderes muligt at opnå kirurgisk fjernelse. Nedenfor beskrives kun 1. linjebehandling af mKRC, da pembrolizumab har indikation til denne linje.

1. linjebehandling

For alle patienter, hvor kirurgi i første omgang ikke er mulig, består 1. linjebehandlingen af kemoterapi. Formålet med behandlingen er at forlænge patienternes liv og lindre eventuelle sygdomssymptomer samt muliggøre metastasekirurgi ved tumorreduktion. I 50-60 % af tilfældene vil behandling initieres med henblik på at opnå tumorreduktion (med det formål enten at opnå kirurgisk fjernelse eller symptomlindring).

Valg af 1. linje kemoterapi til patienter med mKRC, både med og uden MSI-H/dMMR, er en individuel vurdering, som afhænger af behandlingsmål, alder, almentilstand og patientpræference.

Mulighederne for behandling i 1. linje udgøres i dag af følgende kemoregimer [6]:

- To-stof kemoterapi i form af **FOLFIRI** (folinsyre, fluorouracil (5-FU), irinotecan) *eller* **FOLFOX** (folinsyre, 5-FU, oxaliplatin) *eller* **CAPOX** (capecitabine, oxaliplatin)
- Tre-stof kemoterapi i form af **FOLFOXIRI** (folinsyre, 5-FU, oxaliplatin og irinotecan)



- Enkeltstof capecitabine.

FOLFIRI samt FOLFOX anses som ligeværdige behandlingsalternativer, hvad angår deres effekt, og anses som den primære behandling af patienterne. I Danmark er der praksis for at tilbyde størstedelen af patienterne FOLFIRI i 1. linje, da oxaliplatin i FOLFOX er kendetegnet ved neurologiske bivirkninger, der kan være irreversible. Fagudvalget vurderer, at ca. 80 % af patienterne behandles med FOLFIRI i 1. linje. Effekten af behandling vurderes hver 2. til 3. måned med CT-scanninger. Behandlingen ophøres ved sygdomsprogression, eller hvis patienten får intolerable bivirkninger af behandlingen.

Behandling med FOLFOXIRI anvendes kun i mindre grad. Behandling med FOLFOXIRI anses som mere aggressiv men har samtidig også flere bivirkninger. Behandlingen tilbydes kun til en mindre gruppe patienter, der har særlig god almen tilstand. Capecitabine er en mindre aggressiv behandling, som bl.a. benyttes til patienter, der ikke kan tåle de øvrige kemoterapikombinationer.

Tillæg af targeteret antistofbehandling til kemoterapi

FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI, CAPOX og capecitabine kan gives i kombination med targeteret antistofbehandling. Targeteret antistofbehandling kan enten være en EGFR-hæmmer (cetuximab eller panitumumab) eller angiogenesehæmmeren, bevacizumab.

I 1. linje kemoterapi tillægges oftest EGFR-hæmmere til patienter, hvis tumor er K- og N-RAS- samt BRAF-wildtype, og såfremt tumor er startet i venstre side af tyktarmen. Cirka halvdelen af patienterne med mKRC er K- og N-RAS-wildtype [6,12], og en EGFR-hæmmer tillægges kemoregimet hos ca. 25 % af disse patienter.

I dansk praksis anvendes behandling med angiogenesehæmmere sædvanligvis først under 2. linje kemoterapi, medmindre patienten tilbydes capecitabine alene. I udlandet har man en større tradition for at anvende angiogenesehæmmere i 1. linjebehandling.

3.3 Pembrolizumab

Pembrolizumab, som markedsføres under handelshavnet Keytruda [13], tilhører den nye behandlingsmodalitet inden for immunterapi, som også kaldes "check-point inhibition". Pembrolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til overfladeproteinet *programmed cell death-1* (PD-1) på immunsystemets T-celler og forhindrer binding til overfladeproteinerne *programmed cell death-ligand 1* (PD-L1) og 2 (PD-L2). Binding mellem PD-1 og PD-L1 eller PD-L2 hæmmer T-cellernes respons mod kræftsygdommen. Pembrolizumab forhindrer den hæmmende PD-1-binding til PD-L1 og PD-L2. PD-L1 og PD-L2 kan være udtrykt på både tumorceller og andre celler i tumorens mikromiljø. Flere af kroppens normale væv udtrykker også PD-L1, som interagerer med PD-1 på immunceller [13].

Pembrolizumab har indikation til en række forskellige kræftformer, blandt andet modermærkekræft og lungekræft, hvoraf nogle har været vurderet af Medicinrådet (se detaljer herom i bilag 1).



Den aktuelle indikationsudvidelse gælder 1. linjebehandling af mKRC med MSI-H eller dMMR hos voksne. Indikationen er uafhængig af mutationsstatus.

Pembrolizumab administreres, jf. EMAs produktresumé, som monoterapi ved 30 minutters intravenøs (i.v.)-infusion af 200 mg hver tredje uge eller 400 mg hver sjette uge. Behandlingsvarighed er indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet [13]. I Danmark anvender man dog som udgangspunkt pembrolizumab i vægtbaseret dosering, da farmakokinetiske data viser, at der ingen klinisk betydende forskelle er mellem fast dosering og vægtbaseret dosering [14].

4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende pembrolizumab til behandling af MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Ansøgningen baserer sig i overensstemmelse med protokollen på publikationen fra det kliniske studie KEYNOTE-177 (herefter KN-177) [15]. Derudover er der anvendt data fra EMAs European public assessment report (EPAR) [16].

Studiekarakteristika

KN-177 (NCT02563002) er et randomiseret, ikke-blindet fase-III-studie, hvor effekt og sikkerhed af pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi undersøges til behandling af MSI-H/dMMR mKRC i 1. linjebehandling. Studiet startede i 2015 og er endnu ikke afsluttet.

Intention-to-treat-populationen (ITT) bestod i studiet af 307 patienter, som blev randomiseret 1:1 til hhv.:

- Intervention: Pembrolizumab 200 mg hver 3. uge (153 patienter) eller
- Komparator: Investigators valg af kemoterapi hver 2. uge (154 patienter). Valget kunne være en af følgende seks kemoregimer: 1) FOLFOX + bevacizumab, 2) FOLFOX + cetuximab, 3) FOLFOX, 4) FOLFIRI + bevacizumab, 5) FOLFIRI + cetuximab eller 6) FOLFIRI.



Af Bilag 1 ses dosis og administrationsform for behandlingerne i KN-177.

Behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression, uacceptable bivirkninger, anden sygdom, beslutning om tilbagetrækning fra studiet af enten patient eller læge eller indtil patienterne havde modtaget maksimalt 35 serier med pembrolizumab.

Patienter, som var stoppet i behandling med pembrolizumab (enten efter 35 serier eller efter komplet respons eller stabil sygdom), men som efterfølgende oplevede progression, kunne genbehandles med pembrolizumab i op til 17 serier.

Patienter randomiseret til kemoterapi-armen kunne foretage overkrydsning til pembrolizumabarmen ved sygdomsprogression. Herfra kunne patienterne modtage pembrolizumab i op til 17 serier.

Studiets primære endepunkter er OS og PFS. Sekundære endepunkter, som er af relevans, jf. effektmål defineret i Medicinrådets protokol, er bivirkninger, mens livskvalitet målt med EORTC-QLQ-C30 er et eksploratorisk endepunkt i KN-177.

Der blev ikke foretaget stratificering i studiet, og der var ikke beregnet statistisk power til at foretage yderligere subgruppeanalyser, end de på forhånd besluttede eksploratoriske analyser.

Studiet blev publiceret efter 2. interimanalyse (foretaget i februar 2020). På daværende tidspunkt kunne effekten på overlevelse endnu ikke beregnes, som følge af et utilstrækkeligt antal hændelser. Studiet fortsatte således til endelig analyse, som var planlagt efter 190 dødsfald eller 12 måneder efter 2. interimanalyse. Den endelige analyse blev foretaget i februar 2021, 12 måneder efter 2. interimanalyse, og resultaterne herfra fremgår af et conferenceabstract [17].

Baselinekarakteristika

Nedenfor i Tabel 1 rapporteres de relevante baselinekarakteristika for patienter i de to arme af KN-177.

Tabel 1: Baselinekarakteristika for ITT-populationen i KEYNOTE-177

	Pembrolizumab (N = 153)	Kemoterapi (N = 154)
Median alder (spredning) – år	63,0 (24-93)	62,5 (26-90)
≥ 65 år — antal (%)	73 (48)	71 (46)
Mænd — antal (%)	71 (46)	82 (53)
ECOG performancestatus score 0 — antal (%)	75 (49)	84 (55)
MSI-H — antal (%)	153 (100)	153 (99)
Region — antal (%)		
Asien	22 (14)	22 (14)



Vesteuropa og Nordamerika	109 (71)	113 (73)
Resten af verden	22 (14)	15 (10)
Primære tumorlokation — antal (%)		
Højre side	102 (67)	107 (69)
Venstre side	46 (30)	42 (27)
Anden lokation eller ukendt lokation¶	5 (3)	5 (3)
Stadie — antal (%)		
Tilbagevendende kræft	80 (52)	74 (48)
Nylig diagnosticeret med metastatisk sygdom	73 (48)	73 (48)
Tidligere systemisk behandling - antal (%)		
Adjuverende	33 (22)	37 (24)
Neoadjuverende med eller uden adjuverende systemisk behandling	5 (3)	8 (5)
Ingen	115 (75)	109 (71)
Mutationsstatus — antal (%)		
BRAF, KRAS, NRAS alle wildtype	34 (22)	35 (23)
KRAS eller NRAS-mutant	33 (22)	41 (27)*
BRAF ^{V600E} -mutant	34 (22)	43 (28)*
Kunne ikke evalueres for BRAF, KRAS, eller NRAS**	52 (34)	38 (25)

¶ Tumorlokationen var klassificeret som *anden*, hvis primær tumor fandtes i både højre og venstre side af tarmen.

|| Tilbagefald var defineret som tilbagefald \geq 6 måneder fra primær kræftdiagnose.

*Tre patienter, som både havde en BRAF^{V600E}-mutation og en KRAS- eller NRAS-mutation blev inkluderet.

**Det var ikke muligt at blive evalueret for BRAF, KRAS eller NRAS, hvis der ingen BRAF^{V600E}, KRAS- eller NRAS-mutation var tilstede, og hvis der var mindst en af mutationstyperne, som ikke kunne bestemmes eller manglede, eller hvis typen af BRAF-mutation ikke var af typen BRAF^{V600E}.



Fagudvalget vurderer overordnet, at studiepopulationen er ensartet fordelt på tværs af de to behandlingsgrupper. Fagudvalget vurderer også, at studiepopulationen i KN-177 stemmer godt overens med patienterne, som i Danmark kunne være kandidater til pembrolizumab. I dansk klinisk praksis vil der dog også forekomme patienter i ECOG-performance status 2, som man vil sætte i behandling. Disse er ekskluderet i KN-177. Fagudvalget bemærker, at der er en højere andel, som har BRAF^{V600E}-mutation i kemoterapiarmen, som er forbundet med dårligere prognose end de øvrige mutationer, men det er svært at kende betydningen, da der også er en høj andel, som har en ukendt mutationstype i begge arme, dog højest i pembrolizumabarmen (34 %).

Sammenligning af kemoterapi-armen med dansk klinisk praksis

I KN-177 var det op til investigator at bestemme, hvilken behandling patienter randomiseret til kemoterapiarmen skulle modtage. Fordelingen ses af Tabel 2.

Tabel 2. Fordeling af behandlinger i kemoterapiarmen

Behandling:	Antal patienter N = 143, n (%)
mFOLFOX6	11 (8)
mFOLFOX6 plus bevacizumab	64 (45)
mFOLFOX6 plus cetuximab	5 (3)
FOLFIRI	16 (11)
FOLFIRI plus bevacizumab	36 (25)
FOLFIRI plus cetuximab	11 (8)

Sammenligningen med behandlingen i komparatorarmen-studiet og dansk klinisk praksis er vanskelig, eftersom patienterne med MSI-H udgøres af en heterogen gruppe af patienter, primært som følge af forskellig mutationsstatus, hvortil valg af behandling kan være forskellig. Derudover kan valg af behandling til patientgruppen også være forskellig imellem de lande, som har deltaget i studiet. Evidensen for hvilke behandlinger, som er effektive, er primært baseret på historiske data og uselekerede patienter.

I KN-177 fik 70 % af patienterne FOLFIRI eller FOLFOX i kombination med bevacizumab. Valg af kemoterapi-regime i KN-177 var investigators valg, og årsagen, til at mange har modtaget bevacizumab i kombination, skyldes derfor sandsynligvis forskellig praksis på tværs af lande. I Danmark er det sjældent, at bevacizumab kombineres med FOLFOX og FOLFIRI i 1. linje, da overlevelsesgevinsten ved tillæg af bevacizumab til nutidige kombinationskemoregimer kun er set i 2. linje [18]. Derfor er det fagudvalgets vurdering, at tillæg af bevacizumab, som det ses i KN-177, sandsynligvis ikke har en større indflydelse på den effekt, som rapporteres. Dog kan der forekomme flere bivirkninger, når FOLFOX eller FOLFIRI kombineres med bevacizumab.



Sammenlagt fik 11 % af patienterne cetuximab enten i kombination med FOLFIRI eller FOLFOX. En EGFR-hæmmer, som cetuximab, tillægges som regel kun i 1. linjebehandling til venstresidige tumorer og tumorer, som er K- og N-RAS-WT, da det har vist at være mere effektivt til disse grupper [19]. I KN-177 var der henholdsvis 27 % af patienterne, som havde primær tumorlokation i venstre side, og 23 %, som var BRAF-, K-RAS og N-RAS-WT, hvoraf der godt kan være sammenfald mellem venstresidig lokation og mutationsstatus. Fagudvalget kan ikke vurdere, om alle har fået den bedste behandling i gruppen, som har venstresidige tumorer, og er BRAF-, K- og N-RAS WT. Der er kun 11 %, som har fået cetuximab, hvilket kan virke lavt, i forhold til hvor mange som har venstresidige tumorer og er K- og N-RAS WT og BRAF.

Sammenlagt har henholdsvis 56 % og 44 % modtaget enten FOLFOX eller FOLFIRI i KN-177. Fagudvalget vurderer, at det ikke har betydning, om patienten enten modtager FOLFOX eller FOLFIRI, eftersom de er ligestillede behandlingsregimer. Der kan dog forekomme flere neurologiske bivirkninger ved FOLFOX, som beskrevet i afsnit 3.2.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag og databehandling beskrevet.

Ansøger har indsendt data fra KN-177-studiet, som indeholder en direkte sammenligning mellem intervention og komparator, hvilket er i overensstemmelse med Medicinrådets protokol. Data fra KN-177 i ansøgers ansøgning tager udgangspunkt i 2. interimanalyse, som også er rapporteret i EMAs EPAR [16]. Skæringsdatoen for denne analyse er den 19. februar 2020 (24 måneder efter sidste patient var randomiseret). Median opfølgningstid var ved 2. interimanalyse på 28,4 måneder (0,2 – 48,3) for pembrolizumabarmen og 27,2 måneder (0,8 – 46,6) for kemoterapiarmen.

Efter ansøger har indsendt deres ansøgning, er der kommet nye data fra det endelige analysetidspunkt, men disse data fremgår kun af konferenceabstractet [17]. Skæringsdatoen for den endelige analyse var den 19. februar 2021, og median opfølgningstid var på dette tidspunkt 44,5 (36,0 – 60,3) måneder i pembrolizumabarmen og 44,4 (36,2 – 58,6) måneder i kemoterapiarmen. Abstractet kommer med endelige data for median OS og opdaterede data for bl.a. PFS og bivirkninger. Data fra det endelige analysetidspunkt ændrer ikke på fagudvalgets vurdering/kategorisering af pembrolizumab.

Da det for effektmålet overlevelse er væsentligt at få data med længst mulig opfølgningstid, har Medicinrådet inddraget data fra konferenceabstractet. For PFS anvendes resultater fra den publicerede artikel fra det kliniske studie. Hvis resultaterne fra den endelige analyse fra 2021 anvendes, vil det kun medføre marginale forskelle i den kvantitative vurdering, som ikke er klinisk relevante. Det skyldes, at opfølgningstiden i den publicerede fuldtekstartikel er lang nok til at vurdere PFS.

Det var i studiet tilladt at foretage overkrydsning fra komparatorarmen til pembrolizumabarmen. I KN-177 var der 56 ud af 154 patienter i komparatorarmen, som krydsede over til pembrolizumab, derudover var der yderligere 35 patienter, som udenfor studiet modtog behandling med immunterapi, hvilket giver en



overkrydsningsrate på 59 %. Overkrydsning har indflydelse på resultaterne for effektmålet samlet overlevelse med risiko for at underestimere forskellen i effekt mellem pembrolizumab og kemoterapi i 1. linjebehandling. Fagudvalget er opmærksomme på dette i vurderingen og finder det nødvendigt at kvalificere overlevelsedata deskriptivt ud fra deres kliniske erfaring. Fagudvalget vurderer, at det havde været vanskeligt at rekruttere patienter til KN-177 og uetisk, hvis ikke overkrydsning var tilladt.

Data for OS og PFS er baseret på ITT-populationen (alle randomiserede patienter), mens livskvalitetsdata er baseret på *full analysis set* (FAS)-populationen (patienter, som er randomiseret, har modtaget mindst én dosis studiemedicin og har afsluttet mindst et besøg vedr. livskvalitet). Sikkerhedsdata er baseret på *as treated*-populationen (patienter, som har modtaget mindst én dosis studiemedicin).

Ved rapportering af bivirkninger er den gennemsnitlige behandlingstid for pembrolizumabarmen 13,3 måneder og 8,3 måneder for kemoterapiarmen.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for det kliniske spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil i bilag 3.

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen. For alle effektmål er nedgraderet for inkonsistens, da evidensgrundlaget bygger på ét studie. For OS og livskvalitet er yderligere nedgraderet for unøjagtighed, da konfidensintervallerne for de relative forskelle enten overskrider 1 eller ikke er beregnet. Der er nedgraderet for risiko for bias for effektmålene OS, livskvalitet og bivirkninger pga. det ublindede studiedesign og muligheden for overkrydsning. Der er ikke nedgraderet for indirekthed, selvom kemoterapiet i KN-177 afviger fra dansk standardbehandling, da fagudvalget vurderer, at det ikke påvirker resultaterne, jf. gennemgang af effektmålet PFS.

Medicinerådet har vurderet studiet KN-177 ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Overordnet er det vurderet, at der er få forhold, som kan give risiko for bias, herunder studiets ublindede design og muligheden for overkrydsning fra kemoterapiarmen. Vurdering af risikoen for bias for studiet KN-177 fremgår af bilag 2.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for det kliniske spørgsmål.



Table 3: Results for the clinical question. Median OS and HR for OS are based on data from the final analysis (19. februar 2021). Rates for OS at 12 and 24 months, quality of life, PFS and side effects are based on data from 2. interim analysis (21. februar 2020) of KN-177

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse (OS)	Median OS (3 måneder)	Kritisk	Ikke nået*	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,74 (0,53; 1,03)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	Andel, som er i live efter 12 måneder (10 %-point)		3,8 %-point	Kan ikke kategoriseres			
	Andel, som er i live efter 24 måneder (10 %-point)		8,2 %-point	Kan ikke kategoriseres			
Livskvalitet	Forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline i EORTC-QLQ-C30 (10 point)	Kritisk	18 uger: 9 point (4,2; 13,7)	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS i antal måneder (3 måneder)	Vigtigt	8,3 måneder	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,6 (0,45; 0,80)	Moderat merværdi	Moderat merværdi
	Andel, som er progressionsfri efter 12 måneder (10 %-point)		20 %-point	Kan ikke kategoriseres			



Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
	Andel, som er progressionsfri efter 24 måneder (10 %-point)		29,7 %-point	Kan ikke kategoriseres			
Bivirkninger	Andel af patienter, der får én eller flere grad 3-4 uønskede hændelser (5 %-point)	Vigtigt	-21,4 %-point (-31,8; -11,0)	Merværdi af ukendt størrelse	RR: 0,72 (0,61; 0,85)	Moderat merværdi	Moderat merværdi
	Kvalitativ gennemgang		Se side 22 for gennemgang af bivirkningsprofil				
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Moderat merværdi					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, MKRF = mindste klinisk relevante forskel, RR = relativ risiko, *median OS er ikke opnået for pembrolizumabarmen ved endeligt analysetidspunkt, forskellen kan derfor ikke udregnes.



Overlevelse (OS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet overlevelse kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi kræftsygdommen er forbundet med høj dødelighed. Det er derfor afgørende, at behandlingen kan forlænge patienternes levetid.

Median OS (endelig analyse)

Opfølgningstiden ved den endelige analyse var 44,5 (36,0 – 60,3) måneder i pembrolizumabarmen og 44,4 (36,2 – 58,6) måneder i kemoterapiarmen. Median OS er ikke nået i pembrolizumabarmen, da der endnu ikke har været tilstrækkelige hændelser med dødsfald i pembrolizumabarmen. Median OS i kemoterapiarmen er 36,7 måneder. Den absolutte forskel i median OS kan dermed ikke fastslås, og den foreløbige værdi kan derfor heller ikke kategoriseres.

Overlevelseshraten ved 12 måneder og 24 måneder (2. interimanalyse)

Efter 12 måneder var OS-raten 77,8 % (70,3; 83,6) for patienter, som fik pembrolizumab, og 74,0 % (66,2; 80,3) for patienter, som fik kemoterapi. Den absolutte effektforskel var dermed 3,8 % til fordel for pembrolizumabarmen, hvilket er under den mindste klinisk relevante forskel (10 %-point).

Efter 24 måneder var OS-raten 68 % (59,9; 74,7) for patienter, som fik pembrolizumab, og 59,8 % (51,5; 67,2) for patienter, som fik kemoterapi. Den absolutte effektforskel var dermed 8,2 %, hvilket er under den mindste klinisk relevante forskel (10 %-point). Den foreløbige værdi vedr. de absolutte effektforskelle for andelen i live efter 12 og 24 måneder kan ikke kategoriseres, da der ikke findes veletablerede metoder til beregning af et konfidensinterval baseret på Kaplan-Meier-kurver.

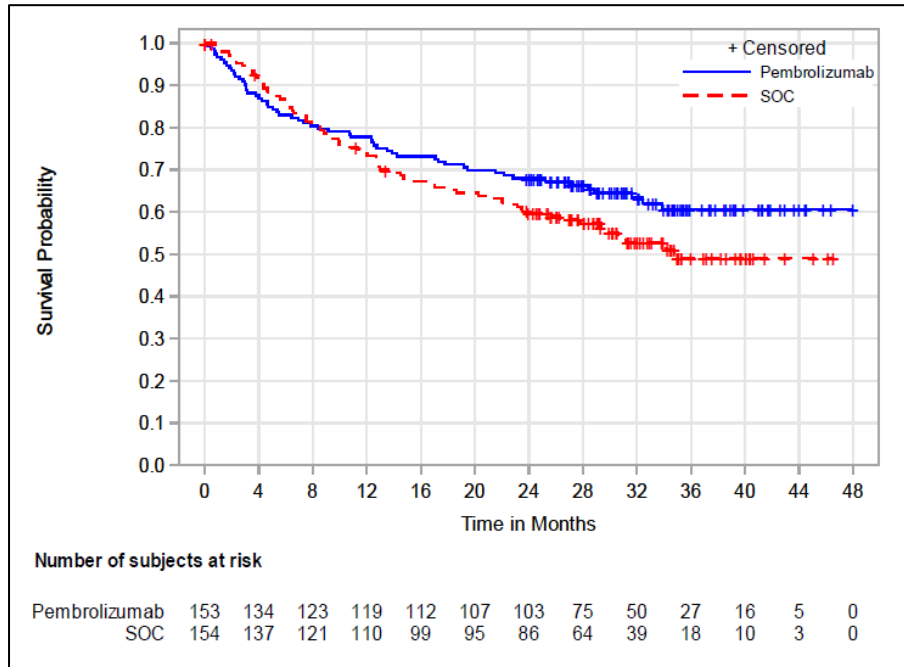
Baseret på den relative effektforskel for OS fra den endelige analyse (HR: 0,74 (0,53; 1,03)) kan pembrolizumabs værdi ikke kategoriseres, som følge af at den øvre grænse for konfidensintervallet overskrider 1, og forskellen derfor ikke er statistisk signifikant.

Overlevelseskurve

Ansøger har indsendt en overlevelseskurve med median opfølgningstid på 28,4 måneder, som ses af Figur 1 nedenfor. Det ses, at der i de første 8 måneder er flere, der dør i pembrolizumabarmen end kemoterapiarmen, derefter krydser de to kurver hinanden til pembrolizumabs fordel. Fagudvalget vurderer, at forskellen mellem de tidlige dødsfald i de to arme er lille.

Median OS og overlevelseshraten fra måned 24 og frem er behæftet med usikkerhed, som følge af censureringer i begge arme.

Fagudvalget bemærker, at overlevelseshraten for kemoterapiarmen er højere end det ses i Danmark med standardbehandling. Dette kan skyldes, at det var tilladt at foretage overkrydsning fra kemoterapi til pembrolizumab, hvilket 59 % af patienterne i kemoterapiarmen benyttede sig af. Derved afspejler overlevelseskurven for kemoterapiarmen også en potentiel effekt af behandling med immunterapi i 2. linje efter kemoterapi, og der er derved risiko for, at effektforskellen mellem pembrolizumab og kemoterapi ved behandling i 1. linje underestimeres.



Figur 1: Overlevelseskurve, data-cut 19. februar 2020, ITT-populationen. Median opfølgningstid 28,4 måneder (spredning 0,2 til 48,3 måneder) [16].

Delkonklusion vedrørende OS

Værdien af pembrolizumab kan ikke kategoriseres vedrørende effektmålet OS sammenlignet med kemoterapi, på grund af for få hændelser i pembrolizumabarmen.

Data skal tolkes med forbehold, som følge af en overkrydsningsrate på 59 % fra kemoterapi til pembrolizumab. Den rapporterede effekt i kemoterapiarmen, vurderer fagudvalget derfor, er overestimeret, både ud fra klinisk erfaring og med viden fra tidligere studier. Jf. afsnit 3.1 viser tidligere studier en langt kortere median OS ved kemoterapi på ca. 12 måneder for MSI-H-patienter i 1. linje. Fagudvalget fremhæver ligeledes, at selvom der i KN-177 ikke var nok hændelser med dødsfald i pembrolizumabarmen til at estimere den mediane forskel, så kan det indikere, at pembrolizumab forlænger overlevelsen. Fagudvalget vurderer derfor, at forskellen mellem nuværende behandling og pembrolizumab vil være større i klinisk praksis, end det er vist i studiet.

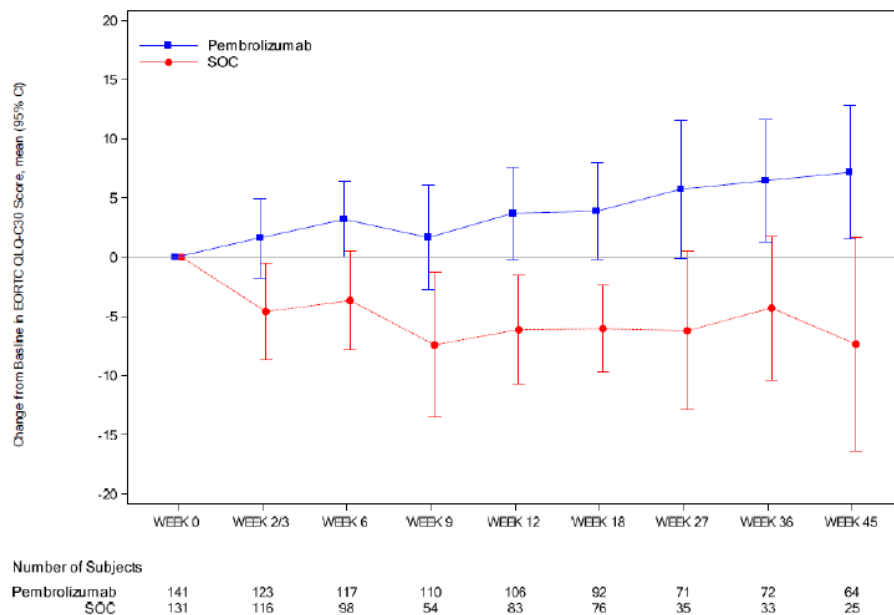
På trods af overkrydsning viser pembrolizumab en effekt, som er markant større end fagudvalgets kliniske erfaring med behandling med nuværende standardbehandling (kemoterapi).



Livskvalitet

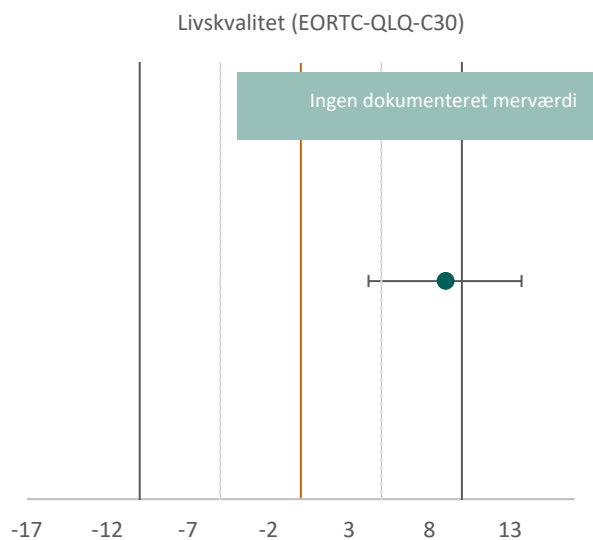
Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi bevarelse af livskvalitet, trods alvorlig kræftsygdom, er et væsentligt helbredsrelateret mål for den enkelte patient.

Den gennemsnitlige ændring i EORTC-QLQ-C30 efter 18 uger hos patienter, som fik pembrolizumab, var 3,3 point sammenlignet med -5,6 point hos patienter, som fik kemoterapi, se Figur 2.



Figur 2. Den gennemsnitlige ændring fra baseline til og med uge 45 for EORTC QLQ-C30 [16]

Den absolutte effektforskel for livskvalitet er 9 point (4,2; 13,7). Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på den negative mindste klinisk relevante forskel (se Figur 3). Derfor har pembrolizumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi for livskvalitet. Forskellene efter uge 18 ser dog ud til at blive endnu større i pembrolizumabs favør.



Figur 3. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel i livskvalitet. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Der foreligger ingen data for den relative effektforskel i livskvalitet, derfor kan kategorien vedr. den relative forskel ikke kategoriseres jf. Medicinrådets metoder.

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab aggregeret ikke kan kategoriseres vedr. effektmålet livskvalitet. Fagudvalget vurderer, at data for livskvalitet er for umodne til at kunne konkludere sikkert på forskellen i livskvalitet mellem de to arme. Derudover er der mulighed for, at studiets ublindede design kan have påvirket patienternes selvrapportering. Den stigende livskvalitet i pembrolizumabarmen ser dog ud til at stemme godt overens med, at færre progredierer på pembrolizumab.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Som beskrevet i protokollen er effektmålet PFS vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi, fordi PFS er en relevant markør i onkologiske studier, som kan bruges til at sige noget om, hvorvidt en aktuel behandling kan bremse progression af sygdommen og ikke er influeret af effekt i en eventuel 2. linjebehandling.

Median PFS

Den mediane PFS var 16,5 måned (5,4; 32,4) for pembrolizumabarmen og 8,2 måned (6,1; 10,2) for kemoterapiarmen. Den absolutte effektforskel var dermed 8,3 måneder til fordel for pembrolizumabgruppen, hvilket afspejler en klinisk relevant forskel, da den ligger over den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder.



Da der ikke findes veletablerede metoder til beregning af et konfidensinterval baseret på absolutte forskelle, kan den foreløbige værdi af pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi for median PFS ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Andel, som er progressionsfri efter 12 og 24 måneder

Ved 12 måneder var PFS-raten 55,3 % (47,0; 62,9) for patienter behandlet med pembrolizumab og 37,3 % (29,0; 45,5) for patienter behandlet med kemoterapi. Punktestimatet for den absolutte effektforskel var 18,0 % til fordel for pembrolizumabarmen, hvilket afspejler en klinisk relevant forskel, da forskellen er større end den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point.

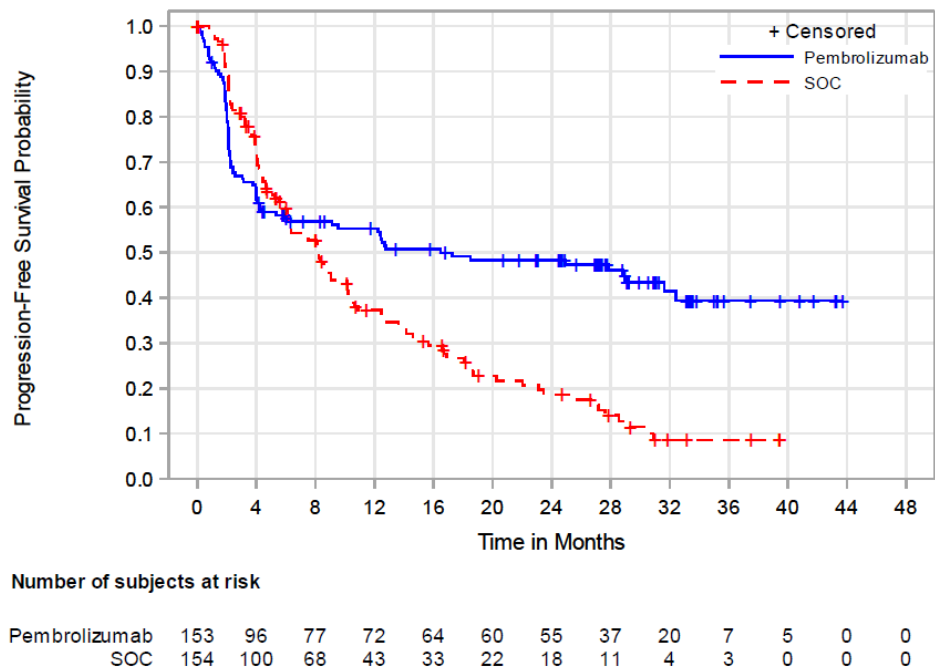
Ved 24 måneder var PFS-raten 48,3 % (39,9; 56,2) for patienter behandlet med pembrolizumab og 18,6 % (12,1; 26,3) for patienter behandlet med kemoterapi. Punktestimatet for den absolutte effektforskel var 29,7 % til fordel for pembrolizumabarmen, hvilket afspejler en klinisk relevant forskel, da forskellen er større end den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point.

Den foreløbige værdi for andelen af patienter, som er progressionsfri efter henholdsvis 12 og 24 måneder, kan ikke kategoriseres, da der ikke findes veletablerede metoder til beregning af et konfidensinterval baseret på Kaplan-Meier-kurver.

Baseret på den relative effektforskel (HR: 0,6 (0,45-0,80)) har pembrolizumab en moderat merværdi for effektmålet PFS.

PFS-kurve

Ansøger har indsendt en kurve for progressionsfri overlevelse med en median opfølgningstid på 28,4 måneder, som ses af Figur 4 nedenfor. I de første 4 måneder er der flere, som progredierer ved behandling med pembrolizumab end ved kemoterapi, men de to kurver krydser cirka efter 6 måneder. Dette kan skyldes, at kemoterapi har en hurtigere indsættende effekt. Pembrolizumab opnår et plateau efter 4-5 måneder, hvor man ser et mere vedvarende respons i forhold til kemoterapiarmen.



Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for PFS, data cut-off 19. februar 2020, ITT-population. Median opfølgningstid 28,4 måneder (spredning 0,2 til 48,3 måneder). [16]

Fagudvalget vurderer i tråd med EMAs gennemgang i EPAR, at det markante fald i starten af pembrolizumab-kurven også kan indikere, at en gruppe patienter ikke har effekt af behandling med pembrolizumab. EMA gennemgår forskellige hypoteser her for bl.a. mutationsstatus, tumorbyrde, metastaser og alder, men patientantallet i disse subgrupper er små (og ikke pre-specificeret) og kan derfor ikke bekræftes med tilgængelige data. Fagudvalget vurderer derfor, at det på nuværende tidspunkt ikke er muligt at adskille denne gruppe fra de øvrige patienter. Hvilke patienter, der sandsynligvis ikke har gavn af behandling med pembrolizumab, må derfor afvente yderligere studier, og fagudvalget opfordrer til, at der indsamles data for patienterne i klinikken.

Fagudvalget bemærker, at der kontinuerligt er en del censureringer i kemoterapiarmen, hvilket kan skyldes, at patienterne oplever bivirkninger eller progredierer. De mange censureringer i pembrolizumabarmen efter måned 24 kan også skyldes, at behandlingen stopper på dette tidspunkt, og patienterne dermed ikke længere skal møde op til behandling og derfor ikke opfølges. Fagudvalget vurderer, at censureringerne i pembrolizumabarmen gør det svært at vurdere, om plateauet fortsætter ud over de 24 måneder. Fagudvalget finder dog, at det er sandsynligt ud fra argumentet, at plateauet allerede starter efter ca. et halvt år på behandling, og der i perioden mellem ca. 6. og 24 måneder er en vis tyngde af patienter, som gør data mere robust og troværdigt. Samtidig er fagudvalget bekendt med, at behandling med immunterapi hos andre sygdomsråder giver den velkendte immunterapi-hale, som ikke ses ved behandling med kemoterapi.



Delkonklusion vedrørende PFS

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab aggregeret har en moderat merværdi vedr. progressionsfri overlevelse. I fagudvalgets samlede vurdering af PFS er der taget hensyn til, at studiets design og sammenlignelighed med kemoterapiarmen til dansk klinisk praksis kan trække ned. Fagudvalget mener imidlertid ikke, at der er betydende grunde til at lade det trække ned i tilfældet med PFS, da effektforskellene for PFS er markant større end de definerede mindste klinisk relevante forskelle, som er fastsat på baggrund af klinisk erfaring og evidens for eksisterende standardbehandling.

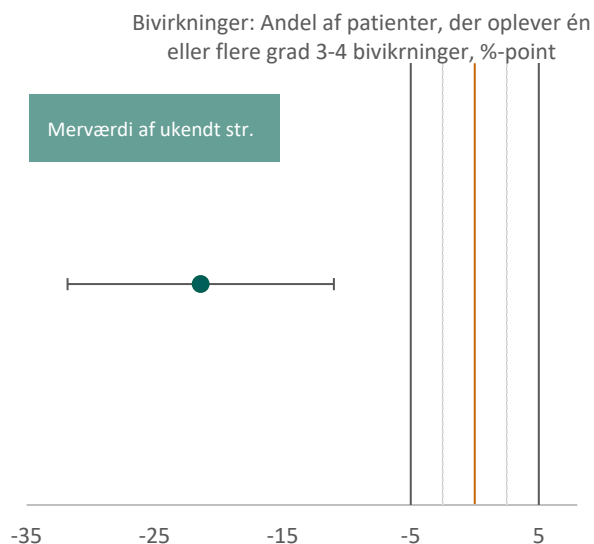
I KN-177 er den mediane PFS for kemoterapiarmen 8,2 måneder, hvilket ligger i den pæne ende af, hvad der kendes fra klinisk praksis, derfor mener fagudvalget ikke, at den lidt bredere palette af behandlinger, som anvendes i studiets kemoterapiarm sammenlignet med dansk praksis, har en negativ betydning for resultaterne. Fagudvalget bemærker også, at tallene i kemoterapiarmen er flotte, i lyset af at mange af patienterne var BRAF-muterede og havde højresidige primære tumorer.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi bivirkningerne vil påvirke den enkelte patients livskvalitet og efterlevelse af behandling.

Andel af patienter, der oplever én eller flere grad 3-4 uønskede hændelser

Andelen af patienter, der har oplevet én eller flere grad 3-4 bivirkninger, var 56,2 % i pembrolizumabarmen (gennemsnitlig behandlingstid 13,3 måneder) mod 77,6 % patienter i kemoterapiarmen (gennemsnitlig behandlingstid 8,3 måneder). Dette svarer til en absolut forskel på -21,4 % (-31,8; -11,0).



Figur 5. Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel i andelen af patienter, der oplever én eller flere grad 3-4 bivirkninger. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk



relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Punkttestimatet (-21,4 %-point) for den absolutte effektforskel afspejler en klinisk relevant effektforskel, se Figur 5. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor har pembrolizumab foreløbigt en merværdi af ukendt størrelse vedr. effektmålet bivirkninger.

Estimatet for den relative risiko er 0,72 (0,61; 0,85), hvilket betyder, at pembrolizumab har en moderat merværdi vedr. andel, der oplever grad 3-4 uønskede hændelser.

Kvalitativ gennemgang

Den samlede bivirkningsprofil (alle grader) ses af Bilag 4. Den samlede incidens af bivirkninger alle grader var 97,4 % i pembrolizumabarmen og 99,3 % i kemoterapiarmen. De hyppigst forekommende bivirkninger var i pembrolizumabarmen: diarré, træthed, kvalme, mavesmerter, nedsat appetit og opkast, heraf var diarré, kvalme og træthed også hyppige i kemoterapiarmen og øget > 50 % i forhold til pembrolizumabarmen. Følgende bivirkninger var mere hyppige i pembrolizumabarmen (> 10 %-points forskel): ledsmerter (artralgi), lavt stofskifte (hypothyroidisme) og forhøjet basisk fosfatase.

De hyppigste grad 3-5 bivirkninger i kemoterapiarmen var: nedsat antal neutrofile leukocytter (16,8 %) samt neutropeni (15,4 %). I pembrolizumabarmen var den hyppigste grad 3-5 bivirkning: hypertension (7,2 %), derudover sås der ingen ≥ grad 3 bivirkninger, som forekom hos mere end 10 % af patienterne i pembrolizumabarmen. Desuden sås anæmi rapporteret i 5,2 % vs. 10,5 %, diarre i 5,9 % vs. 11,2 % og hypertension 7,2 % vs. 4,9 % i henholdsvis pembrolizumab- vs. kemoterapiarmen. Af behandlingsrelaterede ≥ grad 3 bivirkninger i KN-177 sammenlignet med produktresuméet for pembrolizumab var der en højere forekomst af colitis (2 % vs. 1,1 %) samt diarré (2 % vs. 1,4 %).

De hyppigste ≥ grad 3 immunrelaterede bivirkninger var øget alanin-aminotransferase (ALAT) (2 %), colitis (2 %), diarré (2 %) samt træthed (2%). Derudover var der få tilfælde af hepatitis, autoimmun hepatitis, anæmi og psoriasis. Forekomsten af immunrelaterede bivirkninger er dog sammenlignelig med andre studier, og der er ikke observeret nye typer i KN-177. Fagudvalget vurderer, at de immunrelaterede bivirkninger er velkendte og godt kan accepteres af patienten, om end de kan være generende. Dog er det vigtigt at være opmærksom på risikoen for, at de immunrelaterede bivirkninger kan være irreversible, mens de kemoterapirelaterede bivirkninger ofte er reversible.

Delkonklusion vedr. bivirkninger

For effektmålet bivirkninger har pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi sammenlagt en moderat værdi, jf. Medicinrådets metoder.

Gennemgangen af bivirkningsprofilerne viser, at begge behandlinger kan medføre en række generende og alvorlige bivirkninger hos patienterne, som det er vigtigt både for patient og sundhedspersonale at være opmærksomme på under behandlingen. En stor del af bivirkningerne vurderes at kunne afhjælpes, men det er vigtigt at have fokus på langtidsbivirkninger ved behandling med immunterapi. Samlet vurderer fagudvalget dog,



at bivirkningsprofilen for pembrolizumab er mindre belastende sammenlignet med kemoterapi.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab giver en moderat merværdi sammenlignet med kemoterapi til patienter med metastatisk kolorektalkræft, som udtrykker MSI-H/dMMR, og som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling.

Vurderingen er baseret på en direkte sammenligning i et randomiseret klinisk studie. I studiet kunne den mediane overlevelse ikke vurderes, som følge af for få hændelser. Fagudvalget vægter i den samlede vurdering af pembrolizumab det vigtige effektmål progressionsfri overlevelse højt, eftersom det ikke er påvirket af den høje overkrydsningsrate på 59 % i kemoterapiarmen. Fagudvalget vurderer, at PFS har en moderat merværdi, da både den mediane PFS og PFS-raten oversteg de mindste klinisk relevante forskelle, og den relative forskel indikerede samtidig en moderat merværdi. På trods af overkrydsning, og at den mediane overlevelse ikke kunne vurderes som følge af for få hændelser, viser pembrolizumab en overlevelseseffekt, som er markant større end fagudvalgets kliniske erfaring med behandling med kemoterapi.

For det kritiske effektmål livskvalitet kan værdien af pembrolizumab ikke kategoriseres. Der ses dog en bedre livskvalitet ved pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi, som yderligere er stigende over tid. Der skal dog tages forbehold for studiets ublindede design i tolkning af resultater for livskvalitet, samt den korte opfølgningstid. Fagudvalget mener, at den stigende livskvalitet stemmer godt overens med en bedre bivirkningsprofil og længere progressionsfri overlevelse ved pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi.

For det vigtige effektmål bivirkninger giver pembrolizumab en moderat merværdi. Der er en række generende samt alvorlige bivirkninger forbundet med både pembrolizumab og kemoterapi. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne er acceptable, og at det vægter højt, at andelen af grad 3-4 bivirkninger er markant lavere ved pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi.

Samlet set vurderer fagudvalget, at pembrolizumab har en moderat merværdi sammenlignet med kemoterapi.

6. Andre overvejelser

Behandlinger i kemoterapiarmen af KN-177

Ansøger oplyser, at det på nuværende tidspunkt ikke er muligt at opgøre effekten af behandlingen i forhold til patienternes genetiske mutationstype og tidligere systemisk behandling (patienter inkluderet i KN-177 måtte ikke have modtaget adjuverende behandling i mindst seks måneder op til randomisering). Ansøger oplyser, at det er planlagt at vurdere sammenhæng mellem genetisk variation og respons.



Vægtbaseret versus fast dosering af pembrolizumab

I studiet Keynote-028, et fase-II-studie, modtog 137 patienter med KRC vægtbaseret dosering på 10 mg/kg i op til 2 år. Patienterne tålte behandlingen godt, og sikkerhedsprofilen var favorabel [20]. I Keynote-012 undersøgte man to kohorter; kohorte I fik vægtbaseret dosering 10 mg/kg, og kohorte II fik fast dosering 200 mg Q3W pembrolizumab. Responsraterne var ens i de to kohorter, studiet blev dog foretaget i en patientpopulation, som havde hoved-halskræft [21].

Det har ikke været muligt for ansøger at levere data for de vægtbaserede doseringer af 2 mg/kg Q3W og Q6W vs. fast dosering.

PD-L1-ekspression og respons i MSI-H/dMMR mKRC

I KN-177 blev der ikke indsamlet tumorvæv, derfor er det ikke muligt at evaluere, om der er sammenhæng mellem PD-L1-ekspressionen og respons på behandlingen. Studier viser dog, at PD-L1 er relateret til MSI-H/dMMR-status, og der er en højere andel PD-L1-positive hos MSI-h/dMMR-tumorer [22–25]. I et studie baseret på 506 patienter med kolorektalkræft var der 44,7 % PD-L1-positive (PD-L1 > 5 %) hos patienter med MSI-H/dMMR, og hos patienter uden MSI-h/dMMR (MSS) var der kun 6,8 % PD-L1-positive (PD-L1 > 5 %) [22].

Ansøger oplyser, at der i et fase-II-studie af MSI-H/dMMR-tumorer ikke blev fundet nogen sammenhæng mellem overlevelse og patienternes PD-L1-status. Patientgrundlaget er dog begrænset til 30 patienter [20].

7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning fra Medicinrådet, men der findes en behandlingsvejledning fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS), men her er det faglige grundlag forældet. Medicinrådet besluttede på rådsmødet den 18. november 2020 at opdatere behandlingsvejledningen på området.



8. Referencer

1. Danish Colorectal Cancer Group (DCCG). Landsdækkende database for kræft i tyk- og endetarm, National årsrapport 2019. 2019.
2. Statistik om endetarmskræft og analkræft - Kræftens Bekæmpelse [internet]. [citeret 18. maj 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/endetarmskraeft-rektumcancer/statistik-endetarmskraeft/>
3. Statistik om kræft i tyktarmen - Kræftens Bekæmpelse [internet]. [citeret 18. maj 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/tyktarmskraeft-coloncancer/statistik-tyktarmskraeft/>
4. Dreier Christensen T, Andreas Palshof J, Ole Larsen F, Svenstrup Poulsen T, Høgdall E, Pfeiffer P, et al. Associations between primary tumor RAS, BRAF and PIK3CA mutation status and metastatic site in patients with chemo-resistant metastatic colorectal cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2018;57(8):1–6.
5. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer special articles *Annals of Oncology*. *Ann Oncol*. 2016;27:1386–422.
6. Qvortrup C, Østerlind K, Nørgård L, Skuladottir H, Pfeiffer P. DCCG'S nationale retningslinjer for diagnostik og behandling af kolorektalcancer: Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer. 2018;(version 4).
7. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA approval summary: Pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25(13):3753–8.
8. Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T, Takahashi A, Arai Y, Yamada M, et al. Metastatic Pattern of Stage IV Colorectal Cancer with High-Frequency Microsatellite Instability as a Prognostic Factor. *Anticancer Res*. 2017;37(1):239–47.
9. Aasebø K, Dragomir A, Sundström M, Mezheyeuski A, Edqvist PH, Eide GE, et al. Consequences of a high incidence of microsatellite instability and BRAF-mutated tumors: A population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Med*. 2019;8(7):3623–35.
10. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: A pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res*. 2014;20(20):5322–30.
11. Wensink GE et al. Survival of patients with deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer in the pre-immunotherapy era. *Br J Cancer*. 2021;124:399–406.
12. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for medicinsk 1. og 2. linjebehandling af patienter med metastaserende kolorektalkræft. 2016.
13. European Medicines Agency. Produktresumé, pembrolizumab. 2021;1–174.
14. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, et al.



- Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):1–9.
15. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2207–18.
 16. European Medicines Agency E. Keytruda EPAR kolorektal. 2021;31(December 2020).
 17. Andre T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, et al. Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):3500–3500.
 18. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O’Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1539–44.
 19. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé, cetuximab. *Int Law Ballast Water*. 2009;183–226.
 20. O’Neil BH, Wallmark JM, Lorente D, Elez E, Raimbourg J, Gomez-Roca C, et al. Safety and antitumor activity of the anti–PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma. *PLoS One* [internet]. 2017 [citeret 5. juli 2021];12(12). Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29284010/>
 21. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2016;17(7):956–65. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30066-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30066-3)
 22. Inaguma S, Wang Z, Lasota J, Sarlomo-Rikala M, McCue PA, Ikeda H, et al. Comprehensive Immunohistochemical Study of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1): Analysis in 5536 Cases Revealed Consistent Expression in Trophoblastic Tumors. *Am J Surg Pathol* [internet]. 2016 [citeret 5. juli 2021];40(8):1133–42. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27158757/>
 23. Gatalica Z, Snyder C, Maney T, Ghazalpour A, Holterman DA, Xiao N, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [internet]. 2014 [citeret 6. juli 2021];23(12):2965–70. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25392179/>
 24. Zhao P, Li L, Jiang X, Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy [internet]. *Bd. 12, Journal of Hematology and Oncology*. BioMed Central Ltd.; 2019 [citeret 6. juli 2021]. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31151482/>
 25. Kim ST, Klempner SJ, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, et al. Correlating programmed death ligand 1 (PD-L 1) expression, mismatch repair deficiency, and outcomes across tumor types: Implications for immunotherapy. *Oncotarget*



[internet]. 2017 [citeret 6. juli 2021];8(44):77415–23. Tilgængelig fra:
<https://snucm.elsevierpure.com/en/publications/correlating-programmed-death-ligand-1-pd-l-1-expression-mismatch->



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende tyk- og endetarmskræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lone Nørgård Petersen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
René Krøjgaard Olesen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Anders Kindberg Boysen <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Torben Frøstrup Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lars Simon Reiter <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Jacob Hagen Vasehus Schou <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Gabor Liposits <i>Overlæge</i>	Dansk Colorectal Cancer gruppe
Anita Grant <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Jette Lyngholm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
David Peick Sonne <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	1. september 2021	Godkendt af Medicinrådet



11. Bilag

Bilag 1: Dosis af behandlingerne i Keynote-177

Intervention	Dosis	Administrationsform
Pembrolizumab	200 mg IV Q3W	i.v. infusion
mFOLFOX6	mFOLFOX6 Q2W: <ul style="list-style-type: none">- oxaliplatin 85 mg/m²- leucovorin* 400 mg/m²- 5-FU 400 mg/m² bolus, 1200 mg/m²/dag x 2 dages kontinuerlig infusion	
mFOLFOX6 + bevacizumab	mFOLFOX6 Q2W: <ul style="list-style-type: none">- oxaliplatin 85 mg/m²- leucovorin* 400 mg/m²- 5-FU 400 mg/m² bolus, 1200 mg/m²/dag x 2 dages kontinuerlig infusion bevacizumab 5 mg/kg	i.v. infusion
mFOLFOX6 + cetuximab	mFOLFOX6 Q2W: <ul style="list-style-type: none">- oxaliplatin 85 mg/m²- leucovorin* 400 mg/m²- 5-FU 400 mg/m² bolus, 1200 mg/m²/dag x 2 dages kontinuerlig infusion cetuximab 400 mg/m ² , derefter 250 mg/m ²	i.v. infusion
FOLFIRI	FOLFIRI Q2W: <ul style="list-style-type: none">- irinotecan 180 mg/m²- leucovorin* 400 mg/m²- 5-FU 400 mg/m² bolus, 1200 mg/m²/dag x 2 dages kontinuerlig infusion	i.v. infusion
FOLFIRI + bevacizumab	FOLFIRI Q2W: <ul style="list-style-type: none">- irinotecan 180 mg/m²- leucovorin* 400 mg/m²- 5-FU 400 mg/m² bolus, 1200 mg/m²/dag x 2 dages kontinuerlig infusion bevacizumab 5 mg/kg	i.v. infusion



FOLFIRI +
cetuximab

FOLFIRI Q2W:

i.v. infusion

- irinotecan 180 mg/m²
 - leucovorin* 400 mg/m²
 - 5-FU 400 mg/m² bolus, 1200 mg/m²/dag x 2 dages
kontinuerlig infusion
- cetuximab 400 mg/m², derefter 250 mg/m²

Forkortelser: Q2W=hver 2. uge; Q3W=hver 3. uge; i.v.=intravenøs
*eller leucovorin 200 mg/m²



Bilag 2: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 4: Vurdering af risiko for bias, André T. et al. 2020, Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer, Keynote-177, NCT02563002

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Patienterne blev randomiseret i en ratio 1:1 til enten pembrolizumab eller investigators valg af kemoterapi. Investigators valg af kemoterapi blev besluttet før randomiseringsprocessen. Randomiseringen blev udført centralt vha. interaktivt voice-response system og web-response system.
Effekt af tildeling til intervention	Høj	Studiet var ublindat, ca. 60 % krydsede behandling ved progression på kemoterapi til pembrolizumab.
Manglende data for effektmål	Lav	Der foreligger data for studiets effektmål. PFS og OS var rapporteret for ITT-populationen. Livskvalitet var rapporteret for FAS-populationen. Sikkerhedsdata var baseret på as-treated-populationen.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Studiets ublindede design kan have påvirket indsamling af sikkerhedsdata og livskvalitet. Sygdomsprogression blev vurderet blindet af en uafhængig review-komité.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Effektmålene relevante i denne vurdering var præspecificeret. Effektmålet livskvalitet var et eksplorativt effektmål, hvor ændring fra baseline til uge 18 var et præspecificeret tidspunkt.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Der tages forbehold for studiets ublindede design og muligheden for overkrydsning.



Bilag 3: GRADE

Det kliniske spørgsmål – pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi til behandling af metastatisk kolorektalkræft med dMMR/MSI-H.

Tabel 5: GRADE evidensprofil for det kliniske spørgsmål

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembrolizumab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Overlevelse												
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke-alvorlig	Alvorlig ^c	-	154	153	HR: 0,74 (0,53; 1,03)	OS-rate 12 mdr.: 3,8 %-point OS-rate 24 mdr.: 8,2 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Livskvalitet												
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke-alvorlig	Alvorlig ^d	-			-	9 point (4,2; 13,7)	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Progressionsfri overlevelse												



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembrolizumab	Kemoterapi	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
1	RCT	Ikke- alvorlig	Alvorlig ^b	Ikke-alvorlig	Ikke-alvorlig	-	154	153	HR: 0,6 (0,45; 0,80)	Median OS: 8,3 mdr PFS-rate 12 mdr.: 20 %-point PFS-rate 24 mdr.: 29,7 %- point	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Bivirkninger												
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke-alvorlig	Ikke-alvorlig	-	86/153	111/143	RR: 0,72 (0,61; 0,85)	-21,4 %	⊕⊕○○ LAV	VIGTIG

Kvalitet af den samlede evidens MEGET LAV^e

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie.

^c Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder både positive og negative konklusioner.

^d Der er nedgraderet ét niveau, da effektestimater og konfidensinterval ikke er rapporteret

^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



Bilag 4: Bivirkninger

Bivirkninger alle grader $\geq 10\%$ i enten pembrolizumab- eller kemoterapigruppen for as-treated population fra KEYNOTE-177 samt indsat for Reference Data Set for pembrolizumab (gennemsnitlig behandlingstid: pembrolizumab-gruppen = 13,3 mdr. vs. kemoterapi-gruppen = 8,3 mdr. vs. reference data sæt = 4,9 mdr).

	Pembrolizumab		Chemotherapy		Reference Safety Dataset for Pembrolizumab	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	153		143		5,884	
With one or more adverse events	149	(97.4)	142	(99.3)	5,687	(96.7)
Diarrhoea	68	(44.4)	89	(62.2)	1,193	(20.3)
Fatigue	58	(37.9)	72	(50.3)	1,878	(31.9)
Nausea	47	(30.7)	85	(59.4)	1,203	(20.4)
Abdominal pain	37	(24.2)	42	(29.4)	477	(8.1)
Decreased appetite	36	(23.5)	58	(40.6)	1,132	(19.2)
Vomiting	33	(21.6)	53	(37.1)	726	(12.3)
Arthralgia	28	(18.3)	7	(4.9)	846	(14.4)
Pyrexia	28	(18.3)	20	(14.0)	734	(12.5)
Anaemia	27	(17.6)	32	(22.4)	834	(14.2)
Back pain	26	(17.0)	24	(16.8)	654	(11.1)
Constipation	26	(17.0)	45	(31.5)	992	(16.9)
Cough	26	(17.0)	23	(16.1)	1,138	(19.3)
Pruritus	25	(16.3)	12	(8.4)	1,053	(17.9)
Aspartate aminotransferase increased	24	(15.7)	12	(8.4)	380	(6.5)
Dizziness	24	(15.7)	27	(18.9)	428	(7.3)



Alanine aminotransferase increased	22	(14.4)	16	(11.2)	388	(6.6)
Blood alkaline phosphatase increased	22	(14.4)	6	(4.2)	238	(4.0)
Dyspnoea	21	(13.7)	15	(10.5)	984	(16.7)
Headache	21	(13.7)	22	(15.4)	706	(12.0)
Abdominal pain upper	20	(13.1)	11	(7.7)	211	(3.6)
Nasopharyngitis	20	(13.1)	10	(7.0)	344	(5.8)
Rash	20	(13.1)	16	(11.2)	896	(15.2)
Asthenia	19	(12.4)	31	(21.7)	663	(11.3)
Dry skin	19	(12.4)	13	(9.1)	302	(5.1)
Hypertension	19	(12.4)	16	(11.2)	294	(5.0)
Hypothyroidism	19	(12.4)	3	(2.1)	647	(11.0)
Oedema peripheral	18	(11.8)	12	(8.4)	510	(8.7)
Pain in extremity	18	(11.8)	11	(7.7)	389	(6.6)
Dry mouth	17	(11.1)	9	(6.3)	283	(4.8)
Upper respiratory tract infection	16	(10.5)	8	(5.6)	371	(6.3)
Urinary tract infection	14	(9.2)	16	(11.2)	382	(6.5)
Hypokalaemia	13	(8.5)	24	(16.8)	270	(4.6)
Alopecia	11	(7.2)	29	(20.3)	85	(1.4)
Stomatitis	10	(6.5)	43	(30.1)	144	(2.4)
Dyspepsia	9	(5.9)	16	(11.2)	148	(2.5)
Mucosal inflammation	7	(4.6)	27	(18.9)	92	(1.6)
Weight decreased	7	(4.6)	17	(11.9)	560	(9.5)
Neutropenia	3	(2.0)	30	(21.0)	49	(0.8)
Peripheral sensory neuropathy	3	(2.0)	31	(21.7)	62	(1.1)
Epistaxis	2	(1.3)	23	(16.1)	82	(1.4)
Neutrophil count decreased	2	(1.3)	33	(23.1)	37	(0.6)
Neuropathy peripheral	1	(0.7)	27	(18.9)	114	(1.9)



Palmar-plantar erythrodysesthesia	1	(0.7)	25	(17.5)	19	(0.3)
White blood cell count decreased	1	(0.7)	17	(11.9)	56	(1.0)

Ansøgning om vurdering af den kliniske merværdi af KEYTRUDA (pembrolizumab) som monoterapi til førstelinjebehandling af metastatisk kolorektal cancer med høj mikrosatellitinstabilitet (MSI H) eller mismatch repair-defekt (dMMR) hos voksne

Contents

1.	Basis information.....	3
2.	Forkortelser	6
3.	Resumé.....	7
3.1	Kliniske og patientrelaterede overvejelser til brug for kategorisering af merværdi	8
3.2	Patientpopulation og prognose for MSI-H/dMMR mCRC patienter.	8
3.3	Biologisk rationale for behandlingseffekt af pembrolizumab hos patienter med MSI-H/dMMR	9
3.4	PFS er et kritisk effektmål indenfor kolorektal cancer	9
4.	Litteratursøgning	10
4.1	Forskelle i datarapportering.....	10
4.2	Relevante studier	10
4.3	Studiekarakteristika af de inkluderede studier	10
4.4	Klinisk Spørgsmål 1.....	12
4.4.1	Præsentation af relevante studier	13
4.4.2	Resultater pr. studie.....	13
5.	Komparative analyser	13
5.1	Overall Survival (OS).....	14
5.2	Livskvalitet EORTC QLQ	17
5.3	Progression Free Survival (PFS)	21
5.4	Progressionsfri overlevelse (PFS2)	23
5.5	Bivirkninger grad 3-4	24
5.6	Kvalitativ gennemgang af bivirkninger grad 3-5.....	25
5.7	Kvalitativ gennemgang af bivirkninger, alle grader	27
5.8	Øvrige overvejelser	30
5.9	Behandlinger i kontrolarm af KEYNOTE-177.	30
5.10	Vægtjusteret contra fast dosering af pembrolizumab.	30
5.11	PD-L1-ekspresion og respons i MSI-H/dMMR mCRC tumorer.....	31
5.12	Konklusion af de komparative analyser for klinisk spørgsmål 1.....	32
5.13	Kliniske overvejelser til kategorisering af merværdi:	33
5.14	MSDs konklusion	33
6.	References.....	34
7.	Appendices	36
7.1	Literature search	36
7.2	Main characteristics of included studies	36
7.3	Results per study.....	43
7.4	Results per PICO (clinical question).....	47

1. Basis information

Kontaktoplysninger	
Navn	Thomas Graham
Titel	Sundhedsøkonom
Ansvarsområde	Health Economics
Telefonnummer	+45 2311 9491
E-mail	Thomas.graham4@merck.com
Navn	Mette Kehlet
Titel	Medical Advisor, Oncology
Ansvarsområde	Medical & Scientific Affairs
Telefonnummer	+45 6165 0104
E-mail	Mette.kehlet@merck.com

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	Den anbefalede dosis af KEYTRUDA som monoterapi er enten 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge administreret som intravenøs infusion over 30 minutter. Den anbefalede dosis af KEYTRUDA som en del af kombinationsbehandling er 200 mg hver 3. uge administreret som intravenøs infusion over 30 minutter.

Overview of the pharmaceutical

Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	KEYTRUDA (pembrolizumab) som monoterapi til førstelinjehandling af metastatisk kolorektal cancer med høj mikrosatellitinstabilitet (MSI H) eller mismatch repair-defekt (dMMR) hos voksne
Other approved therapeutic indications	<p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne.</p> <p>Keytruda som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med stadie III-melanom og lymfeknudeinvolvering, som har fået foretaget komplet resektion</p> <p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til førstelinjehandling af metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor</p> <p>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 $\geq 1\%$. Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor bør også have været i targeteret behandling inden behandling med KEYTRUDA.</p> <p>KEYTRUDA i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel er indiceret til førstelinjehandling af metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft hos voksne.</p> <p>KEYTRUDA, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjehandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer</p> <p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 3 år og derover, som har oplevet svigt af autolog stamcelletransplantation (ASCT), eller har oplevet svigt efter at have fået mindst 2 forudgående behandlinger, når ASCT ikke er en behandlingsmulighed.</p> <p>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) ≥ 10</p> <p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi</p> <p>KEYTRUDA som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5- fluorouracil (5-FU) er indiceret til førstelinjehandling af metastatisk eller inoperabelt recidiverende planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1</p> <p>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 $\geq 50\%$ og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi</p> <p>KEYTRUDA, i kombination med axitinib er indiceret til førstelinjehandling af fremskredent renalcellekarcinom (RCC) hos voksne</p>

Overview of the pharmaceutical

Will dispensing be restricted to hospitals?	Udleveringsgruppe: BEGR
Combination therapy and/or co-medication	N/A
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	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.
Orphan drug designation	Nej

2. Forkortelser

AE	Adverse Event
ARR	Absolute Risk Reduction
CEA	Carcinoembryonic antigen
CI	Confidence Interval
CRC	Kolorektal cancer
dMMR	Defekt MisMatch Repair
DCCG	Dansk colorektal cancer gruppe
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPAR	European public assessment reports
GHS/QoL	Global Health Status/Quality of Life
EQ-5D VAS	Quality of Life questionnaire evaluating patient's self-rated health
EPAR	European Public Assessment Report
ICH	Immunhistokemi
ITT	Intention to treat
HR	Hazard Ratio
KN	KEYNOTE
mCRC	Metastaserende kolorektal cancer
MSI-H	Høj mikrosatellit-instabilitet
MSS	Mikrosatelit stabil
N/A	Not Applicable
NR	Not reached
PCR	Polymerase Chain Reaction
Pt	Patienter
1L	Første linje
2L	Anden linje

CONFIDENTIAL

Tekst markeret med gult er konfidentielt

3. Resumé

I januar 2021 blev KEYTRUDA (pembrolizumab) godkendt af Europakommissionen, som monoterapi til førstelinje (1L) behandling af metastatisk kolorektal cancer (mCRC) med høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller mismatch repair-defekt (dMMR) hos voksne [1]. Godkendelsen er baseret på kliniske resultater fra KEYNOTE-177 studiet, som er et randomiseret, ikke-blindet, multicenter fase 3 studie, som undersøgte pembrolizumab monoterapi overfor investigators-choice af følgende kemoterapi (mFOLFOX6 ± bevacicumab, mFOLFOX6 ± cetuximab, FOLFIRI ± bevacicumab, FOLFIRI ± cetuximab)[2, 3].

Med baggrund i data fra KN-177 redegør denne ansøgning for den kliniske merværdi af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med nuværende dansk klinisk praksis for behandling med kemoterapi. Samlet set understøtter følgende data klinisk merværdi af pembrolizumab:

- **OS** understøtter en klinisk merværdi for patienter behandlet med pembrolizumab i MSI-H/dMMR mCRC. Det er vigtigt at vurdere den kliniske merværdi for OS kvalitativt, da resultaterne stammer fra 2. interim-analyse, hvor der var færre events end forventet jf. den statistiske analyseplan, og der ses en betydelig cross-over fra komparator til pembrolizumab-gruppen, som kan påvirke resultatet. Der vurderes en trend mod OS-gevinst for patienter behandlet med pembrolizumab, og der ses en større adskillelse af Kaplan-Meier OS-kurverne over tid. Den rapporterede OS i KEYNOTE-177 er markant længere end den forventede OS i samme patientgruppe som angivet ved fagudvalget.
- Der ses signifikant og klinisk relevant forbedret **livskvalitet** hos patienter, som har fået pembrolizumab, jf. QLQ-C30 Global Health Status med en LS (least square) på 9 points (95% CI 4.2-13.7; P=0.0002) i uge 18, som kontinuerligt øges til en forskel på 14.5 point i uge 45, sammenlignet med nuværende standardbehandling [3].
- Resultater fra KEYNOTE-177 dokumenterer, at 1L behandling med pembrolizumab hos MSI-H/dMMR mCRC patienter har en signifikant bedre effekt på **PFS** med median PFS på 16.5 mdr. vs. 8.2 mdr., hazard ratio 0.60 (95% CI 0.45-0.80; P=0.0002) sammenlignet med nuværende standardbehandling i Danmark.
- Behandlingseffekten af pembrolizumab er signifikant bedre end behandling med kemoterapi efterfulgt af 2L anti-PD-1/L1 behandling. Dette ses ved det planlagte eksploratoriske endepunkt **PFS2**, med en median PFS2, som ikke blev nået vs. 23.5 mdr, hazard ratio 0.63 (95% CI: 0.45-0.88; P=0.0031).
- I Keynote-177 ses en signifikant bedre **bivirkningsprofil** [3].
 - **Bivirkninger grad ≥3** hos 56.2% vs. 77.6%, RR 0.72 (95% CI 0.61-0.85) for pembrolizumab vs. komparator.
 - **Behandlingsrelateret bivirkninger** grad ≥3 hos 21.6% vs. 65.7% for pembrolizumab vs. komparator.

Det er af stor klinisk betydning, at patienter kan undgå den potentielt irreversible bivirkning, neuropati, samt de generende synlige bivirkninger som hårtab og affektion af hud.

MSDs konklusion:

MSD mener, at data præsenteret i denne ansøgning dokumenterer en moderat til stor klinisk merværdi af pembrolizumab, som monoterapi til metastatisk MSI-H/dMMR kolorektal cancer, og derved bør være standard 1L behandling til denne patientgruppe.

3.1 Kliniske og patientrelaterede overvejelser til brug for kategorisering af merværdi

MSD finder det indledningsvist relevant at forholde sig til nedenstående overvejelser ved kategorisering af den kliniske merværdi for pembrolizumab for MSI-H/dMMR metastatisk kolorektal cancer.

Det er af stor klinisk betydning at nuværende resultater fra KEYNOTE-177 vurderes kvalitativt og ikke kun kvantitativt. OS-data understøtter merværdi og der ses en trend mod OS-gevinst, men data er endnu ikke præsenteret i en peer-reviewed publikation eller en conference, grundet utilstrækkelige events til at foretage analysen, jf. den statistiske analyseplan, men EMA har bedt om analysen, trods den Uafhængige Monitor Komité's beslutning om at afvente tilstrækkelige events.[3]. Desuden er studiet designet med mulighed for cross-over fra komparator til pembrolizumab ved progression, som 59% af ITT-populationen gjorde. Dette kan have indflydelse på OS-data for komparator-arm. Disse to forhold er vigtige at have i mente ved vurdering af den kliniske merværdi for denne patientgruppe.

3.2 Patientpopulation og prognose for MSI-H/dMMR mCRC patienter.

MSI-H fænotypen karakteriseres ved at være forskellig fra MSS-fænotypen i CRC og med en dårligere prognose i den metastaserende fase. Patienter, som udtrykker den genetiske MSI-H, er oftere yngre og diagnosticeres i tidligere stadier end MSS CRC. Desuden er deres cancer oftere lokaliseret i højre side af colon. Patienter, som udtrykker den sporadiske form, er ofte ældre, og findes oftere hos kvinder og rygere [3, 4].

Som beskrevet i EPAR har MSI-H/dMMR mCRC patienter en signifikant dårligere prognose end MSS mCRC patienter vurderet ved median PFS og OS, når de behandles med 1L standardterapi (kemoterapi + targeteret terapi) jf. en analyse af 4 fase-III studier [3, 5] hvor den poolede rapporterede mediane PFS er 6.2 mdr. hos patienter med MSI-H/dMMR. vs. 7.6 mdr. hos patienter med MSS mCRC. Det samme ses for overlevelse, med den poolede rapporterede mediane OS er 13.6 mdr. hos MSI-H/dMMR mCRC patienter vs. 16.8 mdr for patienter med MSS mCRC (tabel 1).

Tabel 1: Opsummering af 1L CRC-studier med opdeling i dMMR/pMMR fra Venderbosch et al, 2014 [3, 5]

Trial name	Regimen	Agents	dMMR Prevalence	Efficacy in dMMR CRC		Efficacy in pMMR CRC	
				PFS mo. (95% CI)	OS mo. (95% CI)	PFS mo. (95% CI)	OS mo. (95% CI)
CAIRO	Combination vs. sequential (XELOX, IRI)	Capecitabine, irinotecan, oxaliplatin	18/322 (5.6%)	5.7 (4.2-8.8)	14.8 (12.0-26.0)	6.9 (6.2-7.9)	17.9 (16.1-19.2)
CAIRO2	XELOX+bev vs. XELOX, bev+cetu	Capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab, cetuximab	29/516 (5.6%)	7.5 (6.4-10.5)	15.6 (12.9-22.3)	10.5 (9.6-11.4)	22.0 (20.3-24.1)
COIN	XELOX/FOLFOX ± cetu	Capecitabine, oxaliplatin, 5FU, cetuximab	65/1461 (4.4%)	5.7 (5.4-6.1)	10.7 (9.3-13.0)	6.5 (6.2-6.8)	16.0 (15.0-16.9)
FOCUS	Sequential vs. upfront combination doublet (5FU+oxaliplatin or 5FU +irinotecan)	5FU, oxaliplatin, irinotecan	41/764 (5%)	8.1 (6.5-9.1)	16.6 (13.6-21.7)	8.0 (7.4-8.3)	15.5 (14.5-16.6)
Pooled dataset			153/3063 (5%)	6.2 (5.9-7.0)	13.6 (12.4-15.6)	7.6 (7.3-8.0)	16.8 (16.3-17.5)

3.3 Biologisk rationale for behandlingseffekt af pembrolizumab hos patienter med MSI-H/dMMR

MSI-H/dMMR (Microsatellite Instability High/deficient Mismatch Repair System) er en defekt i cellens DNAs mismatch repair pathway, hvor mutationer ikke repareres og derved repliceres ved DNA polymerase. MSI-H/dMMR kan enten være sporadisk optrædende eller genetisk betingede, og optræder i større eller mindre grad ved mange forskellige cancerformer [6].

MSI-H/dMMR kan udtrykkes i op til 100.000 somatiske mutationer på den enkelte tumorcelle, som derved har potentiale til at danne øget mængde neoantigen, som stimulerer immunforsvaret, så der tiltrækkes et stort antal immunceller til tumormikromiljøet [7, 8]. Grundet checkpointet mellem PD-L1 udtrykt på tumorcellens overflade og PD-1 på immuncellerne (cytotoxiske T-celler), angriber immunsystemet ikke canceren, da checkpointet inaktiverer de cytotoxiske T-celler.

Flere studier viser, at cancere, som udtrykker MSI-H/dMMR er mere følsomme for PD-1 checkpoint inhibitorer end tumorer uden mutationer grundet den øgede mængde neoantigen og det store antal immunceller i tumormikromiljøet [9, 10], hvorfor FDA har godkendt brugen af pembrolizumab til alle MSI-H/dMMR tumorer, som progredierer på 1L behandling [7].

3.4 PFS er et kritisk effektmål indenfor kolorektal cancer

Jf Dansk Colorectal Cancer Group, DCCG's nationale retningslinjer for diagnostik og behandling af kolorektal cancer, er hovedformålet for patienter med metastatisk ikke-resektabel sygdom 'at udsætte tidspunkt for progression og derved bibeholde livskvaliteten med så få bivirkninger som muligt' [11].

Ved en langvarig PFS, vurderes denne at være en mere relevant markør for effekt end OS, da PFS bedre afspejler effekten af de enkelte behandlinger, og den påvirkes ikke af studiedesign med evt. cross-over. Derfor er PFS et relevant og vigtigt effektmål ved vurdering af klinisk merværdi i metastaserende MSI-H/dMMR kolorektal cancer. Der findes en række publikationer, som beskriver at PFS korrelerer med OS i metastaserende kolorektal cancer:

- Buyse, M et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 2007 Nov 20;25(33):5218-24 DOI: 10.1200/JCO.2007.11.8836 [12]
- Saad, ED et al. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. Ann Oncol. 2010 Jan;21(1):7-12 DOI: 10.1093/annonc/mdp523 [13].
- Cicero, G et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. Onco Targets Ther. 2018 May 24;11:3059-3063. DOI: 10.2147/OTT.S151276 [14]

Medicinrådet har tidligere vurderet lægemidler med meget langvarig PFS og har her vurderet det som et mere kritisk effektmål end OS. Et eksempel på dette er Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af alectinib til behandling af ALK- positiv ikke-småcellet lungekræft [15]. Herfra kan citeres følgende:

"PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression. PFS er en relevant markør i onkologiske studier, og i vurdering af førstelinjebehandling finder fagudvalget, at PFS er mere kritisk end overall survival (OS), da det bedre afspejler effekten af den enkelte behandling og ikke indeholder en evt. effekt af andenlinjebehandling".

"Fagudvalget vurderer, at OS er en vanskelig effektparameter at vurdere i førstelinjestudier pga. muligheden for effekt af behandling i efterfølgende linjer (cross-over), hvorfor den er vurderet som et vigtigt og ikke kritisk effektmål"

Med den beskrevne korrelation mellem PFS og OS i ovenstående referencer, sammenholdt med den markante PFS-gevinst ved behandling med pembrolizumab i Keynote-177, mener MSD, det vil være uetisk overfor patienterne at afholde dem fra effektiv behandling, mens der ventes på modne OS data.

4. Litteratursøgning

Effekt og sikkerhed af pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi i MSI-H/dMMR mCRC er undersøgt i KEYNOTE-177 studiet [2, 3]. Der kan derfor foretages en direkte statistisk sammenligning for gruppen af patienter behandlet med kemoterapi på baggrund af dette, hvorfor der ikke er foretaget en litteratursøgning i overensstemmelse med Medicinrådets protokol.

EPAR af data fra KEYNOTE-177 studiet er fra december 2020 [3]. EPAR er baseret på data fra 2. interim-analyse, som rapporterer de endelige kliniske data på PFS - samt interim-data på OS. Cut-off dato er 19. februar 2020, svarende til 24 mdr. efter sidste inkluderede patient er randomiseret.

4.1 Forskelle i datarapportering

Der er i EPAR rapporteret en median opfølgningstid på 28.4 mdr. (range 0.2 -48.3) for pembrolizumab-gruppen og 27.2 mdr. (range 0.8-46.6) for kemoterapi-gruppen [3]. Median opfølgningstid er i New England Medicine Journal (NEJM) opgivet til 32.4 mdr. (range 24.0 – 48.3) [2]. Forskellen i den rapporterede opfølgningstid er grundet forskellige krav fra EMA og NEJM. EMA definerer median opfølgningstid fra randomisering til dato for død eller database cutt-off for levende patienter. NEJM definerer median opfølgningstid fra randomisering til cut-off date gældende for alle patienter (levende og døde). Forskellen i rapporteringsmetode har ingen betydning for rapportering af effekt og safety-data. I denne rapport henviser MSD til median opfølgningstid svarende til EMAs definition.

4.2 Relevante studier

Tabel 2 Relevante studier inkluderet i ansøgningen.

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
Pembrolizumab in Microsatellite-Instability:High Advanced Colorectal Cancer. André T et al. N Engl J Med 2020 [2]	KEYNOTE-177	NCT02563002	30. November 2015 - 15. December 2021.

4.3 Studiekarakteristika af de inkluderede studier

Der er udvalgt ét primært studie, KEYNOTE-177, som belyser den relevante patientpopulation og komparator, som det kliniske spørgsmål er relateret til i protokollen fra Medicinrådet.

Hovedkarakteristika af det udvalgte studie er præsenteret i tabel A2.

KEYNOTE-177 [2, 3]

KEYNOTE-177 er det primære studie, som er relevant for denne ansøgning og udgør datagrundlaget for at pembrolizumab monoterapi blev EMA godkendt til 1L behandling af MSI-H/dMMR metastatisk kolorektal cancer til voksne i januar 2021, baseret på de endelige kliniske data for PFS og interim-data for OS.

Studiekarakteristika er præsenteret i tabel A2

KEYNOTE-177 er et randomiseret, ikke-blindet fase 3 studie med to arme, som har undersøgt effekt og sikkerhed af pembrolizumab monoterapi (200 mg i.v. hver 3. uge i op til 35 serier) overfor investigators-choice af følgende kemoterapi-regimer administreret hver 2. uge (mFOLFOX6 ± bevacicumab, mFOLFOX6 ± cetuximab, FOLFIRI ± bevacicumab, FOLFIRI ± cetuximab) svarende til dansk klinisk praksis. For dosis se nedenstående tabel 3:

Tabel 3: Skema over dosis og administrationsform for komparatorarmen i KEYNOTE-177 [3]

Study Intervention	Dose/Potency	Route of Administration
Pembrolizumab	200 mg IV Q3W	IV infusion
mFOLFOX6	mFOLFOX6 Q2W: Oxaliplatin 85 mg/m ² Leucovorin* 400 mg/m ² 5-FU 400 mg/m ² bolus, 1200 mg/m ² /day x 2 days continuous infusion	IV infusion
mFOLFOX6 + bevacicumab	mFOLFOX6 Q2W: Oxaliplatin 85 mg/m ² Leucovorin* 400 mg/m ² 5-FU 400 mg/m ² bolus, 1200 mg/m ² /day x 2 days continuous infusion Bevacicumab 5 mg/kg	IV infusion
mFOLFOX6 + cetuximab	mFOLFOX6 Q2W: Oxaliplatin 85 mg/m ² Leucovorin* 400 mg/m ² 5-FU 400 mg/m ² bolus, 1200 mg/m ² /day x 2 days continuous infusion Cetuximab: 400 mg/m ² , then 250 mg/m ²	IV infusion
FOLFIRI	FOLFIRI Q2W: Irinotecan 180 mg/m ² Leucovorin* 400 mg/m ² 5-FU 400 mg/m ² bolus, 1200 mg/m ² /day x 2 days continuous infusion	IV infusion
FOLFIRI + bevacicumab	FOLFIRI Q2W: Irinotecan 180 mg/m ² Leucovorin* 400 mg/m ² 5-FU 400 mg/m ² bolus, 1200 mg/m ² /day x 2 days continuous infusion Bevacicumab 5 mg/kg IV	IV infusion
FOLFIRI + cetuximab	FOLFIRI Q2W: Irinotecan 180 mg/m ² Leucovorin* 400 mg/m ² 5-FU 400 mg/m ² bolus, 1200 mg/m ² /day x 2 days continuous infusion Cetuximab: 400 mg/m ² , then 250 mg/m ²	IV infusion

Q2W: every 2 weeks; Q3W: every 3 weeks; IV: intravenous
*or levoleucovorin 200 mg/m²

Randomiseringen blev foretaget i forholdet 1:1, og patienter randomiseret til kemoterapi-gruppen kunne foretage overkrydsning til pembrolizumab-gruppen ved sygdomsprogression (dokumenteret ved RECIST version 1.1 og uafhængigt centralt blindet review) i op til 35 serier. I forbindelse med studiet, var der 56 af 154 patienter i komparatorarmen, som krydsede over til pembrolizumab, og derudover var der yderligere 35 patienter, som krydsede over efter afsluttet eller gennemført studie, hvilket giver en overkrydsning fra komparator til pembrolizumab-gruppen i ITT-populationen på 59%. Alle overkrydsede patienter er en del af datasættet.

Der blev ikke foretaget stratificering i KEYNOTE-177, og der var ikke beregnet statistisk power til yderligere subgruppeanalyser, end de på forhånd besluttede eksploratoriske analyser (se table A2).

Inklusionskriterier var patienter med verificeret MSI-H (foretaget ved PCR-test) eller dMMR (foretaget ved ICH) stadie 4 kolorektal cancer, som var behandlingsnaive og ECOG PS 0 eller 1, samt havde målbar sygdom jf. RECIST 1.1.

Eksklusionskriterier var bl.a. tidligere behandling for stadie IV kolorektal cancer, deltagelse i andre studieprotokoller indenfor 4 uger før randomisering og aktiv behandlingskrævende autoimmun sygdom indenfor 2 år (for fuld liste se tabel A2).

I deltagerflowet til studiet ses, at 545 patienter ekskluderes ved indledende vurdering og før randomisering. 86.4% af disse blev ekskluderet, grundet at deres tumor ikke udtrykte MSI-H/dMMR [3].

Studiet var designet med to primære endepunkter (dual endpoints) hvoraf studiehypotesen var opfyldt, hvis bare den ene af de to primære endepunkter var signifikant. De primære endepunkter i studiet var Progressions Free Survival, PFS og Overall Survival, OS, som begge evalueres for ITT populationen.

Sekundære endepunkter var Overall Response Rate (ORR) (komplet eller partiel respons vurderet ved central review med RECIST, version 1) samt Safety, som blev evalueret for as-treated population (randomiseret og ≥ 1 dosis studiemedicin). Ad eksploratoriske endepunkter var 'Varighed af Respons' samt Quality of Life vurderet ved EORTC QLQ-C30, GHS/QoL og EQ-5D VAS.

I den statistiske analyseplan i studieprotokollen til KEYNOTE-177 var der planlagt to interim-analyser og derefter en endelig dataanalyse (final analysis):

Dato for inklusion af sidste patient i protokol: 19. februar 2018 – data cut-off date var 2 år senere.

1. interim-analyse planlagt (interim-PFS & interim-OS) efter 162 pt med sygdomsprogression eller død eller 6 mdr. efter sidste pt-inklusion.

2. interim-analyse planlagt (final-PFS & interim-OS) efter 209 pt med sygdomsprogression eller 24 mdr. efter sidste pt-inklusion (= data cutoff date – feb 2020)

Ved 2. interim-analyse var der kun sket 125 ud af 190 forventede events, hvorfor Den Uafhængige Monitorkomite evaluerede data og analyseplan, og valgte ikke at beregne OS, men besluttede at OS-analyse først skulle foretages ved 'final analysis', dvs. når der var opnået 190 events eller senest 12 mdr. efter 2. interim analyse.

Denne ansøgning er baseret på data fra 2. interim-analyse, da data for final-analysis endnu ikke er tilgængelig. Final-analysis baseres på data fra februar 2021, og er ved at blive behandlet og forventes publiceret i Q3 2021. Data fra 2. interim-analyse i denne ansøgning, er endelige data på PFS, PFS2, Bivirkninger samt QoL. Final-analysis i Q3 supplerer med OS-data. De OS-data som findes i EPAR, er baseret på 2. interim-analyse og er foretaget af MSD på baggrund af forespørgsel fra EMA.

4.4 Klinisk Spørgsmål 1

Hvilken værdi har pembrolizumab sammenlignet med FOLFIRI eller FOLFOX ± en EGFR-hæmmer til førstelinjebehandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft, der har MSI-H/dMMR?

4.4.1 Præsentation af relevante studier

Til besvarelse af dette kliniske spørgsmål anmodes i protokollen om en sammenligning af pembrolizumab overfor de ligestillede standardkemoterapier med enten FOLFIRI (5-fluorouracil (5-FU) + irinotecan) eller FOLFOX (5-fluorouracil (5-FU) + oxaliplatin), begge evt. i kombination med en EGFR-hæmmer.

Det er vurderet relevant, at anvende KEYNOTE-177 studiet til denne analyse, da komparator svarer til dansk klinisk praksis [11].

Patientpopulationen i KEYNOTE-177 er ensartet fordelt på tværs af de to behandlingsgrupper med hensyn til baseline karakteristika med undtagelse af andelen af patienter med ECOG performance score 1, som er lidt højere i pembrolizumab armen (51%) sammenlignet med kontrolarmen (45.5%)[3]. Dette skønnes dog ikke at have betydning for den rapporterede behandlingseffekt eller være til fordel for pembrolizumab. Aldersgennemsnittet på deltagerne ses ligelig fordelt med en medianalder på 63 år (range 24-93 år) for pembrolizumab-gruppen og 62.5 år (range 26-90 år) i kemoterapi-gruppen. Medianalder for danske kolorektalcancer patienter i alle stadier, og som udtrykker både MMS og dMMR, er 71 år [16], hvorfor KEYNOTE-177 studiet, med det brede alders-range på 24-93 år, vil repræsentere den danske MSI-H/dMMR mCRC patientgruppe godt. Der var >5% forskel mellem behandlingsgrupperne indenfor køn (mand 46.4% vs. 53.2%) lever- eller lungemetastaser (56.2% vs. 47.4%), mutationsstatus (KRAS/NRAS mutationer 21.6% vs. 26.6%, BRAF V600E 22.2% vs. 27.9%) i pembrolizumab vs. kemoterapi-gruppen. Desuden var 'tumor burden' højere i pembrolizumab-gruppen end i kemoterapi-gruppen [3]. Da forskellene i grupperne er ligeligt fordelt, skønnes fordelingerne ikke at have fordel for den rapporterede behandlingseffekt for pembrolizumab-gruppen.

I KEYNOTE-177 var det tilladt for patienterne i kemoterapi-gruppen at krydse over til pembrolizumab monoterapi ved radiologisk, centralt verificeret progression. I alt 59% af patienterne i kemoterapi-gruppen i ITT-populationen modtog 2L immunterapi behandling (pembrolizumab monoterapi eller anden anti-PD-1/PD-L1 behandling) [2, 3]. Denne overkrydsning til pembrolizumab-gruppen er væsentlig at tage i betragtning for overlevelseskurven i kemoterapi-gruppen, som derved også afspejler effekt af 2L immunterapi.

4.4.2 Resultater pr. studie

Resultater fra KEYNOTE-177 studiet er præsenteret i tabel A3 for ITT-populationen jf. det kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol. Kaplan-Meier kurver for OS, PFS og PFS2 for ITT-populationen er indsat efter tabel A3. Data fra ITT-populationen danner baggrund for EMA's vurdering og godkendelse af pembrolizumab til 1L behandling af MSI-H/dMMR mCRC hos voksne patienter [3].

Jf. Medicinrådets protokol ønskes data fra KEYNOTE-177 for de kritiske effektmål, overlevelse og livskvalitet samt de vigtige effektmål, progressionsfri overlevelse og bivirkninger.

5. Komparative analyser

Resultater samt metodebeskrivelse per PICO fremgår af tabel A4. De komparative analyser i klinisk spørgsmål 1 er en direkte statistisk komparativ analyse af pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi, som er baseret på data fra 2. interim analyse (final PFS, interim OS) fra KEYNOTE-177.

I KEYNOTE-177 er endepunkter ikke opgjort på de mulige behandlingsregimer, da de enkeltvis ikke har statistisk power, hvorfor komparator i denne ansøgning svarer til populationen i kontrolarmen. Dette understøttes af EPAR, hvor det beskrives, der ikke er grund til bekymring for heterogenitet i kontrolarmen[3].

5.1 Overall Survival (OS)

I Medicinrådets protokol har fagudvalget valgt at tage udgangspunkt i det kritiske effektmål OS, og den mindste kliniske relevante forskel på median OS for pembrolizumab og komparator er angivet til 3 måneder. Desuden ønskes at se andelen af patienter i live ved 12 mdr. og 24 mdr., hvor en forskel på 10%-point vurderes klinisk relevant mellem pembrolizumab og komparator.

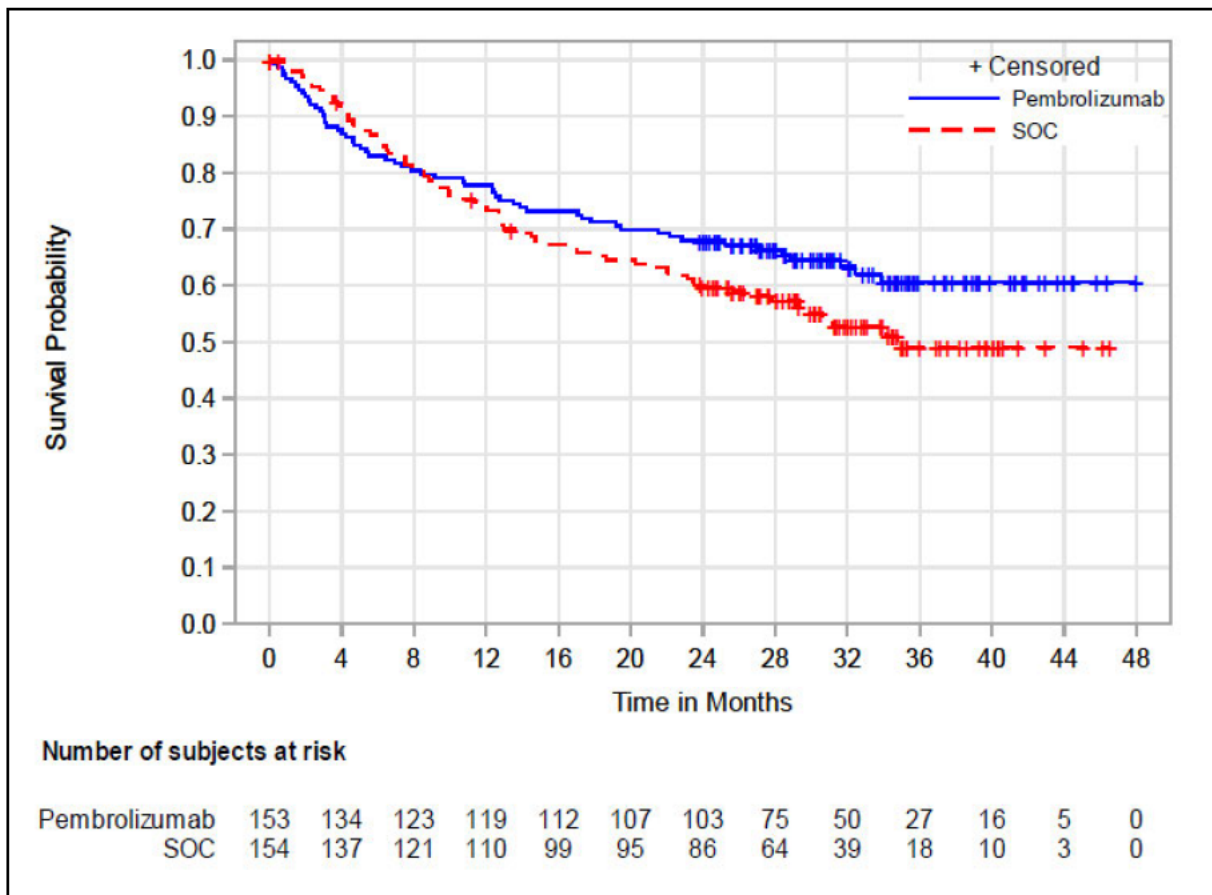
MSD gør opmærksom på, at der endnu ikke har været nok events i forhold til den statistiske analyseplan, og da der samtidig er en høj andel af patienter, som krydsede fra komparator til pembrolizumab-gruppen ved progression, bør den rapporterede OS vurderes med dette in mente.

Til analysen af overlevelse for patienter med MSI-H/dMMR mCRC anvendes data fra KEYNOTE-177's 2. interim analyse. OS-data har endnu ikke været præsenteret i en peer-reviewed artikel, poster eller abstract, da den Uafhængige Monitorkomite ved 2. interim-analyse ikke kunne beregne OS, grundet utilstrækkelige antal events, med kun 125 af forventede 190 (66%), hvorfor det blev besluttet, at OS først skal beregnes ved final analysis planlagt i februar 2021 (data er under analyse og forventes publiceres Q3 2021), men grundet forespørgsel fra EMA, er der på trods ovenstående udregnet en OS, som er inkluderet i EPAR, som beslutningsstøtte til klinikere [3].

OS for kemoterapi-gruppen i KEYNOTE-177 kan være påvirket af studiedesignet med mulighed for overkrydsning fra kemoterapi-gruppen til pembrolizumab-gruppen ved progression. Der var 56 af 154 (36%) i studiet og yderligere 35 patienter udenfor studiet, svarende til 59% af ITT-populationen, som krydsede over fra kemoterapi-gruppen til behandling med anti-PD1/anti-PD-L1. Dette kan have signifikant betydning for kemoterapi-gruppens mediane overlevelse på 34.8 måneder, som er mere end dobbelt så lang, som forventet set i tidligere studier for patienter med MSI-H/dMMR mCRC med samme standardbehandling, hvor medicinrådets protokol henviser til en forventet median OS for denne patientgruppe på 13.6 mdr. [5, 17].

OS blev foretaget for ITT-populationen med en median opfølgningstid på 28.4 måneder (range 0.2 til 48.3 måneder) og i alt 153 patienter blev randomiseret til pembrolizumab-gruppen og 154 patienter randomiseret i kemoterapi-gruppen [3]. Interim-analysen for OS er ikke signifikant (HR 0.77 (95% CI 0.54-1.09) p=0.0694) og EMA vurderer, der er en trend mod OS-gevinst ved pembrolizumab [3].

På Kaplan-Meier kurven ses der patienter i pembrolizumab-gruppen, med tidlige OS-events, og efter 6-8 måneder flader kurven ud, hvorefter der ses den efterhånden kendte 'immunterapi-hale' med langtidsoverlevende, hvor kurven for kemoterapi-gruppen har et mere kontinuerligt jævnt fald. Der ses således en kontinuerlig større afstand mellem kurverne over tid til fordel for pembrolizumab.



Figur 1: Kaplan-Meier kurve for Overall Survival, OS. Cut-off date 19. februar 2020. ITT-populationen. Median opfølgningstid 28.4 mdr. (range 0.2 til 48.3 mdr.) [3].

Tabel 4: Median OS i KEYNOTE-177 baseret på data fra 2. interim-analyse i ITT-populationen.

	Median OS (95% CI)	Forskel i median OS	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol	HR for OS (95% CI)
Pembrolizumab (n=153)	NR (95% CI NR-NR)	N/A	3 mdr.	0.77 (95% CI 0.54-1.09) P=0.0694
Kemoterapi (n=154)	34.8 mdr. (95% CI 26.3-NR)			

NR: Not Reached. N/A: not applicable

Tabel 5: Overlevelsesrater i KEYNOTE-177 baseret på data fra 2. interimanalyse (12 mdrs-rate.) samt data fra EPAR (24 mdr-rate.) i ITT-populationen [3]

	Forskel i OS-rate ved 12 mdr.	Forskel i OS-rate ved 24 mdr*	Mindste klinisk relevante forskelle i Medicinrådets protokol
Pembrolizumab (n=153) vs. Kemoterapi (n=154)	3.8% ARR (77.8% (95% CI 70.3-83.6)) vs. (74.0% (95% CI 66.2-80.3))	8.2% ARR 68.0% (95% CI 59.9-74.7) vs.59.8% (95% CI 51.5-67.2)	10% ARR for OS ved 12 mdr. og 24 mdr.

Af figur 1 og tabel 4 ses den mediane OS for pembrolizumab ved 2. interimanalyse ikke nået vs. 34.8 måneder for kemoterapi-gruppen, hvorfor den absolutte forskel i mediane OS endnu ikke kan fastslås. Andelen af patienter i live ved 12 måneder er 77.8% i pembrolizumab-gruppen sammenlignet med 74.0% i kemoterapi-gruppen, svarende til en absolut forskel på 3.8% til fordel for pembrolizumab-gruppen.

Andelen af patienter i live ved 24 måneder er rapporteret i EPAR, og er 68% i pembrolizumab-gruppen sammenlignet med 59.8% i kemoterapi-gruppen, svarende til en absolut risikoreduktion på 8.2%-point til fordel for pembrolizumab-gruppen [3].

Andelen af patienter i live efter 12 og 24 måneder er også markant højere for komparator i KEYNOTE-177 end set i tidligere studier, og for at foretage en sammenligning uden risiko for potentiel påvirkning af efterfølgende immunterapi, sammenlignes nedenfor narrativt OS for pembrolizumab-gruppen fra KEYNOTE-177 med komparator fra et studie, hvor der ikke er givet immunterapi ved progression (tabel 6). I Medicinrådets protokol henviser fagudvalget til en estimeret OS-rate på 53.8% ved 12 mdr. [17, 18]. Hvis denne OS-rate vælges som komparator, for at foretage en sammenligning uden risiko for potentiel påvirkning af efterfølgende immunterapi, ses forskellen i OS-rate efter 12 mdr. med en 24%-point risiko reduktion til fordel for pembrolizumab og denne forskel øges yderligere efter 24 mdr. til 38% [18].

Tabel 6: OS-rate for pembrolizumab fra KN-177 vs. komparator* som ikke er potentielt påvirket af immunterapi, jf Medicinrådets protokol [17, 18]

	Forskel i OS-rate ved 12 mdr.	Forskel i OS-rate ved 24 mdr.	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol
Pembrolizumab (n=153) vs. Komparator* (n=281)	24% ARR (77.8% vs. 53.8%)	38% (68.0% vs. 30%)	10% ARR for OS ved 12 mdr. og 24 mdr.

Forskellen i OS-rater ved 12 og 24 mdr. når der sammenlignes med komparator med forventet OS ved nuværende standardbehandling, ses der en markant større forskel til fordel for pembrolizumab end den definerede mindste klinisk relevante forskel på 10% ARR i Medicinrådets protokol.

Overkrydset de første 8 måneder på Kaplan-Meier kurven drives af tidlige OS-events de første 4 mdr. hos 19 patienter i pembrolizumab-gruppen og 13 patienter i kemoterapi-gruppen, hvorfor det er en forskel på 6 patienter grupperne imellem, som giver den ikke-signifikant adskillelse af kurven op til 8 måneder. I EPAR er det angivet, at de største forskelle på patientgrupperne med de tidligere OS-events, er metastaser i lever eller lunge, alder >70 år og høj CEA, med større andel i pembrolizumab-gruppen, dog er andelen af patienter begrænset, og det er ikke muligt at karakterisere risikofaktorer for tidlig OS ud fra dette [3].

OS er vurderet som et kritisk effektmål i Medicinrådets protokol. For nuværende er der endnu ikke endelige data på OS rapporteret fra KEYNOTE-177, da der har været færre events end forventet (66%), men analysen er foretaget efter forespørgsel fra EMA. På denne baggrund kan det konkluderes:

- EMA vurderer, der er en trend mod overlevelsesevinst hos patienter behandlet med pembrolizumab, samt der ses en øget adskillelse af Kaplan-Meier OS-kurverne over tid.
- OS-data rapporteret i KEYNOTE-177 er allerede markant længere, end den forventede OS jf. fagudvalgets vurdering med nuværende behandling. Dette bekræftes også ved en PFS for pembrolizumab-gruppen, som er længere end den forventede OS for standardbehandling.

- Fra ITT-populationen var der 59% fra kemoterapi-gruppen, som krydsede over til anti-PD-1/anti-PD-L1 behandling, og dette kan have betydning for den markant højere mediane OS i komparator end normalt forventet i denne patientgruppe.
- Der var 19 patienter med tidlige OS-events i pembrolizumab og 13 patienter i kemoterapi-gruppen med tidlige OS-events, hvorfor krydset på starten af Kaplan-Meier kurven skyldes en forskel på 6 patienter grupperne imellem.

Effekt målet på overlevelse bør vurderes kvalitativt og ikke kvantitativt, da nuværende OS i EPAR ikke er foretaget i overensstemmelse med studiets statistiske analyseplan. MSD mener, der er en klinisk betydningsfuld og relevant OS-gevinst for patienter behandlet med pembrolizumab for MSI-H/dMMR mCRC i forhold til nuværende standardbehandling.

5.2 Livskvalitet EORTC QLQ

I Medicinrådets protokol har fagudvalget valgt at tage udgangspunkt i det kritiske effektmål livskvalitet ud fra EORTC QLQ-C30, og har defineret den mindste klinisk relevante forskel, som en gennemsnitlig ændring på 10 point fra baseline (*baseline = før 1. behandling*).

Resultaterne fra livskvalitet i KEYNOTE-177 er målt i as treated-populationen med patienter som har modtaget ≥ 1 doser OG svaret på minimum ét af QoL-spørgeskemaer, er inkluderet i analysen. Resultaterne er publiceret i april 2021 samt gennemgået i EPAR, hvorfor datagennemgangen refererer hertil [3, 19]

Data er opgjort som den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 18 og derefter hver 9. uge indtil 1 år eller død i KEYNOTE-177 i EORTC QLQ-C30 Global Health Status/Quality of Life-scoren for de to behandlingsgrupper. Da ændringen mellem behandlingsgrupperne fortsætter over tid, er ligeledes indsat ændringen fra baseline til uge 45. Data er angivet som leastsquares (LS) means, hvilket er forskel i gruppens middelværdi efter justering for kovariater. *Der er inkluderet en mere detaljeret beskrivelse af den statistiske analysemetode for livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 i tabel A4.*

Der er 153 patienter, som har modtaget ≥ 1 doser pembrolizumab, hvoraf 152 besvarede minimum ét af QoL-spørgeskemaerne ved baseline. Tilsvarende var der 143 patienter, som modtager ≥ 1 doser i komparatorarmen, og af dem har 141 besvaret minimum ét af QoL-spørgeskemaerne. Ved baseline har 141/152 (93%) af patienterne i pembrolizumab-gruppen og ligeledes 131/141 (93%) af patienterne i kemoterapi-gruppen svaret på EORTC QLQ30-spørgeskemaet. Dette gælder for henholdsvis 102/116 (88%) vs. 82/107 (77%) ved uge 18 og for 72/86 (90%) vs. 28/50 (56%) ved uge 45 for henholdsvis pembrolizumab-gruppen og kemoterapi-gruppen [19]. For skematisk oversigt over patientflow, henvises til figur 1 i reference [19].

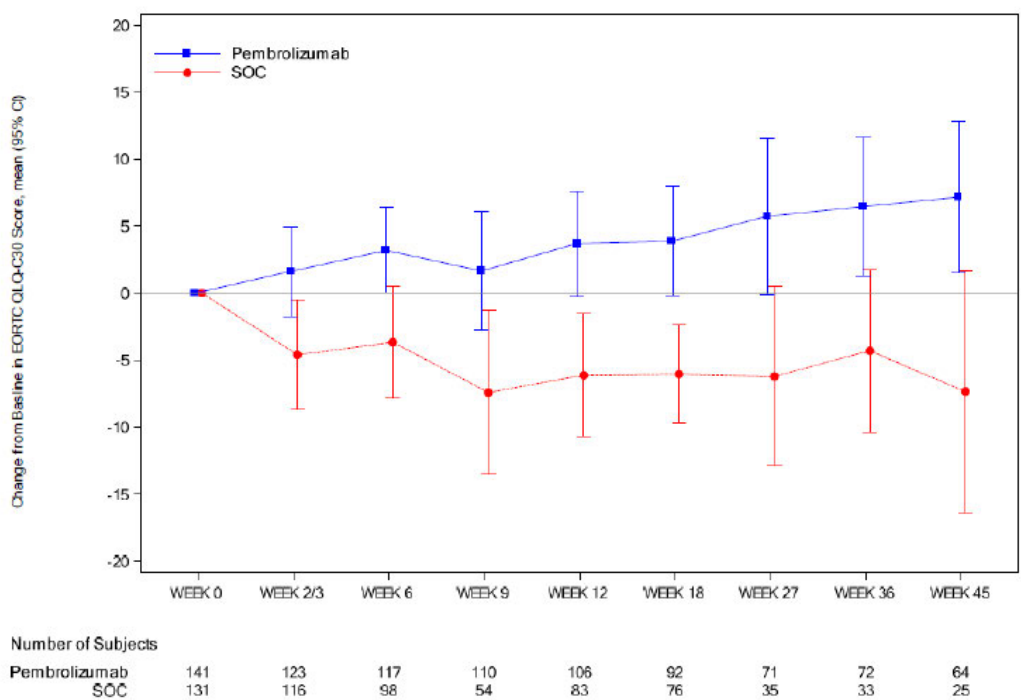
Tabel 7: EORTC-QLQ-C30, Least Square Means ved baseline og efter 18 og 45 uger [3]

	EORTC-QLQ-C30, LS mean fra baseline til uge 18	Forskel i EORTC-QLQ-C30 LS mean, uge 18	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol
Pembrolizumab (n=102/116)	3.3 (95% CI -0.05 til 6.7)	9.0 point (95% CI 4.2-13.7) p=0.0002	10 point
Kemoterapi (n=82/107)	-5.6 (95% CI -9.3 til -1.9)		
	EORTC-QLQ-C30, LS mean fra baseline til uge 45 (aflæst figur 2)	Forskel i EORTC-QLQ-C30 LS mean, uge 45	

Pembrolizumab (n=72/86)	7.0	14.5 point	
Kemoterapi (n=28/50)	-7.5		

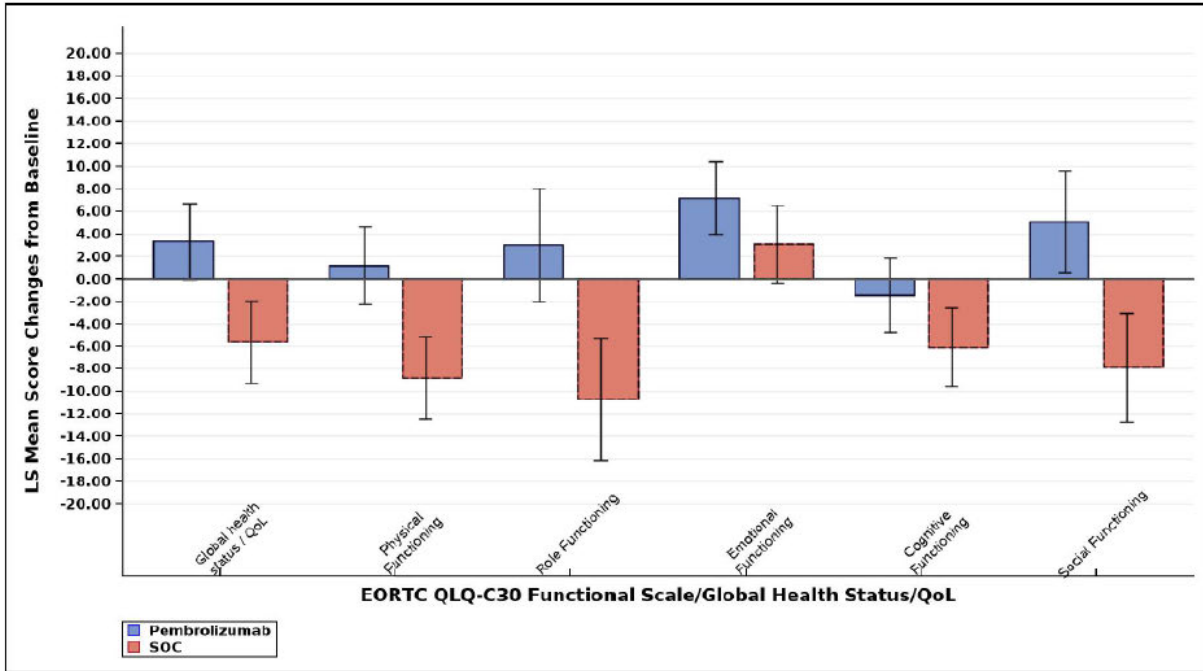
Patienterne i pembrolizumab-gruppen viste forbedringer i Global Health Status/QoL-score fra baseline til uge 18 på +3.3 LS mean (95% CI -0.05-6.7), hvor kemoterapi-gruppen havde nedgang fra baseline til og med uge 18 på -5.6 LS mean (95% CI -9.3 til -1.9), hvilket svarer til en forskel på 9.0 point.

Når man ser på Global Health Status/QoL-score over tid, ses der en jævn stigning i livskvalitet i pembrolizumab-gruppen mod et jævnt fald i kemoterapi-gruppen [3, 20]. Over tid øges forskellen derfor behandlingsgrupperne imellem til pembrolizumabs fordel. Ved uge 27 er der en forskel på 11 point (+5 til -6, aflæst figur 2), som i uge 45 øges til en forskel på 14.5 point (+7 til -7.5, aflæst figur 2).



Figur 2: Mean Change fra baseline til og med uge 45 for EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL over time [3].

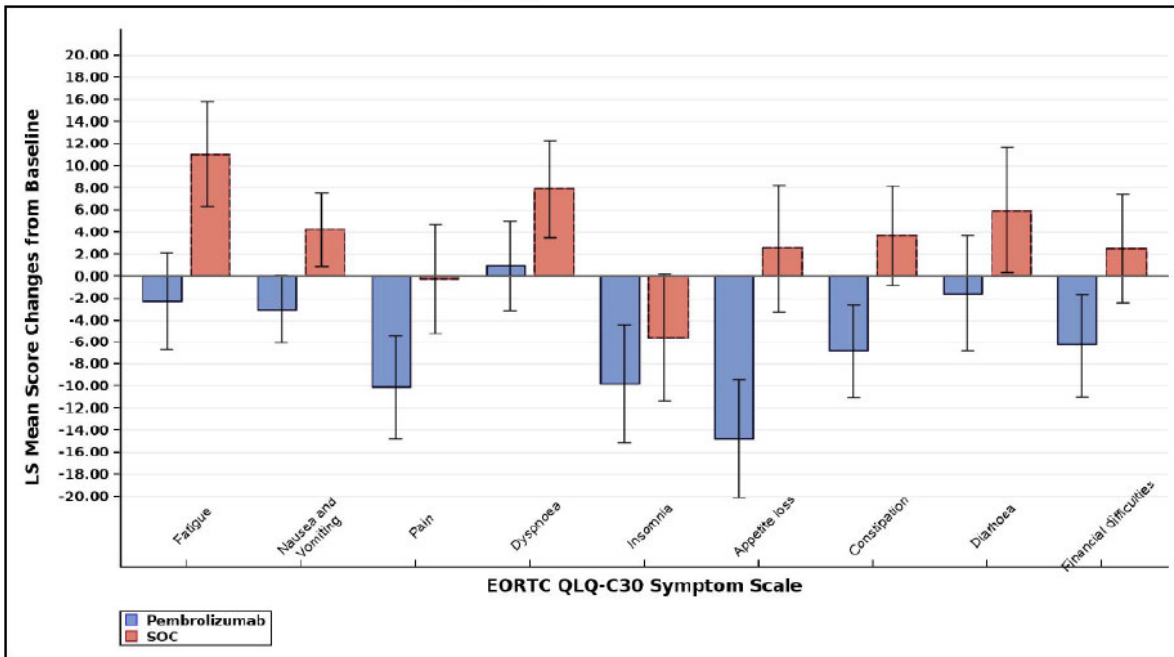
Når der ses på de 5 funktionsskalaer i EORTC QLQ-C30, ses der numeriske forbedringer fra baseline for pembrolizumab-gruppen for alle funktioner, bortset fra kognitiv funktion, hvor der ses et mindre ikke-signifikant fald, som dog falder yderligere fra baseline hos kemoterapi-gruppen. For kemoterapi-gruppen ses modsat et numerisk fald fra baseline i alle kategorier bortset fra emotionel funktion, som her øges fra baseline, dog øges den mere for pembrolizumab-gruppen (figur 3).



Figur 3: Funktionsskala, Global Health Status/QoL, EORTC QLQ-C30 [3]. Positiv ændring fra baseline indikerer bedre funktionsevne.

Ved gennemgang af de 9 symptomer på symptomskaalen, ses samme mønster som for funktionsskaalen, med fordel for pembrolizumab-gruppen. Her er der bedring i alle symptomer for pembrolizumab-gruppen, bortset fra dyspnø, hvor der ses en ikke-signifikant forværring. For kemoterapi-gruppen ses der forværring for alle symptomer, bortset fra en bedring i søvnløshed.

Symptom Scale



Figur 4: Symptom-skala Global Health Status/QoL, EORTC QLQ-C30 [3]. Negativ ændring fra baseline indikerer bedring i symptomer.

I Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab, er den mindste klinisk relevante forskel for livskvalitet defineret som en gennemsnitlig ændring over tid i EORTC-QLQ-C30 på ≥ 10 point svarende til en moderat ændring. Denne tærskelværdi er baseret på et valideringsstudie fra 1998, som rapporterede ændringer i livskvalitet under kemoterapi-behandling hos 246 patienter med brystcancer og 80 patienter med småcellet lungekræft [21]. Det er uvist om denne tærskelværdi kan ekstrapoleres til andre kræftformer eller andre systemiske behandlinger. Der er foretaget en analyse af tre studier, for at vurdere EORTC-QLQ-C30 hos patienter med kolorektal cancer, som konkluderer, at den minimale vigtige forskel for de fleste skalaer i C30 ligger mellem 5-10 point i absolutte værdier for at have klinisk betydning [22] .

På baggrund af livskvalitets-analysen EORTC-QLQ-C30 kan det konkluderes:

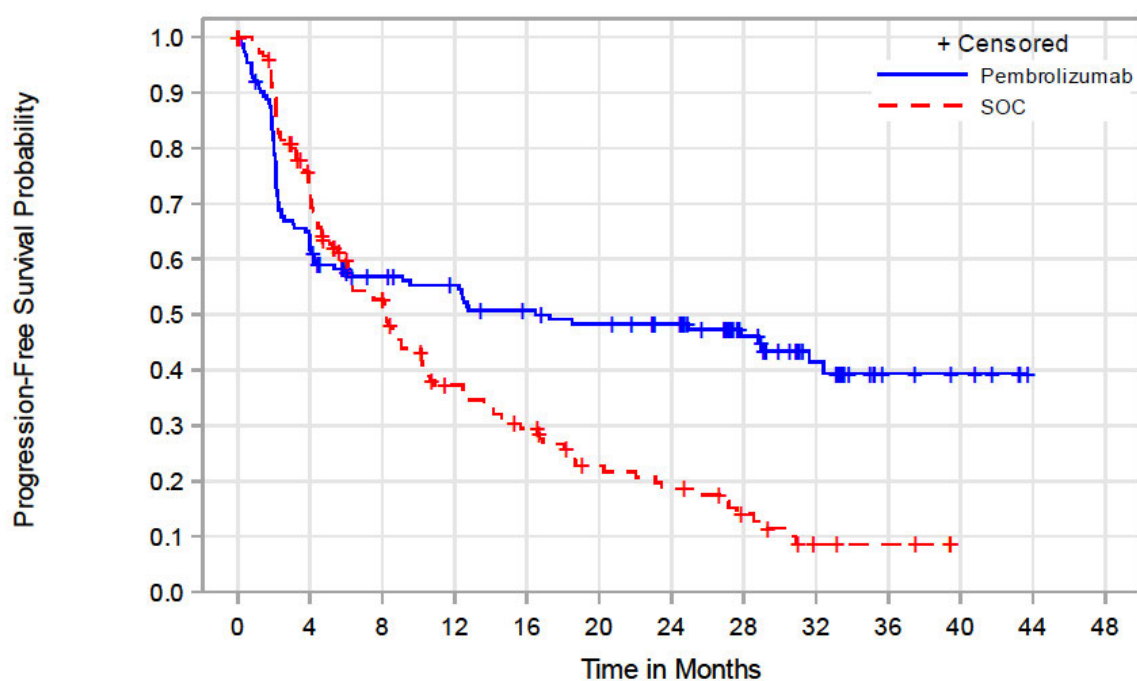
- Der ses en signifikant forbedring i livskvaliteten til fordel for pembrolizumab, som øges over tid.
- En større andel i pembrolizumab-gruppen viste forbedringer i Global Health Status/QoL-score, samt i både funktions- og symptomskalaer i forhold til kemoterapi-gruppen.
- En større andel i kemoterapi-gruppen viste forværring i Global Health Status/QoL-score, samt i både funktions- og symptomskalaer i forhold til pembrolizumab-gruppen.
- Afstanden mellem kurverne øges over tid til pembrolizumabs fordel.

Litteraturen indikerer, at en mindste klinisk relevant forskel på ≥ 10 point som vurderet i Medicinrådets protokol, er en forholdsmeæssig høj tærskelværdi for forbedring i livskvaliteten ved systemisk behandling af metastatisk kolorektal cancer. Der ses signifikant og klinisk relevant forbedret livskvalitet hos patienter, som har fået pembrolizumab, jf. QLQ-C30 Global Health Status med en LS (least square) på 9 points (95% CI 4.2-13.7; P=0.0002) i uge 18, som kontinuerligt øges til en forskel på 14.5 point i uge 45, sammenlignet med nuværende standardbehandling.

5.3 Progression Free Survival (PFS)

PFS er defineret som tiden fra behandlingsstart til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 eller dødsfald. Til analysen for PFS anvendes data fra KEYNOTE-177 i ITT-populationen med en median opfølgningstid på 28.4 måneder (range 0.2 til 48.3 måneder). I alt 153 patienter blev randomiseret til pembrolizumab gruppen og tilsvarende 154 patienter til kemoterapi-gruppen [2, 3].

I Medicinrådets protokol har fagudvalget valgt at tage udgangspunkt i den mindste klinisk relevante forskel for PFS, defineret ved forskel i median PFS på 3 måneder, og en forskel i andel af patienter uden progression efter 12 og 24 måneder på 10%-point i absolut risiko reduktion.



Number of subjects at risk

Pembrolizumab	153	96	77	72	64	60	55	37	20	7	5	0	0
SOC	154	100	68	43	33	22	18	11	4	3	0	0	0

Figur 5: Kaplan-Meier kurve for Progressions-Free-Survival (Primary Analysis) by Central Imaging Vendor per RECIST 1.1 (ITT population). Data cut-off 19. Februar 2020 og median opfølgningstid 28.4 mdr. (range 0.2 til 48.3 mdr) [3].

Tabel 8: Median PFS i KEYNOTE-177.

	Median PFS (95% CI)	Forskel i median PFS	Mindste klinisk relevante forskel i Medicinrådets protokol	HR for PFS (95% CI)
Pembrolizumab (n=153)	16.5 mdr. (95% CI 5.4-32.4)	8.3 mdr.	3 mdr.	0.60 (95% CI 0.45-0.80) P = 0.0002
Kemoterapi (n=154)	8.2 mdr. (95% CI 6.1-10.2)			

Tabel 9: PFS-rater i KEYNOTE-177 jf. Medicinrådets protokol. De absolutte PFS-rater for hhv. pembrolizumab vs. kemoterapi er indsat i parentes.

	Forskel i PFS-rate ved 12 mdr.	Forskel i PFS-rate ved 24 mdr.	Mindste kliniske relevante forskel i Medicinrådets protokol*
Pembrolizumab (n=153) vs. Kemoterapi (n=154)	18.0% ARR (55.3% (95% CI 47.0-62.9)) vs. (37.3% (95% CI 29.0-45.5))	29.7% ARR (48.3% (95% CI 39.9-56.2)) vs. (18.6% (95% CI 12.1-26.3))	10% ARR ved 12 og 24 måneder

Den mediane PFS for pembrolizumab er 16.5 måneder vs. 8.2 måneder i kemoterapi-gruppen svarende til en absolut forskel i den mediane PFS på 8.3 måneder til fordel for pembrolizumab, som er mere end en fordobling af PFS. Hazard Ratio for PFS for pembrolizumab vs. kemoterapi er 0.60 (95% CI 0.45-0.80), hvilket er statistisk signifikant [3].

For den langvarige behandlingseffekt, er forskellen i PFS-raten ved 12 måneder (ARR) 18.0% samt forskellen i PFS-raten ved 24 måneder 29.7% til fordel for pembrolizumab. PFS-raten ved både 12 og 24 måneder overstiger langt den mindste kliniske relevante forskel på 10% ARR jf. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende pembrolizumab til behandling af MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft [17]. Dette understreger den vedvarende behandlingseffekt for PFS, og er af stor klinisk betydning. Den langvarige PFS afspejles også ved forløbet af Kaplan-Meier kurven for pembrolizumab, som ses med plateau efter de første 4-5 måneder, hvor kemoterapi-gruppen ses med jævnt fald (figur 5). Overkrydsningen i starten af kurven ses i flere studier med pembrolizumab vs. kemoterapi og kan skyldes, at kemoterapi giver en hurtigt indsættende, men oftest kortere respons, hvorimod pembrolizumab er længere om at sætte ind, men med et vedvarende respons, når PFS vurderes [23].

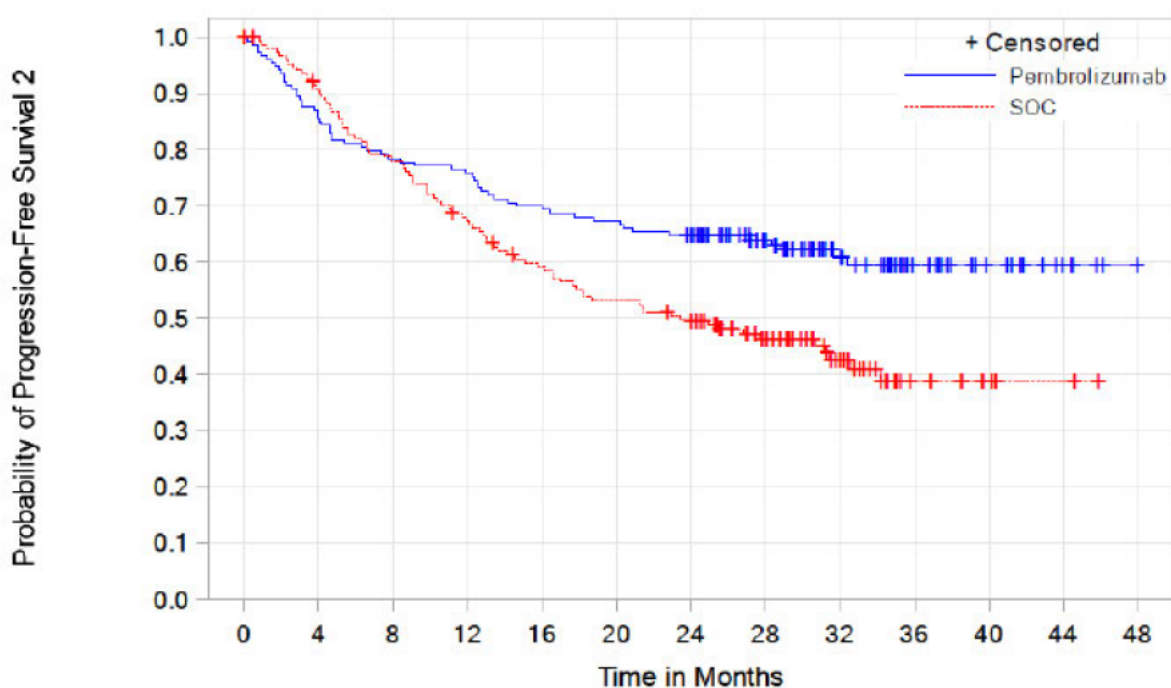
På baggrund af PFS-analysen, kan det konkluderes:

- Der ses en klinisk relevant forskel i mediane PFS på 8.3 mdr. (HR 0.60 (95% CI 0.45-0.80)) til fordel for pembrolizumab.
- Der ses en klinisk relevant og signifikant forskel i PFS-raten ved 12 og 24 mdr. med mere end en fordobling af PFS, som langt overstiger den mindste kliniske relevante forskel i Medicinrådets protokol. Desuden ses en kontinuerlig øgning af mellemrum mellem kurverne over tid.

MSD mener, at den absolutte forskel med en fordobling af mediane PFS og mere end en fordobling af PFS-rater ved 24 mdr. indikerer en moderat til stor klinisk merværdi for effektmålet PFS.

5.4 Progressionsfri overlevelse (PFS2)

Gennemgangen af PFS fra KEYNOTE-177 indikerer stor klinisk merværdi af pembrolizumab hos patienter med MSI-H/dMMR mCRC. Dette styrkes yderligere af resultater for PFS2, som er et eksplorativt endepunkt og ligeledes beregnes for ITT-populationen [3]. PFS2 er defineret som tid fra randomisering til objektivt vurderet tumor progression på næste linje af behandling (inklusive anti-PD-1/PD-L1 behandling) eller død uanset årsag. PFS2 som endepunkt er anbefalet af EMA til at vurdere effekt af vedligeholdelsesbehandling og betydning for efterfølgende behandlingslinjer [3].



Number of subjects at risk

Pembrolizumab	153	131	120	116	107	103	98	72	46	25	15	5	0
SOC	154	136	117	100	86	77	71	51	30	11	5	2	0

Figur 6: Kaplan-Meier kurve for Progressions-Free-Survival 2 (exploratory endpoint) by Central Imaging Vendor per RECIST 1.1 (ITT population). Data cut-off 19. februar 2020. ITT populationen [3].

Behandlingseffekten af pembrolizumab i MSI-H/dMMR mCRC var signifikant bedre end behandling med kemoterapi efterfulgt af 2L behandling. Dette afspejles i den statistiske signifikante HR for PFS2 på 0.63 (95% CI 0.45-0.88) P=0.0031, svarende til en reduktion i risikoen for progression eller død efter 2L behandling på 37% for pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi efterfulgt af 2L behandling.

Tabel 10: HR for PFS2 i ITT-populationen.

HR PFS2* (95% CI)
ITT population
0.63 (95% CI 0.45-0.88)
P=0.0031

*Tid fra randomisering til objektivt vurderet progression eller død efter 2L behandling.

I ITT-populationen blev den mediane PFS2 ikke nået i pembrolizumab-gruppen vs. 23.5 mdr (95% CI 16.6-32.6) i kemoterapi-gruppen. Behandling med pembrolizumab antyder således en positiv påvirkning af 2L behandling, med en forlænget tid til progression efter 2L behandling, underbygget af det observerede plateau i 'halen' af PFS2 kurven for pembrolizumab. Dette er i modsætning til PFS2-kurven i kemoterapi-gruppen, som har modtaget efterfølgende behandling, hvor der ses tidligere sygdomsprogression efter 2L behandling, og plateauet af PFS2 'halen' er væsentlig lavere end for pembrolizumab[3].

På baggrund af PFS2 analysen i KEYNOTE-177 kan det konkluderes:

- Behandlingseffekten af pembrolizumab er signifikant bedre end behandling med kemoterapi efterfulgt af 2L anti-PD-1/PD-L1 behandling.
- Behandling med pembrolizumab i 1L synes at øge behandlingseffekten i 2L med kemoterapi eller andre behandlinger.

5.5 Bivirkninger grad 3-4

I KEYNOTE-177 rapporteres bivirkninger hos patienter, som har modtaget minimum én dosis studiemedicin (as-treated population). Dette er 153 patienter i pembrolizumab-gruppen og 143 patienter i kemoterapi-gruppen. Som med resultater fra final-PFS og interim-OS er der en median opfølgningstid på 28.4 måneder (range 0.2 til 48.3 måneder) ved rapportering af bivirkninger men den gennemsnitlige behandlingstid for grupperne er forskellige med pembrolizumab-gruppen for 13.3 mdr. vs. 8.3 mdr. for kemoterapi-gruppen.

I Medicinrådets protokol har fagudvalget valgt at tage udgangspunkt i den mindste klinisk relevante forskel for bivirkninger grad 3-4 på 5%-point.

Tabel 11: All-cause grad 3-4 bivirkninger i KEYNOTE-177 i 'as-treated-population'.

	Gennemsnitlig behandlings- længde	All-cause grad 3-4 bivirkninger	Forskel i all-cause grad 3-4 bivirkninger (95% CI)	Mindste klinisk relevante forskelle i Medicinrådets protokol	RR (95% CI)
Pembrolizumab (n=153)	13.3 måneder (range 0.0–30.6)	56.2%	21.4% absolute risk reduction (95%CI 11.0 til 31.8%)	5% ARR	0.72 (95% CI 0.61-0.85)
Kemoterapi (n=143)	8.3 måneder (range 0.1–39.6)	77.6%			

Af patienter som har fået \geq grad 3 bivirkning er der rapporteret 86/153 (56.2%) i pembrolizumab-gruppen og 111/143 (77.6%) patienter i kemoterapi-gruppen. Dette svarer til en absolut risiko reduktion på 21.4% (95% CI 11.0-31.8). Den relative risiko er 0.72 (95% CI 0.61-0.85), hvorfor der ses en signifikant reduktion i de alvorligere \geq grad 3 bivirkninger hos pembrolizumab-gruppen i forhold til kemoterapi-gruppen. Risiko reduktionen skal også ses i forhold til den gennemsnitlige behandlingsvarighed i pembrolizumab-gruppen var 13.3 måneder (range 0.0-30.6) mod 8.3 måneder (range 0.1-39.6) i kemoterapi-gruppen[3], så trods en længere behandlingsvarighed (5 mdr.) i pembrolizumab-gruppen, ses der fortsat signifikant færre \geq grad 3 bivirkninger. Både den absolutte og relative risiko for \geq grad 3 all cause bivirkninger viser en signifikant forskel til fordel for pembrolizumab-gruppen og overstiger langt den af fagudvalget mindste kliniske relevante forskel på 5%-point.

5.6 Kvalitativ gennemgang af bivirkninger grad 3-5

I tabel 12 ses opsummering af de hyppigste ($\geq 2\%$) all-cause grad 3-5 bivirkninger rapporteret i de to behandlingsgrupper, hvor de hyppigste bivirkninger er nedsat antal neutrofile leukocytter (16.8%) samt neutropeni (15.4%), som hyppigst er forbundet med kemoterapi, og som også kun forekommer i kemoterapi-gruppen. Desuden ses anæmi rapporteret i 5.2% vs. 10.5%, diarre i 5.9% vs. 11.2% og hypertension 7.2% vs. 4.9% i henholdsvis pembrolizumab- vs. kemoterapi-gruppen. I pembrolizumab-gruppen ses hypertension at være hyppigst med 7.2% og der ses ingen bivirkninger \geq grad 3, som forekommer hos mere end 10% af patienterne i pembrolizumab-gruppen.

Tabel 12: All-cause grad 3-5 bivirkninger i KEYNOTE-177 med hyppighed $\geq 2\%$. For fuld liste henvises til EPAR [3]

	Pembrolizumab N=153		Chemotherapy N=143	
	n	(%)	n	(%)
Experienced ≥ 1 grade 3-5 adverse event occurring	86	(56.2%)	111	(77.6%)
Event occurring in $\geq 2\%$ in either group:				
Hypertension	11	(7.2)	7	(4.9)
Diarrhoea	9	(5.9)	16	(11.2)
Abdominal pain	8	(5.2)	8	(5.6)
Anaemia	8	(5.2)	15	(10.5)
Hyponatraemia	8	(5.2)	4	(2.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	7	(4.6)	1	(0.7)
Fatigue	6	(3.9)	13	(9.1)
Pneumonia	5	(3.3)	3	(2.1)
Alanine aminotransferase increased	4	(2.6)	3	(2.1)
Aspartate aminotransferase increased	4	(2.6)	3	(2.1)
Blood alkaline phosphatase increased	4	(2.6)	2	(1.4)
Nausea	4	(2.6)	6	(4.2)
Asthenia	3	(2.0)	6	(4.2)
Colitis	3	(2.0)	0	(0.0)
Hyperglycaemia	3	(2.0)	1	(0.7)
Infection	3	(2.0)	0	(0.0)
Pulmonary embolism	3	(2.0)	5	(3.5)
Syncope	3	(2.0)	0	(0.0)
Dehydration	2	(1.3)	5	(3.5)
Hypokalaemia	2	(1.3)	9	(6.3)
Small intestinal obstruction	2	(1.3)	5	(3.5)
Vomiting	2	(1.3)	7	(4.9)
Febrile neutropenia	1	(0.7)	7	(4.9)
Ileus	1	(0.7)	3	(2.1)
Urinary tract infection	1	(0.7)	4	(2.8)
Decreased appetite	0	(0.0)	7	(4.9)
Embolism	0	(0.0)	7	(4.9)
Neurotoxicity	0	(0.0)	3	(2.1)
Neutropenia	0	(0.0)	22	(15.4)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	24	(16.8)
Peripheral sensory neuropathy	0	(0.0)	3	(2.1)
Stomatitis	0	(0.0)	6	(4.2)

Bivirkninger som adskiller sig mellem de to behandlingsgrupper, skyldes i de fleste tilfælde de forskellige virkningsmekanismer og derved også forskellige bivirkningsprofiler for immunterapi og kemoterapi. Det er velkendt fra tidligere kliniske studier samt klinisk erfaring med pembrolizumab, at immunrelaterede

bivirkninger kan forekomme grundet pembrolizumab's immunaktiverende virkningsmekanisme, hvor kemoterapi virkning er cytotoxisk/cytostatisk.

Forekomsten af grad 3-5 behandlingsrelaterede bivirkninger i pembrolizumab-gruppen var på 21.6% (33/153), hvor der i kemoterapi-gruppen var behandlingsrelaterede bivirkninger hos 65.7% (94/143) af patienterne.

De hyppigste immunrelaterede \geq grad 3 bivirkninger i KEYNOTE-177 var øget alanin-aminotransferase (ALAT) (2%), colitis (2%), diarré 2% samt fatigue 2% [3]. Derudover var der også få tilfælde af bl.a. hepatitis, autoimmune hepatitis, anæmi og psoriasis i pembrolizumab-gruppen (tabel 13). Forekomsten af immunrelaterede bivirkninger i KEYNOTE-177 er sammenlignelige med de få andre studier med pembrolizumab-behandling i mCRC [24, 25], og der blev ikke observeret nogle nye typer af immunrelaterede bivirkninger i KEYNOTE-177.

Ved sammenligning af \geq grad 3 behandlingsrelaterede bivirkninger i KEYNOTE-177 sammenlignet med produktresumeeet for KEYTRUDA [1], ses der en højere andel colitis 2.0% vs. 1.1% samt diarré 2.0% vs. 1.4% i KEYNOTE-177 end i produktresumeeet, årsagen til dette er ikke fastlagt, men det er nærliggende, at sammenhængen er den anatomiske med kolorektalcancer, ligesom der også ses en øget andel af pneumonitis ved behandling med pembrolizumab for lungecancer og vitiligo ved malignt melanom [26].

Der var 2% (n=3) som udviklede \geq grad 3 colitis og i alt 6.5% (n=10), som udviklede colitis grad 1-5. Der blev observeret 50% flere tilfælde af colitis i KEYNOTE-177 end i reference datasæt for pembrolizumab [3]. Men af de 10 tilfælde i KEYNOTE-177 var der 4, som stoppede behandlingen med pembrolizumab, 8 som blev behandlet med systemisk steroid og der forekom ingen dødsfald. Ved data cut-off var 9 af 10 colitis behandlet og kun 1 af 10 havde fortsat en grad-1 colitis, hvilket bekræfter, at klinikerne kan håndtere de immunrelaterede bivirkninger. Selvom de alvorlige immunrelaterede bivirkninger er relativt sjældne, er de vigtige for klinikerne at opdage i tide, da de alle er håndterbare og potentielt reversible [27].

Tabel 13: Immunrelaterede bivirkninger 3-5 i pembrolizumab-gruppen i KEYNOTE-177.

	Treatment related AE gr. 3-5 for Pembrolizumab-group n=153		Immune related AE gr. 3-5 section 4.8 of the SmPC n=6185	
	n	(%)	n	(%)
With one or more adverse events	33	(21.6)		
Alanine aminotransferase increased	3	(2.0)	67	(1.0)
Colitis	3	(2.0)	72	(1.1)
Diarrhoea	3	(2.0)	91	(1.4)
Fatigue	3	(2.0)	150	(2.4)
Anaemia	2	(1.3)	247	(4.0)
Aspartate aminotransferase increased	2	(1.3)	70	(1.1)
Autoimmune colitis	2	(1.3)	Pooled with colitis	
Gamma-glutamyltransferase increased	2	(1.3)	N/A	-
Hepatitis	2	(1.3)	49	(0.8)
Hyponatraemia	2	(1.3)	161	(2.6)
Psoriasis	2	(1.3)	7	(0.1)
Acute kidney injury	1	(0.7)	N/A	-
Hypertension	1	(0.7)	113	(1.8)
Hypokalaemia	1	(0.7)	61	(0.9)

5.7 Kvalitativ gennemgang af bivirkninger, alle grader

Bivirkninger rapporteres i KEYNOTE-177 for as-treated population, dvs. deltagere som har modtaget minimum én behandling i studiet. Den gennemsnitlige behandlingslængde for pembrolizumab-gruppen var 13. mdr. vs. 8.3 mdr. i kemoterapi-gruppen, og EMA vurderer, at behandlingen med pembrolizumab generelt tolereres godt sammenlignet med kemoterapi-gruppen [3]. Der var en overordnet incidens af bivirkninger alle grader på 97.4% i pembrolizumab-gruppen og 99.3% i kemoterapi-gruppen. De hyppigste i pembrolizumab-gruppen var diarré, fatigue, kvalme, abdominalsmerter, nedsat appetit og opkast, hvoraf diarré, kvalme og fatigue også var hyppige i kemoterapi-gruppen og øget >50% i forhold til pembrolizumab-gruppen.

De bivirkninger, hvor der var $\geq 10\%$ points forskel behandlingsgrupperne imellem, var arthralgier, hypothyroidisme og eleveret basisk fosfatase og ved $\geq 10\%$ points forskel mellem KEYNOTE-177 i pembrolizumab-gruppen og reference datasæt for pembrolizumab var det diarré, abdominalsmerter og kvalme, konsistent med den anatomiske lokation af canceren [3]. Nedenfor ses en tabel med gennemgang af alle bivirkninger $\geq 10\%$ i enten pembrolizumab- eller kemoterapi-gruppen i KEYNOTE-177.

Tabel 14: Bivirkninger alle grader $\geq 10\%$ i enten pembrolizumab- eller kemoterapi-gruppen for as-treated population fra KEYNOTE-177 samt indsat for Reference Data Set for pembrolizumab (gennemsnitlig behandlingslængde: pembrolizumab-gruppen = 13.3 mdr. vs. kemoterapi-gruppen = 8.3 mdr. vs. reference data sæt = 4.9 mdr.)

	Pembrolizumab		Chemotherapy		Reference Safety Dataset for Pembrolizumab	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	153		143		5,884	
with one or more adverse events	149	(97.4)	142	(99.3)	5,687	(96.7)
Diarrhoea	68	(44.4)	89	(62.2)	1,193	(20.3)
Fatigue	58	(37.9)	72	(50.3)	1,878	(31.9)
Nausea	47	(30.7)	85	(59.4)	1,203	(20.4)
Abdominal pain	37	(24.2)	42	(29.4)	477	(8.1)
Decreased appetite	36	(23.5)	58	(40.6)	1,132	(19.2)
Vomiting	33	(21.6)	53	(37.1)	726	(12.3)
Arthralgia	28	(18.3)	7	(4.9)	846	(14.4)
Pyrexia	28	(18.3)	20	(14.0)	734	(12.5)
Anaemia	27	(17.6)	32	(22.4)	834	(14.2)
Back pain	26	(17.0)	24	(16.8)	654	(11.1)
Constipation	26	(17.0)	45	(31.5)	992	(16.9)
Cough	26	(17.0)	23	(16.1)	1,138	(19.3)
Pruritus	25	(16.3)	12	(8.4)	1,053	(17.9)
Aspartate aminotransferase increased	24	(15.7)	12	(8.4)	380	(6.5)
Dizziness	24	(15.7)	27	(18.9)	428	(7.3)
Alanine aminotransferase increased	22	(14.4)	16	(11.2)	388	(6.6)
Blood alkaline phosphatase increased	22	(14.4)	6	(4.2)	238	(4.0)
Dyspnoea	21	(13.7)	15	(10.5)	984	(16.7)
Headache	21	(13.7)	22	(15.4)	706	(12.0)
Abdominal pain upper	20	(13.1)	11	(7.7)	211	(3.6)
Nasopharyngitis	20	(13.1)	10	(7.0)	344	(5.8)
Rash	20	(13.1)	16	(11.2)	896	(15.2)
Asthenia	19	(12.4)	31	(21.7)	663	(11.3)
Dry skin	19	(12.4)	13	(9.1)	302	(5.1)
Hypertension	19	(12.4)	16	(11.2)	294	(5.0)

Hypothyroidism	19	(12.4)	3	(2.1)	647	(11.0)
Oedema peripheral	18	(11.8)	12	(8.4)	510	(8.7)
Pain in extremity	18	(11.8)	11	(7.7)	389	(6.6)
Dry mouth	17	(11.1)	9	(6.3)	283	(4.8)
Upper respiratory tract infection	16	(10.5)	8	(5.6)	371	(6.3)
Urinary tract infection	14	(9.2)	16	(11.2)	382	(6.5)
Hypokalaemia	13	(8.5)	24	(16.8)	270	(4.6)
Alopecia	11	(7.2)	29	(20.3)	85	(1.4)
Stomatitis	10	(6.5)	43	(30.1)	144	(2.4)
Dyspepsia	9	(5.9)	16	(11.2)	148	(2.5)
Mucosal inflammation	7	(4.6)	27	(18.9)	92	(1.6)
Weight decreased	7	(4.6)	17	(11.9)	560	(9.5)
Neutropenia	3	(2.0)	30	(21.0)	49	(0.8)
Peripheral sensory neuropathy	3	(2.0)	31	(21.7)	62	(1.1)
Epistaxis	2	(1.3)	23	(16.1)	82	(1.4)
Neutrophil count decreased	2	(1.3)	33	(23.1)	37	(0.6)
Neuropathy peripheral	1	(0.7)	27	(18.9)	114	(1.9)
Palmar-plantar erythrodysesthesia	1	(0.7)	25	(17.5)	19	(0.3)
White blood cell count decreased	1	(0.7)	17	(11.9)	56	(1.0)

Incidensen af alvorlige bivirkninger (SAE) var 40.5% for pembrolizumab- vs. 52.4% i kemoterapi-gruppen. Den lavere incidens af SAE i pembrolizumab-gruppen, svarer til den rapporterede i reference datasæt for pembrolizumab på 38.3% [3]. For de behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger var incidensen også lavere i pembrolizumab-gruppen vs. kemoterapi-gruppen (16.3% vs. 28.7%). Ved sammenligning med reference datasæt ses pembrolizumab-gruppen fra KEYNOTE-177 at ligge højere (16.3% vs. 11.3%) end reference datasæt, dette ændres dog når der justeres for længere behandlingsvarighed i KEYNOTE-177 (exposure) til 16.3% vs. 24.1%.

Baseret på dansk klinisk erfaring for kolorektalcancer patienter, er det vigtigt for patienter at undgå synlige bivirkninger som hårtab og hudbivirkninger samt undgå påvirkning af følesansen ved neuropatier [28]. I KEYNOTE-177 komparator er der registreret hårtab hos 20.3% vs. 7.2%, perifere neuropatier hos 18.9% vs. 0.7%, palmar-plantar erythrodysesthesi hos 17.5% vs 0.7% i komparator vs. pembrolizumab-gruppen. Udslæt og tør hud forekommer lidt hyppigere i pembrolizumab-gruppen med 13.1% vs 11.2% samt 12.4% vs. 9.1% for pembrolizumab- vs. komparator. Men der er generelt markant færre synlige bivirkninger samt neuropatier i pembrolizumab-gruppen vs. kemoterapi-gruppen i KEYNOTE-177.

Behandlingsophør grundet behandlingsrelaterede bivirkninger blev rapporteret hyppigere i pembrolizumab-gruppen end i både kemoterapi-gruppen og reference datasættet (9.8% vs, 5.6% vs. 6.9%). Men når der justeres for behandlingstid, er raten for behandlingsophør i pembrolizumab-gruppen dog lavere end både kemoterapi-gruppens og reference datasættet. Af de 15 patienter i pembrolizumab-gruppen i KEYNOTE-177 som ophørte med behandlingen grundet behandlingsrelaterede bivirkninger, var de 13 grundet gastrointestinale og lever-events.

Der er ikke rapporteret nogle dødsfald relateret til immunrelaterede bivirkninger eller behandlingen heraf [3].

Alvorlige bivirkninger som medfører patientens død var 3.9% (n=6) vs. 4.9% (n=7) for pembrolizumab- vs. kemoterapi-gruppen. Yderligere 3 dødsfald er rapporteret hos patienter, som modtog pembrolizumab i cross-over fasen. Ingen dødsfald er af investigator rapporteret til at være direkte relateret til pembrolizumab-behandlingen.

På baggrund af bivirkningsanalysen i KEYNOTE-177 kan det konkluderes:

- \geq grad 3 bivirkning ses hos 56.2% i pembrolizumab-gruppen og 77.6% i kemoterapi-gruppen.
- Både den absolutte risikoreduktion (21.4%) og relative risiko (0.72) for \geq grad 3 all cause bivirkninger viser en signifikant forskel til fordel for pembrolizumab-gruppen og overstiger langt den af fagudvalget mindste kliniske relevante forskel på 5%-point.
- Der blev ikke registreret $>10\%$ grad 3-5 bivirkninger i pembrolizumab-gruppen modsat kemoterapi-gruppen, hvor der blev registreret flere grad 3-5 bivirkninger $>10\%$ hos patienterne.
- Forekomsten af immunrelaterede bivirkninger i KEYNOTE-177 er forventelige og sammenlignelige med andre studier og er klinisk håndterbare og potentielt reversible.
- Af de 10 patienter, som udviklede colitis, var der ved cut-off date kun 1 patient tilbage med grad 1. De resterende 9 var uden tegn til colitis.
- Forekomsten af immunrelaterede bivirkninger i KEYNOTE-177 er sammenlignelige med reference datasættet for pembrolizumab.
- Den gennemsnitlige behandlingstid for pembrolizumab-gruppen var 13.3 mdr. vs. 8.3 mdr. i kemoterapi-gruppen.

MSD mener, at den absolutte forskel for bivirkninger \geq grad 3 samt den kvalitative gennemgang af alle bivirkninger, indikerer en moderat til stor klinisk merværdi for effektmålet bivirkninger.

5.8 Øvrige overvejelser

I Medicinrådet protokol for vurdering vedrørende pembrolizumab til behandling af MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft, har Medicinrådet efterspurgt yderligere information, som er forsøgt redegjort nedenfor.

5.9 Behandlinger i kontrolarm af KEYNOTE-177.

Der var 143 patienter, som modtog behandling i kemoterapi-gruppen i KEYNOTE-177. Hvilken type kemoterapi de modtog ses nedenfor. Jf. studieprotokol for KEYNOTE-177 er det planlagt, at vurdere sammenhængen mellem genetisk variation og respons på behandling [3], men på nuværende tidspunkt er det ikke muligt at opgøre effekt af behandlingen i forhold til patientens mutationstype, og ej heller i forhold til tidligere behandling (tidligere adjuverende behandling > 6 mdr. før inklusion var tilladt), hvorfor der ikke leveres data på dette. I studieprotokollen er det beskrevet at behandlingsregimer i komparator svarer til guidelines fra National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO) og Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR).

Behandling:	Antal patienter (n=143)
mFOLFOX6	11
mFOLFOX6 plus bevacizumab	64
mFOLFOX6 plus cetuximab	5
FOLFIRI	16
FOLFIRI plus bevacizumab	36
FOLFIRI plus cetuximab.	11

5.10 Vægtjusteret contra fast dosering af pembrolizumab.

Medicinrådet ønsker at orientere sig i data for vægtjusteret contra fast dosering af pembrolizumab. Pembrolizumab blev i KEYNOTE-177 administreret som fast dosis på 200 mg hver tredje uge. Den anbefalede dosis af KEYTRUDA som monoterapi er enten 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge administreret som intravenøs infusion over 30 minutter.

Pembrolizumab, som vægtbaseret doseret lægemiddel, blev undersøgt i de initiale kliniske forsøg med pembrolizumab, for at undgå for stor doseringsvariabilitet mellem deltagerne i forhold til vurdering af effekt og specielt safety. Farmakokinetiske undersøgelser blev foretaget på baggrund af KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 og KEYNOTE-006 på tværs af forskellige tumortyper, og det blev herefter besluttet at en fast dosering ville give den maximale effekt med acceptabel tolerabilitet [30].

For patienter med kolorektal cancer er foretaget KEYNOTE-028, fase II studie, hvor n=137 patienter modtog vægtbaseret dosering på 10 mg/kg i op til 2 år. Generelt tålte patienterne behandlingen godt og der sås en favorable sikkerhedsprofil [24]. Pembrolizumab som vægtbaseret doseret lægemiddel (10 mg/kg) er i KN012 undersøgt i en kohorte, mens en anden kohorte brugte fast dosis på 200 mg Q3W. Der blev observeret samme responsrate i de to kohorter [31].

Det er ikke muligt at levere data på vægtbaseret (2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge) contra fast dosering for mCRC patienter, da der ikke er foretaget direkte farmakokinetiske eller effekt-/safety-studier.

5.11 PD-L1-ekspression og respons i MSI-H/dMMR mCRC tumorer

PD-L1 ekspression er en vigtig biomarkør, som er blevet brugt i mange kliniske studier ved evaluering af PD-1 checkpoint inhibitorer [32]. Ekspression af PD-L1 er tæt relateret til MSI-H/dMMR status i multiple tumorer, blandt andet kolorektal cancer, hvor et studie med præparater fra 506 CRC-patienter, viste der var 44.7% PD-L1 positive hos MSI-H/dMMR mod 6.8% PD-L1 positive hos patienter med MSS [33]. Ligeledes viser et studie med 87 patienter, at der er 31% PD-L1 positive hos MSI-H/dMMR mod 13% hos MSS [34]. Det samme billede ses i andre cancerformer som fx øvre GI-cancer, urogenitalcancer og brystcancer [35, 36]

I KEYNOTE-177 blev der pr. protokol ikke indsamlet tumorvæv, og det er derfor ikke muligt at evaluere eventuel sammenhæng mellem effekt og PD-L1 ekspression [3].

Biomarkører som MSI-H/dMMR og PD-L1 overlapper, og der ses en højere andel af PD-L1 positive hos MSI-H/dMMR tumorer. I KEYNOTE-016 studiet (fase-II MSI-H tumorer) blev der ikke fundet sammenhæng mellem overlevelse og patientens PD-L1/MSI-H rate – dog var antal patienter i cohorten begrænset (n=30) [3, 24], og til vores kendskab er der ikke foretaget andre studier, som ser på behandlingsrespons for om PD-L1 ekspression har en betydning hos MSI-H/dMMR tumorer[35].

5.12 Konklusion af de komparative analyser for klinisk spørgsmål 1

Data i tabel 15 understreger den kliniske merværdi af pembrolizumab til 1L behandling af MSI-H/dMMR mCRC fra 2. interim-analyse af KEYNOTE-177 [2]. Det er klinisk relevant, at der ses en trend mod OS-gevinst ved interim-data, at der kan opnås en fordobling af progressionsfri overlevelse, en signifikant bedring i livskvalitet og en signifikant reduktion i bivirkninger.

Tabel 15: Opsummering af data i KEYNOTE-177 for klinisk spørgsmål 1 jf. effektmål defineret i Medicinrådets protokol.

Effektmål	Mindste klinisk relevante forskel defineret i Medicinrådets protokol	Mindste klinisk relevante forskel dokumenteret i KEYNOTE-177	Relativ forskel HR/RR (95% CI)
Overlevelse (OS)	Forskel i median OS 3 mdr.	N/A*	HR 0.77 (95% CI 0.54-1.09)
	10% ARR ved 12 mdr.	3.8% ARR ved 12 mdr.	
	10% ARR ved 24 mdr.	8.2% ARR ved 24 mdr.	
Livskvalitet EORTC-QLQ-C30	10 point	9.0 point ved 18 uger (95% CI 4.2-13.7)	-
		14.5 point ved 45 uger	
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Forskel i median PFS 3 mdr.	8.3 mdr.	HR 0.60 (95% CI 0.45-0.80)
	10% ARR ved 12 mdr.	18.0% ARR ved 12 mdr.	
	10% ARR ved 24 mdr.	29.7% ARR ved 24 mdr.	
Bivirkninger \geq grad 3	5% point	21.4% absolut risk reduktion (95% CI 11.0 til 31.8)	RR 0.72 (95% CI 0.61-0.85)

* N/A: not applicable. Median OS for pembrolizumab er endnu ikke nået grundet for få events, hvorfor det ikke er muligt at beregne en forskel.

MSD's vurdering er, at behandling med pembrolizumab til 1L behandling af MSI-H/dMMR mCRC giver en moderat til stor klinisk merværdi sammenlignet med standard kemoterapi. Kategorisering af merværdien er opsummeret i tabel 16.

Tabel 16: Opsummering af kategorisering af klinisk merværdi for pembrolizumab til MSI-H/dMMR mCRC.

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi
Overlevelse	Kritisk	Moderat klinisk merværdi jf. kvalitativ vurdering
Livskvalitet EORTC-QLQ-C30	Kritisk	Moderat klinisk merværdi jf. kvalitativ vurdering
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Moderat til stor klinisk merværdi
Grad 3-4 bivirkninger	Vigtig	Moderat til stor klinisk merværdi
Samlet		Moderat til stor klinisk merværdi

5.13 Kliniske overvejelser til kategorisering af merværdi:

MSD mener, det er vigtigt at effektmålet for OS vurderes kvalitativt og ikke kun kvantitativt. Der bør lægges vægt på, der endnu ikke har været tilstrækkelige events til final-OS analyse, den høje cross-over rate på 59% fra ITT-populationen, som krydsede over til anti-PD-1/anti-PD-L1 behandling ved progression og ligeledes den markant højere mediane overlevelse i komparator end angivet ved fagudvalget for nuværende standardbehandling. I KEYNOTE-177 ses en trend mod overlevelsesgevinst med en større adskillelse af Kaplan-Meier OS-kurverne over tid for pembrolizumab.

Den mindste klinisk relevant forskel på ≥ 10 point, som vurderet i Medicinrådets protokol, er en forholdsmæssig høj tærskelværdi for forbedring i livskvaliteten ved systemisk behandling af metastatisk kolorektal cancer. Værdien er baseret på et valideringsstudie fra 1998, som rapporterede ændringer i livskvalitet under kemoterapi-behandling hos 246 patienter med brystcancer og 80 patienter med småcellet lungekræft [21] og det er uvist om tærskelværdien kan ekstrapoleres til andre kræftformer eller andre systemiske behandlinger. Der er foretaget en analyse af tre studier hos kolorektal cancer jf. EORTC-QLQ-C30, som konkluderer, at den minimale vigtige forskel for de fleste skalaer i C30 ligger mellem 5-10 point i absolutte værdier for at have klinisk betydning [22]. I KEYNOTE-177 ses en forskel i livskvalitet i uge 18 på 9.0 point og uge 45 på 14.5 point. En forskel som skyldes en jævn og vedvarende stigning i livskvalitet hos pembrolizumab-gruppen og et jævnt fald i kemoterapi-gruppen over tid og ikke kun på ét præspecificeret tidspunkt.

PFS er statistisk signifikant med HR 0.60 (95% CI 0.44-0.80) for pembrolizumab vs. kemoterapi, samt der er absolutte risiko reduktion for både 12 og 24 mdr. som langt overstiger den mindste kliniske relevante forskel på 10% vurderet ved Medicinrådets protokol. Ved fortolkning af relative effektmål kan der være risiko for usikkerhed, hvorfor absolutte effektmål kan være en klinisk mere relevant afspejling af behandlingseffekten [37, 38]. Derfor bør den absolutte forskel med en fordobling af mediane PFS og mere end en fordobling af PFS-raten ved 24 mdr. indikere en moderat til stor klinisk merværdi for effektmålet PFS.

Der ses en betydelig reduktion i antallet af bivirkninger ved brug af pembrolizumab i forhold til standard-kemoterapi i KEYNOTE-177. Der ses en absolut risiko reduktion på 21.4% for bivirkninger \geq grad 3. Desuden ses de bivirkninger som opstår i pembrolizumab-gruppen at være velkendte og håndterbare for klinikerne. Derfor bør den absolutte forskel for bivirkninger \geq grad 3 samt den kvalitative gennemgang af alle bivirkninger indikere en moderat til stor klinisk merværdi.

5.14 MSDs konklusion

MSD mener, at data præsenteret i denne ansøgning dokumenterer en moderat til stor klinisk merværdi af pembrolizumab som monoterapi til metastatisk MSI-H/dMMR kolorektal cancer, og derved bør være standard 1L behandling til denne patientgruppe.

6. References

1. Agency EM. Produktresumé Keytruda. 2021.
2. Andre T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2207-18.
3. Agency EM. EPAR Keytruda_3820/II/0091_en.pdf>. 2021.
4. Nowak JA, Yurgelun MB, Bruce JL, Rojas-Rudilla V, Hall DL, Shivdasani P, et al. Detection of Mismatch Repair Deficiency and Microsatellite Instability in Colorectal Adenocarcinoma by Targeted Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagn*. 2017;19(1):84-91.
5. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res*. 2014;20(20):5322-30.
6. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
7. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25(13):3753-8.
8. Li SKH, Martin A. Mismatch Repair and Colon Cancer: Mechanisms and Therapies Explored. *Trends Mol Med*. 2016;22(4):274-89.
9. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov*. 2015;5(1):43-51.
10. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
11. Qvortrup C ØK, Nørgard L, Skuladottir H, Pfeiffer P. Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer. 2018.
12. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL, et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5218-24.
13. Saad ED, Katz A, Hoff PM, Buyse M. Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. *Ann Oncol*. 2010;21(1):7-12.
14. Cicero G, De Luca R, Dieli F. Progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther*. 2018;11:3059-63.
15. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af alectinib til behandling af ALK- positiv ikkesmåcellet lungekræft (NSCLC). 2018.
16. Gruppe DDCC. Klinisk basisrapport 2018. 2018.
17. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende pembrolizumab til behandling af MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft. 2021.
18. Wensink GE, Elferink MAG, May AM, Mol L, Hamers PAH, Bakker SD, et al. Survival of patients with deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer in the pre-immunotherapy era. *Br J Cancer*. 2021;124(2):399-406.
19. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021.
20. Agency EM. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man 2017 September 22. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf.
21. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139-44.
22. Musoro JZ, Sodergren SC, Coens C, Pochesci A, Terada M, King MT, et al. Minimally important differences for interpreting the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy. *Colorectal Dis*. 2020.

23. Ascierto PA, Long GV. Progression-free survival landmark analysis: a critical endpoint in melanoma clinical trials. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1037-9.
24. O'Neil BH, Wallmark JM, Lorente D, Elez E, Raimbourg J, Gomez-Roca C, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189848.
25. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jager D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):11-9.
26. Kondrup M, Raunkilde L, Svane IM, Schmidt H, Bastholt L. [Immunotherapy is cancer treatment with a novel side-effect profile]. *Ugeskr Laeger.* 2017;179(40).
27. Stucci S, Palmirotta R, Passarelli A, Silvestris E, Argentiero A, Lanotte L, et al. Immune-related adverse events during anticancer immunotherapy: Pathogenesis and management. *Oncol Lett.* 2017;14(5):5671-80.
28. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin R. Baggrundsnotat for medicinsk 1. og 2. linjebehandling af patienter med metastaserende kolorektalkræft. 2016.
29. Merck Sharp & Dohme Corp M. Clinical Study Report (Confidential). 2020.
30. Freshwater T, Kondic A, Ahmadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer.* 2017;5:43.
31. Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):956-65.
32. Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *BMJ.* 2018;362:k3529.
33. Inaguma S, Wang Z, Lasota J, Sarlomo-Rikala M, McCue PA, Ikeda H, et al. Comprehensive Immunohistochemical Study of Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1): Analysis in 5536 Cases Revealed Consistent Expression in Trophoblastic Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(8):1133-42.
34. Gatalica Z, Snyder C, Maney T, Ghazalpour A, Holterman DA, Xiao N, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(12):2965-70.
35. Kim ST, Klempner SJ, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, et al. Correlating programmed death ligand 1 (PD-L1) expression, mismatch repair deficiency, and outcomes across tumor types: implications for immunotherapy. *Oncotarget.* 2017;8(44):77415-23.
36. Zhao P, Li L, Jiang X, Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):54.
37. Noordzij M, van Diepen M, Caskey FC, Jager KJ. Relative risk versus absolute risk: one cannot be interpreted without the other. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(suppl_2):ii13-ii8.
38. Ranganathan P, Pramesh CS, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Absolute risk reduction, relative risk reduction, and number needed to treat. *Perspect Clin Res.* 2016;7(1):51-3.

7. Appendices

7.1 Literature search

Table A1 Inclusion and exclusion criteria	
Inclusion criteria	Population: Intervention(s): Comparator(s): Outcomes: N/A Settings (if applicable): Study design: Language restrictions: Other search limits or restrictions applied:
Exclusion criteria	Population: Intervention(s): Comparator(s): Outcomes: : N/A Settings (if applicable): Study design: Language restrictions: Other search limits or restrictions applied:

7.2 Main characteristics of included studies

Table A2 Main study characteristics (Complete this table for each included study)	
Trial name	<i>Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177)</i>
NCT number	NCT02563002
Objective	<i>Fase III klinisk randomiseret ikke-blindet studie med det formål at undersøge effekten af pembrolizumab vs. Kemoterapi i MSI-H/dMMR kolorektal cancer stadie IV i 1. linje.</i>
Publications – title, author, journal, year	<i>Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. André T et al. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218</i> <i>DOI: 10.1056/NEJMoa2017699</i>

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

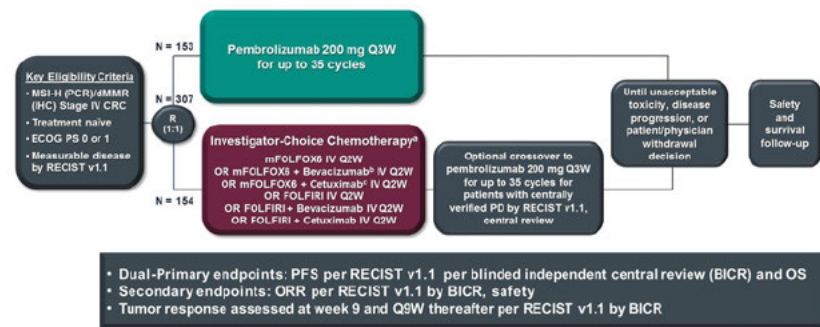
Study type and design

Fase III klinisk randomiseret ikke-blindet studie fase-III studie med to arme, som undersøgte effekt og sikkerhed af pembrolizumab monoterapi (200 mg i.v. hver 3. uge i op til 35 serier) overfor investigators-choice af følgende kemoterapi-regimer administreret hver 2. uge (mFOLFOX6 ± bevacicumab, mFOLFOX6 ± cetuximab, FOLFIRI ± bevacicumab, FOLFIRI ± cetuximab).

Randomiseringen blev foretaget i forholdet 1:1 og overkrydsning fra kemoterapiarm til pembrolizumab arm kunne foretages ved sygdomsprogression (dokumenteret ved RECIST version 1.1 og uafhængigt centralt blindet review) i op til 35 serier.

Der blev ikke foretaget stratificering i KEYNOTE-177, og der var ikke beregnet statistisk power til subgruppeanalyser.

KEYNOTE-177 Study Design (NCT02563002)



*Chosen before randomization. ^aBevacizumab 5 mg/kg IV. ^bCetuximab 400 mg/m² over 2 hours then 250 mg/m² IV over 1 hour weekly. ^cFC: immunohistochemistry with MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PCR: polymerase chain reaction. PFS: progression-free survival, OS: overall survival, ORR: overall response rate, Q9W every 9 weeks.

Follow-up time

Resultaterne er baseret på 2. interim-analyse med en median opfølgningstid på 28.4 måneder (range 0.2 til 48.3 måneder)

Population (inclusion and exclusion criteria)

Fra clinicaltrials.org

Inclusion Criteria:

- Locally confirmed dMMR or MSI-H stage IV colorectal carcinoma
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1 within 10 days prior to study start
- Life expectancy of at least 3 months
- Measurable disease
- Female participants of childbearing potential must be willing to use adequate contraception for the course of the study starting with the first dose of study medication through 180 days after the last dose of SOC therapy or 120 days after the last pembrolizumab dose
- Male participants must agree to use adequate contraception for the course of the study starting with the first dose of study medication through 180

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

days after the last dose of SOC therapy or 120 days after the last pembrolizumab dose

- Adequate organ function

Exclusion Criteria:

- *Has received prior systemic therapy for Stage IV colorectal cancer. May have received prior adjuvant chemotherapy for colorectal cancer as long as it was completed at least 6 months prior to randomization on this study*
- *Currently participating and receiving treatment in another study, or participated in a study of an investigational agent and received treatment, or used an investigational device within 4 weeks of randomization*
- *Active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years*
- *Diagnosis of immunodeficiency or receiving systemic steroid therapy or any other form of immunosuppressive therapy within 7 days prior to randomization on this study*
- *Radiation therapy within 4 weeks prior to randomization on this study and not recovered to baseline from adverse events due to radiation therapy*
- *Known active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis*
- *Major surgical procedure, open biopsy or significant traumatic injury within 28 days prior to randomization on this study*
- *Has received prior therapy with an immune checkpoint inhibitor (e.g., anti-programmed cell death [PD]-1, anti-PD ligand 1 [L1], anti-PD-L2 agent, or anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 [CTLA-4] agent, etc.)*
- *Another malignancy that is progressing or requires active treatment with the exception of non-melanomatous skin cancer that has undergone potentially curative therapy and in situ cervical carcinoma*
- *Received a live vaccine within 30 days of planned start of study medication*
- *Known history of Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis B or C*
- *Known history of, or any evidence of interstitial lung disease or active, non-infectious pneumonitis*
- *Known history of active tuberculosis (Bacillus tuberculosis [TB])*
- *Active infection requiring systemic therapy*
- *Known psychiatric or substance abuse disorders that would interfere with cooperation with the requirements of the study*
- *Pregnant, breastfeeding, or expecting to conceive or father children within the projected duration of the study, starting with the screening visit through 180 days after the last dose of SOC or 120 days after the last dose of pembrolizumab*

Intervention

Antal patienter i interventionsarmen: 153

Dosis/interval: Pembrolizumab iv 200 mg Q3W, op til 35 serier.

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

Dosis for behandlingerne i Komparatorarm ses af skema nedenfor:

Study Intervention	Dose/Potency	Route of Administration
Pembrolizumab	200 mg IV Q3W	IV infusion
mFOLFOX6	mFOLFOX6 Q2W: Oxaliplatin 85 mg/m ² Leucovorin* 400 mg/m ² 5-FU 400 mg/m ² bolus, 1200 mg/m ² /day x 2 days continuous infusion	IV infusion
mFOLFOX6 + bevacizumab	mFOLFOX6 Q2W: Oxaliplatin 85 mg/m ² Leucovorin* 400 mg/m ² 5-FU 400 mg/m ² bolus, 1200 mg/m ² /day x 2 days continuous infusion Bevacizumab 5 mg/kg	IV infusion
mFOLFOX6 + cetuximab	mFOLFOX6 Q2W: Oxaliplatin 85 mg/m ² Leucovorin* 400 mg/m ² 5-FU 400 mg/m ² bolus, 1200 mg/m ² /day x 2 days continuous infusion Cetuximab: 400 mg/m ² , then 250 mg/m ²	IV infusion
FOLFIRI	FOLFIRI Q2W: Irinotecan 180 mg/m ² Leucovorin* 400 mg/m ² 5-FU 400 mg/m ² bolus, 1200 mg/m ² /day x 2 days continuous infusion	IV infusion
FOLFIRI + bevacizumab	FOLFIRI Q2W: Irinotecan 180 mg/m ² Leucovorin* 400 mg/m ² 5-FU 400 mg/m ² bolus, 1200 mg/m ² /day x 2 days continuous infusion Bevacizumab 5 mg/kg IV	IV infusion
FOLFIRI + cetuximab	FOLFIRI Q2W: Irinotecan 180 mg/m ² Leucovorin* 400 mg/m ² 5-FU 400 mg/m ² bolus, 1200 mg/m ² /day x 2 days continuous infusion Cetuximab: 400 mg/m ² , then 250 mg/m ²	IV infusion

Q2W: every 2 weeks; Q3W: every 3 weeks; IV: intravenous
*or levoleucovorin 200 mg/m²

Baseline characteristics

	Pembrolizumab		SOC		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	153		154		307	
Gender						
Male	71	(46.4)	82	(53.2)	153	(49.8)
Female	82	(53.6)	72	(46.8)	154	(50.2)
Age (Years)						
<65	80	(52.3)	83	(53.9)	163	(53.1)
≥65	73	(47.7)	71	(46.1)	144	(46.9)
Subjects with data						
Mean	61.9		60.6		61.2	
SD	14.9		14.8		14.8	
Median	63.0		62.5		63.0	
Range	24 to 93		26 to 90		24 to 93	
Age (Years)						
≤70	105	(68.6)	112	(72.7)	217	(70.7)
>70	48	(31.4)	42	(27.3)	90	(29.3)
Race						
ASIAN	24	(15.7)	26	(16.9)	50	(16.3)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	9	(5.9)	5	(3.2)	14	(4.6)
WHITE	113	(73.9)	116	(75.3)	229	(74.6)

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

Missing	7	(4.6)	7	(4.5)	14	(4.6)
Ethnicity						
HISPANIC OR LATINO	11	(7.2)	10	(6.5)	21	(6.8)
NOT HISPANIC OR LATINO	128	(83.7)	131	(85.1)	259	(84.4)
NOT REPORTED	10	(6.5)	10	(6.5)	20	(6.5)
UNKNOWN	2	(1.3)	2	(1.3)	4	(1.3)
Missing	2	(1.3)	1	(0.6)	3	(1.0)
Geographic Region						
Asia	22	(14.4)	26	(16.9)	48	(15.6)
Western Europe/North America	109	(71.2)	113	(73.4)	222	(72.3)
Rest of World	22	(14.4)	15	(9.7)	37	(12.1)
ECOG						
0	75	(49.0)	84	(54.5)	159	(51.8)
1	78	(51.0)	70	(45.5)	148	(48.2)
Site of Primary Tumour^a						
Right	102	(66.7)	107	(69.5)	209	(68.1)
Left	46	(30.1)	42	(27.3)	88	(28.7)
Other	4	(2.6)	5	(3.2)	9	(2.9)
Missing	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.3)
Metastases Location						
Hepatic or pulmonary	86	(56.2)	73	(47.4)	159	(51.8)
Other Metastases	67	(43.8)	81	(52.6)	148	(48.2)
Metastases Location						
Pulmonary	36	(23.5)	34	(22.1)	70	(22.8)
Other	117	(76.5)	120	(77.9)	237	(77.2)
Diagnosed Stage						
Recurrent	80	(52.3)	74	(48.1)	154	(50.2)
Newly diagnosed stage	73	(47.7)	80	(51.9)	153	(49.8)
Prior Systemic Therapy						
Adjuvant only	33	(21.6)	37	(24.0)	70	(22.8)
Neoadjuvant only	2	(1.3)	3	(1.9)	5	(1.6)
Neoadjuvant and adjuvant	3	(2.0)	5	(3.2)	8	(2.6)
None	115	(75.2)	109	(70.8)	224	(73.0)
Mutation Status^{b,c}						
BRAF/KRAS/NRAS all wild type	34	(22.2)	35	(22.7)	69	(22.5)
KRAS/NRAS mutant and BRAF V600E not mutant	33	(21.6)	38	(24.7)	71	(23.1)
BRAF V600E mutant and KRAS/NRAS not mutant	34	(22.2)	40	(26.0)	74	(24.1)
BRAF V600E and KRAS/NRAS mutant	0	(0.0)	3	(1.9)	3	(1.0)
Other	52	(34.0)	38	(24.7)	90	(29.3)
MSI-High Status^d						
Positive	153	(100.0)	153	(99.4)	306	(99.7)
Negative	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.3)
Oncologic Surgery with Curative Intent^{ew}						

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

Received surgery with curative-intent	14	(9.2)	13	(8.4)	27	(8.8)
Did not receive surgery with curative-intent	139	(90.8)	141	(91.6)	280	(91.2)
Prior Radiation Therapy						
Yes	11	(7.2)	13	(8.4)	24	(7.8)
No	142	(92.8)	141	(91.6)	283	(92.2)
Sum of IRC Target Lesions at Baseline^{###}						
≤ Median	68	(44.4)	91	(59.1)	159	(51.8)
> Median	85	(55.6)	63	(40.9)	148	(48.2)
Baseline CEA Group						
N	50	(32.7)	61	(39.6)	111	(36.2)
H	86	(56.2)	74	(48.1)	160	(52.1)
L	1	(0.7)	1	(0.6)	2	(0.7)
Missing	16	(10.5)	18	(11.7)	34	(11.1)
Lynch Syndrome						
Yes	28	(18.3)	36	(23.4)	64	(20.8)
No	114	(74.5)	104	(67.5)	218	(71.0)
Unknown	11	(7.2)	14	(9.1)	25	(8.1)
[*] If there were primary tumours in both left side and right side, the subject would be categorized into Other. ^{**} When none of BRAF V600E, KRAS and NRAS was mutant, if at least one of the mutation statuses was undetermined or missing, or the type of BRAF mutation was not V600E, the subject was categorized into Other. [#] MSI status by PCR test or IHC test at local site laboratory. ^{##} Oncologic surgery that was with curative intent and occurred after subject randomization and before initiation of new anti-cancer therapy, crossover treatment and second course treatment. ^{###} Subjects without baseline tumour size per BICR are categorized as baseline tumour size ≤median. Database Cutoff Date: 19FEB2020.						

Primary and secondary endpoints

Der er to primære endepunkter i studiet (dual endpoints):

1. Progression-free Survival (PFS) der defineres, som tiden fra randomisering til første sygdomsprogression, vurderet ved central review med RECIST, version 1.1 med en 'Time Frame': op til 24 måneder.
2. Overall Survival (OS) der defineres som død af alle årsager, med en 'Time Frame' op til 36 måneder.

De sekundære endepunkter i studiet er:

1. Overall response rate (ORR) (komplet eller partiel response), vurderet ved central review med RECIST, version 1.
2. Safety.

Eksploratoriske endepunkter i studiet var:

1. Evaluere Progressions Fri Overlevelse 2 (PFS2)
2. Evaluere PFS pr irRECIST ved central imaging vendor
3. Evaluere duration of response (DOR) pr RECIST 1.1 ved central imaging vendor (tiden fra første komplette eller partielle respons til første sygdomsprogression)
4. Evaluere ændringen i score ved HRQoL ved EORTC QLQ C-30 og EORTC QLQ CR-29 fra baseline hos pembrolizumab-gruppen vs kemoterapi-gruppen.

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

5. Evaluere hjælpeffekten via EuroQoL EQ-5D hos pembrolizumab-gruppen vs. kemoterapi-gruppen
6. Undersøge evt. sammenhænge mellem genetiske variationer og respons på behandling.
7. Evaluere den kirurgiske rate blandt pembrolizumab-gruppen vs. kemoterapi-gruppen

Method of analysis

- Efficacy was assessed in the intention-to-treat population which included all patients who had undergone randomization.
- Safety was assessed in the as-treated population which included all patients who had undergone randomization and received at least one dose of the assigned combination therapy.
- The Kaplan–Meier method was used to estimate overall survival, progression-free survival, and duration of response.
- Hazard ratios and associated 95% confidence intervals were calculated with the use of a Cox proportional-hazards model with Efron’s method of handling ties.
- The proportional-hazards assumption of progression-free survival was examined by both graphical and analytic methods. If the curves were not parallel, violation of the proportional-hazards assumption would be examined by complementary analyses such as an analysis that uses restricted mean survival time (the area under the survival curve up to the specific time point).
- Differences in response rates were assessed with the method of Miettinen and Nurminen.
- The graphical method of Maurer and Bretz was used to strictly control the type I error rate across both primary end points and interim analyses at a one-sided alpha level of 2.5%.
- The Lan–DeMets (O’Brien) alpha spending function was used to construct group sequential boundaries to control the type I error rate.

Subgroup analyses

I studiedesignet var der ikke i regnet Power til at kunne foretage yderligere analyser end de på forhånd beskrevne i studieprotokollen under primære, sekundære og eksploratoriske endepunkter (se ovenfor) og der er efter vores vidende ikke planlagt ekstra subgruppeanalyser af fx alder, køn, tumorlokalisering etc hos MSI-H/dMMR patientgruppen, som er en relativ lille patientgruppe.

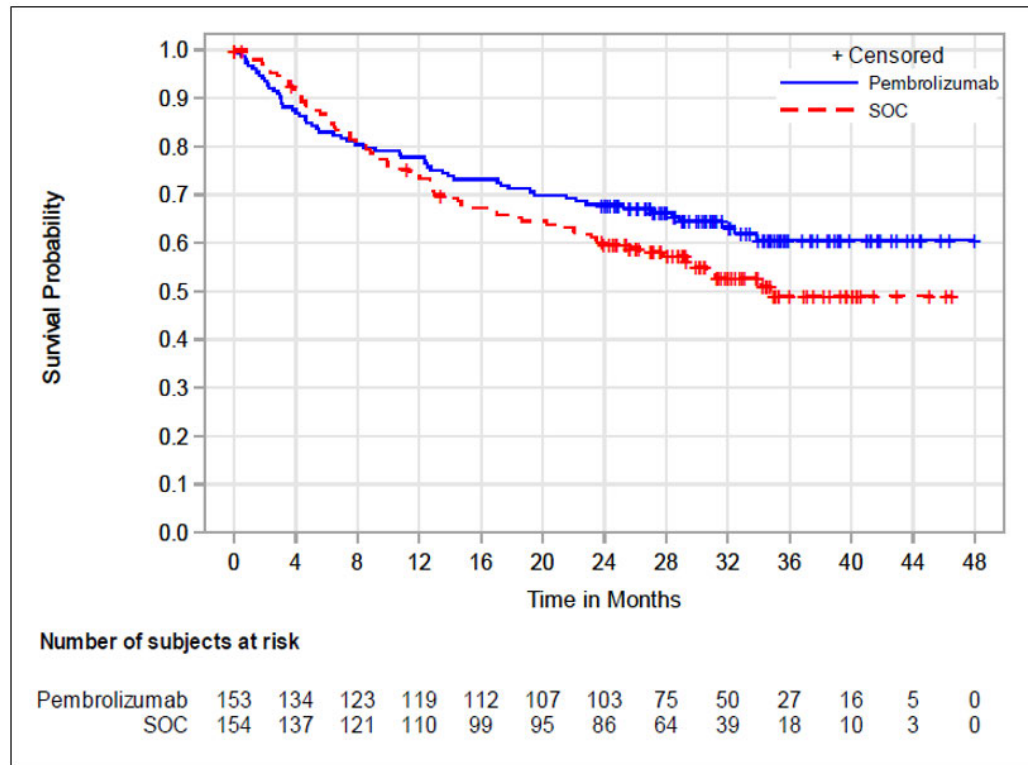
7.3 Results per study

Table A3 Results of study KEYNOTE-177										
Trial name:		Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177)								
NCT number:		NCT02563002								
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value	
median overall survival	Pembrolizumab	153	NR	NA	NA	NA	HR: 0.77	0.54–1.09	0.0694	Median OS was estimated by Kaplan–Meier method. HR was estimated based on Cox regression model. Median follow-up 28.4 months.
	Chemotherapy	154	34.8 (26.3–NR) months							
12 months survival	Pembrolizumab	153	77.8% (70.3–83.6)	3.8	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KN-177. The survival rates are based on the Kaplan–Meier estimates
	Chemotherapy	154	74.0% (66.2–80.3)							
24 months survival	Pembrolizumab	153	68.0% (59.9–74.7)	8.2	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KN-177. The survival rates are based on the Kaplan–Meier estimates
	Chemotherapy	154	59.8% (51.5–67.2)							

Table A3 Results of study KEYNOTE-177

Quality of life EORTC-QLQ- C30, ITT	Pembrolizuma b	153	3.3 (-0.05 to 6.7)						Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 18 in KEYNOTE-407 in as-treated population and as least one completed QoL-questionnaire. The score is estimated with a 95% CI based on a constrained longitudinal data analysis (cLDA) with the score as the response variable, and treatment by study visit interaction. This model assumes a common mean across treatment groups at baseline (due to randomization) and a different mean for each treatment at each post-baseline timepoints. Data is presented as leastsquares (LS) means, which is the difference in group means after adjusting for covariates. P-value is 2-sided and nominal.	
	Chemotherapy	143	-5.6 (-9.3 to -1.9)	9.0	(4.2-13.7)	P=0.0002	-			
Median PFS	Pembrolizuma b	153	16.5 (5.4-32.4) months	8.3 months			0.60	0.45-0.80	P=0.0002	Median PFS was estimated by Kaplan–Meier method. HR was estimated based on Cox regression model. Median follow-up 28.4 months.
	Chemotherapy	154	8.2 (6.1-10.2) months							
12- month PFS- rate	Pembrolizumab	153	55.3% (47.0-62.9)	18.0%						Descriptive outcome from KN-177. The PFS rates are based on the Kaplan–Meier estimates
	Chemotherapy	154	37.3% (29.0-45.5)							
24-months PFS- rate	Pembrolizumab	153	48.3% (39.9-56.2)	29.7%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome from KN-177. The PFS rates are based on the Kaplan–Meier estimates
	Chemotherapy	154	18.6% (12.1-26.3)							
Mediane PFS2	Pembrolizumab	153	NR	N/A	-	-	0.63	0.45-0.88	0.0031	Descriptive outcome from KN-177. The survival rates are based on the Kaplan–Meier estimates
	Chemotherapy	154	23.5(16.6-32.6) months							
All-cause AE ≥grad 3	Pembrolizumab	153	56.2%	21.4%	11.0-31.8		0.72	0.61-0.85		The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-177. RR and 95% CI are provided for patients who had grade 3-4 adverse events for pembrolizumab vs. chemotherapy. No p-value is available
	Chemotherapy	143	77.6%							

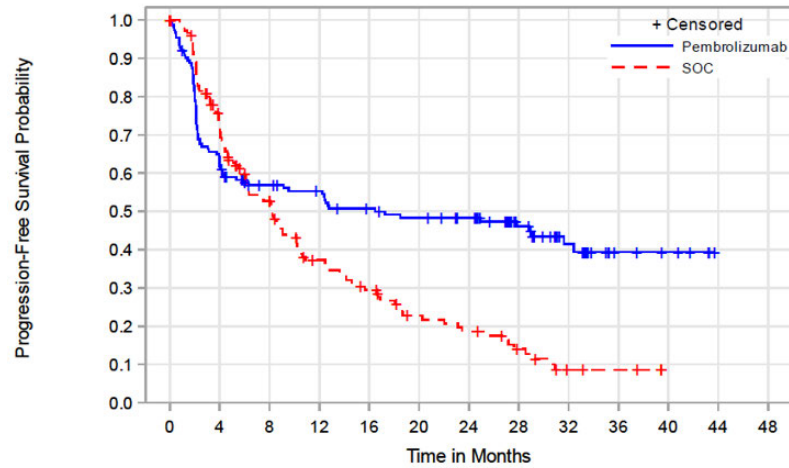
Kaplan-Meier kurve for OS fra KN-177:



Figur 1: Kaplan-Meier kurve for Overall Survival, OS. Cut-off date 19. februar 2020. ITT-populationen. Median opfølgningstid 28.4 mdr. (range 0.2 til 48.3 mdr) [3].



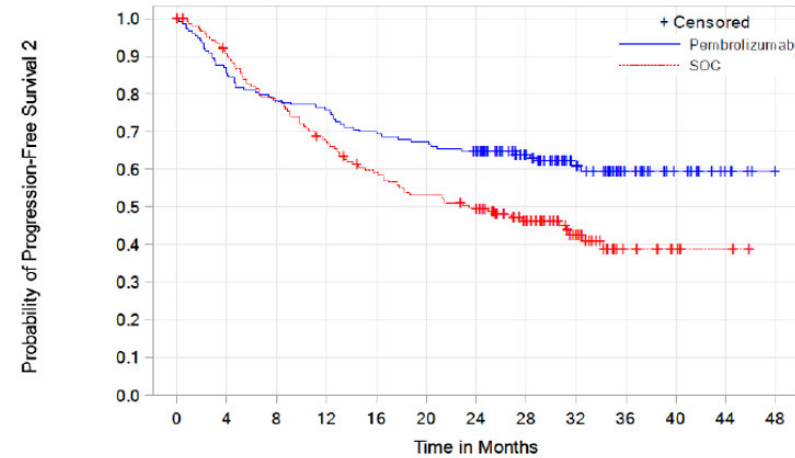
Kaplan-Meier kurve for PFS og PFS2 fra KN-177:



Number of subjects at risk

Pembrolizumab	153	96	77	72	64	60	55	37	20	7	5	0	0
SOC	154	100	68	43	33	22	18	11	4	3	0	0	0

Figur 5: Kaplan-Meier kurve for Progressions-Free-Survival (Primary Analysis) by Central Imaging Vendor per RECIST 1.1 (ITT population). Data cut-off 19. Februar 2020 og median opfølgningstid 28.4 mdr. (range 0.2 til 48.3 mdr) [3].



Number of subjects at risk

Pembrolizumab	153	131	120	116	107	103	98	72	46	25	15	5	0
SOC	154	136	117	100	86	77	71	51	30	11	5	2	0

Figur 6: Kaplan-Meier kurve for Progressions-Free-Survival 2 (exploratory endpoint) by Central Imaging Vendor per RECIST 1.1 (ITT population). Data cut-off 19. februar 2020. ITT populationen [3].



7.4 Results per PICO (clinical question)

Table A4 Results referring to clinical question 1: Hvilken værdi har pembrolizumab sammenlignet med FOLFIRI eller FOLFOX ± en EGFR-hæmmer til førstelinjebehandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft, der har MSI-H/dMMR?

Results per outcome:	Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.							
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Difference	CI	P value	
<i>Median overall survival</i>	KN-177	NA	NA	NA	HR: 0.77	0.54–1.09	0.0694	Median OS was estimated by Kaplan–Meier method. HR is based on a Cox proportional hazards model. Median follow-up was 28.4 months
<i>12-months survival</i>	KN-177	3.8%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Absolute difference in 12 months OS-rate in KEYNOTE-177 Estimated from Kaplan-Meier curve.
<i>24-months survival</i>	KN-177	8.2%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Absolute difference in 12 months OS-rate in KEYNOTE-177 Estimated from Kaplan-Meier curve.

Table A4 Results referring to clinical question 1: Hvilken værdi har pembrolizumab sammenlignet med FOLFIRI eller FOLFOX ± en EGFR-hæmmer til førstelinjebehandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft, der har MSI-H/dMMR?

Quality of life EORTC-QLQ-C30 Baseline – 18 weeks	KN-177	9.0 points	4.2-13.7	0.0002	-	-	Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 18 in KEYNOTE-177. The score is estimated with a 95% CI based on a constrained longitudinal data analysis (cLDA) with the score as the response variable, and treatment by study visit interaction and stratification factors for randomization as covariates. This model assumes a common mean across treatment groups at baseline (due to randomisation) and a different mean for each treatment at each of the post-baseline timepoints. Data is presented as leastsquares means, which is the difference in group means after adjusting for covariates. P-value is 2-sided and nominal.
Quality of life EORTC-QLQ-C30 Baseline – 45 weeks	KN-177	14.5 points	NA	NA			Change from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status/quality of life score at week 45 in KEYNOTE-177. The score is estimated from figure in EPAR page 50. The model used for reporting QoL assumes a common mean across treatment groups at baseline (due to randomisation) and a different mean for each treatment at each of the post-baseline timepoints. Data is presented as leastsquares means, which is the difference in group means after adjusting for covariates. CI intervals and P-value is not available for 45 weeks.
Median PFS	KN-177	8.3 mdr.	-	-	HR 0.60	0.45-0.80	0.0002 Median PFS was estimated by Kaplan–Meier method. HR is based on a Cox proportional hazards model. Median follow-up was 28.4 months

Table A4 Results referring to clinical question 1: Hvilken værdi har pembrolizumab sammenlignet med FOLFIRI eller FOLFOX ± en EGFR-hæmmer til førstelinjebehandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft, der har MSI-H/dMMR?

12-months PFS-rate	KN-177	18.0%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Absolute difference in 12 months OS-rate in KEYNOTE-177. Estimated from Kaplan-Meier curve.
24-months PFS-rate	KN-177	29.7%	-	-	-	-	-	Descriptive outcome. Absolute difference in 12 months OS-rate in KEYNOTE-177. Estimated from Kaplan-Meier curve.
All-cause grade 3-4 adverse events, ITT	KN-177	21.4%	11.0-31.8	0.72	0.61-0.85			<i>The safety population consisted of all randomised subjects who received at least one dose of study treatment in KEYNOTE-177. RR and 95% CI are provided for patients who had grade 3-4 adverse events for pembrolizumab vs. chemotherapy. No p-value is available</i>

Omkostningsanalyse og budgetkonsekvensanalyse for pembrolizumab til patienter med metastaserende kolorektal cancer med defekt i MMR proteiner (MSI-H/dMMR)

MSD, 29. april 2021

Contents

1. Indledning.....	3
2. Nuværende behandling.....	5
3. Pembrolizumab, patientpopulationer og komparatorer.....	5
3.1 Indikation.....	5
3.2 Virkningsmekanisme.....	6
3.3 Klinisk spørgsmål fra protokol – Patientpopulation, komparator og antal patienter.....	7
3.4 Dosering.....	8
3.5 Komparativ analyse til besvarelse af de kliniske spørgsmål.....	9
3.6 Tidshorisont.....	9
3.7 Forklaring af excel-modellen.....	9
4 Omkostning for en gennemsnitspatient.....	25
4.1 Lægemiddelomkostninger.....	26
4.2 Hospitalsomkostninger.....	28
4.2.1 Omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger.....	28
4.2.2 Omkostninger forbundet med intravenøs infusion.....	30
4.2.3 Omkostninger til monitorering/opfølgning.....	31
4.3 Patientomkostninger.....	32
4.4 Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient baseret på hovedanalysen.....	32
4.5 Følsomhedsanalyser.....	33
4.5.1 Følsomhedsanalyse – dosering af pembrolizumab i vægtbaseret dosis uden spild.....	33
4.5.2 Følsomhedsanalyse – spild ved vægtbaseret dosering af pembrolizumab med spild.....	34
4.5.3 Følsomhedsanalyse – administration af pembrolizumab hver 3. uge.....	35
4.5.4 Følsomhedsanalyse – tidshorisont på 40 år.....	36
4.5.5 Følsomhedsanalyse – Ingen begrænsning på tidsrum for opgørelse af omkostninger til monitorering/opfølgning.....	36
4.5.6 Opsummering på følsomhedsanalyser.....	37
5. Budgetkonsekvens.....	38
5.1 Budgetkonsekvens -følsomhedsanalyse.....	39
5.1.1 Følsomhedsanalyse – vægtbaseret pembrolizumab.....	39
6.Referencer.....	41

1. Indledning

I dette notat præsenteres en omkostningsanalyse og budgetkonsekvensanalyse for pembrolizumab til patienter med metastaserende kolorektal cancer med defekt i MMR proteiner (MSI-H/dMMR). Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab.

I januar 2021 blev Keytruda (pembrolizumab) godkendt af Europakommissionen, som monoterapi til førstelinje (1L) behandling af metastatisk kolorektal cancer med høj mikrosatellitinstabilitet (MSI H) eller mismatch repair-defekt (dMMR) hos voksne[1]. Godkendelsen er baseret på kliniske resultater fra Keynote-177 studiet, som er et randomiseret, ikke-blindet, multicenter fase 3 studie, som undersøgte pembrolizumab monoterapi overfor investigators-choice af kemoterapi (mFOLFOX6 ±bevacicumab, mFOLFOX6 ±cetuximab, FOLFIRI ±bevacicumab, FOLFIRI ±cetuximab).

Vores notat består af to delelementer:

1. En omkostningsanalyse, der estimerer den gennemsnitlige omkostning pr patient for pembrolizumab sammenlignet med komparator.
2. En budgetkonsekvensanalyse, der estimerer budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab som standardbehandling.

Analyserne er baseret på protokollen fra Medicinrådet til brug for vurdering af pembrolizumab, som MSD modtog den 31. marts 2021

Innovation angives i notat/model som "Pembrolizumab" og komparator beskrevet i protokol angives i notat/model som "Kemoterapi".

Konfidentiel information er markeret med gult.

Omkostningsanalysen og budgetkonsekvensanalysen er baseret på en Excel-model (Filnavn: MSD.Omkostningsanalyse.29.april2021.xlsb). som udleveres sammen med notatet.

Nedenfor i tabel 1 gengives vores basisantagelser, som hovedanalysen baseres på.

Tabel 1. Basisantagelser til hovedanalysen

Basisantagelser	Base-case til hovedanalyse
Modeltype til ekstrapolering af forløbsestimater	Partitioned survival model med tre health states(PF,PD og død)
Tidshorisont	20 år
Diskonteringsrate	3,5%

Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Patientomkostninger Omkostning til 2L behandling
Dosering	Fast dosis, 400 mg i.v. hver 6. uge for pembrolizumab monoterapi
Behandlingslinje	1. linje
Gennemsnitlige behandlingslængder	Intervention: 13,3 mdr. Komparator: 8,7 mdr.
Efterfølgende behandlingslinjer	Intervention: ja, 2L med FOLFIRI 80%, FOLFOX 20% Komparator: ja, 2L med 10% FOLFIRI, 80% FOLFOX+Bevacizumab, 10% FOLFIRI+Cetuximab (50% antages at modtage 2L efter progression på 1L)
Parametriske overlevelsesfunktioner for PFS	Intervention: Eksponentiel Komparator: Eksponentiel (two piece cut off ved uge 20)
Parametriske overlevelsesfunktioner for OS	Intervention: Eksponentiel Komparator: Eksponentiel (two piece cut off ved uge 52)
Inkludering af spild	Nej

2. Nuværende behandling

Kolorektal cancer er en af de mest prævalente cancers i Danmark. Det er den 2. hyppigste cancer hos kvinder og 3. hyppigste cancer hos mænd. Alle patienter i Danmark med kolorektalcancer testes for MSI-H/dMMR og i stadie IV er 4-7% af tumorerne MSI-H/dMMR[2].

I protokollen er prognosen for patienter med kolorektalcancer stadie IV behandlet med en kemoterapi svarende til dansk klinisk praksis angivet til en median PFS på 4.3-9.0 mdr. og median OS på 13 mdr.

Nuværende dansk standard behandling i 1L for metastatisk kolorektalcancer er identisk for patienter med eller uden MSI-H/dMMR og er beskrevet i DCCG's nationale retningslinjer for diagnostik og behandling af kolorektalcancer[2] og gengivet i Medicinrådets protokol, som værende:

- FOLFIRI - 5-fluorouracil (5-FU) + irinotecan
- FOLFOX - 5-fluorouracil (5-FU) + oxaliplatin
- I førstelinje kemoterapi tillægges oftest EGFR-hæmmere til patienter, hvis tumor er K- og N-RAS-wildtype, og såfremt tumor er startet i venstre side af tyktarmen. Cirka halvdelen af patienterne med mKRC og dMMR/MSI-H er K- og N-RAS-wildtype, og en EGFRhæmmer tillægges kemoregimet hos ca. 25 % af disse patienter.

Valg af 1L er en individuel vurdering og er primært baseret på bivirkningsprofil og hensyn til den enkelte patient. I protokollen beskrives, at fagudvalget vurderer, at ca. 80% af patienterne behandles med FOLFIRI i 1L.

Ved progression tilbydes andenlinje(2L) kemoterapi kun til ca. 50 % af patienterne, da patienternes almentilstand ofte ikke er forenelig med yderligere behandling. 2L kemoterapi afhænger af, hvad patienten fik som 1L. Er der givet irinotecan-baseret kemoterapi i 1L, tilbydes der efterfølgende oxaliplatin-baseret kemoterapi i 2L og omvendt. I baggrundsdokumentet til Medicinrådets vurdering af encorafenib i kombination med cetuximab til patienter med metastatisk kolorektalkræft, er det beskrevet at bevacizumab tillægges til 80% af 2L patienterne, men cetuximab tillægges til 10% af 2L patienterne[3].

3. Pembrolizumab, patientpopulationer og komparatorer

3.1 Indikation

Den EMA godkendte indikationstekst er som følger:

KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk kolorektal cancer med høj mikrosatellitinstabilitet (MSI H) eller mismatch repair-defekt (dMMR) hos voksne[1]

KEYNOTE-177 er det primære studie, som er relevant for vurdering af indikation i Medicinrådet og udgør datagrundlaget for, at pembrolizumab blev EMA godkendt til 1L behandling af MSI-H/dMMR metastatisk kolorektal cancer til voksne i januar 2021.

KEYNOTE-177 er et randomiseret, ikke-blindet fase 3 studie med to arme, som har undersøgt effekt og sikkerhed af pembrolizumab monoterapi (i op til 35 serier) overfor "investigators-choice" af følgende kemoterapi-regimer administreret hver 2. uge:

- mFOLFOX6 ±bevacizumab
- mFOLFOX6 ±cetuximab
- FOLFIRI ±bevacizumab
- FOLFIRI ±cetuximab).

Randomiseringen blev foretaget i forholdet 1:1 og patienter randomiseret til kemoterapiarmen kunne foretage overkrydsning til pembrolizumab armen ved sygdomsprogression. I forbindelse med studiet var der 56 af 154 patienter i komparatorarmen, som krydsede over til pembrolizumab, og udenfor studiet var der yderligere 35 patienter som krydsede over, hvilket giver en overkrydsning fra komparator-arm til pembrolizumab-arm på 59%.

Der blev ikke foretaget stratificering i KEYNOTE-177, og der er ikke statistisk styrke til subgruppeanalyser.

Inklusionskriterier var patienter med verificeret MSI-H (foretaget ved PCR-test) eller dMMR (foretaget ved ICH) stadie 4 kolorektal cancer, som var behandlingsnaive og var ECOG PS 0 eller 1, samt havde målbar sygdom jf RECIST 1.1.

Eksklusionskriterier var tidligere behandling for stadie 4 kolorektal cancer, deltagelse i andre studieprotokoller indenfor 4 uger før randomisering og aktiv behandlingskrævende autoimmun sygdom indenfor 2 år.

Studiet var designet med to primære endepunkter (dual endpoints) hvoraf studiehypotesen var opfyldt hvis bare den ene af de to primære endepunkter var signifikant. De primære endepunkter i studiet var Progressions Free Survival(PFS) og Overall Survival(OS) som begge evalueres for ITT populationen. Sekundære endepunkter var Overall Response Rate (ORR) (komplet eller partiel respons vurderet ved central review med RECIST, version 1) samt Safety, som blev evalueret for as-treated population (randomiseret og ≥ 1 dosis studiemedicin).

3.2 Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod Programmed-Death-1 (PD-1), der primært er udtrykt på T-celler. Dette molekyle er en receptor for PD-L1, som ofte findes udtrykt på tumorceller. Ved interaktion mellem PD-1 og PD-L1 hæmmes T-cellens aktivitet. Pembrolizumab blokerer denne interaktion og T-cellerne kan derfor forblive aktive og angribe og dræbe tumorcellerne.

MSI-H/dMMR (Microsatellite Instability High/deficient Mismatch Repair System) er en defekt i cellens DNAs mismatch repair pathway, hvor mutationer ikke repareres og derved repliceres ved DNA polymerase. MSI-H/dMMR kan enten være sporadisk optrædende eller genetisk betingede, og optræder i større eller mindre grad ved mange forskellige cancerformer. MSI-H/dMMR kan udtrykkes i op til 100.000 somatiske mutationer på den enkelte tumorcelle, som derved har potentiale til at danne øget mængde neoantigen som stimulerer immunforsvaret, så der tiltrækkes et stort antal immunceller til tumormikromiljøet. Grundet checkpointet mellem PD-L1 udtrykt på tumorcellens overflade og PD-1 på immuncellerne (cytotoxiske T-celler), angriber immunsystemet ikke canceren, da checkpointet inaktiverer de cytotoxiske T-celler. Flere studier viser, at cancere, som udtrykker MSI-H/dMMR er mere følsomme for PD-1 checkpoint inhibitorer end tumorer uden mutationer, hvorfor FDA har godkendt brugen af pembrolizumab til alle MSI-H/dMMR tumorer, som progredierer på 1L behandling[4-8].

3.3 Klinisk spørgsmål fra protokol – Patientpopulation, komparator og antal patienter

Medicinrådet har til brug for vurdering af klinisk merværdi, specificeret følgende kliniske spørgsmål 1 i protokollen:

Hvilken værdi har pembrolizumab sammenlignet med FOLFIRI eller FOLFOX ± en EGFRhæmmer til førstelinjebehandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft, der har MSI-H/dMMR?

Til det kliniske spørgsmål knytter der sig følgende definition af patientpopulation:

Patienter med metastatisk kolorektalkræft, der har MSI-H/dMMR og skal modtage førstelinjebehandling for deres metastatiske kolorektalkræft.

Fagudvalget anslår, at der årligt vil være omkring 100 patienter, som kandiderer til behandling med pembrolizumab.

Komparator er er protokollen beskrevet som følgende:

FOLFIRI (5-fluorouracil (5-FU) + irinotecan) eller FOLFOX (5-fluorouracil (5-FU) + oxaliplatin), begge evt. i kombination med en EGFR-hæmmer.

I KEYNOTE-177 blev pembrolizumab monoterapi evalueret overfor "investigators-choice" af følgende kemoterapi-regimer administreret hver 2. uge:

- mFOLFOX6 ± bevacizumab
- mFOLFOX6 ± cetuximab
- FOLFIRI ± bevacizumab
- FOLFIRI ± cetuximab).

Den i protokollen beskrevne komparator er således en del af kontrolarmen i studiet. Effekt og bivirkninger er ikke gjort op for hver af de 6 mulige behandlinger i kontrolarmen i KEYNOTE-177, da det i så fald, vil være relative små populationer uden statistisk styrke. Vi antager, både i den kliniske del og i den sundhedsøkonomiske del, at effektestimater og bivirkninger er ens, uanset valg af kemoterapiregime, men den sundhedsøkonomiske del af ansøgningen vil tage hensyn til valg af kemoterapi regime ved udregning af lægemiddelomkostning. Vores antagelse om, at effektestimater og bivirkninger er ens, uanset valg af kemoterapiregime, understøttes af beskrivelse i EPAR, hvor det angives, at der ikke er bekymring omkring heterogenitet i kontrolarmen[10].

Vores hovedanalyse er baseret på komparator bestående FOLFIRI, FOLFOX og FOLFOX+cetuximab og med baggrund i beskrivelse i protokollen, så antager vi, at nuværende 1L behandling fordeler sig som følger:

- 80% FOLFIRI
- 5% FOLFOX
- 15% FOLFOX+cetuximab

Den vedlagte Excel model giver mulighed for at ændre i fordeling og valg af kemoterapiregime i 1L og 2L. I afsnit 3.9 præsenteres muligheder for at ændre input til model i detaljer.

3.4 Dosering

I nedenstående tabel 2 har vi angivet doseringen for alle de lægemidler og kombinationer af lægemidler, som indgår i analysen. Vores hovedanalyse baseret på komparator bestående af FOLFIRI, FOLFOX og FOLFOX+cetuximab, mens flere af de øvrige kemoterapikombinationer indgår i 2L behandling.

Tabel 2. Dosering og administrationsfrekvens

		Dosis(mg)		Dosis pr. Administration(mg)	Administrations frekvens
Pembrolizumab		400		400	hver 6. uge
Kombination	Kemoterapi	Dosis*		Dosis pr. administration	Administrations frekvens
FOLFIRI	Irinotecan	180	mg/m ²	326	hver 2. uge
	Fluorouracil bolus	400		724	hver 2. uge
	Fluorouracil infusion	1.200		4.344	pr. dag over 2 dage hver 2. uge
	Leucovorin	400		724	hver 2. uge
FOLFIRI + cetuximab	Irinotecan	180	mg/m ²	326	hver 2. uge
	Fluorouracil bolus	400		724	hver 2. uge
	Fluorouracil infusion	1.200		4.344	pr. dag over 2 dage hver 2. uge
	Leucovorin	400		724	hver 2. uge
	Cetuximab - første gang	400		724	første gang over 2 timer
	Cetuximab - efterfølgende	250		453	hver uge
FOLFIRI + bevacizumab	Irinotecan	180	mg/m ²	326	hver 2. uge
	Fluorouracil bolus	400		724	hver 2. uge
	Fluorouracil infusion	1.200		4.344	pr. dag over 2 dage hver 2. uge
	Leucovorin	400		724	hver 2. uge
	Bevacizumab	5		356	hver 2. uge
mFOLFOX6	Oxaliplatin	85	mg/m ²	154	hver 2. uge
	Fluorouracil bolus	400		724	hver 2. uge
	Fluorouracil infusion	1.200		4.344	pr. dag over 2 dage hver 2. uge
	Leucovorin	400		724	hver 2. uge
mFOLFOX6 + cetuximab	Oxaliplatin	85	mg/m ²	154	hver 2. uge
	Fluorouracil bolus	400		724	hver 2. uge
	Fluorouracil infusion	1.200		4.344	pr. dag over 2 dage hver 2. uge
	Leucovorin	400		724	hver 2. uge
	Cetuximab - første gang	400		724	første gang over 2 timer
	Cetuximab - efterfølgende	250		453	hver uge
mFOLFOX6 + bevacizumab	Oxaliplatin	85	mg/m ²	154	hver 2. uge
	Fluorouracil bolus	400		724	hver 2. uge
	Fluorouracil infusion	1.200		4.344	pr. dag over 2 dage hver 2. uge
	Leucovorin	400		724	hver 2. uge
	Bevacizumab	5		356	hver 2. uge

*Kropsareal: 1,82 m² (baseret på data fra KN177)

Doseringen af pembrolizumab i ovenstående skema er angivet som 400 mg hver 6. uge og i produktresuméet er det angivet, at der bør behandles indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet[1]. I KEYNOTE -177 studiet var den maksimale behandlingsvarighed af pembrolizumab, jf. studiets design, 35 doser, svarende til 2 års behandling. Dansk klinisk praksis i de godkendte indikationer er at følge datagrundlaget fra studierne med pembrolizumab og dermed stoppe behandling efter 2 år, hvis der ikke inden da er progression i sygdom eller uacceptabel toksicitet. Dette afspejles også i tidligere vurdering af pembrolizumab i Medicinrådet.

3.5 Komparativ analyse til besvarelse af de kliniske spørgsmål

MSD har i den endelige ansøgningen til brug for vurdering af klinisk merværdi udarbejdet komparativ analyser til besvarelse af klinisk spørgsmål 1.

Omkostningsanalyse og budgetkonsekvensanalysen følger den komparative analyse til besvarelser af de kliniske spørgsmål fra protokollen, jvf. tabel 3.

Tabel 3.

Klinisk spørgsmål	Komparativ analyse	Patientpopulation	Analyseform
1	Sammenligning mellem pembrolizumab og kemoterapi	Patienter med metastatisk kolorektalkræft, der har MSI-H/dMMR og skal modtage førstelinjebehandling for deres metastatiske kolorektalkræft	Direkte sammenligning fra KEYNOTE -177

3.6 Tidshorisont

Tidshorisonten er ikke specificeret i protokollen. I denne analyse har vi valgt at anvende en tidshorisont på 20 år. Vi vurderer, at dette er en lang nok tidshorisont til at alle vigtige forskelle mellem pembrolizumab og kemoterapi opfanges, særlig set i lyset af patienternes gennemsnitsalder og forventet levetid. I afsnit 4.5 har vi inkluderet en følsomhedsanalyse med tidshorisont på 40 år, som belyser hvorledes modellen påvirkes af en længere tidshorisont.

Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 %, jf. gældende diskonteringsrente fra Finansministeriet.

3.7 Forklaring af excel-modellen

Omkostningsanalysen og budgetkonsekvensanalysen er baseret på en Excel-model, som udleveres sammen med notatet(Filnavn: MSD.Omkostningsanalyse.29april2021.xlsb). Modellen er udarbejdet med baggrund i en

model til brug for NICE submission og fremskrivning af KEYNOTE -177 forløbsdata hentes herfra til brug for omkostningsanalysen. Alle effektestimater antages at være ens, uanset valg af kemoterapiregime.

Struktur i Excel-model

Excel-modellen består af 4 delelementer:

- 1) Alle grønne faneblade i Excel-modellen vedrører omkostningsanalyse og budgetkonsekvensanalyse til klinisk spørgsmål 1
- 2) Alle grå faneblade i Excel-modellen vedrører beregninger og resultater af følsomhedsanalyser til klinisk spørgsmål 1
- 3) Alle lilla faneblade i Excel-modellen vedrører omkostningsanalyse og budgetkonsekvensanalyse, hvor det er muligt at ændre på basisantagelser fra analyserne til klinisk spørgsmål 1
- 4) Alle blå faneblad i Excel-modellen vedrører "NICE-model" til fremskrivning af forløbsdata

Ad 1

Præsentation af hovedanalyse til klinisk spørgsmål 1

I det grønne faneblad "Omkostningsanalyse" præsenteres resultatet af hovedanalysen med de samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ opdelt på henholdsvis lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger for klinisk spørgsmål 1.

Grafisk eksempel fra Excel fil, resultatet af hovedanalysen:

Resultat af hovedanalyse, inklusiv omkostning for patient			
Omkostningselement	Pembrolizumab	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Lægemiddelomkostninger	939.614	161.532	778.082
Hospitalsomkostninger	116.701	141.153	-24.453
Patientomkostninger	28.825	90.615	-61.790
Totale omkostninger pr gns patient	1.085.140	393.301	691.839

I fanebladet "Omkostningsanalyse" præsenteres resultatet af omkostningsanalysen på to forskellige måder, hvor detaljer fra analysens delresultater fremgår:

- 1) Resultat af hovedanalyse, inklusiv omkostning for patient
- 2) Resultat af hovedanalyse, eksklusiv omkostning for patient

I fanebladet "Budgetkonsekvens" præsenteres budgetkonsekvensanalyse, der estimerer budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab som standardbehandling. Budgetkonsekvensen er differencen mellem budgetkonsekvenserne for scenarie hvor pembrolizumab anbefales og scenarie hvor pembrolizumab ikke anbefales.

Omkostningsanalysens delresultater

Omkostningsanalysens delresultater vedrørende lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, samt omkostninger for patienter præsenteres i følgende grønne faneblad:

- Delresultater vedrørende klinisk spørgsmål 1 i de grønne faneblade
 - "Lægemiddel"
 - "Monitorering"
 - "IV"
 - "Patient"
 - "2L lægemiddel"
 - "2L Patient"
 - "Bivirkninger"

Ad. 2

Følsomhedsanalyser

Beregninger i forhold til følsomhedsanalyser og præsentation af resultat fremgår af følgende grå faneblade:

- Følsomhedsanalyser vedrørende kliniske spørgsmål 1 i de grå faneblade
 - "Følsomhed tid"
 - "Følsomhed monitorering"
 - "Følsomhed vægtbaseret" (herunder også "spild")
 - "Følsomhed IV frekvens"
 - "Følsom Budget vægt"
 - "Følsom Budget vægt(spild)"
 - "Følsomhed Budget IV"

Ad. 3

Mulighed for at ændre på basisantagelser fra analyserne til klinisk spørgsmål 1

I det lilla faneblad "Input(V)" er det muligt at ændre på basisantagelserne, som ligger til grund for hovedanalysen til klinisk spørgsmål 1. Resultat af analyser med andre forudsætning præsenteres i faneblad "Omkostningsanalyse(V) på tre forskellige måder:

- 1) Resultat af analyse, inklusiv omkostning for patient
- 2) Resultat af analyse, eksklusiv omkostning for patient
- 3) Resultat af analyse, eksklusiv omkostning til 2L behandling

Basisantagelser som hovedanalysen er baseret på, fremgår af kolonne G i det lilla faneblad "Input(V)". Der kan ændres på disse basisantagelse i kolonne E. Det er muligt at ændre følgende variable:

- Prisen på hætteglas for de lægemidler som indgår i analysen
 - I cellerne E6-E18 indtastes den pris, som ønskes anvendt i analysen
- Vægtbaseret dosering
 - Hvis analysen skal baseres på vægtbaseret dosering af pembrolizumab, så vælges dette i celle E23

- Spild
 - Hvis spild skal tillægges lægemiddelomkostning, så vælges dette i celle E25
- Tidshorizont for model med forløbsestimater
 - I celle E27 indtastes et tal mellem 5 og 40 år
- Frekvens af pembrolizumab IV administration
 - Hvis frekvensen af pembrolizumab IV administration ønskes ændret til hver 3. uge, så vælges dette i celle E29
- Cut off punkt for overgang til fremskrivning med en parametrisk PFS kurve
 - Vælg i cellerne E33 og/eller E37
- Parametrisk funktion til fremskrivning af PFS
 - I cellerne E35 og E39 kan der ændres på funktion til fremskrivning af PFS
- Cut off punkt for overgang til fremskrivning med en parametrisk OS kurve
 - Vælg i cellerne E43 og/eller E47
- Parametrisk funktion til fremskrivning af OS
 - I cellerne E45 og E49 kan der ændres på funktion til fremskrivning af OS
- Cut off punkt for overgang til fremskrivning med en parametrisk ToT kurve
 - Vælg i cellerne E53
- Parametrisk funktion til fremskrivning af ToT
 - I cellerne E55 kan der ændres på funktion til fremskrivning af ToT
- Fordeling af mulige 1L kemoterapi-behandlinger
 - I cellerne E60 til E65 indtastes tal svarende til den ønskede fordeling
- Fordeling af mulige 2L kemoterapi-behandlinger efter progression på 1L pembrolizumab
 - I cellerne E87 til E91 indtastes tal svarende til den ønskede fordeling
- Fordeling af mulige 2L kemoterapi-behandlinger efter progression på 1L FOLFIRI 80%, FOLFOX 20%
 - I cellerne E112 til E117 indtastes tal svarende til den ønskede fordeling

Ad. 4

Model til fremskrivning af forløbsdata

Vores omkostningsanalyse er baseret på en 20 års ekstrapolation af forløbsdata fra KEYNOTE -177. Model til ekstrapolation af forløbsdata er baseret på cost effectiveness model til brug for NICE submission. Denne model findes i den vedlagte Excel-model i de blå faneblade. Faneblade som ikke vedrører denne ansøgning er skjult. Ekstrapoleret forløbstider hentes herfra til brug for beregning af lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger og opsummeres i tabel 4 nedenfor

Tabel 4.

	Pembrolizumab(mdr.)	Kemoterapi(mdr.)
Gennemsnitlig tid i progressionsfrit stadie	50,8	13,6

Gennemsnitlig tid i progressionsstadiet	30,2	42,0
Gennemsnitlig tid i model	81,0	55,7
Gennemsnitlig ToT	13,3	8,7

Som det fremgår ovenfor, så er der mulighed for at ændre i basisantagelserne fra hovedanalysen vedrørende Cut off punkt for overgang til fremskrivning og parametrisk funktion, samt tidshorisont i lilla faneblad "Input(V).

Nedenfor indledes med kort resumé på dansk og herefter afsnit med mere teknisk gennemgang af model på engelsk.

Resumé

Vores omkostningsanalyse er baseret på 20 års ekstrapolation af forløbsestimater. Modellen til ekstrapolation opsummeres kort her og beskrives i detaljer på engelsk efterfølgende.

Modellen er en partitioned survival model med tre health states (PF, PD og død) og den er udarbejdet med det formål at ekstrapolere udover den reelle opfølgningstid i studiet til brug for NICE submission. Tiden i PF og PD beskrives ud fra KM kurver for PFS og OS baseret på patientdata fra KEYNOTE-177 og efter et "transition point" vises fremskrivning med en parametrisk kurve. Valg af parametrisk funktion efter "transition point" er baseret på:

- Vurdering af grafisk præsentation – tilpasning til Kaplan–Meier data
- Klinisk plausibilitet af "long-term extrapolations"
- Klinisk plausibilitet set i forhold til parametrisk funktion
- Statistiske tests - "goodness of fit"

I tabel 5 og 6 nedenfor findes opsummering vedrørende tilpasning af parametrisk funktion til patientdata fra KEYNOTE-177.

Tabel 5. Opsummering vedrørende tilpasning til OS data

Parametric survival model		Exponential	Weibull	Gompertz	Log-logistic	Log-normal	Generalized gamma
Visual fit til KM	Pembro	+	+	+	+	+	+
	Kemoterapi	+	+	+	+	+	+
Klinisk plausibilitet af "long-term extrapolations"	Pembro	+	+	-	-	-	-
	Kemoterapi	+	+	-	+	-	-
Klinisk plausibilitet af "hazard assumptions"	Pembro	-	+	+	+	+	+
	Kemoterapi	-	+	+	+	+	+

Parametric survival model		Exponential	Weibull	Gompertz	Log-logistic	Log-normal	Generalized gamma
Statistisk fit til KM	Pembro	+	+	+	+	+	-
	Kemoterapi	+	+	+	+	+	-

Tabel 6. Opsummering vedrørende tilpasning til PFS data

Parametric survival model		Exponential	Weibull	Gompertz	Log-logistic	Log-normal	Generalized gamma
Visual fit til KM	Pembro	+	+	+	+	+	+
	Kemoterapi	+	+	+	+	+	+
Klinisk plausibilitet af "long-term extrapolations"	Pembro	+	+	-	-	-	-
	Kemoterapi	+	+	-	-	-	-
Klinisk plausibilitet af "hazard assumptions"	Pembro	-	+	+	+	+	+
	Kemoterapi	-	+	+	+	+	+
Statistisk fit til KM	Pembro	+	+	+	+	+	-
	Kemoterapi	+	+	+	-	-	-

For modellering af OS for patienter i behandling med henholdsvis pembrolizumab og kemoterapi blev uge 52 valgt som "transition point". For begge arme sker fremskrivning efter "transition point" med eksponentiel funktion.

I forhold til tilpasning af OS, kan det jf. tabel 5, opsummeres således:

- Alle funktioner har et rimeligt visuelt fit
- I forhold til klinisk plausibilitet af "long-term extrapolations" for kemoterapi-armen, så fremstår Eksponentiel, Weibull og Log-logistic plausible baseret på observeret data fra historiske kohorter
- I forhold til klinisk plausibilitet af "long-term extrapolations" for pembrolizumab -armen, så fremstår kun Eksponentiel og Weibull plausible, idet der på langt sigt, var langt flere patienter tilbage i modellen ved anvendelse af de øvrige funktioner. Set i lyset af forventet levetid og patienternes gennemsnitsalder, så bør det forventes, at der på lang sigt er få patienter tilbage i model. Der er færrest patienter tilbage med Eksponentiel og Weibull, sidstnævnte kan endda virke for optimistisk på lang sigt.
- Det må antages at "hazard" falder over tid, hvilket ikke gælder for Eksponentiel funktion
- Der er rimeligt ens statistisk fit for alle funktioner, men undtagelse af Gamma

Fremskrivning med de parametriske kurver og AIC/BIC fremgår nedenfor i den tekniske gennemgang.

For tiden i PFS blev uge 20 valgt som "transition point" for både pembrolizumab og for kemoterapi. For begge arme sker fremskrivning efter "transition point" med eksponentiel funktion. I forhold til tilpasning af PFS, kan det jf. tabel 6, opsummeres således:

- Alle funktioner har et rimeligt visuelt fit
- I forhold til klinisk plausibilitet af "long-term extrapolations", så fremstår Eksponentiel og Weibull plausible, set i forhold til langtids-forventning om andel af patienter med progression.
- Det må antages at "hazard" falder over tid, hvilket ikke gælder for Eksponentiel funktion
- Der er rimeligt ens statistisk fit for alle funktioner, men undtagelse af Log-logistic, Log-normal og Gamma

Fremskrivning med parametriske kurver og AIC/BIC data fremgår nedenfor i den tekniske gennemgang.

For både PFS og OS var der således et rimeligt ens statistisk fit for næsten alle funktioner. I forhold til "long-term extrapolations", så fremstår Eksponentiel og Weibull som de eneste funktioner, der er klinisk plausible og Weibull er endda måske for optimistisk. Eksponentiel funktion blev derfor valgt til fremskrivning af PFS og OS for begge arme, som en konservativ tilgang, hvor plausibilitet af "long-term extrapolations" prioriteres højere end plausibilitet af "hazard assumptions".

Median study follow-up er 32,4 måneder med en range på 24 - 48,3 måneder. Det er således mere end 24 måneder, siden den sidste patient blev inkluderet i studiet. For pembrolizumab gælder, at der i KEYNOTE-177 maksimalt kunne administreres 35 doser, svarende til 2 år behandling. Alle patienter er således fulgt længere end den maksimale behandlingstid og den gennemsnitlige behandlingstid for pembrolizumab kan derfor ikke ændre sig ved længere tids opfølgning. Den gennemsnitlige behandlingstid er derfor baseret direkte på KM ToT kurver uden efterfølgende parametriske funktion. For kemoterapi blev uge 10 valgt som "transition point", herefter fremskrives med eksponentiel funktion.

Teknisk gennemgang(engelsk)

Objectives

This document outlines the structure, inputs and results for the core global economic model which will be used to evaluate the cost effectiveness of pembrolizumab monotherapy compared with alternative treatment options for the first-line treatment of Stage IV MSI-H or dMMR CRC in adults. The model is intended to support reimbursement globally, as well as to communicate the economic value associated with pembrolizumab by considering its impact on health and cost outcomes relevant to patients who have not received prior systemic therapy for MSI-H/dMMR Stage IV CRC.

The model can be adapted for local reimbursement submissions for pembrolizumab in this indication. It can be used to assess the effectiveness (in terms of life-years [LYs] gained and quality-adjusted life-years [QALYs] gained) and CE (in terms of incremental costs per QALY gained) of pembrolizumab in MSI-H/dMMR Stage IV CRC, thereby meeting the requirements for submission to a wide spectrum of health technology assessment (HTA) bodies.

The model was developed with an England base case to meet the requirements of a submission to the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in England, but it is flexible and can be used to meet the submission requirements of other countries.

Patient population

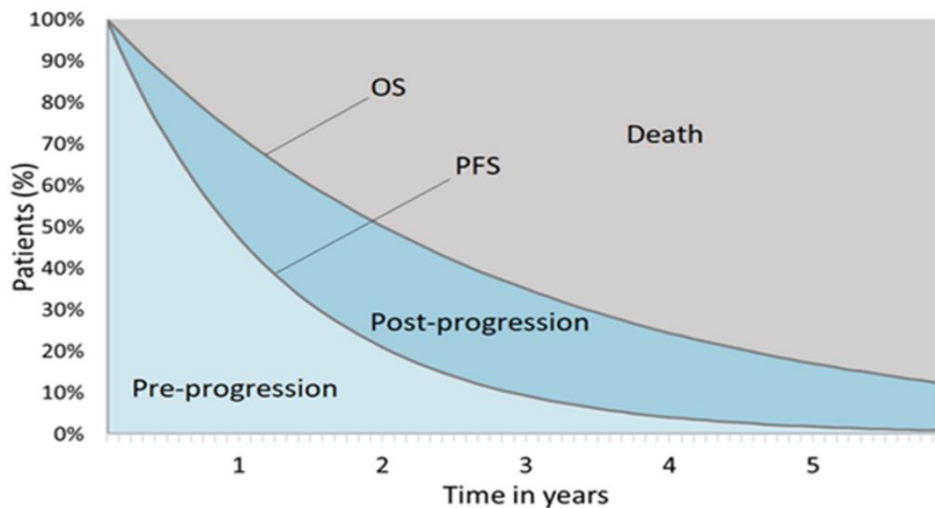
The cost-effectiveness model considers pembrolizumab for the first-line treatment of Stage IV MSI-H or dMMR CRC in adults. This is in line with the patients included in KEYNOTE-177 on which the model is based and the European Medicines Agency (EMA) summary of product characteristics (SmPC) for pembrolizumab.

The model allows the user to perform analyses based on efficacy data for all patients included in KEYNOTE - 177. Small patient numbers in KEYNOTE-177 did not allow for performing analyses for pembrolizumab versus the individual treatments comprising SoC.

Model structure

Our cost-effectiveness model is based on a three-health-state partitioned survival model (health states: 'progression-free', 'progressed disease' and 'death') (Figure 1)

FIGURE 1: THREE-HEALTH-STATE PARTITIONED SURVIVAL MODEL DIAGRAM



Key: OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

In the partitioned survival model, the proportion of patients within each health state at any given point in time is based directly on each treatment's PFS and OS estimates. In this model, the following formulae are used:

- Proportion of patients in the 'progression-free' health state = PFS
- Proportion of patients in the 'progressed disease' health state = OS - PFS

- Proportion of patients in the 'death' health state = 1 - OS

In order to select the base case model structure, several factors were taken into account. We performed a targeted literature review of models previously developed in CRC to inform the type of modelling approach to follow. The results of this review favored the partitioned survival structure. This also aligns with many of the other oncology models for metastatic indications accepted by HTA evaluations, and specifically those developed in the past for pembrolizumab (e.g. for metastatic melanoma and lung indications).

Intervention technology and comparators

The intervention considered in the model is pembrolizumab monotherapy for a maximum of 35 cycles (approximately 2 years). This is in line with the dosing regimen used in KEYNOTE-177, the EMA SmPC for pembrolizumab and the expected clinical usage.

The primary comparator in the model is SoC as per the control arm of KEYNOTE-177. In this arm, physician's choice of six possible chemotherapy regimens was given:

- mFOLFOX6 (oxaliplatin + leucovorin + 5-fluorouracil [5-FU])
- FOLFIRI (irinotecan + leucovorin + 5-FU)
- mFOLFOX6 + cetuximab
- FOLFIRI + cetuximab
- mFOLFOX6 + bevacizumab
- FOLFIRI + bevacizumab

Overall survival - Parametric survival modelling(PSM)

As OS data from KEYNOTE -177 were not fully mature, PSMs had to be fitted to the data to extrapolate OS over time.

Statistical testing for proportionality of hazards and visual assessment of the Kaplan–Meier data indicated that OS hazards for pembrolizumab and SoC were not proportional. Therefore, only independent survival models were fitted to the pembrolizumab and SoC KEYNOTE -177 OS data.

One-piece and two-piece models were fitted to the data. The two-piece models were fitted from 52 weeks onward. This cut-off point was chosen as the pembrolizumab hazard function shows some evidence of a turn at approximately 52 weeks.

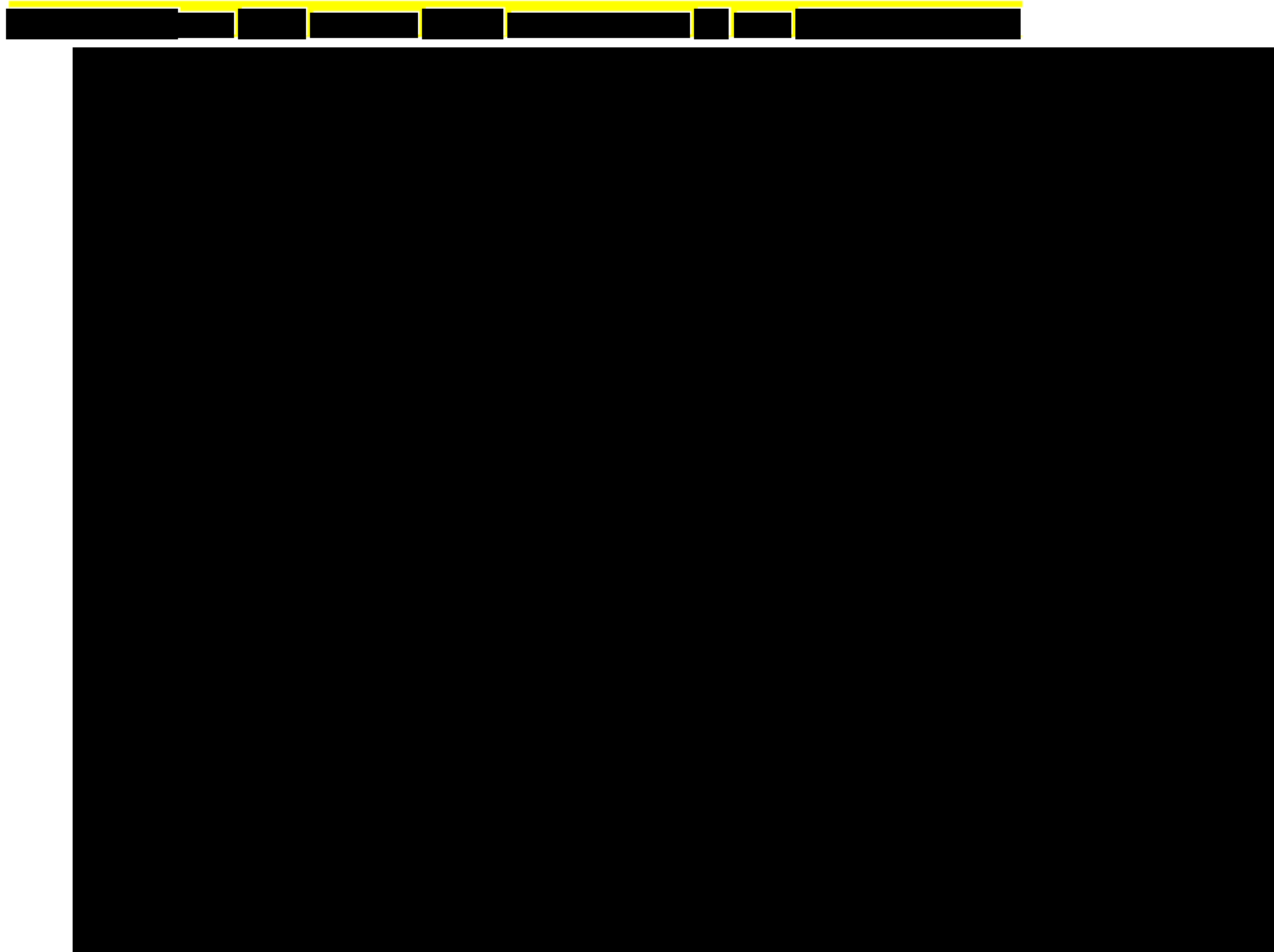
The following types of PSMs were fitted to the data for each arm and each cut-off point:

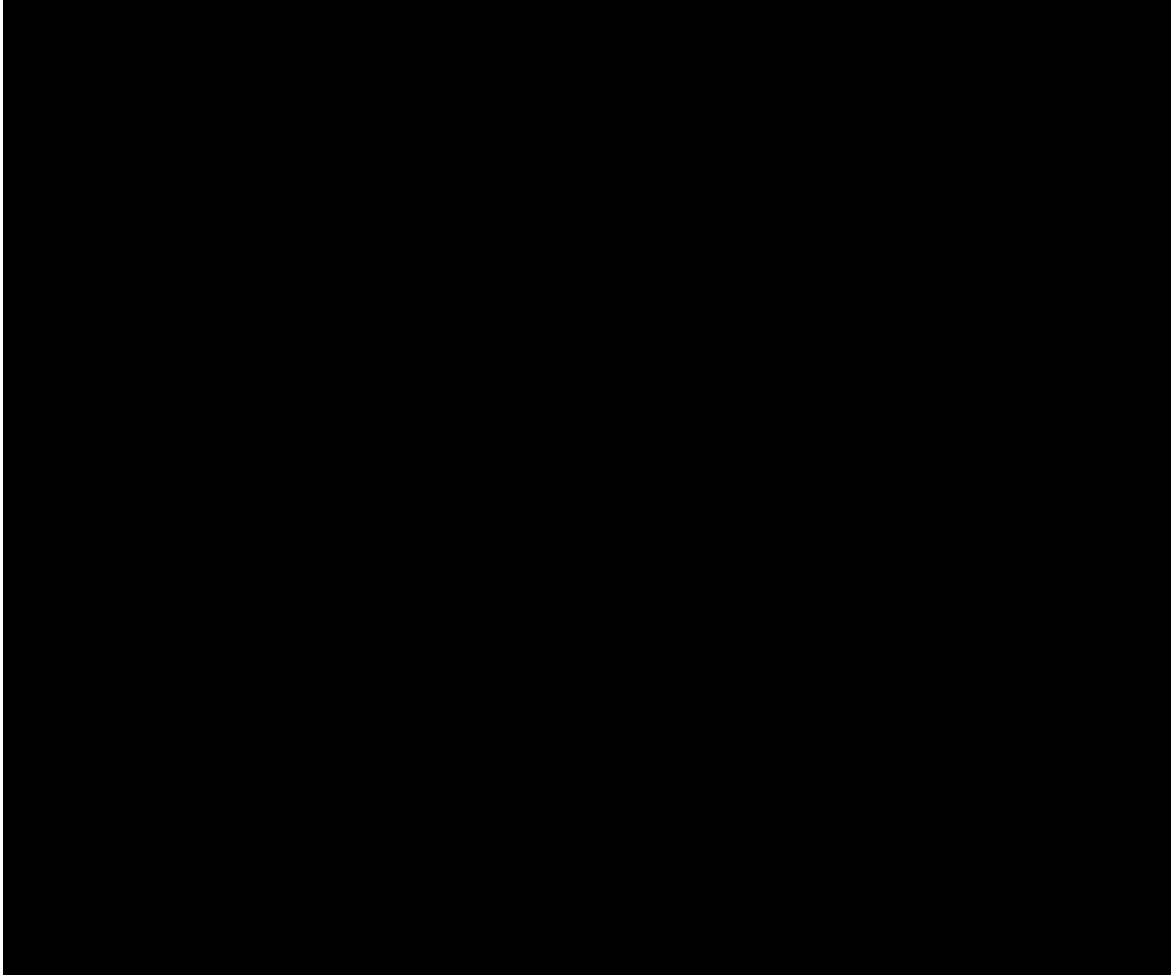
- Exponential

- Weibull
- Gompertz
- Log-logistic
- Log-normal
- Generalized gamma

None of the one-piece curve fits provided a reasonable long-term extrapolation and a good fit to the observed data for pembrolizumab. The exponential curve was the only curve for which the vast majority of patients had died at the end of the time horizon; however, the fit of the exponential curve to the Kaplan–Meier data was poor. Given this, we then considered two-piece curve fits.

The curves using a cut-off point of 52 weeks fitted to pembrolizumab and SOC in figure 2 and 3.





We based our selection of the type of PSM to be used in the base case on the following four criteria:

- Visual fit to the Kaplan–Meier data
- Clinical plausibility of long-term extrapolations
- Clinical plausibility of the hazard function assumptions underlying the type of PSM
- Statistical fit to the Kaplan–Meier data

We chose to use the exponential models in the base case as the exponential models result in more conservative estimates of the effectiveness and cost effectiveness of pembrolizumab.

Visual fit to the Kaplan–Meier data

Based on visual inspection, all PSMs fitted the Kaplan–Meier data beyond 52 weeks well.

Clinical plausibility of long-term extrapolations

Based on OS as observed in patients receiving first-line treatment for Stage IV MSI-H/dMMR CRC in Tougeron et al., the exponential, Weibull and log-logistic PSMs are plausible options to extrapolate SoC OS, although follow-up is limited. As the mean age at baseline in the trial is 61, one would expect the vast majority of patients to have died within the time horizon; based on this, only the exponential and Weibull models seem plausible.

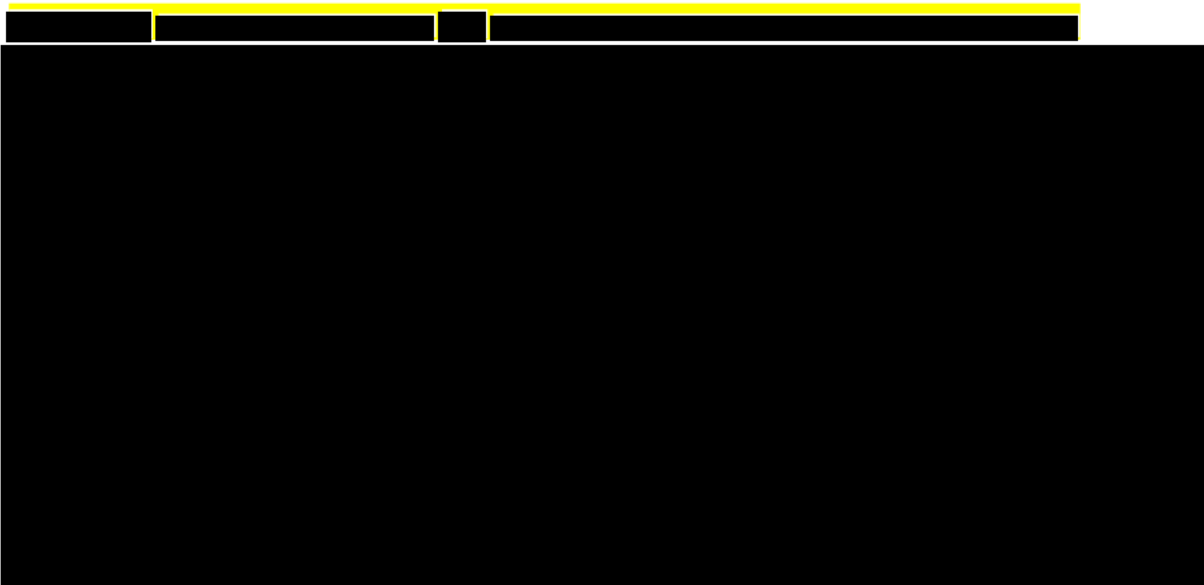
Clinical plausibility of the assumptions underlying the type of parametric survival model

The hazards for pembrolizumab and SoC beyond 20 weeks are expected to ultimately decrease over time. This does not hold for the exponential models.

Statistical fit to the Kaplan–Meier data

The AIC values of all PSMs for pembrolizumab and SoC are within 5 points from the best-fitting model. Apart from the generalized gamma models, the BIC values of all PSMs for pembrolizumab and SoC are within 5 points from the best-fitting model. Hence, the statistical fits of all PSMs except the generalized gamma models are roughly equivalent.

The OS curves for pembrolizumab and SoC used in the base case partitioned survival model analysis are shown in Figure 4.



Parametric survival modelling - Progression-free survival

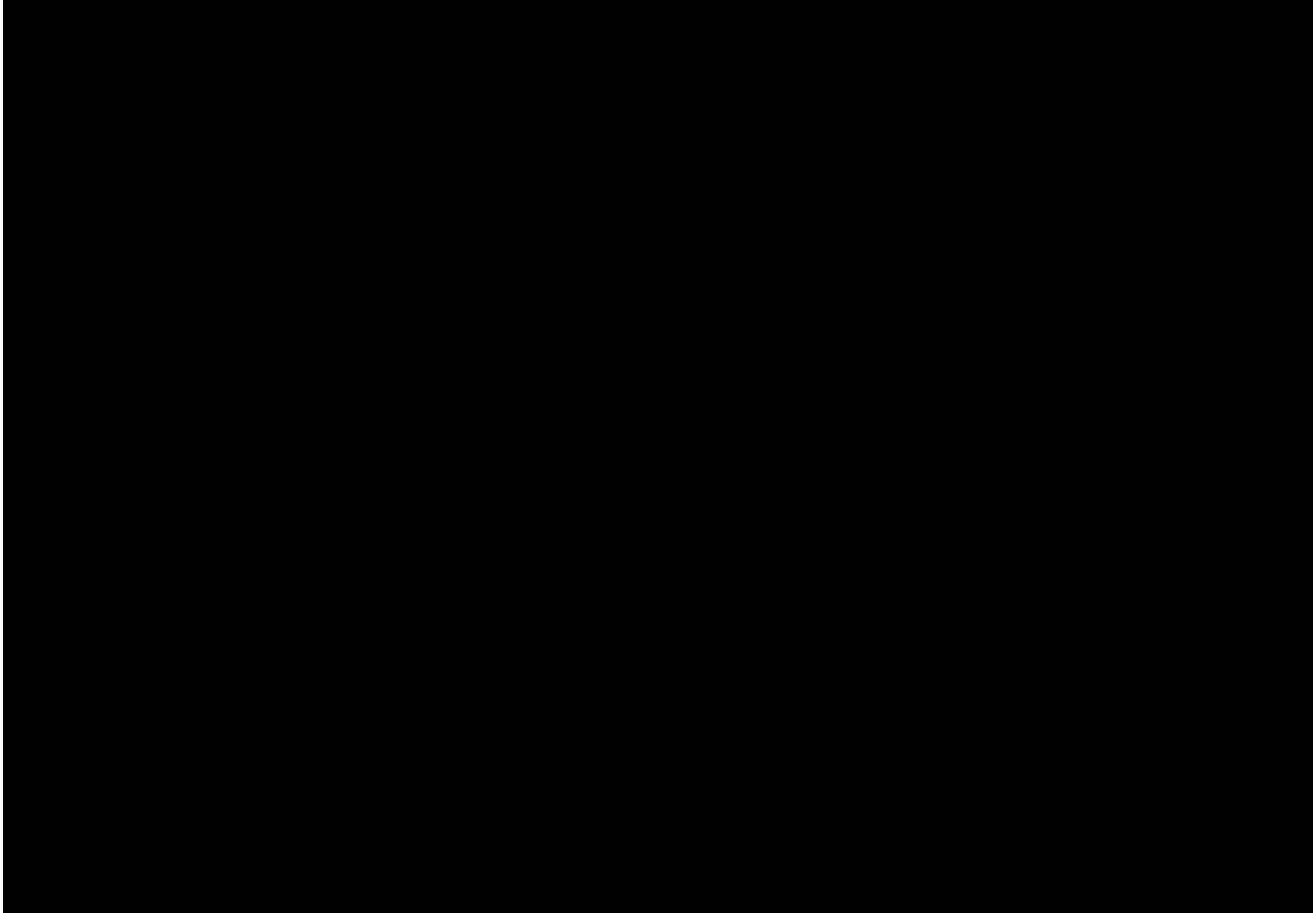
As PFS data from KEYNOTE-177 were not fully mature, PSMs had to be fitted to the data to extrapolate PFS over time.

Statistical testing for proportionality of hazards and visual assessment of the Kaplan–Meier data indicated that PFS hazards for pembrolizumab and SoC were not proportional. Therefore, only independent survival models were fitted to the pembrolizumab and SoC KEYNOTE-177 PFS data.

Both one-piece and two-piece models were fitted to the data. Two-piece models were fit from two distinct cut-off points onward: 10 weeks and 20 weeks. These cut-off points were chosen because after 10 weeks and 20 weeks, most patients would have had their first and second on-study imaging assessments, respectively, as these were performed every 9 weeks – resulting in a stepped PFS curve.

In the base case, we used the two-piece PSMs fitted to the pembrolizumab and the KEYNOTE-177 SoC PFS data from 20 weeks onward. The cut-off timepoint was determined by visual inspection of the one-piece fittings and the cumulative hazard plots, combined with the numbers of subjects remaining at risk at the candidate cut-off time and the numbers of events that occurred after the candidate cut-off time. A 20-week cut-off was selected for the base case analysis because by that timepoint, the steep drops in the Kaplan–Meier plots have concluded. Moreover, at 20 weeks a sufficient number of patients remain in the dataset to allow parametric extrapolation for both arms (n = 89 for pembrolizumab; n = 92 for SoC; events n = 20 for pembrolizumab; n = 64 for SoC). A Chow test pattern for pembrolizumab also supports the decision.





As for PFS, we based our selection of the type of PSM to be used in the base case on the following four criteria:

- Visual fit to the Kaplan–Meier data
- Clinical plausibility of long-term extrapolations
- Clinical plausibility of the hazard function assumptions underlying the type of PSM
- Statistical fit to the Kaplan–Meier data

The exponential and Weibull models are considered equally plausible. We chose to use the exponential model in our primary partitioned survival model analysis, followed by the Weibull model in scenario analysis, as the exponential model resulted in the more conservative estimate of pembrolizumab.

Visual fit to the Kaplan–Meier data

Based on visual inspection, all PSMs fitted the Kaplan–Meier data beyond 20 weeks well.

Clinical plausibility of long-term extrapolations

We would expect that the vast majority of patients progress within the time horizon of the model both with pembrolizumab and SoC. This is only the case if the exponential or Weibull PSMs are selected.

Clinical plausibility of the assumptions underlying the type of parametric survival model

The hazards for pembrolizumab and SoC beyond 20 weeks are expected to ultimately decrease over time. This does not hold for the exponential models.

Statistical fit to the Kaplan–Meier data

Apart from the BIC value of the generalized gamma model, the AIC and BIC values of all PSMs for pembrolizumab are within 5 points from the best-fitting model. For SoC, the AIC and BIC values of all PSMs for SoC are within 5 points from the best-fitting model, except for the AIC and BIC values of the log-normal model and the BIC values of the log-logistic and generalized gamma model. Hence, the statistical fits of all pembrolizumab models except the generalized gamma model and all SoC models except the log-logistic, log-normal and generalized gamma model are roughly equivalent.

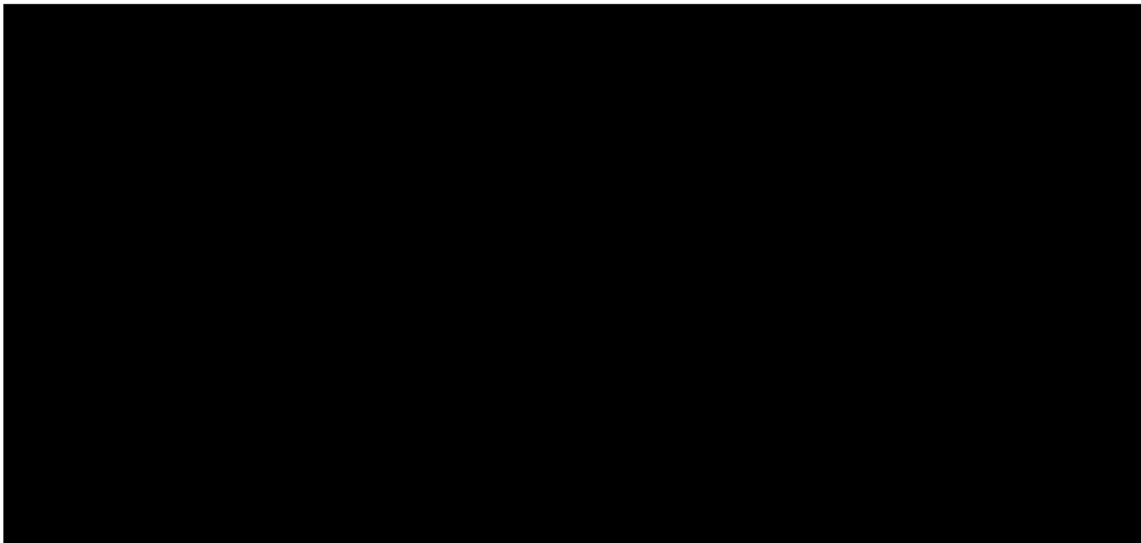
The PFS curves for pembrolizumab and SoC used in the base case partitioned survival analysis are shown in Figure .



Time on treatment

The ToT Kaplan–Meier data for pembrolizumab and SoC are presented in



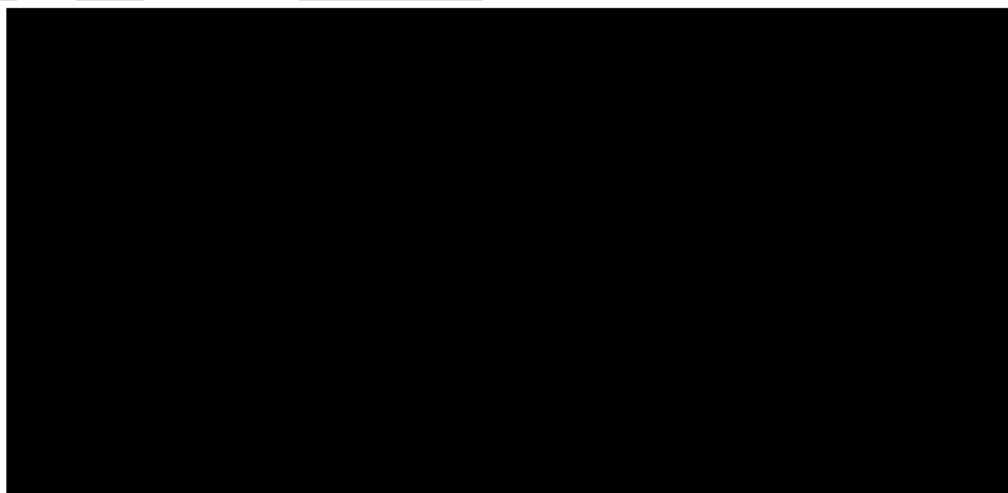


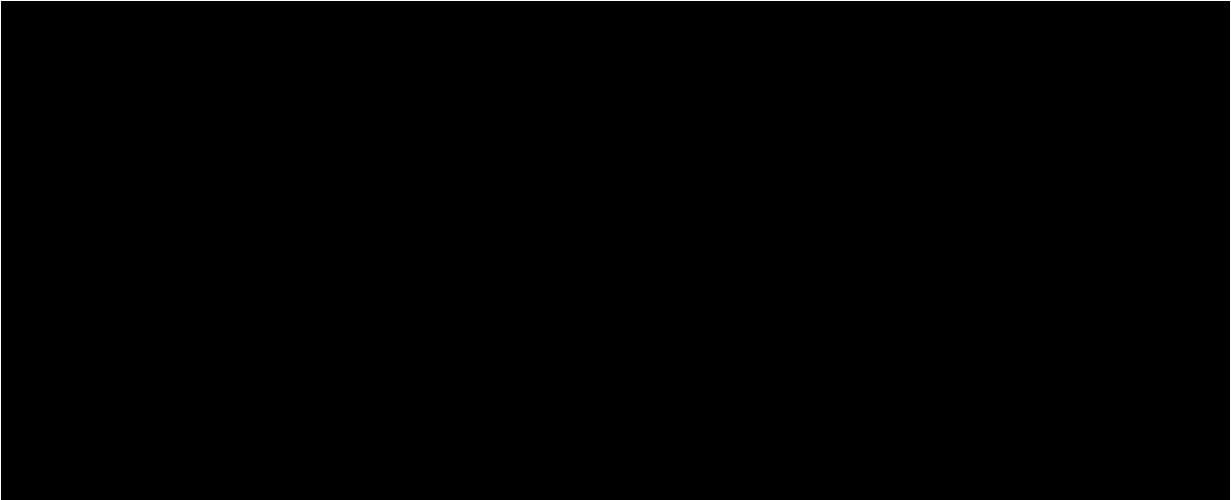
Parametric survival modelling

As the ToT data for pembrolizumab from KEYNOTE -177 were fully mature, no PSMs were fitted to these data: the Kaplan–Meier data could be used directly. As per the KEYNOTE-177 trial, a 2-year (35 treatment cycles) stopping rule was applied for pembrolizumab.

Both one-piece and two-piece models were fitted to the KEYNOTE -177 SoC ToT data. As with PFS, two-piece models were fitted from two distinct cut-off points onward: 10 weeks and 20 weeks. These cut-off points were chosen because after 10 weeks and 20 weeks, most patients would have had their first and second on-study imaging assessments, respectively, as these were performed every 9 weeks. This results in a ToT curve that is slightly stepped (the decision to stop treatment is often related to progression status).

In the base case analysis, we used the one-piece PSMs fitted to the KEYNOTE -177 SoC ToT data. We chose the one-piece models as the data are relatively mature and the ToT curve is relatively smooth. The curves are shown in Figure 9.





Because the Kaplan–Meier data are very mature, we selected the PSM to be used in our base case analysis on statistical fit only. Hence, we used the exponential model.

4 Omkostning for en gennemsnitspatient

Vores analyse er baseret på et begrænset samfundsperspektiv. Omkostningsanalysen omfatter således følgende komponenter:

- Lægemediomkostninger
- Hospitalsomkostninger
- Patientomkostninger (ekskl. Produktionstab).

Efter afsnit med præsentation af de enkelte omkostningselementer, præsenterer vi de samlede gennemsnitsomkostninger pr. patient for hvert behandlingsalternativ.

De anvendte enhedsomkostninger er identificeret i følgende officielle kilder:

- "Værdisætning af enhedsomkostninger", Medicinrådet 31. jan 2020, version 1.4
- Takstsystem, version 1, 17 dec. 20202 (Sundhedsdatastyrelsens takstvejledning for 2021)
- medicinpriser.dk.

I protokollen er det anført, at efterfølgende behandling bør inddrages i analysen, såfremt det har betydning for de inkrementelle omkostninger mellem intervention og komparator. Med henblik på at estimere de reelle konsekvenser for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab, så medtager vi derfor omkostninger, som knytter sig til 2L behandling i hovedanalysen.

Patientomkostninger medtages ikke i budgetkonsekvensanalysen, jvf. Medicinrådets metodehåndbog.

En gennemsnitspatient i vores omkostningsanalyse begynder i "progression-free' health state" ved start af behandling. Den efterfølgende tid i PF og PD stadierne er baseret på en 20 års ekstrapolation af forløbsdata fra

KEYNOTE-177. Vi antager, at ved recidivfri overlevelse efter 60 mdr. afsluttes monitorering og opfølgning af patienten.

4.1 Lægemeddelomkostninger

Nedenfor følger beskrivelse af vores fremgangsmåde i forhold til opgørelse af lægemiddelomkostninger, samt præsentation af lægemiddelomkostninger for hvert behandlingsalternativ. Detaljer vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger findes i vedlagt Excel-model under de grønne faneblade "lægemiddel" og "2L lægemiddel"

I KEYNOTE-177 blev pembrolizumab monoterapi evalueret overfor "investigators-choice" af følgende kemoterapi-regimer administreret hver 2. uge:

- mFOLFOX6 ±bevacicumab
- mFOLFOX6 ±cetuximab
- FOLFIRI ±bevacicumab
- FOLFIRI ±cetuximab).

Den i protokollen beskrevne komparator er således en del af kontrolarmen i studiet. Effekt og bivirkninger er ikke gjort op for hver af de 6 mulige behandlinger i kontrolarmen i KEYNOTE -177, da det i så fald, vil være relative små populationer uden statistisk styrke. Vi antager, både i den kliniske del og i den sundhedsøkonomiske del, at effektestimater og bivirkninger er ens, uanset valg af kemoterapiregime, men den sundhedsøkonomiske del af ansøgningen tager hensyn til valg af kemoterapi regime ved udregning af lægemiddelomkostning. Vores antagelse om, at effektestimater og bivirkninger er ens, uanset valg af kemoterapiregime, understøttes af beskrivelse i EPAR, hvor det angives, at der ikke er bekymring omkring heterogenitet i kontrolarmen[10].

Vores hovedanalyse er baseret på komparator bestående FOLFIRI, FOLFOX og FOLFOX+cetuximab og med baggrund i beskrivelse i protokollen, så antager vi, at nuværende 1L behandling fordeler sig som følger:

- 80% FOLFIRI
- 5% FOLFOX
- 15% FOLFOX+cetuximab

Med henblik på at estimere de reelle konsekvenser for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab, så medtager vi omkostninger som knytter sig til 2L behandling i hovedanalysen. Med baggrund i beskrivelse af nuværende behandling i baggrundsdokumentet til Medicinrådets vurdering af encorafenib i kombination med cetuximab til patienter med metastatisk kolorektalkræft[3], så antager vi til brug for analysen, at nuværende 2L behandling fordeler sig som følger:

- Ved progression på 1L pembrolizumab:
 - FOLFIRI 80%
 - FOLFOX 20%
- Ved progression på 1L kemoterapi:
 - 80% FOLFOX+Bevacizumab
 - 10% FOLFIRI

- 10% FOLFIRI+Cetuximab

Med baggrund i den gennemsnitlige behandlingslængde i tabel 7 og dosis, som vi har beskrevet ovenfor i afsnittet "Dosering", så beregner vi det total antal mg, som den gennemsnitlige behandlingslængde udløser og derefter prisfastsætter vi, via pris pr mg, det total antal mg for at finde lægemiddelomkostning.

Tabel 7. Gennemsnitlig behandlingslængde

Lægemiddel	Behandlingslængde(mdr.)	
	1L	2L
Pembrolizumab	13,28	4,6
Kemoterapi	8,74	4,6

Den gennemsnitlige behandlingslængde for pembrolizumab er baseret på et fuldstændigt datasæt. Alle patienter er fulgt længere end den maksimale behandlingslængde og den gennemsnitlige behandlingslængde for pembrolizumab kan/vil derfor ikke ændre sig ved længere tids opfølgning. Median study follow-up er 32,4 måneder med en range på 24 - 48,3 måneder. Det er således mere end 24 måneder, siden den sidste patient blev inkluderet i studiet. For pembrolizumab gælder, at der i KEYNOTE -177 maksimalt kunne administreres 35 doser, svarende til 2 år behandling. Dansk klinisk praksis i allerede godkendte indikationer er at følge datagrundlaget fra studierne med pembrolizumab og dermed stoppe behandling efter 2 år, hvis der ikke inden da er progression i sygdom eller uacceptabel toksicitet. Dette afspejles også i tidligere vurdering af pembrolizumab i Medicinrådet. Vores analyse er derfor baseret på forventning om at praksis med behandlingstop efter 35 doser, også vil omfatte denne vurdering.

2L behandling med kemoterapi i KEYNOTE-177 er opgjort samlet og ikke for hver af de mulige behandlinger grundet meget små populationer. Med baggrund i data for 2L behandling efter kemoterapi fra KEYNOTE-177, antager vi, at behandlingslængden for kemoterapi i 2L er 4,6 måneder ved progression i begge arme. Der er foreløbig få patienter, som har modtaget kemoterapi i 2L efter pembrolizumab i Keynote -177. Derfor ekstrapoleres behandlingslængden på 2L kemoterapi i kontrolarmen til også at gælde for kemoterapi i 2L efter pembrolizumab. Med baggrund i beskrivelse af nuværende behandling i baggrundsdokumentet til Medicinrådets vurdering af encorafenib i kombination med cetuximab til patienter med metastatisk kolorektalkræft, så antager vi til brug for analysen, at 50% af 1L modtager 2L behandling[3].

Vi har ikke medtaget spild for hverken pembrolizumab eller komparator. Dette baseres på pembrolizumab fast dosis og på antagelse om ambulatoriernes erfaring med at planlægge og afvikle iv infusion, så spild minimeres. Vi præsenterer nedenfor en følsomhedsanalyse, hvor der inkluderes et 5 % spild i beregning af lægemiddelomkostningerne vedrørende pembrolizumab.

I overensstemmelse med Medicinrådets metodebeskrivelse for omkostningsanalyser, så har vi baseret lægemiddelomkostningerne på apotekets indkøbspris(AIP) for de lægemidler, der indgår i analysen. I de tilfælde hvor der er flere mulige generiske kemoterapier, så har vi valgt det generiske lægemiddel, som har været anvendt i regionerne de senest 12 måneder.

Tabel 8 nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser og enhedspriser, som er anvendt i hovedanalysen.

Tabel 8.

Lægemiddel	Form	Styrke	Pakningsstørrelse	Mg pr. htgl. el pakke	AIP (DKK)*	Pris pr mg(DKK)
Pembrolizumab (Keytruda)	Konc. t.inf.væsk.opl	25 mg/ml	4 ml	100	24.409,84	244,0984
Irinotecan(Irinotecan "Accord")	Konc. t.inf.væsk.opl	20 mg/ml	25 ml	500	200,00	0,40
Folinsyre(Calciumfolinat Fresenius Kabi)	Inj. og infvæsk, opl	10 mg/ml	10 x 100 ml	10.000	3.300,00	0,33
Fluorouracil(5-FU) (Fluorouracil "Pfizer")	Inj. væske, opl	50 mg/ml	100 ml	5.000	300,00	0,06
Oxaliplatin(Oxaliplatin "Fresenius Kabi")	Konc. t.inf.væsk.opl	5 mg/ml	40 ml	200	127,82	0,64
Cetuximab(Erbitux)	infvæsk, opl	5 mg/ml	40 ml	200	7.687,56	38,44
Bevacizumab(Aybintio)	Konc.t.inf.væsk.opl	400 mg	16 ml	400	7.707,76	19,27

*Medicinpriser.dk hentet den 9. marts 2021

Baseret på dosis og behandlingstid (tabel 2 og 7) fås følgende resultater for lægemiddelomkostninger (tabel 9) i klinisk spørgsmål 1:

Tabel 9. Lægemiddelomkostning for en gennemsnitlig patient baseret på gennemsnitlige behandlingstider og AIP.

Lægemiddelomkostning (Kr.)	Klinisk spørgsmål 1
Pembrolizumab	939.614
Kemoterapi	161.532

4.2 Hospitalsomkostninger

Hospitalsomkostningerne består af omkostninger til intravenøs infusion (IV), opfølgning/monitorering af patienter og omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger. De tre elementer præsenteres hver for sig nedenfor.

4.2.1 Omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger.

Omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger indgår som en del af hospitalsomkostningerne i denne analyse. Nedenfor følger beskrivelse af vores fremgangsmåde i forhold til opgørelse af omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger, samt præsentation af omkostninger for hvert behandlingsalternativ. I tabel 10 nedenfor genfindes de DRG koder som er anvendt til estimering af omkostninger til håndtering af bivirkning.

Tabel 10. DRG koder

Bivirkning	Kilde/antagelse
Anaemia	DRG16MA05, DRG-takst 2021, "Takstvejledning. 2021." Sundhedsdatastyrelsen
Neutropenia	DRG16MA98, DRG-takst 2021, "Takstvejledning. 2021." Sundhedsdatastyrelsen
Diarrhoea	DRG06MA14, DRG-takst 2021, "Takstvejledning. 2021." Sundhedsdatastyrelsen
Abdominal pain	DRG06MA98, DRG-takst 2021, "Takstvejledning. 2021." Sundhedsdatastyrelsen
Fatigue	DRG06MA98, DRG-takst 2021, "Takstvejledning. 2021." Sundhedsdatastyrelsen
Neutrophil count decreased	DRG16MA98, DRG-takst 2021, "Takstvejledning. 2021." Sundhedsdatastyrelsen
Hyponatraemia	DRG10MA98, DRG-takst 2021, "Takstvejledning. 2021." Sundhedsdatastyrelsen
Hypokalaemia	DRG10MA98, DRG-takst 2021, "Takstvejledning. 2021." Sundhedsdatastyrelsen
Hypertension	DRG05MA11, DRG-takst 2021, "Takstvejledning. 2021." Sundhedsdatastyrelsen

Detaljer vedrørende opgørelse af omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger findes i vedlagt Excel-model under det grønne faneblad "Bivirkninger".

Bivirkninger er ikke gjort op for hver af de 6 mulige behandlinger i kontrolarmen i KEYNOTE -177, da det i så fald, vil være relative små populationer uden statistisk styrke. Vi antager i vores analyse, at der ikke er forskel på bivirkninger blandt de mulige behandlinger i kontrolarmen.

Nedenfor i tabel 11 præsenteres den gennemsnitlige omkostning ved håndtering af bivirkninger i forbindelse med behandling med henholdsvis pembrolizumab og kemoterapi. Opgørelsen er baseret på frekvens og på enhedsomkostninger. Opgørelsen baserer sig udelukkende på Grade ≥ 3 bivirkninger med frekvens $\geq 5\%$ fra KEYNOTE-177. Frekvensgrænsen på 5 % og over er fastsat ud fra et ønske om kun at medtage bivirkning med en frekvens, som har betydning økonomisk. Alvorligheden og dermed også ressourcetræk afspejles i afgrænsning fra Grade 3 og over.

Tabel 11. Gennemsnitlige omkostning til håndtering af bivirkninger

Bivirkninger	Gennemsnitlig AE -hændelse pr patient		DRG takst/kr.	Gennemsnitlig AE omkostninger pr patient/kr.	
	Pembro kombination	Kemoterapi		Pembrolizumab	Kemoterapi
Anaemia	0,052	0,105	40.604	2.111	4.263
Neutropenia	0,000	0,154	3.114	0	480
Diarrhoea	0,059	0,112	22.789	1.345	2.552
Abdominal pain	0,052	0,056	2.277	118	128
Fatigue	0,039	0,091	2.277	89	207
Neutrophil count decreased	0,000	0,168	3.114	0	523
Hyponatraemia	0,052	0,028	1.518	79	43

Hypokalaemia	0,013	0,063	1.518	20	96
Hypertension	0,072	0,049	14.155	1.019	694
				4.781	8.985

4.2.2 Omkostninger forbundet med intravenøs infusion

Omkostninger forbundet med intravenøs infusion af behandlingsalternativerne indgår som en del af hospitalsomkostningerne i denne analyse. Nedenfor følger beskrivelse af vores fremgangsmåde i forhold til opgørelse af omkostninger, samt præsentation af omkostninger for hvert behandlingsalternativ. Detaljer vedrørende opgørelse af omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger findes i vedlagt Excel-model under det grønne faneblad "IV".

De gennemsnitlige omkostninger forbundet med IV pr. patient er udregnet ved at gange det samlede antal IV administrationer, som en gennemsnitlig patient modtager i løbet af tiden i behandling med enhedsomkostning. Derudover har vi tillagt omkostning ved anlæggelse af central veneport. Vi antager at patienten vil få lagt én veneport i forbindelse med opstart af behandling, som er funktionel resten af behandlingsforløbet. Det samlede antal IV administrationer er baseret på den gennemsnitlige behandlingstid som fremgår af tabel 7 og det er baseret på administrationsfrekvensen i KEYNOTE-177, som fremgår ovenfor i tabel 2. Ved at gennemgå offentlig tilgængelige patientvejledninger fra Herlev og Aalborg sygehus, har vi sikret os, at administrationsfrekvensen for komparator i KEYNOTE-177 stemmer overens med dansk klinisk praksis.

Den anbefalede dosis af pembrolizumab er ifølge produkt resuméet enten 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge, administreret som en intravenøs infusion over 30 minutter[1]. I vores hovedanalyse antager vi, at pembrolizumab administreres hver 6. uge. Dette baseret på patient præferencer omkring så få fremmøder som muligt, gengivet i RADS baggrundsnotat for medicinsk 1. og 2. linjebehandling af patienter med metastaserende kolorektalkræft[11] og på baggrund af erfaring fra dansk klinisk praksis med behandling med pembrolizumab i allerede godkendte indikationer. Vi præsenterer nedenfor en følsomhedsanalyse baseret på administration af pembrolizumab hver 3. uge.

Enhedsomkostning for intravenøs infusion af behandlingsalternativerne er baseret DRG takst DRG06MA98, svarende til 2.277 kr. (06 - Sygdomme i fordøjelsesorganerne, MDC06 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år , DRG-takst 2021). Vi antager i analysen, at flere intravenøse infusioner på samme dag, går under den samme takst.

Med baggrund i offentlig tilgængelig digitale patientvejledninger fra Rigshospitalet, Aalborg sygehus, Herlev hospital og Aarhus Universitetshospital, så antager vi, at anlæggelse af central veneport sker ved start af behandling og at porten kan blive liggende i flere år.

Den samlede gennemsnitlige omkostning forbundet med intravenøs infusion af behandlingsalternativerne præsenteres i tabel 12 .

Tabel 12. Gennemsnitlige omkostning forbundet med intravenøs infusion

	Intervention	Komparator
	Pembrolizumab	Kemoterapi

Gennemsnitlig omkostning IV behandling	21.837	57.417
--	--------	--------

4.2.3 Omkostninger til monitorering/opfølgning

Omkostninger, som kan henføres til ydelser på hospital i form af opfølgning og monitorering indgår som en del af hospitalsomkostningerne i denne analyse. Nedenfor følger beskrivelse af vores fremgangsmåde i forhold til opgørelse af omkostninger, samt præsentation af omkostninger for hvert behandlingsalternativ. Detaljer vedrørende opgørelse af omkostninger til opfølgning og monitorering findes i vedlagt Excel-model under det grønne faneblad "Monitorering".

Der er ikke i Danish Colorectal Cancer Groups retningslinjer fastlagt et opfølgningsprogram for patienter med metastaserende sygdom. Der henvises til Sundhedsstyrelsen opfølgningsprogram for tyk-og endetarmskraft fra februar 2015[12]. Heraf fremgår, at opfølgningsprogram for patienter med metastaserende sygdom ikke kan angives i skemaform, da forløbet er meget individuelt. Med henblik på at kunne estimere omkostninger til patient monitorering og opfølgning, har vi derfor måtte udarbejde et tilstræbt standard opfølgningsprogram med baggrund i offentlig tilgængelige patientvejledninger fra hospitaler i Region Hovedstaden, i Region Midtjylland og i Region Nordjylland. Der er ikke fuldstændig overensstemmelse mellem de forskellige vejledninger, men vi har ved sammenskrivning taget et konservativt udgangspunkt og har medtaget den hyppigste frekvens af henholdsvis lægekonsultation, sygeplejerskekonsultation og CT scanning, som var gengivet i de respektive patientvejledninger. Der er således en risiko for en mindre overestimering af omkostninger til patient monitorering og opfølgning.

Estimering af omkostninger til patient monitorering og opfølgning bygger på følgende antagelser:

- 1) Monitorering og opfølgning under 1L:
 - Lægekonsultation: 1 gang pr. mdr.
 - Sygeplejerskekonsultation: 2 gange pr. mdr.
 - CT scanning: 1 gang hver 2. måned

Monitoreringsomkostninger under 1L opgøres i forhold til gennemsnitlig tid i 1L behandling

- 2) Monitorering og opfølgning under 2L:
 - Vi antager at monitorerings- og opfølgningsfrekvensen er identisk med 1L behandling

Monitoreringsomkostninger under 2L opgøres i forhold til gennemsnitlig tid i 2L behandling

- 3) Vi medtager ikke 3L behandling i modellen, men antager, at patienterne efter 1L og 2L monitoreres frem til 60 mdr. efter følgende frekvens:
 - Lægekonsultation og CT scanning hver 6. mdr.

I vores model opgøres omkostninger til monitorering/opfølgning i maksimalt 60 måneder fordelt over tiden i 1L behandling, i 2L behandling, samt tiden efter afsluttet 1L/2L behandling (som i model svarer til tid i ikke aktiv behandling). Som det er nævnt ovenfor, så er der ikke i Danish Colorectal Cancer Groups retningslinjer fastlagt et opfølgningsprogram for patienter med metastaserende sygdom. Den maksimale opfølgningstid på 60 måneder er derfor fastsat med baggrund i behandling af andre kræftformer, hvor der findes formelt beskrevet opfølgningsprogrammer i regi af Sundhedsstyrelsen[13,14]. Med henblik på at afdække hvorledes dette

påvirker modellen, så præsenterer vi i afsnit 4.5 en følsomhedsanalyse, hvor omkostninger til monitorering/opfølgning er opgjort for den samlede tid i model uden 60 måneders begrænsning.

Omkostning til monitorering/opfølgning for hvert behandlingsalternativ præsenteres nedenfor i tabel 13

Tabel 13. Omkostning til monitorering/opfølgning

	Omkostning til monitorering og opfølgning(Kr.)
Pembrolizumab	90.083
Kemoterapi	74.751

4.3 Patientomkostninger

Nedenfor følger beskrivelse af vores fremgangsmåde i forhold til opgørelse af patientomkostninger, samt præsentation af omkostninger for hvert behandlingsalternativ. Detaljer vedrørende opgørelse af patientomkostninger findes i vedlagt Excel-model under de grønne faneblade "Patient" og "2L patient"

Patientomkostninger er opgjort som omkostninger i forbindelse med tid brugt på intravenøs infusion af behandlingsalternativerne(herunder anlæggelse af central venoport), tid brugt på opfølgning/monitorering og tid brugt på transport til og fra behandling.

Patienttid brugt på intravenøs infusion af pembrolizumab er baseret på infusionstiden angivet i produkt resumeet. Patienttid brugt på intravenøs infusion af de forskellige kemoterapier i kontrolarmen er baseret på offentlig tilgængelige patientvejledninger fra hospitaler i Region Hovedstaden, i Region Midtjylland og i Region Nordjylland. Infusionstiden for Fluorouracil(5-FU) er angivet til 46 timer pr. behandling og infusionen foregår i hjemmet via transportabel pumpe, men er ikke uden gene/omkostning for patienten. Vi antager derfor til brug for analysen, at der indregnes 20 minutters patienttid for hver times infusion med Fluorouracil(5-FU).

Vi har anvendt "Værdisætning af enhedsomkostninger", Medicinrådet 31. jan 2020, version 1.4 til at beregne omkostninger forbundet til patienternes tidsforbrug og transport.

Patientomkostninger findes opgjort herunder i tabel 14.

Tabel 14. Patientomkostninger

	Intervention	Komparator
	Pembrolizumab	Kemoterapi
Gennemsnitlig patientomkostning (Kr.)	28.825	90.615

4.4 Samlede omkostninger for en gennemsnitspatient baseret på hovedanalysen

Tabel 15 nedenfor viser, for klinisk spørgsmål 1, viser de samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ opdelt på henholdsvis lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og

patientomkostninger. Alle de omkostninger, der strækker sig udover det første år, er diskonterede med den aktuelle diskonteringsrente på 3,5 %, jvf. Finansministeriets aktuelle diskonteringsrente

Tabel 15. Klinisk spørgsmål 1; samlede omkostninger pr. gennemsnitspatient for hvert behandlingsalternativ

Omkostningselement	Pembrolizumab	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Lægemiddelomkostninger	939.614	161.532	778.082
Hospitalsomkostninger	116.701	141.153	-24.453
Patientomkostninger	28.825	90.615	-61.790
Totale omkostninger pr gns patient	1.085.140	393.301	691.839

Som det fremgår af tabel 15, medfører vores hovedanalyse til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 en meromkostning ved interventionen på ca. 692.000 kr. for en gennemsnitlig patient. Analysen viser, at det i langt overvejende grad er længere behandlingslængde og lægemiddelomkostningerne til pembrolizumab, som driver forskellen mellem behandlingsalternativerne. De inkrementelle omkostninger påvirkes i mindre grad af udgifter til patientomkostninger ved komparator. Analysen afspejler også patientfordele som knytter sig til behandling med pembrolizumab, som udover de effektmæssige, også udmønter sig i lavere hospitals- og patientomkostninger.

Tabel 15 er baseret på det grønne faneblad "Omkostningsanalyse" i Excel-model.

De inkrementelle omkostninger til besvarelse af det klinisk spørgsmål er baseret på AIP og for pembrolizumab en fast dosering på 400 mg. Doseringen af pembrolizumab er således baseret på angivelse i produktresumé, men da dansk klinisk praksis er at anvende pembrolizumab i en vægtbaseret dosis jf. Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende af pembrolizumab til behandling af MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft, 31. marts 2021, så præsenterer vi nedenfor i afsnit 4.5 en følsomhedsanalyse af omkostninger pr. gennemsnitspatient, hvor dosis er vægtbaseret for pembrolizumab fremfor fast dosis.

4.5 Følsomhedsanalyser

I dette afsnit vil vi forsøge at belyse usikkerheder, der kan påvirke hovedanalysens resultat. Vi vurderer, at følgende elementer potentielt kunne påvirke hovedanalysens resultat:

- Dosering af pembrolizumab i vægtbaseret fremfor fast dosis
- Spild ved vægtbaseret dosering af pembrolizumab
- Administration af pembrolizumab hver 3. uge
- Analysens tidshorisont
- Ingen begrænsning på tidsrum for opgørelse af omkostninger til monitorering/opfølgning

4.5.1 Følsomhedsanalyse – dosering af pembrolizumab i vægtbaseret dosis uden spild

De inkrementelle omkostninger til besvarelse af det klinisk spørgsmål er baseret på en fast dosering med 400 mg pembrolizumab. Doseringen er således baseret på den godkendte dosis angivet i produktresumé[1], men da dansk klinisk praksis er at anvende pembrolizumab i en vægtbaseret dosis jf. Medicinrådets protokol for

vurdering vedrørende af pembrolizumab til behandling af MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft, 31. marts 2021, så præsenterer vi nedenfor i tabel 16 en følsomhedsanalyse af omkostninger pr. gennemsnitspatient, hvor dosis er vægtbaseret for pembrolizumab med 4 mg/kg hver 6. uge fremfor 400 mg fast dosis.

Tabel 16. Følsomhedsanalyse, gennemsnitlig omkostning pr. patient baseret på vægtbaseret pembrolizumab uden spild

Omkostningselement	Pembrolizumab	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Lægemiddelomkostninger	669.379	161.532	507.846
Hospitalsomkostninger	116.701	141.153	-24.453
Patientomkostninger	28.825	90.615	-61.790
Totale omkostninger pr gns patient	814.904	393.301	421.603

Tabel 17

	Forskel ved anbefaling(kr.)	
	Hovedanalyse	Følsomhedsanalyse
Totale omkostninger pr gns patient	691.839	421.603

Som det fremgår af tabel 17, så har det stor betydning om opgørelsen af lægemiddelomkostningerne baseres på vægtbaseret dosis eller fast dosis. Meromkostningen ved interventionen vedrørende klinisk spørgsmål 1 falder således fra ca. 692.000 kr. til ca. 422.000 kr.

Se også grå faneblad "Følsomhed Vægtbaseret".

4.5.2 Følsomhedsanalyse – spild ved vægtbaseret dosering af pembrolizumab med spild

Da vores hovedanalyse er baseret på antagelse fast dosis pembrolizumab, så har vi ikke medtaget omkostninger til spild. I tilfælde af vægtbaseret dosering af pembrolizumab, så kan der forekommer spild. Med baggrund i ambulatoriernes erfaring med at planlægge og afvikle iv infusion, så må det antages, at der kun i begrænset omfang vil forekomme spild. Vi præsenterer nedenfor en følsomhedsanalyse, hvor der inkluderes et 5 % spild i beregning af lægemiddelomkostningerne vedrørende vægtbaseret pembrolizumab.

Tabel 18. Følsomhedsanalyse, gennemsnitlig omkostning pr. patient baseret på vægtbaseret pembrolizumab, med spild

Omkostningselement	Pembrolizumab	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Lægemiddelomkostninger	702.685	161.532	541.153
Hospitalsomkostninger	116.701	141.153	-24.453
Patientomkostninger	28.825	90.615	-61.790
Totale omkostninger pr gns patient	848.211	393.301	454.910

Tabel 19.

	Forskel ved anbefaling(kr.)	
	Hovedanalyse	Følsomhedsanalyse
Totale omkostninger pr gns patient	691.839	454.910

Sammenlignet med følsomhedsanalysen overfor med vægtbaseret pembrolizumab uden spild, så mindskes forskellen til hovedanalysen en smule, men det har stadig stor betydning om opgørelsen af lægemiddelomkostningerne baseres på vægtbaseret dosis inklusiv spild eller fast dosis. Meromkostningen ved interventionen vedrørende klinisk spørgsmål 1 falder således fra ca. 692.000 kr. til ca. 455.000 kr.

Se også grå faneblad "Følsomhed Vægtbaseret".

4.5.3 Følsomhedsanalyse – administration af pembrolizumab hver 3. uge

Den anbefalede dosis af pembrolizumab er ifølge produkt resuméet enten 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge, administreret som en intravenøs infusion over 30 minutter[1]. I vores hovedanalyse antager vi, at pembrolizumab administreres hver 6. uge. Vi præsenterer nedenfor en følsomhedsanalyse baseret på administration af pembrolizumab hver 3. uge.

Tabel 20. Følsomhedsanalyse, administration af pembrolizumab hver 3. uge

Omkostningselement	Pembrolizumab	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Lægemiddelomkostninger	939.614	161.532	778.082
Hospitalsomkostninger	138.537	141.153	-2.616
Patientomkostninger	28.825	90.615	-61.790
Totale omkostninger pr gns patient	1.106.976	393.301	713.675

Tabel 21.

--	--

	Forskel ved anbefaling(kr.)	
	Hovedanalyse	Følsomhedsanalyse
Totale omkostninger pr gns patient	691.839	713.675

Som det fremgår af tabel 21, så vil en antagelse om, at pembrolizumab administreres hver 3. uge betyde samlede meromkostninger på ca. 714.000 kr., hvilket er ca. 22.000 kr. højere end hovedanalysens resultat.

Se også grå faneblad "Følsomhed IV frekvens".

4.5.4 Følsomhedsanalyse – tidshorisont på 40 år

I vores hovedanalyse er modellens tidshorisont 20 år. Vi præsenterer nedenfor resultat af følsomhedsanalyse, hvor tidshorisonten er ændret til 40 år. Som det fremgår tabel 22, så vil en antagelse om en tidshorisont på 40 år kun i meget lille grad påvirke modellen, idet der er meget få patienter tilbage i modellen efter 20 år.

Tabel 21. Følsomhedsanalyse med tidshorisont på 40 år

Omkostningselement	Pembrolizumab	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Lægemiddelomkostninger	939.614	161.532	778.082
Hospitalsomkostninger	116.701	141.801	-25.100
Patientomkostninger	28.825	90.686	-61.861
Totale omkostninger pr gns patient	1.085.140	394.019	691.121

Tabel 22.

	Forskel ved anbefaling(kr.)	
	Hovedanalyse	Følsomhedsanalyse
Totale omkostninger pr gns patient	691.839	691.121

Se også faneblad "Følsomhed tid" for flere detaljer.

4.5.5 Følsomhedsanalyse – Ingen begrænsning på tidsrum for opgørelse af omkostninger til monitorering/opfølgning

I vores hovedanalyse opgøres omkostninger til monitorering/opfølgning i maksimalt 60 måneder fordelt over tiden i 1L behandling, i 2L behandling, samt tiden efter afsluttet 1L/2L behandling (som i model svarer til tid i ikke aktiv behandling). Med henblik på at afdække hvorledes dette påvirker modellen, så præsenterer vi nedenfor en følsomhedsanalyse, hvor omkostninger til monitorering/opfølgning er opgjort for den samlede tid i model uden 60 måneders begrænsning.

Følsomhedsanalysen baseres på følgende antagelser:

- Omkostninger opgøres separat for tiden i 1L/2L behandling og for den efterfølgende tid efter 1/2L behandling frem til patient udgår af model
- Omkostning til monitoring/opfølgning for tiden i 1L og 2L behandling baseres på følgende frekvens:
 - Lægekonsultation: 1 gang pr. mdr.
 - Sygeplejerskekonsultation: 2 gange pr. mdr.
 - CT scanning: 1 gang hver 2. måned
- Omkostning til monitoring/opfølgning for tiden i efterfølgende tid efter 1/2L behandling frem til patient udgår af model:
 - Lægekonsultation og CT scanning hver 6. mdr.

Som det fremgår nedenfor af tabel 23 og 24, så resulterer følsomhedsanalysen i samlede meromkostninger på 703.000 kr., hvilket er ca. 12.000 kr. højere end i hovedanalysen.

Tabel 23.

Omkostningselement	Pembrolizumab	Kemoterapi	Forskel ved anbefaling(kr.)
Lægemiddelomkostninger	939.614	161.532	778.082
Hospitalsomkostninger	127.417	141.153	-13.737
Patientomkostninger	29.041	90.169	-61.128
Totale omkostninger pr gns patient	1.096.072	392.855	703.217

Tabel 24.

	Forskel ved anbefaling(kr.)	
	Hovedanalyse	Følsomhedsanalyse
Totale omkostninger pr gns patient	691.839	703.217

4.5.6 Opsummering på følsomhedsanalyser

Følsomhedsanalyserne fra ovenstående afsnit opsummeres nedenfor i tabel 25. Som det fremgår, så er hovedanalysens resultat mest følsomhed i forhold til doseringen af pembrolizumab. En ændring af forudsætning omkring dosis fra fast dosering til vægtbaseret dosering har således meget stor indflydelse på resultatet. Ændringer i forudsætning omkring administrationsfrekvens af pembrolizumab, tidshorisont og længden af monitoring/opfølgningstid påvirker resultatet i noget mindre grad. Ingen af følsomhedsanalyserne øger meromkostningerne markant og vores hovedanalyse er derfor rimelig robust i forhold til at afspejle de maksimale omkostninger. Med en forventning til at klinisk praksis ved anbefaling af pembrolizumab vil være vægtbaseret dosering af pembrolizumab, så er det mest sandsynlige estimat, at der ved anbefaling vil være en merudgift pr patient i størrelsesordenen 422.000 – 455.000 kr.(AIP)

Tabel 25. Opsummering på følsomhedsanalyser

Forskel ved anbefaling(kr.)	
Hovedanalysen	691.839
Følsomhedsanalyse - vægtbaseret pembrolizumab dosering	421.603
Følsomhedsanalyse - vægtbaseret pembrolizumab dosering - inklusiv spild	454.910
Tidshorisont 40 år	691.121
Ingen begrænsning af tid til monitorering	703.217
Administration af pembrolizumab hver 3. uge	709.293

5. Budgetkonsekvens

Med baggrund hovedanalysens resultater for totale omkostninger for en gennemsnitspatient, så præsenterer vi nedenfor en budgetkonsekvensanalyse, som er udarbejdet med baggrund i følgende antagelser:

- Analysen baseres på 100 patienter pr. år. Dette er med baggrund i estimat fra fagudvalget angivet i Medicinrådets protokol. Se også tabel 26
- Analysen er baseret på markedsoptag på 50% i år 1 og 100% i de efterfølgende år frem til år 5
- Hvis Pembrolizumab ikke anbefales, antager vi, at 0 % behandles med pembrolizumab, mens 100 % i stedet vil blive behandlet med kemoterapi.
- Patientomkostninger er ikke medtaget
- Omkostninger er ikke diskonteret
- De omkostninger, der strækker sig længere end det første år periodiseres til år 1, 2, 3, 4 og 5.

Tabel 26. Klinisk spørgsmål 1, patient-antal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab anbefales:					
Pembrolizumab	50	100	100	100	100
Kemoterapi	50	0	0	0	0
Pembrolizumab anbefales ikke:					
Pembrolizumab	0	0	0	0	0
Kemoterapi	100	100	100	100	100

Med baggrundgrund i ovenstående antagelser, så præsenterer vi i tabel 27 vores estimat over budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Pembrolizumab. Budgetkonsekvensen er differencen mellem budgetkonsekvenserne for scenarie hvor pembrolizumab anbefales og scenarie hvor pembrolizumab ikke anbefales.

Tabel 27 . Klinisk spørgsmål 1, budgetkonsekvens

Budgetkonsekvens	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales ikke	23.114.194	26.273.215	27.988.688	29.704.162	30.798.324
Anbefales	44.648.676	95.049.899	101.766.299	103.694.002	105.621.705
Totale budgetkonsekvenser:	21.534.482	68.776.684	73.777.610	73.989.840	74.823.381

Det ses ud fra ovenstående tabel 27, at der ved anbefaling af Pembrolizumab med baggrund i klinisk spørgsmål 1, vil være en budgetkonsekvens på ca. 22 mio. kr. det første år ved 50 % markedsoptag og på ca. 75 mio. kr. i år 5. Denne beregning af budgetkonsekvens er baseret på, at lægemiddelomkostninger er beregnet på baggrund af AIP og fast dosis 400 mg pembrolizumab.

5.1 Budgetkonsekvens -følsomhedsanalyse

I afsnit 4.5 præsenterede vi følsomhedsanalyser af hvordan ændringer til antagelse i hovedanalysen påvirker resultatet. I forlængelse af dette præsenterer vi nedenfor følsomhedsanalyser, hvor budgetkonsekvenser for hovedanalysen sammenlignes med budgetkonsekvens beregning baseret på:

- Dosering af pembrolizumab i vægtbaseret fremfor fast dosis
- Spild ved vægtbaseret dosering af pembrolizumab

Følsomhedsanalyserne i afsnit 4.5, viste, at ændringer vedrørende pembrolizumabs administrationsfrekvens, tidshorisont og tid til monitorering/opfølgning kun i mindre grad påvirkede resultatet.

5.1.1 Følsomhedsanalyse – vægtbaseret pembrolizumab

Som det fremgår af følsomhedsanalyserne i afsnit 4.5, så var hovedanalysens resultat meget følsom i forhold til ændring fra fast dosering af pembrolizumab til vægtbaseret dosering. Nedenfor i tabel 28 præsenteres budgetkonsekvenser for hovedanalysen sammenholdt med budgetkonsekvenser af følsomhedsanalyse med vægtbaseret pembrolizumab.

Tabel 28. Følsomhedsanalyse med vægtbaseret pembrolizumab med og uden spild

Budgetkonsekvens	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Hovedanalyse	21.534.482	68.776.684	73.777.610	73.989.840	74.823.381

Vægtbaseret pembrolizumab, uden spild	9.281.771	42.968.131	46.665.925	46.878.155	47.711.696
Vægtbaseret pembrolizumab, med spild	10.791.919	46.149.039	50.007.445	50.219.675	51.053.216

Som det fremgår af tabel 28, så er budgetkonsekvensanalysen følsom i forhold til ændring i forudsætning om dosering fra fast dosis til vægtbaseret pembrolizumab. Budgetkonsekvens i år 5 ved anbefaling af pembrolizumab med baggrund i klinisk spørgsmål 1 falder således fra 75 mio. kr. til 48 mio. kr. ved forudsætning om dosis i form af vægtbaseret pembrolizumab uden spild og til 51 mio.kr. ved forudsætning om dosis i form af vægtbaseret pembrolizumab med spild. Denne beregning af budgetkonsekvens er baseret på, at lægemiddeludgifterne er beregnet på baggrund af AIP. Se også grå faneblad "Følsomhed Budget Vægt" for detaljer i forhold til beregning.

Med en forventning til at klinisk praksis ved anbefaling af pembrolizumab vil være vægtbaseret dosering af pembrolizumab, så er det mest sandsynlige estimat, at der ved anbefaling vil være en budgetkonsekvens for regionerne i år 5 i størrelsesordenen 48 til 51 mio.kr.(AIP).

6.Referencer

- [1] Keytruda (pembrolizumab) Summary of Product Characteristics (SPC) 9[11]. marts 2021
- [2] Gruppe DDCC. Klinisk basisrapport 2018. 2018
- [3] Baggrundsdokumentet til Medicinrådets vurdering af encorafenib i kombination med cetuximab til patienter med metastatisk kolorektalkræft, januar 2021
- [4] Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13.
- [5] Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25(13):3753-8.
- [6] Li SKH, Martin A. Mismatch Repair and Colon Cancer: Mechanisms and Therapies Explored. *Trends Mol Med*. 2016;22(4):274-89.
- [7] Llosa NJ, Cruise M, Tam A, Wicks EC, Hechenbleikner EM, Taube JM, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov*. 2015;5(1):43-51.
- [9] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
- [10] Keytruda (pembrolizumab) European Public Assessment Report (EPAR) EMEA/H/C/003820/II/0060, 31. januar 2019 (KEYNOTE-407)
- [11] RADS baggrundsnotat for medicinsk 1. og 2. linjebehandling af patienter med metastaserende kolorektalkræft, 2016
- [12] Opfølgingsprogram for tyk- og endetarmskræft, Sundhedsstyrelsen, Version: 1.0 Versionsdato: 25.02.2015
- [13] Opfølgingsprogram for kræft i øvre mave-tarm; Sundhedsstyrelsen, Version: 1.0 Versionsdato: 25.02.2015
- [14] Pakkeforløb for lungekræft For fagfolk; Sundhedsstyrelsen, Version: 1.0 Versionsdato: 07.09.2018

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende pembrolizumab til behand- ling af MMR-deficient (MSI-H/dMMR) metastatisk kolorektalkræft



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	31. marts 2021
-------------------------	----------------

Dokumentnummer	112094
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Introduktion	5
2.1	Kolorektalkræft	5
2.2	Nuværende behandling	6
2.3	Pembrolizumab	7
3.	Kliniske spørgsmål	8
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
3.2	Effektmål	9
3.2.1	Kritiske effektmål	10
3.2.2	Vigtige effektmål	11
4.	Litteratursøgning	12
5.	Den endelige ansøgning	12
6.	Evidensens kvalitet	15
7.	Andre overvejelser	15
8.	Relation til behandlingsvejledning	16
9.	Referencer	17
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	19
11.	Versionslog	21
12.	Bilag 1: Pembrolizumabs indikationer	22

©Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 31. marts 2021



1. Begreber og forkortelser

dMMR	<i>Deficient mismatch repair</i>
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HTA	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IV	Intravenøs
KRC	Kolorektalcancer
mKRC	Metastatisk kolorektalkræft
MKRF	Mindste klinisk relevante forskel
MSI-H	<i>Microsatellite instability-high</i>
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	<i>Overall survival</i>
PD	<i>Programmed cell death</i>
PD-L	<i>Programmed cell death-ligand</i>
PFS	Progressionsfri overlevelse
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PP	<i>Per Protocol</i>
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin



RR Relativ risiko

SMD *Standardized Mean Difference*



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra MSD Danmark ApS, som ønsker, at Medicinrådet vurderer pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling af metastatisk kolorektalkræft med høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller mismatch repair-defekt (dMMR) hos voksne. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 21. december 2020. Pembrolizumab blev godkendt til ovennævnte indikation i EU i januar 2021.

2.1 Kolorektalkræft

Kræft i tyk- og endetarm (kolorektalkræft herefter forkortet KRC) er en af de hyppigste kræftsygdomme i Danmark. I 2019 blev i alt 4296 diagnosticeret med KRC, heraf størstedelen med tyktarmskræft [1]. Hyppigheden stiger med alderen og ses sjældent før 40-års alderen, og de fleste tilfælde ses først efter 60 årsalderen [1]. Femårsoverlevelsen for endetarmskræft er hhv. 66 og 69 % for mænd og kvinder, mens den for tyktarmskræft er hhv. 63 og 65 % [2,3]. Årsagen til sygdommen er ofte ukendt.

Symptomerne ved KRC manifesterer sig oftest ved ændringer i afføringsmønsteret, herunder slim og blod i afføringen, anæmi samt uforklarlige almene symptomer, heriblandt væggtab, mavesmerter og svækkelse. De uspecifikke og sene symptomer medfører, at patienter først sent i sygdomsudviklingen opsøger læge. Konsekvensen heraf er, at omkring 20-30 % af patienterne allerede har metastatisk KRC (mKRC) ved diagnosetidspunktet, og yderligere 20 % udvikler mKRC inden for fem år [4]. Overlevelsen for patienter med mKRC er forbedret i takt med introduktionen af nye målrettede behandlingsformer og mere aggressiv metastasekirurgi [5].

Identifikation af prognostiske og prædiktive mutationer i tumorvævet anvendes med henblik på at planlægge og målrette behandlingen. Derfor undersøges tumorvævet for mutationer i *epidermal growth factor receptor* (EGFR)-signaleringsvejen (K-RAS, BRAF og N-RAS-mutationer) og for defekter i *mismatch repair*-systemet (dMMR), heriblandt høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H).

MSI-H/dMMR-fænotypen skyldes en defekt i cellens DNA mismatch repair system, som bevirker, at fejl opstået i forbindelse med DNA-syntesen ikke repareres. Akkumulering af sådanne fejl kan føre til mutationer, som repliceres og spredes hastigt ved celledeling. dMMR måles ved immunhistokemi, mens MSI-H måles ved PCR. Oftest er det tilstrækkeligt kun at måle for dMMR.

I tumorer fundet i tidlige stadier (stadie I-III) forekommer dMMR hos ca. 15 % [6], heraf er størstedelen sporadisk forekommende, og kun en mindre andel arveligt betinget. I patientgruppen med metastatisk sygdom (stadium IV) forekommer MSI-H/dMMR i 4-7 % af tumorerne. dMMR påvises oftere i tumorer, som er opstået i højre side af tyktarmen. Højresidige tumorer er forbundet med en dårligere prognose [7].

Fagudvalget anslår, at der årligt vil være omkring 100 patienter, som kandiderer til behandling med pembrolizumab. Cirka halvdelen af disse patienter udgøres af patienter,



der får stillet diagnosen mKRC. Den anden halvdel udgøres af patienter, som tidligere har fået fjernet deres tumor og efterfølgende udvikler metastaser.

Prognosen for KRC med MSI-H/dMMR er varierende, alt efter om tumor er blevet metastatisk eller ej samt mutationsstatus. Således er stadie I-III forbundet med bedre prognose end ved tumorer uden MSI-H/dMMR, ved metastatisk sygdom ses en værre prognose for patienter med dMMR/MSI-H i forhold til tumorer uden [8–10]. Prognosen for patienter med mKRC behandlet med kemoterapi, svarende til dansk klinisk praksis, er en median progressionsfri overlevelse på 4,3-9,0 måneder [6]. Fagudvalget bemærker dog, at de angivne opgørelser for progressionsfri overlevelse ikke er helt nye, hvorfor tallene er behæftet med en vis usikkerhed. Ifølge et nyligt studie af Wensink et al. 2021 er medianoverlevelsen 12,8 måneder for patienter med dMMR mKRC, som opstartes i førstelinjebehandling med systemisk terapi [11], den mediane overlevelse understøttes også af et yderligere studie af Venderbosch et al. 2014, som viser en median overlevelse på 13,6 måneder [10].

2.2 Nuværende behandling

Behandlingen af mKRC er beskrevet i kliniske retningslinjer fra Dansk Colorektal Cancer Gruppe (DCCG) [6]. Målet med behandlingen afhænger af udbredelsen af primær tumor og metastaser samt lokation af den primære tumor og dermed, hvorvidt det vurderes muligt at opnå kirurgisk fjernelse. Nedenfor beskrives kun førstelinjebehandling af mKRC, da pembrolizumab har indikation til denne linje.

Førstelinjebehandling

For alle patienter, hvor kirurgi i første omgang ikke er muligt, består førstelinjebehandlingen af kemoterapi. Formålet med behandlingen er at forlænge patienternes liv og lindre eventuelle sygdomssymptomer samt muliggøre metastasekirurgi ved tumorreduktion. I 50-60 % af tilfældene vil behandling initieres med henblik på at opnå tumorreduktion (med det formål enten at opnå kirurgisk fjernelse eller symptomlindring).

Valg af førstelinje kemoterapi til patienter med mKRC, både med og uden MSI-H/dMMR er en individuel vurdering, som afhænger af behandlingsmål, alder, almentilstand og patientpræference.

Mulighederne for behandling i førstelinje udgøres i dag af følgende kemoregimer [6]:

- To-stof kemoterapi i form af **FOLFIRI** (folinsyre, fluorouracil (5-FU), irinotecan) *eller* **FOLFOX** (folinsyre, 5-FU, oxaliplatin)
- Tre-stof kemoterapi i form af **FOLFOXIRI** (folinsyre, 5-FU, oxaliplatin og irinotecan)
- Capecitabine i kombination med oxaliplatin (**CAPOX**).

FOLFIRI samt FOLFOX anses som ligeværdige behandlingsalternativer, hvad angår deres effekt, og anses som den primære behandling af patienterne. I Danmark er der praksis for at tilbyde størstedelen af patienterne FOLFIRI i førstelinje, da oxaliplatin i FOLFOX er kendetegnet ved neurologiske bivirkninger, der kan være irreversible. Fagudvalget



vurderer, at ca. 80 % af patienterne behandles med FOLFIRI i førstelinje. Effekten af behandling vurderes hver 2. til 3. måned med CT-scanninger. Behandlingen ophøres ved sygdomsprogression, eller hvis patienten får intolerable bivirkninger af behandlingen.

Behandling med FOLFOXIRI og CAPOX anvendes kun i mindre grad. Behandling med FOLFOXIRI anses som mere aggressiv men har samtidig også flere bivirkninger. Behandlingen tilbydes kun til en mindre gruppe patienter, der har særlig god almen tilstand. CAPOX er en mindre aggressiv behandling, som bl.a. benyttes til patienter, der ikke kan tåle de øvrige kemoterapikombinationer.

Tillæg af targeteret antistofbehandling til kemoterapi

FOLFIRI, FOLFOX, FOLFOXIRI og CAPOX kan gives i kombination med targeteret antistofbehandling. Targeteret antistofbehandling kan enten være en EGFR-hæmmer (cetuximab eller panitumumab) eller angiogenesehæmmeren bevacizumab.

I førstelinje kemoterapi tillægges oftest EGFR-hæmmere til patienter, hvis tumor er K- og N-RAS-wildtype, og såfremt tumor er startet i venstre side af tyktarmen. Cirka halvdelen af patienterne med mKRC og dMMR/MSI-H er K- og N-RAS-wildtype [6,12], og en EGFR-hæmmer tillægges kemoregimet hos ca. 25 % af disse patienter.

I dansk praksis anvendes behandling med angiogenesehæmmere sædvanligvis først under andenlinje kemoterapi, medmindre patienten tilbydes enkeltstof capecitabine. I udlandet har man en større tradition for at anvende angiogenesehæmmere i førstelinjebehandling.

2.3 Pembrolizumab

Pembrolizumab, som markedsføres under handelshavnet Keytruda [13], tilhører den nye behandlingsmodalitet inden for immunterapi, som også kaldes "check-point inhibition". Pembrolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til overfladeproteinet programmed cell death-1 (PD-1) på immunsystemets T-celler og forhindrer binding til overfladeproteinerne programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) og 2 (PD-L2). Binding mellem PD-1 og PD-L1 eller PD-L2 hæmmer T-cellernes respons mod kræftsygdommen. Pembrolizumab forhindrer den hæmmende PD-1-binding til PD-L1 og PD-L2. PD-L1 og PD-L2 kan være udtrykt på både tumorceller og andre celler i tumorens mikromiljø. Flere af kroppens normale væv udtrykker også PD-L1, som interagerer med PD-1 på immunceller [13].

Pembrolizumab har indikation til en række forskellige kræftformer, blandt andet modermærkekræft og lungekræft, hvoraf nogle har været vurderet af Medicinrådet (se *detaljer herom i bilag 1*).

Den aktuelle indikationsudvidelse gælder førstelinjebehandling af mKRC med MSI-H eller dMMR hos voksne. Indikationen er uafhængig af mutationsstatus.

Pembrolizumab administreres, jf. EMAs produktresumé, som monoterapi ved 30 minutters intravenøs (IV)-infusion af 200 mg hver tredje uge eller 400 mg hver sjette uge. Behandlingsvarighed er indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet [13]. I



Danmark anvender man dog som udgangspunkt pembrolizumab i vægtbaseret dosering, da farmakokinetiske data viser, at der ingen klinisk betydende forskelle er mellem fastdosering og vægtdosering [14].

3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinerådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinerådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

Det kliniske spørgsmål tager udgangspunkt i nuværende behandling af patienter med mKRC, jf. afsnit 2.2. Da bevacizumab kun sjældent anvendes i førstelinjebehandling, er denne behandling ikke inkluderet i det kliniske spørgsmål.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har pembrolizumab sammenlignet med FOLFIRI eller FOLFOX ± en EGFR-hæmmer til førstelinjebehandling af patienter med metastatisk kolorektalkræft, der har MSI-H/dMMR?

Population

Patienter med metastatisk kolorektalkræft, der har MSI-H/dMMR og skal modtage førstelinjebehandling for deres metastatiske kolorektalkræft.

Intervention

Pembrolizumab.

Komparator

Da indikationen på pembrolizumab er bred og derved omfatter forskellige mutationer, som har forskellige behandlingspraksis, er komparator følgende:

- FOLFIRI (5-fluorouracil (5-FU) + irinotecan) eller FOLFOX (5-fluorouracil (5-FU) + oxaliplatin), begge evt. i kombination med en EGFR-hæmmer.

Eftersom FOLFIRI og FOLFOX er ligestillede behandlingsalternativer, er det tilstrækkeligt, at ansøger sammenligner med én af de to komparatorer i den kliniske del af ansøgningen.

Dosering af lægemidlerne er, som følger:

- Fluorouracil: individuelt i henhold til produktresuméet (2400–3000 mg/m²).
- Folinisyre: 400 mg/m² hver anden uge givet iv.
- Oxaliplatin: 85 mg/m² hver anden uge givet iv.
- Irinotecan: 180 mg/ m² hver anden uge givet iv.



- EGRF-hæmmer: enten cetuximab, som gives iv. hver anden uge, initialdosis 400 mg/m², efterfølgende doser er 250 mg/m², eller panitumumab, som gives iv. Hver anden uge i en dosis af 6 mg/kg.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed/ overlevelse	Median OS	3 måneder
			Andel, som er i live efter 12 og 24 måneder	10 %-point
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline i EORTC-QLQ-C30	10 point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS	3 måneder
			Andel, som er progressionsfri efter 12 og 24 måneder	10 %-point
Bivirkninger	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der får én eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang	-

*For alle effektmål ønsker Medicinerådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

**Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinerådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.



3.2.1 Kritiske effektmål

Overlevelse

Det er afgørende for patienterne, om behandlingen forlænger deres liv, og fagudvalget vurderer derfor, at OS er et kritisk effektmål. I denne sammenhæng vurderer fagudvalget, at det er relevant at se på både median OS, samt overlevelseshraten ved 12 og 24 måneder.

Median overlevelsen

Den mediane overlevelse er cirka 13 måneder for nuværende systemiske behandling. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at en forskel på 3 måneder i median overlevelse mellem pembrolizumab og komparator er klinisk relevant.

Overlevelseshraten

Fagudvalget ønsker samtidig at se på andelen, som er i live ved 12 og 24 måneder. Andelen i live ved 24 måneder belyser, om en gruppe af patienter opnår længerevarende effekt af behandlingen, der ligger væsentlig ud over den mediane overlevelse for patientgruppen som helhed. Overlevelseshraten ved 12 måneder er for patientgruppen estimeret til 53,8 % [11], derfor vurderer fagudvalget, at en forskel på 10 %-point er klinisk relevant.

Livskvalitet

Bevarelse af livskvalitet, trods alvorlig kræftsygdom, er et væsentligt helbredsrelateret mål for den enkelte patient, hvorfor fagudvalget anser effektmålet som kritisk.

Livskvalitet kan for kræftpatienter måles med flere forskellige instrumenter. I denne vurdering ønsker fagudvalget at vurdere livskvalitet baseret på følgende instrument: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30). EORTC QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en global helbredsstatus. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. En lille ændring i livskvaliteten er defineret som 5-10 point på den globale skala, mens en moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [15].

Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som en gennemsnitlig ændring på 10 point fra baseline, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring. Hvis der ikke foreligger data på EORTC QLQ-C30, vil fagudvalget være interesseret i at se andre data for livskvalitet. Fagudvalget vil i det tilfælde vurdere data for livskvalitet narrativt og beder ansøger indsende argumentation for mindste klinisk relevante forskelle i denne sammenhæng.



3.2.2 Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse

PFS er en relevant markør i onkologiske studier, som kan bruges til at sige noget om, hvorvidt en aktuel behandling kan bremse progression af sygdommen.

I vurderingen af en førstelinjebehandling finder fagudvalget, at resultaterne for PFS ikke påvirkes af akkumulerede effekter af efterfølgende behandlinger, i modsætning til OS. PFS påvirkes derfor ikke i kliniske studier, hvor det er tilladt at foretage overkrydsning til anden aktiv behandling. PFS vurderes på den baggrund til at være et vigtigt effektmål i vurderingen af pembrolizumab til mKRC. PFS er defineret som tiden fra behandlingsstart til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [15] eller dødsfald.

Udgangspunkt for vurderingen af PFS er en median PFS på 4-9 måneder hos patienter behandlet med kemoterapi i førstelinje [6]. Baseret på dette finder fagudvalget, at en forskel på mindst 3 måneder i median PFS og en forskel på 10 %-point i PFS-rate ved 12 og 24 måneder mellem pembrolizumab og kemoterapi er klinisk relevant.

Bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at der for denne patientgruppe er nogen grad af tolerance for bivirkninger, og det har betydning for den enkelte patients livskvalitet og efterlevelse af behandling. Derfor vurderer fagudvalget, at effektmålet er vigtigt for vurderingen. Hvis der ikke findes opgørelser over bivirkninger, kan Medicinrådet acceptere opgørelser over uønskede hændelser.

Fagudvalget ønsker data for bivirkninger på nedenstående måleenheder:

Andel, der oplever bivirkninger

Forskellen i forekomsten af bivirkninger grad 3-4 forventes at være et udtryk for forskellen i alvorlig toksicitet mellem lægemidlerne. Fagudvalget vurderer, at mindste klinisk relevante forskel er 5 %-point, som følge af en vis tolerance blandt patienterne.

Kvalitativ gennemgang

Fagudvalget ønsker en fyldestgørende oversigt over bivirkningsprofilerne for henholdsvis pembrolizumab og komparator med det formål at foretage en kvalitativ gennemgang af disse, idet der er stor forskel på bivirkningsprofilen af henholdsvis pembrolizumab og komparator, og det kan være vanskeligt at sammenligne betydningen af de forskellige bivirkninger. Medicinrådet vil lægge vægt på den kvalitative gennemgang af bivirkninger, herunder alvorlighed, håndterbarhed og reversibilitet samt særlig vægt på de immunterapi-relaterede bivirkninger og andelen af patienter, som får behov for steroidbehandling og anden langvarig behandling. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresuméerne for lægemidlerne.



4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes et studie, hvor pembrolizumab er sammenlignet direkte med komparator. Studiet er rapporteret i følgende publikation:

- André T et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2207-2218 (NCT02563002)

Dette studie giver et tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere data men skal konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvisse situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.



- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntesemethode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Særlige forhold i denne protokol

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingens længde eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.



- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

6. Evidensens kvalitet

Medicinerådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinerådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

Medicinerådet ønsker informationer, der kan belyse en vurdering af, hvorvidt og hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt. Såfremt det har betydning for de inkrementelle omkostninger mellem intervention og komparator, bedes det også afspejlet i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger bedes i den sundhedsøkonomiske analyse også gøre det muligt at ændre på andelene, som kan få targeteret antistofbehandling i kombination med kemoterapi. Derudover bedes ansøger også gøre det muligt at ændre på andelene, som får FOLFOX og FOLFIRI, således at de reelle omkostninger illustreres for komparator.

Ansøger bedes i den kliniske ansøgning opføre, hvilke patienter, opgjort på mutationstype og tidligere systemisk behandling, som fik de forskellige behandlinger i kontrolarmen af KEYNOTE-177.

Medicinerådet ønsker at forholde sig til, om der som alternativ til 200 mg pembrolizumab hver 3. uge, eller 400 mg hver 6. uge kan anvendes en vægtbaseret dosis (f.eks. 2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge). Derfor bedes ansøger fremsende eventuelle data, som kan understøtte brugen af fast versus vægtjusteret dosis. Hvis der ikke findes erfaringer/data med de forskellige doseringer hos patienter med mKRC, ønsker Medicinerådet, at ansøger fremsender data fra andre indikationer. Ansøger bedes beskrive, om de forventer, at der er forskel på at give fast eller vægtjusteret dosis for effektmålene i denne protokol samt eventuelle årsager hertil.

Fagudvalget ønsker, at ansøger redegør for, om PD-L1-ekspression kan have en betydning for respons på behandlingen, når tumor er MSI-H/dMMR.



8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning fra Medicinrådet, men der findes en behandlingsvejledning fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS), men her er det faglige grundlag forældet. Medicinrådet besluttede på rådsmødet den 18. november 2020 at opdatere behandlingsvejledningen på området.



9. Referencer

1. Danish Colorectal Cancer Group (DCCG). Landsdækkende database for kræft i tyk- og endetarm, National årsrapport 2019. 2019.
2. Statistik om endetarmskræft og analkræft - Kræftens Bekæmpelse [internet]. [citeret 18. maj 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/endetarmskraeft-rektumcancer/statistik-endetarmskraeft/>
3. Statistik om kræft i tyktarmen - Kræftens Bekæmpelse [internet]. [citeret 18. maj 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/tyktarmskraeft-coloncancer/statistik-tyktarmskraeft/>
4. Dreier Christensen T, Andreas Palshof J, Ole Larsen F, Svenstrup Poulsen T, Høgdall E, Pfeiffer P, et al. Associations between primary tumor RAS, BRAF and PIK3CA mutation status and metastatic site in patients with chemo-resistant metastatic colorectal cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2018;57(8):1–6.
5. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer special articles *Annals of Oncology*. *Ann Oncol*. 2016;27:1386–422.
6. Qvortrup C, Østerlind K, Nørgård L, Skuladottir H, Pfeiffer P. DCCG'S nationale retningslinjer for diagnostik og behandling af kolorektalcancer: Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer. 2018;(version 4).
7. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA approval summary: Pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25(13):3753–8.
8. Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T, Takahashi A, Arai Y, Yamada M, et al. Metastatic Pattern of Stage IV Colorectal Cancer with High-Frequency Microsatellite Instability as a Prognostic Factor. *Anticancer Res*. 2017;37(1):239–47.
9. Aasebø K, Dragomir A, Sundström M, Mezheyeuski A, Edqvist PH, Eide GE, et al. Consequences of a high incidence of microsatellite instability and BRAF-mutated tumors: A population-based cohort of metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Med*. 2019;8(7):3623–35.
10. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: A pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res*. 2014;20(20):5322–30.
11. Wensink GE et al. Survival of patients with deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer in the pre-immunotherapy era. *Br J Cancer*. 2021;124:399–406.
12. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for medicinsk 1. og 2. linjebehandling af patienter med metastaserende kolorektalkræft. 2016.
13. European Medicines Agency. Produktresumé, pembrolizumab. 2021;1–174.
14. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, et al.



Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):1–9.

15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende tyk- og endetarmskræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lone Nørgård Petersen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
René Olesen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Anders Kindberg Boysen <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Torben Frøstrup Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lars Simon Reiter <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Jacob Hagen Vasehus Schou <i>Konstitueret overlæge</i>	Region Hovedstaden
Gabor Liposits <i>Overlæge</i>	Dansk Colorectal Cancer gruppe
Anita Grant <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Jette Lyngholm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
David Peick Sonne <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	31. marts 2021	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag 1: Pembrolizumabs indikationer

- Som monoterapi ved fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne.
- Som monoterapi ved adjuverende behandling af voksne med stadie III-melanom og lymfeknudeinvolvering, som har fået foretaget komplet resektion.
- Som monoterapi ved førstelinjebehandling af metastatisk NSCLC hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med tumor proportion score (TPS) ≥ 50 % uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor.
- I kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi ved førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer.
- I kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel ved førstelinjebehandling af metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft hos voksne.
- Som monoterapi 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 ≥ 1 %. Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor bør også have været i targeteret behandling inden behandling med pembrolizumab.
- Som monoterapi ved behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins 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.
- Som monoterapi ved behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi.
- Som monoterapi ved 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) ≥ 10 .
- Som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5-fluorouracil ved førstelinjebehandling af metastatisk eller inoperabelt recidiverende planocellulært hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .
- Som monoterapi ved behandling af recidiverende eller metastatisk hoved-hals karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS ≥ 50 % og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.
- I kombination med axitinib er indiceret til førstelinjebehandling af fremskredent renalcellekarcinom (RCC) hos voksne.