

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 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 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.

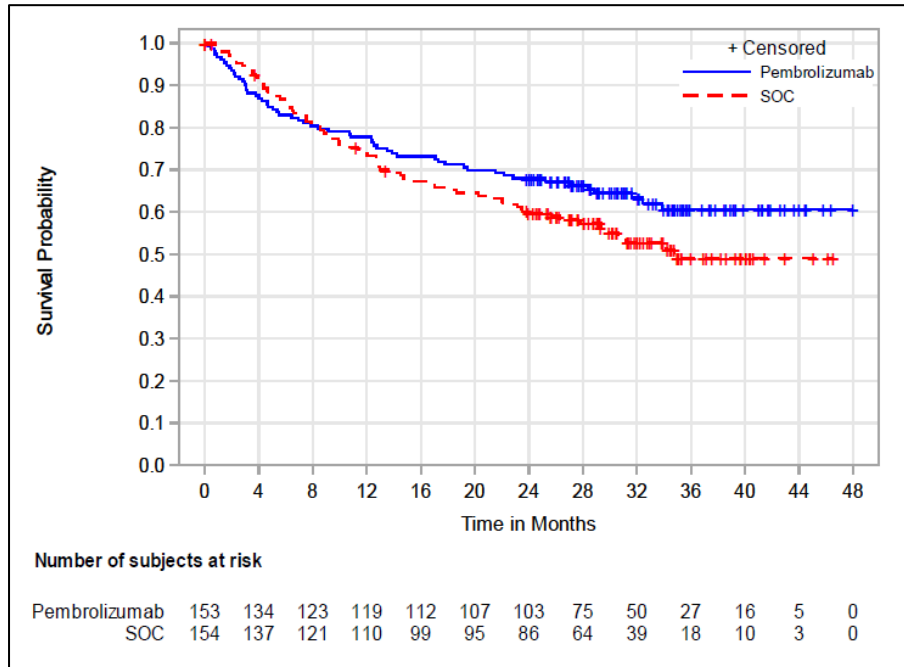
Baseret på den relative effektforskel for OS fra den endelige analyse (HR: 0,74 (0,53; 1,03)) kan pembrolizumabs værdi ikke kategoriseres, som følge af at den øvre grænse for konfidensintervallet overskrider 1, og forskellen derfor ikke er statistisk signifikant.

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.

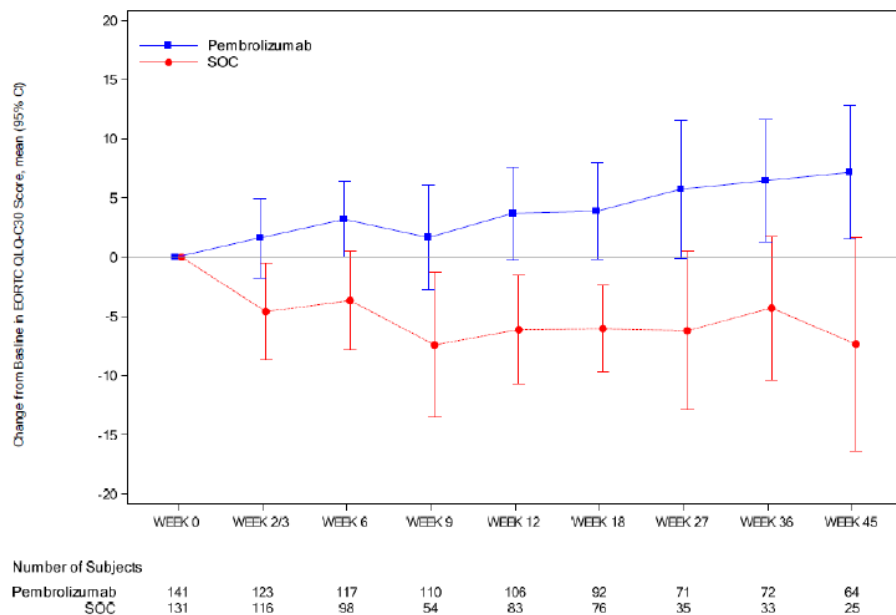
På trods af overkrydsning viser pembrolizumab en effekt, som er markant større end fagudvalgets kliniske erfaring med behandling med nuværende standardbehandling (kemoterapi).



Livskvalitet

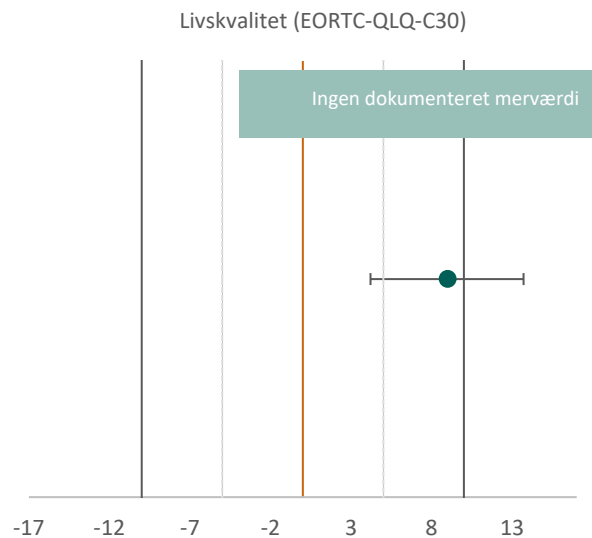
Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi bevarelse af livskvalitet, trods alvorlig kræftsygdom, er et væsentligt helbredsrelateret mål for den enkelte patient.

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.

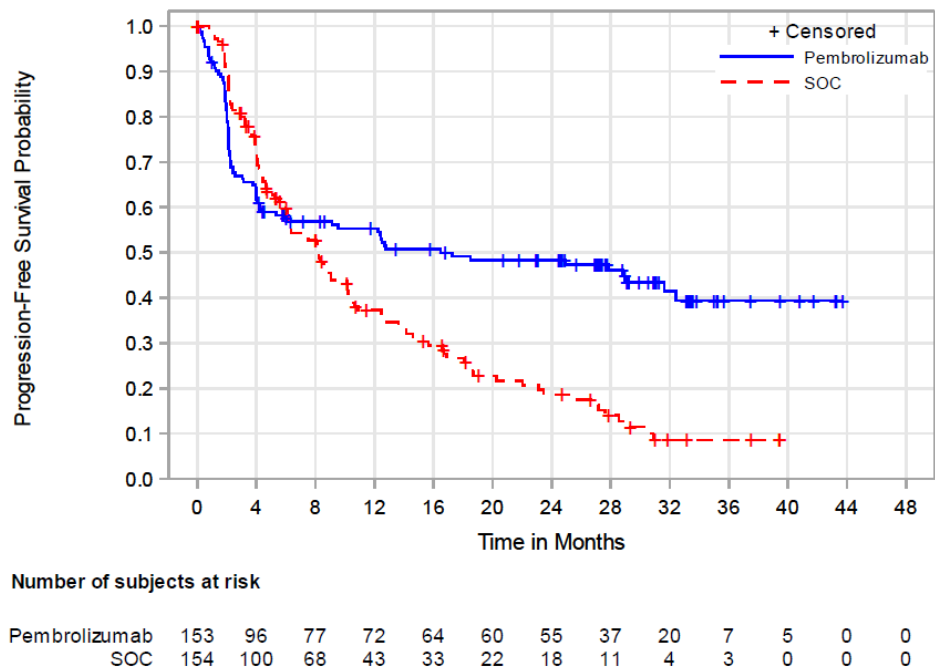
Ved 24 måneder var PFS-raten 48,3 % (39,9; 56,2) for patienter behandlet med pembrolizumab og 18,6 % (12,1; 26,3) for patienter behandlet med kemoterapi. Punktestimatet for den absolutte effektforskel var 29,7 % til fordel for pembrolizumabarmen, hvilket afspejler en klinisk relevant forskel, da forskellen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

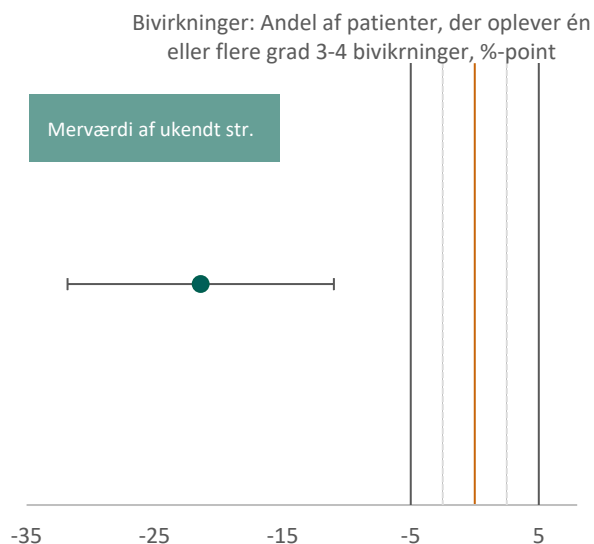
I KN-177 er den mediane PFS for kemoterapiarmen 8,2 måneder, hvilket ligger i den pæne ende af, hvad der kendes fra klinisk praksis, derfor mener fagudvalget ikke, at den lidt bredere palette af behandlinger, som anvendes i studiets kemoterapiarm sammenlignet med dansk praksis, har en negativ betydning 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 \geq 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 \geq 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 \geq 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)