

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende
pembrolizumab som
førstelinjebehandling af
recidiverende eller
metastatisk
planocellulær hoved-
halskræft

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 Baggrunden for Medicinrådets anbefaling

Baggrund for Medicinrådets anbefaling er en sammenfatning af lægemidlets værdi for patienterne, omkostninger for samfundet og en gengivelse af de vurderinger, der er grundlag for Medicinrådets anbefaling.

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne vedrørende brug af lægemidlet er rimelige, når man sammenligner dem med lægemidlets værdi for patienterne.

Læs eventuelt mere i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet 25. juni 2020

Dokumentnummer 78261

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Anbefaling vedrørende pembrolizumab som førstelinjebehandling til recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft	3
2	Værdi for patienterne	3
3	Omkostninger for sundhedsvæsenet	4
4	Alvorlighed	4
5	Anbefalingen betyder.....	4
6	Sagsbehandlingstid	5
7	Kontaktinformation til Medicinrådet	5
8	Versionslog	6
9	Bilag.....	7

1 Anbefaling vedrørende pembrolizumab som førstelinjebehandling til recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft

Medicinrådet anbefaler pembrolizumab som førstelinje systemisk palliativ behandling til patienter med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1.

Vi anbefaler pembrolizumab, både som monoterapi og i kombination med platin og 5-FU, fordi begge behandlinger samlet set:

- giver en **moderat merværdi** sammenlignet med standardbehandling (platin + 5-FU + cetuximab). Det betyder, at pembrolizumab er bedre for patienterne end den ene af de behandlinger, man bruger i dag (platin + 5-FU + cetuximab).
- **ikke kan kategoriseres** sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabin). Det betyder, at data ikke er gode nok til, at vi kan udtale os sikkert om sammenligningen. Vi vurderer dog, at pembrolizumab ser ud til at have en bedre effekt på overlevelse, samt at pembrolizumab som monoterapi har en bedre sikkerhedsprofil end den anden af de behandlinger, man bruger i dag (paclitaxel + capecitabin).
- har rimelige omkostninger for sundhedsvæsenet.

Der er dog følgende bemærkninger til anbefalingen:

- De fleste patienter bør tilbydes pembrolizumab monoterapi, som giver færre bivirkninger end kombinationsbehandlingen. Derfor har pembrolizumab monoterapi en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU. Det betyder, at monoterapi er bedre for patienterne end kombinationsterapi, men det står ikke klart, hvor meget bedre.
- Dog vil der for patienter med stor tumorbyrde/hurtig sygdomsprogression og god almentilstand være grund til at overveje behandling med kombinationsterapi fremfor monoterapi, selv om det indebærer flere bivirkninger. Dette skyldes, at det ser ud til, at effekten af kombinationsbehandlingen indsætter hurtigere end ved monoterapi.

Medicinrådet anbefaler, at pembrolizumab gives i vægtbaseret dosering.

2 Værdi for patienterne

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med platin og 5-FU samlet set er et bedre alternativ end standardbehandling som 1. linje systemisk palliativ behandling til patienter med hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1. Medicinrådet vurderer, at de fleste patienter bør tilbydes pembrolizumab monoterapi på grund af den bedre bivirkningsprofil. Dog vil der for patienter med stor tumorbyrde/hurtig sygdomsprogression og god almentilstand være grund til at overveje behandling med kombinationsbehandling fremfor monoterapi trods den øgede mængde af bivirkninger ved kombinationsbehandlingen.

- Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med platin og 5-FU giver en **moderat merværdi** sammenlignet med standardbehandling (platin + 5-FU + cetuximab) som førstelinje systemisk palliativ behandling af patienter med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.
- Medicinrådet finder, at den samlede værdi af pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med platin og 5-FU **ikke kan kategoriseres** efter Medicinrådets metoder sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabin) som førstelinjebehandling af patienter med

metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$.

Medicinrådet vurderer dog, at pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med platin og 5-FU samlet set ud fra en narrativ sammenligning ser ud til at have en bedre effekt på overlevelse, samt at pembrolizumab som monoterapi har en bedre sikkerhedsprofil end standardbehandling (paclitaxel + capecitabin).

- Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab som monoterapi giver en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Vurderingen er baseret på evidens af meget lav kvalitet.

Høringen har ikke givet anledning til ændringer af Medicinrådets vurdering.

Læs mere i Medicinrådets vurdering af klinisk værdi og den bagvedliggende protokol (se bilag).

3 Omkostninger for sundhedsvæsenet

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne til behandling med pembrolizumab og omkostninger i forbindelse med den efterfølgende behandling.

Medicinrådet vurderer, at meromkostninger og budgetkonsekvenser er følgende:

- Behandling med pembrolizumab monoterapi sammenlignet med standardbehandlingen (platin + 5-FU + cetuximab) er ca. 37.000 DKK billigere pr. patient. Budgetkonsekvenserne er ca. 0,7 mio. DKK i år 5 efter ibrugtagning.
- Behandling med pembrolizumab monoterapi sammenlignet med standardbehandlingen (paclitaxel + capecitabin) er ca. 198.000 DKK dyrere pr. patient. Budgetkonsekvenserne er ca. 12,5 mio. DKK i år 5 efter ibrugtagning.
- Behandling med pembrolizumab i kombination med platin + 5-FU sammenlignet med standardbehandlingen (platin + 5-FU + cetuximab) er ca. 56.000 DKK dyrere pr. patient. Budgetkonsekvenserne er ca. 2,1 mio. DKK i år 5 efter ibrugtagning.
- Behandling med pembrolizumab i kombination med platin + 5-FU sammenlignet med standardbehandlingen (paclitaxel + capecitabin) er ca. 291.000 DKK dyrere pr. patient. Budgetkonsekvenserne er ca. 16,6 mio. DKK i år 5 efter ibrugtagning.

Lægemiddelvirksomheden har dog givet en fortrolig rabat, og derfor er de reelle meromkostninger og budgetkonsekvenser lavere.

Læs mere i den sundhedsøkonomiske afrapportering (se bilag).

4 Alvorlighed

Medicinrådet har ikke anvendt alvorlighedsprincippet i beslutningsgrundlaget for anbefalingen af pembrolizumab.

5 Anbefalingen betyder

Anbefalingen betyder, at regionerne kan anvende pembrolizumab til patienter med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, men det er ikke nødvendigvis første valg.

6 Sagsbehandlingstid

Medicinrådet har brugt 16 uger og 3 dage på sit arbejde med pembrolizumab til patienter med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft.

7 Kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

8 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. juni 2020	Godkendt af Medicinrådet.

9 Bilag

- Bilag 1 - Forhandlingsnotat fra Amgros
- Bilag 2 – Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering
- Bilag 3 – Høringssvar fra ansøger
- Bilag 4 – Medicinrådets vurdering af pembrolizumab som førstelinjebehandling af recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, version 1.0
- Bilag 5 – Ansøgers endelige ansøgning
- Bilag 6 – Medicinrådets protokol for vurdering af pembrolizumab som førstelinjebehandling af recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, version 1.0

[Redacted text block]

Vurdering af forhandlingsresultatet

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Konklusion

Amgros vurderer, at prisen på pembrolizumab er acceptabel til behandling af 1. linje hoved-halskræft.

Sundhedsøkonomisk afrapportering

Pembrolizumab

*Recidiverende eller metastatisk
planocellulær hoved-halskræft*



Indholdsfortegnelse

Opsummering	4
Liste over forkortelser	7
1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse	8
1.1 Patientpopulation.....	8
1.1.1 Komparator	8
1.2 Problemstilling.....	8
2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse	10
2.1 Antagelser og forudsætninger for model	10
2.1.1 Modelbeskrivelse	10
2.1.2 Analyseperspektiv	15
2.2 Omkostninger	16
2.2.1 Lægemiddelomkostninger	16
2.2.2 Hospitalsomkostninger	17
2.2.3 Bivirkningsomkostninger	19
2.2.4 Efterfølgende behandling	20
2.2.5 Patientomkostninger	21
2.3 Følsomhedsanalyser	22
2.4 Opsummering af basisantagelser	22
3. Resultater	25
3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse	25
3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser	27
4. Budgetkonsekvenser	29
4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel	29
4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse.....	31
4.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen.....	33
5. Diskussion.....	35
5.1 Usikkerheder	35
6. Referencer	36
7. Bilag.....	37
7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse	37
7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse	38



Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen for pembrolizumab som monoterapi eller pembrolizumab i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil som 1. linjebehandling til patienter med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, hvor tumorer udtrykker PD-L1 CPS \geq 1, samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene "*Sekretariatets vurdering*". Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor. Afsnit 2.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 19. juni 2020



Opsummering

Baggrund

Pembrolizumab er indiceret til 1. linjehandling af planocellulær hoved-halskræft til voksne patienter, hvis tumorer udtrykker PD-L1 CPS \geq 1. Det anslås, at 100 nye patienter pr. år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Sekretariatets vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af MSD.

Analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med cisplatin og 5-fluorouracil over en tidshorisont på 40 år. Pembrolizumab som monoterapi og kombinationsterapi sammenlignes med et regime bestående af cisplatin + 5-fluorouracil + cetuximab og et regime bestående af paclitaxel + capecitabin.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

De inkrementelle omkostninger ved behandling med pembrolizumab som monoterapi er ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med cisplatin + 5-fluorouracil + cetuximab over en tidshorisont på 40 år, hvis man tager udgangspunkt i det scenarie, som sekretariatet vurderer, er mest sandsynligt. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. -37.000 DKK pr. patient. Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab som monoterapi som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 0,7 mio. DKK i år 5.

De inkrementelle omkostninger ved behandling med pembrolizumab som monoterapi er ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet paclitaxel + capecitabin over en tidshorisont på 40 år, hvis man tager udgangspunkt i det scenarie, som sekretariatet vurderer, er mest sandsynligt. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 198.000 DKK pr. patient. Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab som monoterapi som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 12,5 mio. DKK i år 5.

De inkrementelle omkostninger ved behandling med pembrolizumab som kombinationsterapi med 5-fluorouracil + cisplatin er ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med cisplatin + 5-fluorouracil + cetuximab over en tidshorisont på 40 år, hvis man tager udgangspunkt i det scenarie, som sekretariatet vurderer, er mest sandsynligt. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 56.000 DKK pr. patient. Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab som kombinationsterapi som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 2,1 mio. DKK i år 5.



De inkrementelle omkostninger ved behandling med pembrolizumab som kombinations-terapi med 5-fluorouracil + cisplatin er ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med paclitaxel + capecitabin over en tidshorison på 40 år, hvis man tager udgangspunkt i det scenarie, som sekretariatet vurderer, er mest sandsynligt. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 291.000 DKK pr. patient. Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab som kombinationsterapi som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 16,6 mio. DKK i år 5.

Konklusion

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne til behandling med pembrolizumab og omkostninger i forbindelse med den efterfølgende behandling.



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 25. juni 2020

Ikrafttrædelsesdato 25. juni 2020

Dokumentnummer 79169

Versionsnummer 1.0

Arbejdsgruppe Camilla Nybo Holmberg, Katrine Jürs



Liste over forkortelser

5-FU	5-fluorouracil
AIP	Apotekernes indkøbspris
BSA	Legemsoverfladeareal
CPS	<i>Combined positive score</i>
DAHANCA	<i>Danish Head and Neck Cancer Group</i>
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
KM	Kaplan-Meier
OS	Samlet overlevelse
PD	Progredieret sygdom
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS	Progressionsfri overlevelse
PS	<i>Performance status</i>
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
ToT	<i>Time on treatment</i>



1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse

MSD (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af pembrolizumab og har den 02. marts 2020 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af pembrolizumab som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Medicinrådets sekretariat, på vegne af Medicinrådet, den sundhedsøkonomiske analyse, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er sekretariatets vurdering af den fremsendte sundhedsøkonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

1.1 Patientpopulation

Planocellulær hoved-halskræft er kræft udgået fra overfladecellerne lokaliseret i mundhulen, spytkirtler, svælget, struben eller næse-bihulerne. Ifølge Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) var der 1.298 nye tilfælde af planocellulær hoved-halskræft i 2018 [1]. Ca. 30 % får recidiv, som typisk opstår op til ca. 1,5 år efter den initiale behandling. Der er flest tilfælde af recidiv hos patienter med mundhulekræft eller nedre del af svælget [2][3]. Fagudvalget skønner, at der årligt er ca. 140 patienter i Danmark, som efter recidiv ikke er egnet til kurativ behandling. Heraf er der ca. 100 patienter, der kandiderer til palliativ systemisk 1. linjebehandling. De øvrige ca. 40 patienter får palliativ strålebehandling eller palliativ smertelindring.

1.1.1 Komparator

Medicinrådet har defineret følgende komparatorer, se Tabel 1.

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
Voksne med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for recidiverende sygdom eller metastaser.	Platin + 5-FU + cetuximab Paclitaxel + capecitabin

1.2 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab enten som monoterapi eller kombinationsterapi som standardbehandling på danske hospitaler til den nævnte indikation.

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af pembrolizumab som monoterapi og kombinationsterapi på baggrund af følgende kliniske spørgsmål:



Klinisk spørgsmål 1:

Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med standardbehandling (platin + 5-FU+ cetuximab)?

Klinisk spørgsmål 2:

Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabin)?

Klinisk spørgsmål 3:

Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU sammenlignet med standardbehandling (platin + 5-FU + cetuximab)?

Klinisk spørgsmål 4:

Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabin)?

Klinisk spørgsmål 5:

*Er der klinisk betydelig forskel på værdien af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU?**

*Ansøger har vurderet, at det ikke er muligt at besvare klinisk spørgsmål 5, da der ikke foreligger data, som kan bruges til økonomisk sammenligning af de to behandlingsmetoder.



2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient for pembrolizumab monoterapi eller pembrolizumab i kombination med cisplatin + 5-fluoruracil (5-FU) sammenlignet med henholdsvis cisplatin + 5-FU + cetuximab og paclitaxel + capecitabin. Regimet bestående af cisplatin + 5-FU + cetuximab er også kaldet EXTREME i vurderingsrapporten. I det nedenstående vil den sundhedsøkonomiske model, som ligger til grund for estimeringen af de inkrementelle omkostninger pr. patient, blive præsenteret.

2.1 Antagelser og forudsætninger for model

Den sundhedsøkonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved 1. linjebehandling af planocellulær hoved-halskræft, hvor tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 .

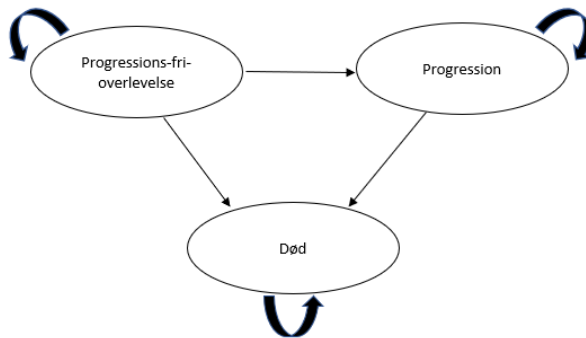
Sammenligningen af pembrolizumab mono. og komb. med cisplatin + 5-FU + cetuximab og paclitaxel + capecitabin er lavet på baggrund af to kliniske studier, KN048 [4] og Bentzen et al. [5]. KN048-studiet er et randomiseret fase III-studie, der direkte sammenligner pembrolizumab mono. og komb. med cisplatin + 5-FU + cetuximab, hvorfor KN048-studiet benyttes til at besvare klinisk spørgsmål 1 og 3.

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 og 4 har ansøger anvendt data fra KN048 vedrørende pembrolizumab mono. og komb. samt data fra Bentzen et al. vedrørende paclitaxel og capecitabin. Ansøger har udarbejdet en narrativ sammenligning, da studiet af Bentzen et al. [5] er et single-arm fase II-studie, der undersøger effekten af paclitaxel + capecitabin. Studiet af Bentzen et al. opgør ikke data opdelt på niveauer af PD-L1-udtryk, hvorfor ansøger antager, at data for cisplatin + 5-FU + cetuximab kan anvendes til sammenligningerne med paclitaxel + capecitabin.

2.1.1 Modelbeskrivelse

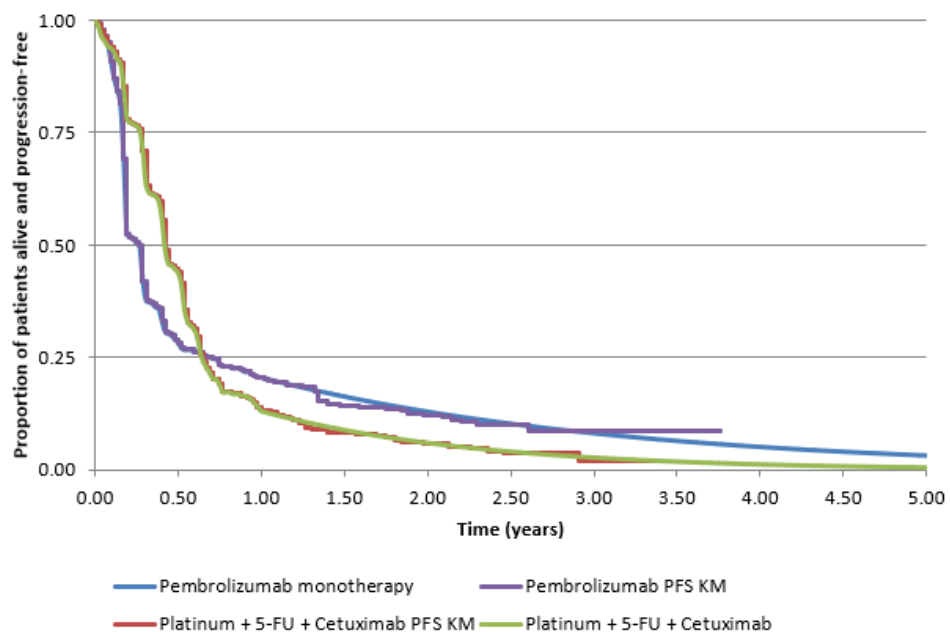
Ansøger har indleveret en *partitioned survival model*, der estimerer omkostninger baseret på den tid, patienten er i de tre stadier: progressionsfri overlevelse (PFS), progression (PD) og død. Patienterne er i PFS-stadiet, indtil de progredierer, hvorefter de er i PD-stadiet, indtil de dør. I løbet af PFS-stadiet bliver patienter behandlet med 1. linjebehandling, og behandlingsvarigheden estimeres ud fra data for *time on treatment* (ToT).

En cyklus i modellen er én uge. Figur 1 viser modellens struktur.

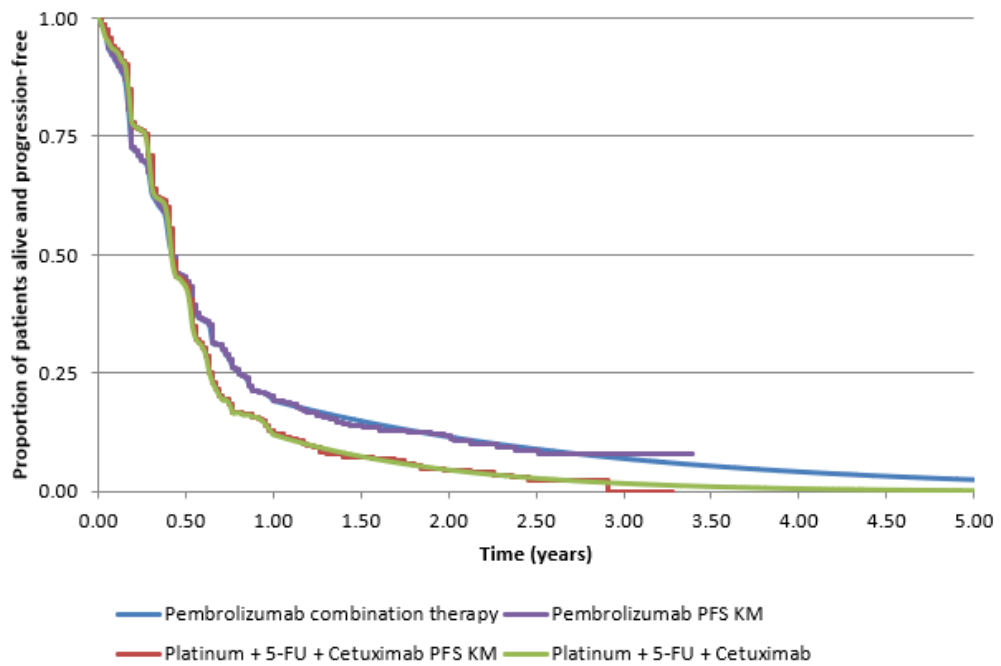


Figur 1: Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen.

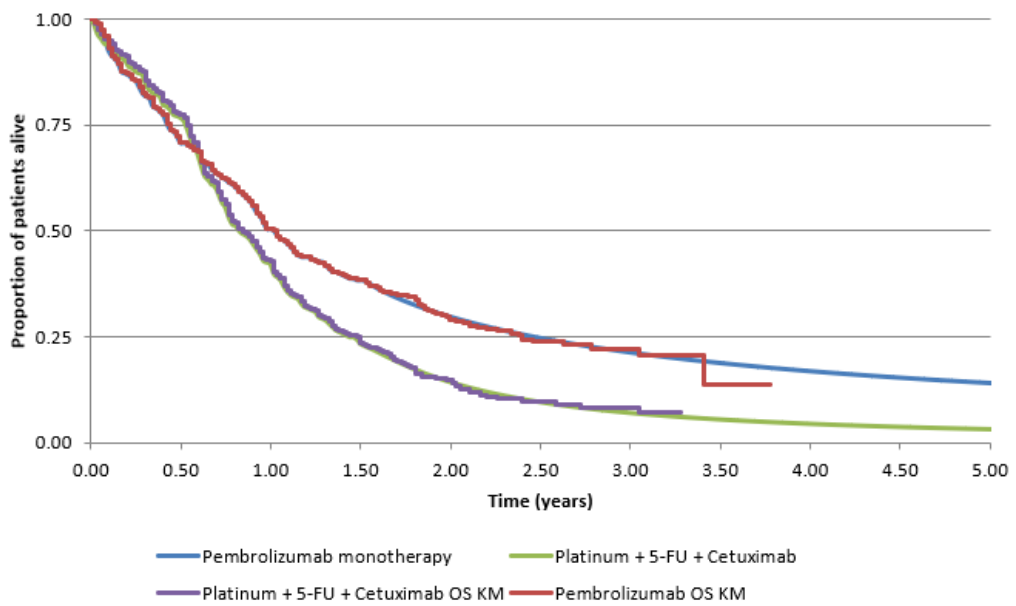
Ansøger modellerer tiden i de forskellige stadier ud fra en *piecewise modelling approach*, da ansøger både anvender Kaplan-Meier (KM)-data for PFS og OS samt ekstrapolerede data for PFS og OS. For PFS har ansøger valgt et cut-off point ved 52 uger, mens der for OS er valgt et cut-off point ved 80 uger. Ansøger har anvendt eksponentiel funktion til at fremskrive PFS for både pembrolizumab mono., pembrolizumab komb. og cisplatin + 5-FU + cetuximab, se Figur 2 og Figur 3. For OS har ansøger valgt eksponentiel funktion for pembrolizumab mono., mens log normal funktion er valgt for pembrolizumab komb. og cisplatin + 5-FU + cetuximab, se Figur 4 og Figur 5.



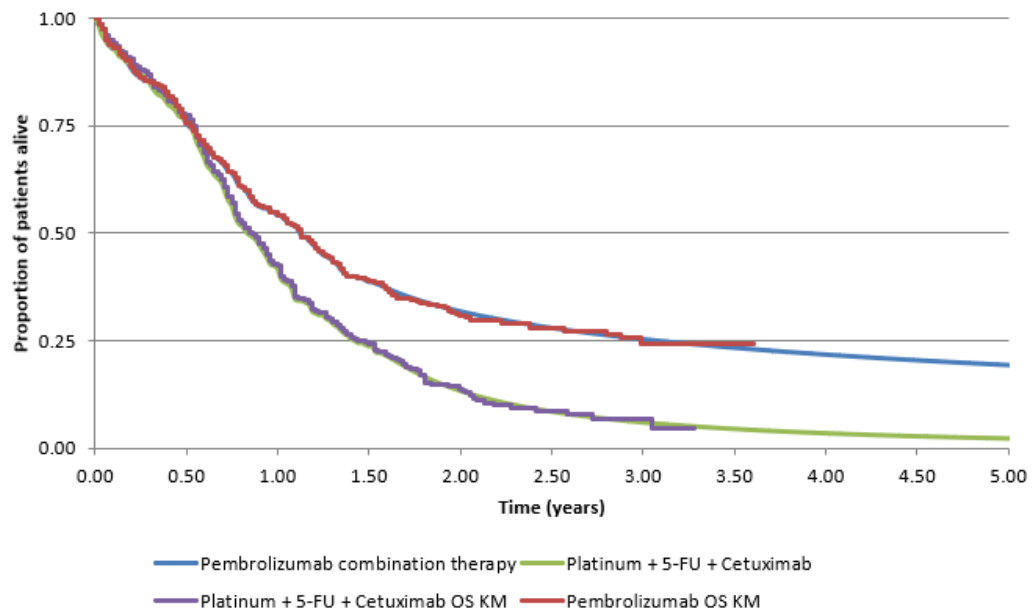
Figur 2: PFS for pembrolizumab mono. og cisplatin + 5-FU + cetuximab.



Figur 3: PFS for pembrolizumab komb. og cisplatin + 5-FU + cetuximab.



Figur 4: OS for pembrolizumab mono. og cisplatin + 5-FU + cetuximab.



Figur 5: OS for pembrolizumab komb. og cisplatin + 5-FU + cetuximab.

Da data for ToT er modent, har ansøger estimeret behandlingstiden direkte fra KM-data for ToT. For paclitaxel + capecitabin antager ansøger en behandlingstid på 6 uger. Hvor længe patienterne er i behandling samt stadiet PFS og PD for pembrolizumab mono., pembrolizumab komb., cisplatin + 5-FU + cetuximab og paclitaxel + capecitabin kan ses i Tabel 2. Der er et overlap mellem tid i behandling og tid i stadiet PFS, da patienternes bliver behandlet, mens de er i stadiet PFS.

Den lille forskel i, hvor længe patienten er i PFS og i PD for cisplatin + 5-FU + cetuximab og paclitaxel + capecitabin, når de sammenlignes med hhv. pembrolizumab mono. og pembrolizumab komb., skyldes et midlertidigt stop i inklusionen af patienter til den studiearm i KNO48-studiet, hvor patienterne fik pembrolizumab komb. Patienter, som blev allokeret til cisplatin + 5-FU + cetuximab i perioden ved det midlertidige stop, er derfor ekskluderet i sammenligningen med pembrolizumab komb. for at undgå en eventuel skævvridning.



Tabel 2: Tid i behandling samt tid i stadierne PFS og PD ved cut-off points i uge 52 for PFS og uge 80 for PD.

Behandling	ToT [måneder]	PFS [måneder]	PD [måneder]
Klinisk spørgsmål 1			
Pembrolizumab mono.	6,91	10,36	11,98
Cisplatin + 5-FU + cetuximab	6,17	7,89	8,73
Klinisk spørgsmål 2			
Pembrolizumab mono.	6,91	10,36	11,98
Paclitaxel + capecitabin	6,17	7,89	8,73
Klinisk spørgsmål 3			
Pembrolizumab komb.	7,79	10,68	41,86
Cisplatin + 5-FU + cetuximab	6,17	7,28	7,74
Klinisk spørgsmål 4			
Pembrolizumab komb.	7,79	10,68	41,86
Paclitaxel + capecitabin	6,17	7,28	7,74

Sekretariatets vurdering

Ansøger har valgt cut-off points for ekstrapoleringerne til at være 52 uger for PFS og 80 uger for PD. Sekretariatet vurderer, at de valgte cut-off points potentielt medfører, at ekstrapoleringerne foretages på en utilstrækkelig patientpopulation ligesom der er en del censureringer efter cut-off, hvilket gør ekstrapoleringen usikker. Sekretariatet vælger derfor at ændre cut-off points til at være 25 uger for PFS og 45 uger for PD, da sekretariatet vurderer, at dette giver et mere rimeligt grundlag for ekstrapolering.

Fagudvalget har vurderet, at ekstrapoleringerne med de nye cut-off points er klinisk plausible, og at anvendelse af data for cisplatin + 5-FU + cetuximab til sammenligningerne med paclitaxel + capecitabin overordnet set er rimeligt at bruge. Hvor længe patienterne er i behandling, PFS og PD ved brug af de nye cut-off points kan ses i Tabel 3.



Tabel 3: Tid i behandling samt tid i stadierne PFS og PD ved brug af cut-off points i uge 25 for PFS og uge 45 for PD.

Behandling	ToT [måneder]	PFS [måneder]	PD [måneder]
Klinisk spørgsmål 1			
Pembrolizumab mono.	6,91	9,99	11,25
Cisplatin + 5-FU + cetuximab	6,17	7,59	9,14
Klinisk spørgsmål 2			
Pembrolizumab mono.	6,91	9,99	11,25
Paclitaxel + capecitabin	6,17	7,59	9,14
Klinisk spørgsmål 3			
Pembrolizumab komb.	7,79	9,71	32,50
Cisplatin + 5-FU + cetuximab	6,17	7,19	8,71
Klinisk spørgsmål 4			
Pembrolizumab komb.	7,79	9,71	32,50
Paclitaxel + capecitabin	6,17	7,19	8,71

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men vælger i sekretariatets hovedanalyse at benytte cut-off points på 25 uger for PFS og 45 uger for PD.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøgers omkostningsanalyse har et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 40 år, da ansøger argumenterer for, at alle relevante forskelle mellem pembrolizumab mono., pembrolizumab komb., cisplatin + 5-FU + cetuximab og paclitaxel + capecitabin opfanges med denne tidshorisont. Ansøger argumenterer ligeledes for, at behandlingslængderne for cetuximab og pembrolizumab er væsentlig kortere end 40 år. Ansøger har antaget en behandlingslængde på maks. 24 måneder for pembrolizumab og har dermed lagt et behandlingsstop ind.

Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

Sekretariatets vurdering

Ansøger har anvendt en diskonteringsrate på 4 % for alle de år, der skal diskonteres. Omkostninger, der falder efter år 35, skal diskonteres med en diskonteringsrate på 3 %, jf. Medicinrådets metodevejledning, men da der ikke er omkostninger, der falder i år 35 og



fremefter, grundet at alle patienter i modellen forventes at være udgået (døde), vil denne ændring ikke have nogen betydning for de inkrementelle omkostninger.

Sekretariatet accepterer ansøgers valg.

2.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af pembrolizumab mono. og pembrolizumab komb. sammenlignet med cisplatin + 5-FU + cetuximab og paclitaxel + capecitabin. De inkluderede omkostninger er lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger (administration, monitorering og opfølgning), bivirkningsomkostninger og patientomkostninger. Ansøger har derudover inkluderet omkostninger til efterfølgende behandling.

Ansøgers estimering af lægemiddelomkostninger bygger på AIP, hvilket sekretariatet udskifter med SAIP.

2.2.1 Lægemiddelomkostninger

De anvendte doser er hentet i de respektive produkters produktresuméer (SPC'er). For pembrolizumab mono. har ansøger antaget en fast dosis på 400 mg hver 6. uge., mens ansøger har antaget 200 mg hver 3. uge for pembrolizumab komb. i de første 18 uger, hvor pembrolizumab gives i kombination med cisplatin + 5-FU. Efter 18 uger antager ansøger, at pembrolizumab administreres som 400 mg hver 6. uge.

For cisplatin + 5-FU + cetuximab administreres 100 mg/m² cisplatin og 1.000 mg/m² 5-fluorouracil hver 3. uge i 6 serier, mens cetuximab doseres som en loading dose på 400 mg/m² efterfulgt af 250 mg/m² hver uge i 18 uger.

For paclitaxel + capecitabin administreres paclitaxel med en dosering på 175 mg/m² hver 3. uge i 6 serier, mens capecitabin doseres med 1.250 mg/m² to gange daglig i 2 uger efterfulgt af 7 dages pause i en 21-dages cyklus. Capecitabin gives i 6 serier a 3 uger.

Ved lægemidler doseret efter kropsoverfladeareal (BSA) anvender ansøger vægt og højde fra KN048-studiet, som giver en gennemsnitlig BSA på 1,74 m².

Alle anvendte lægemiddelpriser er i SAIP, se Tabel 4.



Tabel 4: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (april 2020).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml	████████	Amgros
Cisplatin	1 mg/ml	100 ml	████	Amgros
Fluoruracil	50 mg/ml	50 ml	████	Amgros
Cetuximab	5 mg/ml	20 ml	████	Amgros
Paclitaxel	6 mg/ml	50 ml	████	Amgros
Capecitabine	150 mg	60 stk.	████	Amgros

Sekretariatets vurdering

Fagudvalget vurderer, at det er mere rimeligt at administrere pembrolizumab 200 mg hver 3. uge, da mange af patienterne har hurtig progression. Derudover er doseringen af pembrolizumab 400 mg hver 3. uge kun indiceret til pembrolizumab mono, jf. SPC'et for pembrolizumab. Derfor ændrer sekretariatet doseringen af pembrolizumab, således at både pembrolizumab mono. og pembrolizumab komb. doseres 200 mg hver 3. uge i hele behandlingsforløbet.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men ændrer doseringen af pembrolizumab til 200 mg hver 3. uge.

2.2.2 Hospitalsomkostninger

Til beregning af hospitalsomkostningerne har ansøger inkluderet omkostninger forbundet med intravenøs infusion, monitorering og opfølgning. Ansøger har valgt en mikrobaseret tilgang til beregning af hospitalsomkostninger forbundet med intravenøs infusion, hvor ansøger beregner omkostninger relateret til sygeplejersker, farmakonomer, serviceassistenter og leje.

Ansøger tager udgangspunkt i omkostninger til intravenøs infusion fra et studie omhandlende ressourceforbruget ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv brystkræft [6], hvor ansøger benytter infusionstiderne for de respektive lægemidler. Ansøger har derudover antaget, at en sygeplejerske bruger 10 min. pr. 30. min infusionstid til observation mm. De samlede omkostninger for administrationer kan ses i Tabel 5.



Tabel 5: Hospitalsomkostninger til administrationer i hele behandlingslængden.

	Antal administrationer	Omkostninger [DKK]
Pembrolizumab mono.	10	9.443
Pembrolizumab komb.	11,3	24.947
Cisplatin + 5-FU + cetuximab	25,8	43.099
Paclitaxel + capecitabin	6	9.321

Ansøger har beregnet omkostningerne forbundet med monitorering og opfølgning baseret på antagelsen om, at patienter, som befinder sig i PFS, vil have et ambulante besøg hver 3. uge samt en CT-scanning hver 3. måned. Derudover antager ansøger, at patienterne, som befinder sig i PD, vil have samme frekvens for ambulante besøg og CT-scanninger, som patienter i PFS, når patienterne behandles med 2. linjebehandling.

Efter ophør på 2. linjebehandling antager ansøger, at patienter vil have ét ambulante besøg 14 dage efter afsluttet behandling og herefter ét besøg efter 2 måneder, 6 måneder, 12 måneder, 18 måneder, 24 måneder, 36 måneder, 48 måneder og 60 måneder. Tabel 6 viser de estimerede antal ambulante besøg og CT-scanninger i hhv. PFS-stadiet og PD-stadiet.

Ansøger benytter 2017 DAGS-taksten DG30L på 1.286 DKK som enhedsomkostning for et ambulante besøg, mens 2017 DAGS-taksten PG14F på 2.089 DKK er benyttet som enhedsomkostning for en CT-scanning. Begge DAGS-takster er fremskrevet til 2019-priser.

Da behandlingslængderne fra KN048-studiet varierer afhængig hvilken sammenligning mellem lægemidler der foretages, inddeles omkostninger til monitorering og opfølgning ift. de kliniske spørgsmål.

Tabel 6: Monitorering og opfølgning i hhv. PFS-stadiet og PD-stadiet.

	Ambulante besøg i PFS	CT-scanninger i PFS	Ambulante besøg i PD	CT-scanninger i PD
Pembrolizumab mono.	15,01	3,45	5,87	1,35
Cisplatin + 5-FU + cetuximab /paclitaxel + capecitabin	11,43	2,63	6,00	1,38
Pembrolizumab komb.	15,47	3,56	5,87	1,35
Cisplatin + 5-FU + cetuximab /paclitaxel + capecitabin	10,59	2,44	6,00	1,38



Sekretariatets vurdering

Ansøger har anvendt fremskrevet 2017 DAGS-takster som enhedsomkostninger. Sekretariatet accepterer kun brugen af 2020 DRG-takster, hvorfor sekretariatet udskifter de fremskrevet DAGS-takster til 2020 DRG-takster i sekretariatets hovedanalyse. Denne ændring vurderes at have minimal betydning for resultatet.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men udskifter DAGS-taksterne med DRG-takster.

2.2.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har valgt at inkludere behandlingskrævende bivirkninger fra KN048-studiet, hvor der er > 5 % forskel mellem pembrolizumab mono. og pembrolizumab komb. og komparatorer. Ressourcerne brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger har ansøger baseret på 2019 DRG-takster. Grundet usammenligneligt data for bivirkninger mellem KN048 og Bentzen et al. har ansøger antaget, at omkostningerne relateret til behandlingskrævende bivirkninger for paclitaxel + capecitabin er det halve af omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger cisplatin + 5-FU + cetuximab, idet paclitaxel + capecitabin er et mindre toksisk regime.

Bivirkningsfrekvenserne kan ses i Tabel 7 og Tabel 8.

Tabel 7: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med pembrolizumab mono. og cisplatin + 5-FU + cetuximab.

	Pembrolizumab mono.	Cisplatin + 5-FU + cetuximab	Enhedsomkostning [DKK]	2019 DRG-takst
Anæmi	0,7 %	14,6 %	4.742	DRG16PR02
Neutropeni	0,0 %	20,6 %	3.287	DRG16MA98
Nedsat antal neutrofiler	0,0 %	12,2 %	3.287	DRG16MA98
Trombocytopeni	0,3 %	8,4 %	38.582	DRG16MA03
Kvalme	0,0 %	5,6 %	2.446	DRG06MA98
Nedsat antal hvide blodlegemer	0,0 %	7,7 %	3.287	DRG16MA98
Leukopeni	0,0 %	5,6 %	3.287	DRG16MA98
Udslæt	0,7 %	5,9 %	14.759	DRG09MA03



Tabel 8: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med pembrolizumab komb. og cisplatin + 5-FU + cetuximab.

	Pembrolizumab komb.	Cisplatin + 5-FU + cetuximab	Enhedsomkostning [DKK]	2019 DRG-takst
Udslæt	0,4 %	5,9 %	14.759	DRG09MA03

Sekretariatets vurdering

Ansøger har anvendt 2019 DRG-takster som enhedsomkostninger. Som tidligere nævnt accepterer sekretariatet kun brugen af 2020 DRG-takster, hvorfor sekretariatet udskifter 2019 DRG-takster til 2020 DRG-takster i sekretariatets hovedanalyse. Denne ændring vurderes at have minimal betydning for resultatet.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men udskifter 2019 DRG-taksterne med 2020 DRG-takster.

2.2.4 Efterfølgende behandling

Ansøger inkluderer omkostninger til efterfølgende behandling, da OS forventes at afspejle både effekten af 1. linjebehandling, men også effekten af de efterfølgende behandlinger. Som efterfølgende behandling har ansøger antaget, at patienter, som progredierer på pembrolizumab mono. eller komb., vil modtage paclitaxel + capecitabin som 2. linjebehandling, mens patienter, som progredierer på enten cisplatin + 5-FU + cetuximab eller paclitaxel + capecitabin, vil modtage 480 mg nivolumab hver 4. uge som 2. linjebehandling.

Ansøger antager, at den gennemsnitlige behandlingstid for efterfølgende behandling for patienter, der behandles med nivolumab, er 4,05 måneder. Dette estimat er opgjort på baggrund af KN048. Baseret på samme studie antages patienter, der behandles med paclitaxel + capecitabin, at blive behandlet med 6 serier a 3. uger.

Alle anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling er i SAIP, se Tabel 9.

Tabel 9: Anvendte lægemiddelpriser for efterfølgende behandling, SAIP (april 2020).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Paclitaxel	6 mg/ml	50 ml	■	Amgros
Capecitabine	150 mg	60 stk.	■	Amgros
Nivolumab	240 mg	1 stk.	■	Amgros



Sekretariatets vurdering

Fagudvalget skønner, at patienter, der behandles med nivolumab som efterfølgende behandling, behandles i 6 måneder. Sekretariatet ændrer derfor behandlingens længde for nivolumab til 6 måneder i sekretariatets hovedanalyse. Denne ændring vurderes at have en stor betydning for resultatet.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men ændrer behandlingens længde for nivolumab til 6 måneder i sekretariatets hovedanalyse.

2.2.5 Patientomkostninger

Ansøger har kun valgt at inkludere omkostninger for patienterne, som vedrører intravenøs infusion og transport, da ansøger antager, at omkostninger til behandling, kontakter og monitorering vil være det samme for både pembrolizumab mono. og komb. og komparatorerne. Ansøger anvender en timeomkostning på 180 kr. og transportomkostninger på 100 kr. pr. besøg.

Ansøgers estimerede patienttid kan ses i Tabel 10.

Tabel 10: Ansøgers estimat af effektiv patienttid for 1. linjebehandling.

	Patienttid [timer]
Pembrolizumab mono.	2,08
Pembrolizumab komb.	8,17
Cisplatin + 5-FU + cetuximab	9,67 (første administration inkl. loading dose)
	8,67 (efterfølgende administrationer)
Paclitaxel + capecitabin	4,58

Ansøger har også inkluderet omkostninger for patienterne, når de behandles med efterfølgende behandling, se Tabel 11.

Tabel 11: Ansøgers estimat af effektiv patienttid for 2. linjebehandling.

	Patienttid [timer]
Paclitaxel + capecitabin	4,58
Nivolumab	2,58



Sekretariatets vurdering

Ansøger anvender en enhedsomkostningen for patienttid på 180 DKK pr. time. Denne enhedsomkostning ændrer sekretariatet til 179 DKK pr. time, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Denne ændring vurderes at have minimal betydning for resultaterne.

Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang, men ændrer timeomkostningen til 179 kr. i sekretariatets hovedanalyse.

2.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen. Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

- Ekskludering af omkostninger til efterfølgende behandling
- Administrationsomkostninger baseret på DRG-takster
- Omkostningsanalyse for subpopulationen PD-L1 CPS ≥ 20
- Behandlingslængde på 12 serier af paclitaxel + capecitabin
- Vægtbaseret dosering af pembrolizumab hhv. hver 3. uge eller 6. uge
- Inkludering af spild – 5%

Sekretariatets vurdering

Ansøger har inkluderet en række følsomhedsanalyser for at undersøge analysens usikkerheder. Ansøger har udover at indlevere analyser for populationen PD-L1 med CPS ≥ 1 også valgt at indlevere følsomhedsanalyser for subpopulationen PD-L1 med CPS ≥ 20 . Sekretariatet vælger kun at præsentere de analyser, der henvender sig til de kliniske spørgsmål defineret i protokollen.

Sekretariatet vælger at præsentere følsomhedsanalyserne vedr. brugen af DRG-takster og ekskludering af omkostninger til efterfølgende behandling. Sekretariatet præsenterer derudover også en samlet følsomhedsanalyse, hvor pembrolizumab doseres vægtbaseret hver 3. uge og spild inkluderes.

Sekretariatet vælger at præsentere følsomhedsanalyserne vedr. anvendelse af DRG-takster, ekskludering af efterfølgende behandling og vægtbaseret dosering af pembrolizumab, hvor spild også er inkluderet.

2.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 12 opsummeres basisantagelserne for ansøgers hovedanalyse sammenlignet med de ændringer, som sekretariatet har lavet i egen hovedanalyse.



Table 12: Basisantagelser for ansøgers og sekretariatets hovedanalyse.

Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet
Tidshorisont	40 år	40 år
Diskonteringsrate	4 %	4 % (år 1-35), 3 % (år 36-40)
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger (inkl. bivirkningsomkostning) Patientomkostninger Efterfølgende behandling	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger (inkl. bivirkningsomkostning) Patientomkostninger Efterfølgende behandling
Tid i stadierne PFS og PD (mdr.)		
Pembrolizumab mono. Cisplatin + 5-FU + cetuximab	PFS: 10,39 / PD: 11,98 PFS: 7,89 / PD: 8,73	PFS: 9,99 / PD: 11,25 PFS: 7,59 / PD: 9,14
Pembrolizumab mono. Paclitaxel + capecitabin	PFS: 10,36 / PD: 11,98 PFS: 7,89 / PD: 8,73	PFS: 9,99 / PD: 11,25 PFS: 7,59 / PD: 9,14
Pembrolizumab komb. Cisplatin + 5-FU + cetuximab	PFS: 10,68 / PD: 41,68 PFS: 7,31 / PD: 7,74	PFS: 9,71 / PD: 32,50 PFS: 7,19 / PD: 8,71
Pembrolizumab komb. Paclitaxel + capecitabin	PFS: 10,68 / PD: 41,68 PFS: 7,31 / PD: 7,74	PFS: 9,71 / PD: 32,50 PFS: 7,19 / PD: 8,71
Parametriske overlevelsesh-funktioner for PFS		
Pembrolizumab mono.	Ekspontiel	Ekspontiel
Pembrolizumab komb.	Ekspontiel	Ekspontiel
Cisplatin + 5-FU + cetuximab	Ekspontiel	Ekspontiel
Parametriske overlevelsesh-funktioner for OS		
Pembrolizumab mono.	Ekspontiel	Ekspontiel
Pembrolizumab komb.	Log normal	Log normal
Cisplatin + 5-FU + cetuximab	Log normal	Log normal



Cut-off point		
PFS	80	45
PD	52	25

Inkludering af spild	Nej	Nej
----------------------	-----	-----



3. Resultater

3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

Sekretariatets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, men med følgende justeringer:

- Ændret valg for cut-off points for ekstrapoleringerne
- Ændret dosering af pembrolizumab
- Udsiftning af 2017 DAGS-takster og 2019 DRG-takster med 2020 DRG-takster
- Ændret enhedsomkostningen for patienttid fra 180 DKK til 179 DKK pr. time
- Ændret behandlingsslængde for nivolumab

For patienter, der modtager pembrolizumab mono. sammenlignet med cisplatin + 5-FU + cetuximab, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 40 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. - 37.000 DKK. Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 13.

Tabel 13: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse, klinisk spørgsmål 1, DKK, diskonterede tal.

	Pembrolizumab mono.	Cisplatin + 5-FU + cetuximab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	61.316	88.938	- 27.622
Patientomkostninger	4.733	23.458	- 18.724
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

For patienter, der modtager pembrolizumab mono. sammenlignet med paclitaxel + capecitabin, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 40 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 198.000 DKK. Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 14.



Tabel 14: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse, klinisk spørgsmål 2, DKK, diskonterede tal.

	Pembrolizumab mono.	Paclitaxel + capecitabin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	████████	████████	████████
Hospitalsomkostninger	61.316	55.161	6.155
Patientomkostninger	4.733	5.523	- 789
Efterfølgende behandling	████████	████████	████████
Totale omkostninger	████████	████████	████████

For patienter, der modtager pembrolizumab komb. sammenlignet med cisplatin + 5-FU + cetuximab, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ████████ DKK over en tidshorisont på 40 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 56.000 DKK. Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 15.

Tabel 15: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse, klinisk spørgsmål 3, DKK, diskonterede tal.

	Pembrolizumab komb.	Cisplatin + 5-FU + cetuximab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	████████	████████	████████
Hospitalsomkostninger	79.237	85.548	- 6.311
Patientomkostninger	13.542	23.458	- 9.916
Efterfølgende behandling	████████	████████	████████
Totale omkostninger	████████	████████	████████

For patienter, der modtager pembrolizumab komb. sammenlignet med paclitaxel + capecitabin, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ████████ DKK over en tidshorisont på 40 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 291.000 DKK. Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 16.



Tabel 16: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse, klinisk spørgsmål 4, DKK, diskonterede tal.

	Pembrolizumab komb.	Paclitaxel + capecitabin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	XX2.389	XXXXXXX	XX0.367
Hospitalsomkostninger	79.237	51.333	27.904
Patientomkostninger	13.542	5.523	8.019
Efterfølgende behandling	██████	██████	██████
Totale omkostninger	██████	██████	██████

3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

Med samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for meromkostninger, udfører sekretariatet følsomhedsanalyser som beskrevet i afsnit 2.3 Følsomhedsanalyser, se Tabel 17. Resultatet afspejler dermed hvad de inkrementelle omkostninger ville have været, hvis den enkelte angivne parameter havde været ændret i hovedanalysen.

Tabel 17: Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK.

Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Klinisk spørgsmål 1	
Resultatet af hovedanalysen	██████
Administrationsomkostninger baseret på DRG-takster	██████
Pembrolizumab doseres vægtjusteret og spild inkluderes	██████
Ekskludering af omkostninger til efterfølgende behandling	██████
Klinisk spørgsmål 2	
Resultatet af hovedanalysen	██████
Administrationsomkostninger baseret på DRG-takster	██████
Pembrolizumab doseres vægtjusteret og spild inkluderes	██████
Ekskludering af omkostninger til efterfølgende behandling	██████



Klinisk spørgsmål 3

Resultatet af hovedanalysen	████████
Administrationsomkostninger baseret på DRG-takster	████████
Pembrolizumab doseres vægtjusteret og spild inkluderes	████████
Ekskludering af omkostninger til efterfølgende behandling	████████

Klinisk spørgsmål 4

Resultatet af hovedanalysen	████████
Administrationsomkostninger baseret på DRG-takster	████████
Pembrolizumab doseres vægtjusteret og spild inkluderes	████████
Ekskludering af omkostninger til efterfølgende behandling	████████

Som det kan ses, er det særligt inddragelse af omkostninger til den efterfølgende behandling, som har betydning for resultatet. Dosering af pembrolizumab baseret på vægt i stedet for fast dosis vil også betyde væsentligt lavere inkrementelle omkostninger.



4. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at pembrolizumab monoterapi (klinisk spørgsmål 1 og 2) eller pembrolizumab kombinationsterapi (klinisk spørgsmål 3 og 4) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på fire scenarier:

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

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de fire scenarier.

4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at 64 patienter årligt vil kandidere til palliativ systemisk 1. linjebehandling. Heraf vil 16 patienter (25 %) blive behandlet med cisplatin + 5-FU + cetuximab, og af disse vil 13 patienter kandidere til 2. linjebehandling, mens 48 patienter (75 %) vil blive behandlet med paclitaxel + capecitabin, og heraf vil 38 patienter kandidere til 2. linjebehandling

Ansøger antager, at ved en anbefaling af pembrolizumab mono. eller pembrolizumab komb. vil regimet overtage 50 % af markedsandelen i år 1 og 100 % de efterfølgende år. Ansøgers estimater af antal patienter årligt i budgetkonsekvenserne for klinisk spørgsmål 1-4 kan ses i Tabel 18, Tabel 19, Tabel 20 og Tabel 21.

Tabel 18: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år, klinisk spørgsmål 1.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab mono.	8	16	16	16	16
Cisplatin + 5-FU + cetuximab	8	0	0	0	0
Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab mono.	0	0	0	0	0
Cisplatin + 5-FU + cetuximab	16	16	16	16	16



Tabel 19: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år, klinisk spørgsmål 2.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab mono.	24	48	48	48	48
Paclitaxel + capecitabin	24	0	0	0	0

Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab mono.	0	0	0	0	0
Paclitaxel + capecitabin	48	48	48	48	48

Tabel 20: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år, klinisk spørgsmål 3.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab komb.	8	16	16	16	16
Cisplatin + 5-FU + cetuximab	8	0	0	0	0

Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab komb.	0	0	0	0	0
Cisplatin + 5-FU + cetuximab	16	16	16	16	16

Tabel 21: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år, klinisk spørgsmål 4.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab komb.	24	48	48	48	48
Paclitaxel + capecitabin	24	0	0	0	0

Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab komb.	0	0	0	0	0
Paclitaxel + capecitabin	48	48	48	48	48



Sekretariatets vurdering

Ansøger antager, at der i det første år vil være 50 % af patienterne, der overgår til pembrolizumab (mono. eller komb.), såfremt pembrolizumab anbefales. Fagudvalget vurderer, at 100 % af patienterne vil overgå til pembrolizumab (mono. eller komb.) indenfor det første år, såfremt pembrolizumab anbefales, da fagudvalget vurderer, at det ikke vil tage lang tid at indføre denne standard.

Sekretariatet vælger derudover at udarbejde følsomhedsanalyser, der belyser budgetkonsekvenserne når pembrolizumab (mono. eller komb) doseres vægtjusteres og spild inkluderes.

Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser for patientantal, men udfører egen budgetkonsekvensanalyse, hvor 100 % af patienterne overgår til pembrolizumab (mono. eller komb.) ved anbefaling. Sekretariatet udfører følsomhedsanalyser, der viser budgetkonsekvenserne, når pembrolizumab (mono. eller komb.) doseres vægtjusteret og spild inkluderes.

4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

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

- 100 % af patienterne overgår til behandling med pembrolizumab (mono. eller komb.) ved anbefaling

Sekretariatet estimerer, at anbefaling af pembrolizumab mono. vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med cisplatin + 5-FU + cetuximab. Resultatet er præsenteret i Tabel 22. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 0,7 mio. DKK i år 5.

Tabel 22: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser mio. DKK, ikke-diskonterede tal, klinisk spørgsmål 1.

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

Sekretariatet estimerer, at anbefaling af pembrolizumab mono. vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med paclitaxel + capecitabin. Resultatet er præsenteret i Tabel 23. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 12,5 mio. DKK i år 5.



Tabel 23: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser mio. DKK, ikke-diskonterede tal, klinisk spørgsmål 2

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

Sekretariatet estimerer, at anbefaling af pembrolizumab komb. vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5 sammenlignet med cisplatin + 5-FU + cetuximab. Resultatet er præsenteret i Tabel 24. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 2,1 mio. DKK i år 5.

Tabel 24: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser mio. DKK, ikke-diskonterede tal, klinisk spørgsmål 3.

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

Sekretariatet estimerer, at anbefaling af pembrolizumab komb. vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5 sammenlignet med paclitaxel + capecitabin. Resultatet er præsenteret i Tabel 25. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 16,6 mio. DKK i år 5.

Tabel 25: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser mio. DKK, ikke-diskonterede tal, klinisk spørgsmål 4.

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



4.2.1 Resultat af følsomhedsanalyser for budgetkonsekvensanalysen

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men under forudsætning at pembrolizumab mono. doseres vægtbaseret og spild inkluderes, vil budgetkonsekvenser resultere i ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med cisplatin + 5-FU + cetuximab, se Tabel 26. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. -1,7 mio. DKK i år 5.

Tabel 26: Sekretariatets følsomhedsanalyse af totale budgetkonsekvenser mio. DKK, ikke-diskonterede tal, klinisk spørgsmål 1.

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

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men under forudsætning at pembrolizumab mono. doseres vægtbaseret og spild inkluderes, vil budgetkonsekvenser resultere i ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med paclitaxel + capecitabin, se Tabel 27. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 5,8 mio. DKK i år 5.

Tabel 27: Sekretariatets følsomhedsanalyse af totale budgetkonsekvenser mio. DKK, ikke-diskonterede tal, klinisk spørgsmål 2.

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

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men under forudsætning at pembrolizumab komb. doseres vægtbaseret og spild inkluderes, vil budgetkonsekvenser resultere i ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med cisplatin + 5-FU + cetuximab, se Tabel 28. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. -0,6 mio. DKK i år 5.



Tabel 28: Sekretariatets følsomhedsanalyse af totale budgetkonsekvenser mio. DKK, ikke-diskonterede tal, klinisk spørgsmål 3.

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

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men under forudsætning at pembrolizumab komb. doseres vægtbaseret og spild inkluderes, vil budgetkonsekvenser resultere i ca. ■ DKK i år 5 sammenlignet med paclitaxel + capecitabin, se Tabel 29. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 9,0 mio. DKK i år 5.

Tabel 29: Sekretariatets følsomhedsanalyse af totale budgetkonsekvenser mio. DKK, ikke-diskonterede tal, klinisk spørgsmål 4.

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



5. Diskussion

Behandling med pembrolizumab monoterapi er forbundet med besparelser sammenlignet med cisplatin + 5-FU + cetuximab, hvorimod pembrolizumab monoterapi er forbundet med inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med paclitaxel + capecitabin.

Behandling med pembrolizumab kombinationsterapi er forbundet med besparelser sammenlignet med cisplatin + 5-FU + cetuximab, hvorimod pembrolizumab kombinationsterapi er forbundet med betydelige inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med paclitaxel + capecitabin.

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne til behandling med pembrolizumab og omkostninger i forbindelse med den efterfølgende behandling.

5.1 Usikkerheder

Valg af dosering af pembrolizumab har moderat betydning for analysens resultat. Hvis pembrolizumab administreres vægtjusteret, reduceres de inkrementelle omkostninger betydeligt, da den gennemsnitlige totaldosis reduceres i forhold til fast dosis. Dette hænger sammen den store betydning, som lægemiddelomkostninger forbundet med behandling med pembrolizumab spiller for analysens resultat.

Efterfølgende behandling har ligeledes stor betydning for analysens resultat. Dette hænger som tidligere nævnt sammen med, at patienterne ved progression efter et kemoregime vil blive behandlet med checkpoint inhibitor, som er dyrere lægemidler. Hvis patienterne derimod progrediere efter behandling med pembrolizumab, vil der ikke kunne anvendes checkpoint inhibitor i den efterfølgende behandling. Hvis efterfølgende behandling ekskluderes fra analysen, stiger de inkrementelle omkostninger ca. [REDACTED] DKK pr. patient for hvert klinisk spørgsmål.

Om administrationsomkostningerne opgøres ved hjælp af DRG-takster eller en mikrobaseret tilgang har mindre betydning for analysens resultat.



6. Referencer

- [1] D. Multidisciplinære and C. Grupper, "DAHANCA Årsberetning 2018," pp. 0–14, 2018.
- [2] "Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin. Nivolumab (Opdivo) Mini-MTV."
- [3] DAHANCA, "DAHANCA Danish Head and Neck Cancer Group Nationale retningslinjer for behandling af recidiv af," *Www.Dahanca.Dk*, no. August, 2016.
- [4] B. Burtneß *et al.*, "Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study," *Lancet*, vol. 394, no. 10212, pp. 1915–1928, 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7.
- [5] J. K. D. Bentzen, C. A. Kristensen, M. Overgaard, C. Rytter, K. Jensen, and H. S. Hansen, "A non platinum regimen for the treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck region. Results from an extended phase II study with paclitaxel and capecitabine," *Front. Oncol.*, vol. 8, no. JUN, 2018, doi: 10.3389/fonc.2018.00243.
- [6] J. Sørensen, "Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv brystkræft," *Hosp. (Lond. 1886)*, no. 978, 2014, [Online]. Available: http://www.sdu.dk/-/media/files/om_sdu/centre/cast/pdf_filer/mabtherarapport_januar2014+final.pdf.



7. Bilag

7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse for klinisk spørgsmål 1 bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK over en tidshorizont på 40 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 30.

Tabel 30: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, klinisk spørgsmål 1, DKK, diskonterede tal.

	Pembrolizumab mono.	Cisplatin + 5-FU + cetuximab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	50.978	80.596	- 29.619
Patientomkostninger	4.754	23.570	- 18.816
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

I ansøgers hovedanalyse for klinisk spørgsmål 2 bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK over en tidshorizont på 40 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 31.

Tabel 31: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, klinisk spørgsmål 2, DKK, diskonterede tal.

	Pembrolizumab mono.	Paclitaxel + capecitabin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	50.978	46.819	4.159
Patientomkostninger	4.754	5.550	- 796
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



I ansøgers hovedanalyse for klinisk spørgsmål 3 bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK over en tidshorizont på 40 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 32.

Tabel 32: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, klinisk spørgsmål 3, DKK, diskonterede tal.

	Pembrolizumab komb.	Cisplatin + 5-FU + cetuximab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	69.921	76.877	- 6.956
Patientomkostninger	13.608	23.570	- 9.962
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

I ansøgers hovedanalyse for klinisk spørgsmål 4 bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK over en tidshorizont på 40 år. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 33.

Tabel 33: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, klinisk spørgsmål 4, DKK, diskonterede tal.

	Pembrolizumab komb.	Paclitaxel + capecitabin	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	XX2.389	XXXXXXX	XX0.367
Hospitalsomkostninger	69.921	42.662	27.259
Patientomkostninger	13.608	5.550	8.058
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen på nær patientomkostningerne.

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel, estimerer ansøger at anvendelse af pembrolizumab mono. vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED]



DKK i år 5. Tabel 34 indeholder ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne hvis pembrolizumab mono. henholdsvis anbefales og ikke anbefales som standardbehandling sammenlignet med cisplatin + 5-FU + cetuximab.

Tabel 34: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, klinisk spørgsmål 1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

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

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel, estimerer ansøger at anvendelse af pembrolizumab mono. vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ DKK i år 5. Tabel 35 indeholder ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne hvis pembrolizumab mono. henholdsvis anbefales og ikke anbefales som standardbehandling sammenlignet med paclitaxel + capecitabin.

Tabel 35: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, klinisk spørgsmål 2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

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

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel, estimerer ansøger at anvendelse af pembrolizumab komb. vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ DKK i år 5. Tabel 36 indeholder ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne hvis pembrolizumab komb. henholdsvis anbefales og ikke anbefales som standardbehandling sammenlignet med cisplatin + 5-FU + cetuximab.



Tabel 36: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, klinisk spørgsmål 3, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

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

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel, estimerer ansøger at anvendelse af pembrolizumab komb. vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ DKK i år 5. Tabel 37 indeholder ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne hvis pembrolizumab komb. henholdsvis anbefales og ikke anbefales som standardbehandling sammenlignet med paclitaxel + capecitabin.

Tabel 37: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, klinisk spørgsmål 4, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

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

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

Medicinrådet
Louise Klokke Madsen

København, den 8. juni 2020

Kære Louise Klokke Madsen

Høringssvar fra MSD Danmark vedrørende vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab som førstelinjebehandling af recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft

MSD Danmark takker for muligheden for at komme med bemærkninger til udkast til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab som førstelinjebehandling af recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft.

MSD mener, at vurderingen afspejler metodebeskrivelsen og Sekretariatet har undervejs været meget professionelt og tilgængeligt.

MSD ser ingen anledning til, at der skal ændres i kategoriseringen af den kliniske merværdi, idet vi er enige i fagudvalgets vurdering af, at både pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med platin og 5-FU samlet set er bedre behandlingsalternativer end de nuværende standardbehandlinger til patienter med hoved-halskræft i 1. linje.

Ligeledes finder vi, at de kliniske overvejelser som fagudvalget har beskrevet, i forhold til valg af behandling mellem pembrolizumab som monoterapi eller i kombination, er medvirkende til at sikre størst mulig gevinst for patienterne.

MSD bemærker, at hovedanalysen i den sundhedsøkonomiske afrapportering er baseret på behandling med pembrolizumab i fast dosis og i den forbindelse, så antager vi, at Rådets sundhedsøkonomiske vurdering baseres på et grundlag, som afspejler fremtidig klinisk praksis i forhold til dosering af pembrolizumab.

Med venlig hilsen

Simon Leth
Chef for sundhedsøkonomi

Medicinrådets vurdering
af pembrolizumab som
førstelinjebehandling af
recidiverende eller
metastatisk
planocellulær hoved-
halskræft

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 sammenfatter vi 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.

Godkendt af Medicinrådet 19. maj 2020

Dokumentnummer 76307

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Medicinrådets konklusion	4
2	Begreber og forkortelser	6
3	Introduktion.....	7
3.1	Hoved- halskræft.....	7
3.2	Pembrolizumab	7
3.3	Nuværende behandling	8
4	Metode	9
5	Resultater	10
5.1	Litteratur.....	10
5.1.1	Gennemgang af studier.....	11
5.2	Databehandling og analyse	12
5.2.1	Evidensens kvalitet	13
6	Klinisk spørgsmål 1	14
6.1.1	Effektestimater og kategorier	14
6.1.2	Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 1	17
6.2	Klinisk spørgsmål 2	18
6.2.1	Effektestimater og kategorier	18
6.2.2	Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 2.....	20
6.3	Klinisk spørgsmål 3	20
6.3.1	Effektestimater og kategorier	20
6.3.2	Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 3.....	23
6.4	Klinisk spørgsmål 4	24
6.4.1	Effektestimater og kategorier	24
6.4.2	Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 4.....	25
6.5	Klinisk spørgsmål 5	26
6.5.1	Effektestimater og kategorier	26
6.5.2	Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 5.....	29
7	Fagudvalgets samlede konklusion.....	31
8	Andre overvejelser	32
9	Relation til behandlingsvejledning.....	33
10	Referencer	34
11	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	35
12	Versionslog	36
13	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	37

13.1	Cochrane, Risk of Bias.....	37
13.2	GRADE-profil.....	38
14	Bilag 2: Baselinekarakteristika	41

1 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med platin og 5-FU samlet set er et bedre alternativ end standardbehandling som 1. linje systemisk palliativ behandling til patienter med hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$. Rådet vurderer, at de fleste patienter bør tilbydes pembrolizumab monoterapi på grund af den bedre bivirkningsprofil. Dog vil der for patienter med stor tumorbyrde/hurtig sygdomsprogression og god almentilstand være grund til at overveje behandling med kombinationsbehandling fremfor monoterapi trods den øgede mængde af bivirkninger ved kombinationsbehandlingen.

- Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med platin og 5-FU giver en **moderat merværdi** sammenlignet med standardbehandling (platin + 5-FU + cetuximab) som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS > 1$. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.
- Medicinrådet finder, at den samlede værdi af pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med platin og 5-FU **ikke kan kategoriseres** sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabin) som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS > 1$. Rådet vurderer dog, at pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med platin og 5-FU samlet set ud fra en narrativ sammenligning ser ud til at have en bedre effekt på overlevelse, samt at pembrolizumab som monoterapi har en bedre sikkerhedsprofil end standardbehandling (paclitaxel + capecitabin).
- Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab som monoterapi giver en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS > 1$. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Medicinrådet vurderer, at der for patienter med stor tumorbyrde/hurtig sygdomsprogression og god almentilstand vil være grund til at overveje behandling med pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU fremfor monoterapi trods den øgede mængde af bivirkninger ved kombinationsterapien.

Vurderingen er baseret på evidens af meget lav kvalitet.

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.

Samlet værdi kan ikke kategoriseres: På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

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

AUC5:	5 x arealet under kurven for koncentration i forhold til tid
CI:	Konfidensinterval
CPS:	<i>Combined positive Score</i>
DAHANCA:	<i>Danish Head and Neck Cancer Group</i>
EBV:	Epstein-Barr Virus
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i> (system til vurdering af evidens)
HPV:	Human papillomavirus
HR:	<i>Hazard ratio</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PD-1:	<i>Programmed cell death-1</i>
PD-L1 / 2:	<i>Programmed cell death-ligand 1 / 2</i>
PS:	<i>Performancestatus</i>
QLQ-C30:	<i>Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
RR:	Relativ risiko
TPS:	<i>Tumor proportion score</i>

3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af pembrolizumab monoterapi eller i kombination med kemoterapi som mulig standardbehandling i første linje af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS > 1 er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling. Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Merck Sharp & Dohme (MSD Danmark Aps). Vi modtog ansøgningen den 2. marts 2020.

3.1 Hoved- halskræft

Planocellulær hoved-halskræft er kræft udgået fra overfladecellerne lokaliseret i mundhulen, spytkirtler, svælget, struben eller næse-bihulerne. Væsentlige årsager til hoved-halskræft er tobaks- eller alkohol-misbrug. Et stigende antal tilfælde i mund- og næsesvælget er relateret til hhv. human papillomavirus (HPV) og Epstein-Barr-virus (EBV) [1].

Ca. 14.000 borgere i Danmark har aktuelt eller har tidligere haft hoved-halskræft, heraf er mere end 95 % planocellulære [1]. Ifølge *Danish Head and Neck Cancer Group* (DAHANCA) var der 1.298 nye tilfælde af planocellulær hoved-halskræft i 2018 [2]. Ca. 30 % får recidiv, som typisk opstår op til ca. 1,5 år efter den initiale behandling, som kan være kirurgi og/eller stråling eller kemoradioterapi. Der er flest tilfælde af recidiv hos patienter med mundhulekræft eller nedre del af svælget [3,4]. Fagudvalget skønner, at der årligt er ca. 140 patienter i Danmark, som efter recidiv ikke er egnet til kurativ behandling. Heraf er der ca. 100 patienter, der kandiderer til palliativ systemisk førstelinjebehandling. De øvrige ca. 40 patienter får palliativ strålebehandling eller palliativ smertelindring. Det er kun patienter med PD-L1-ekspression på *Combined positive Score* (CPS) ≥ 1 og normalt funktionsniveau (performancestatus, PS 0-1), som vil kandidere til behandling med pembrolizumab. Dermed anslår fagudvalget, at ud af de 100 patienter, der er kandidater til systemisk førstelinjebehandling, er der 50-60 patienter pr. år, der vil kunne tilbydes pembrolizumab i første linje.

Pr. definition er der forskel på PS 0 og 1, men i forhold til prognose og valg af behandling skelner man ikke imellem de to stadier. I praksis er det afgørende skel mellem PS 1 og 2. For patienter med PS 0-1, målt ved behandlingsstart, er der en medianoverlevelse på 9,3-10,1 måneder [4,5] afhængigt af, hvilket regime patienten er behandlet med, mens den er ca. 5 måneder for patienter med dårligere funktion (PS 2) [4]. Funktionsniveauet hos danske patienter med recidiv varierer meget. Ubehandlet er medianoverlevelsen for lokalt udbredt planocellulært karcinom eller dissemineret sygdom kun få måneder, men dette er behæftet med stor usikkerhed, idet de fleste patienter vælger at blive behandlet.

3.2 Pembrolizumab

Behandling med pembrolizumab er en immunterapi, en såkaldt check-point-inhibitor. Pembrolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til overfladeprotein *programmed cell death-1* (PD-1) på immunsystemets T-celler og forhindrer binding til overfladeprotein *programmed cell death-ligand 1* (PD-L1) og 2 (PD-L2). Binding mellem PD-1 og PD-L1 eller PD-L2 hæmmer T-cellernes anticancerrespons. 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.

Den anbefalede dosis af pembrolizumab 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 pembrolizumab som en del af kombinationsbehandling er 200 mg hver 3. uge administreret som intravenøs infusion over

30 minutter. Pembrolizumab anvendes indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførelse af 24 måneders behandling.

Pembrolizumab er i forvejen godkendt til en række andre kræftformer såsom modermærkekræft, ikkesmåcellet lungekræft, blærekræft og Hodgkins lymfom. Pembrolizumab er også godkendt til recidiverende eller metastaserende planocellulært karcinom i hoved-hals, som palliativ systemisk andenlinjebehandling. Disse patienter skal være progredieret på eller efter platinindeholdende behandling, være i performancestatus 0-1 og have udtryk af PD-L1 $\geq 50\%$ vurderet på væv fra tumor ved *Tumor Proportion Score* (TPS).

Udtryk af PD-L1 kan vurderes ved immunohistokemisk undersøgelse på histologisk materiale, hvor det opgøres hvor mange celler i tumor, der udtrykker PD-L1 i forhold til det samlede antal tumorceller. Hvis udtrykket vurderes på tumorceller, kaldes undersøgelsen *Tumor Proportion Score* (TPS). Hvis udtrykket vurderes på både tumorceller og associerede immunceller, kaldes undersøgelsen *Combined Positive Score* (CPS).

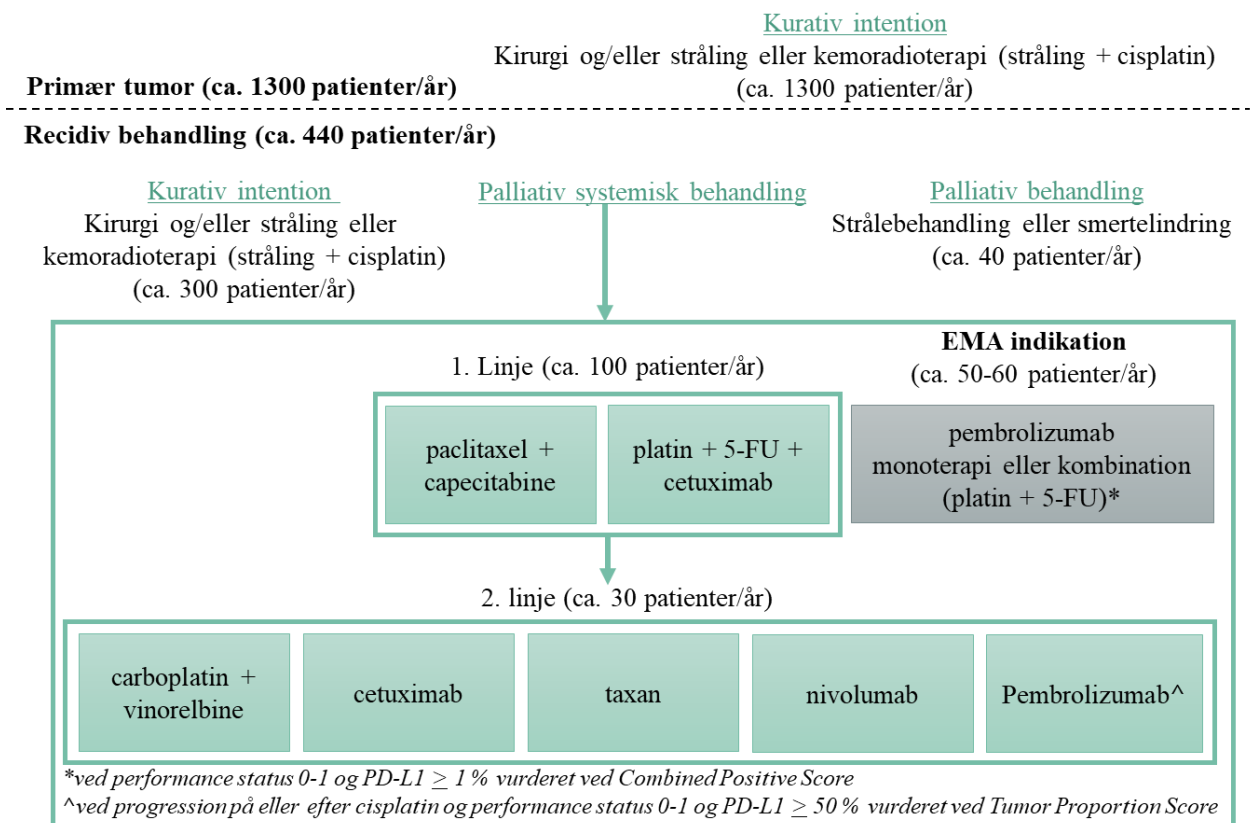
Der er ikke påvist en prognostisk værdi af PD-L1-ekspression i en strålebehandlet population. Hos patienter, der behandles efter recidiv, har PD-L1-ekspression en prædiktiv værdi i forhold til effekten af behandling med anti-PD-1-lægemidler [6].

3.3 Nuværende behandling

Den primære behandling af planocellulær hoved-halskræft er med kurativt sigte og består af kirurgi eller stråling eller en kombination af de to. Strålebehandling kan suppleres med systemisk platinbaseret kemoterapi (kemoradioterapi). Ved recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft overvejes først mulighed for (fornyet) kurativt intenderet behandling med kirurgi eller stråling eller en kombination af de to eller kemoradioterapi [4]. Når potentielle kurative behandlinger er udtømte, eller patienterne ikke kandiderer til lokalbehandling, kan patienterne tilbydes systemisk livsforlængende behandling.

Danske patienter i systemisk førstelinjebehandling behandles fortrinsvis med paclitaxel + capecitabin. Det er også muligt at give platin + 5-flourouracil (5-FU) + cetuximab (det såkaldte EXTREME regime). I dansk praksis benyttes platinbaseret kemoterapi relativt sjældent i første linje af recidivbehandlingen. Dette regime har høj toksicitet og gives kun til patienter i god almentilstand [4]. Fagudvalget vurderer, at knap 25 % får denne behandling. Den samlede behandlingsalgoritme er beskrevet i figur 1.

Paclitaxel og capecitabin er ikke godkendt af EMA til hoved-halskræft som førstelinje systemisk behandling (off-label anvendelse). Begge lægemidler har dog den tidligere anvendte danske indikation ”visse maligne lidelser” og anvendes herunder til hoved-halskræft. 5-FU og cetuximab er godkendt af EMA til recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft i kombination med platinbaseret behandling (herunder cisplatin eller carboplatin).



Figur 1: Behandlingsalgoritme for planocellulært hoved- og halskræft med estimerede antal patienter pr. år. Den grå boks angiver EMA-indikationen for pembrolizumab til første linje, som denne vurderingsrapport omhandler.

4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af pembrolizumab som førstelinjebehandling af recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne. Tabel 1 giver en oversigt over de kliniske spørgsmål samt de forkortelser, der er anvendt for henholdsvis intervention og komparatorer.

Tabel 1: Oversigt over de kliniske spørgsmål. For at øge læsevenligheden er rækkefølgen af de kliniske spørgsmål ændret i forhold til protokollen. Desuden er spørgsmål 5 ændret så pembrolizumab monoterapi er intervention, og pembrolizumab kombinationsbehandling er komparator.

Spørgsmål*	Klinisk spørgsmål	Intervention forkortelse	Komparator forkortelse
<i>Indikation: førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS > 1</i>			
1	Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med standardbehandling (platin + 5-FU + cetuximab)?	Pembro mono	EXTREME
2	Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabin)?	Pembro mono	Paclitaxel + capecitabin
3	Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU sammenlignet med standardbehandling (platin + 5-FU + cetuximab)?	Pembro komb.	EXTREME
4	Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabin)?	Pembro komb.	Paclitaxel + capecitabin
5	Er der klinisk betydende forskel på værdien af pembrolizumab monoterapi, sammenlignet med pembrolizumab i kombination med platin og 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapi?	Pembro mono	Pembro komb.

5 Resultater

5.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har den 4. november 2019 foretaget en litteratursøgning, som følger søgestrategien angivet i protokollen. Ansøger har ved denne søgning identificeret 282 studier via Medline og 64 via CENTRAL, i alt 326 unikke referencer. Heraf har ansøger inkluderet tre publikationer, som fremgår af Tabel 2. Medicinrådets vurdering baseres på disse tre publikationer, samt på data fra EMAs European Public Assessment Report (EPAR) [7].

Tabel 2: studier inkluderet til vurdering af pembrolizumab til førstelinjebehandling af hoved-halskræft sammenlignet med standardbehandling

Publikation	Navn (NCT-nummer)	Studietype	Antal deltagere	Datoer for studiestart og forventet afslutning	Data cut-off og opfølgningstid	Relevant for klinisk spørgsmål (effekt mål)
Burtness et al. <i>Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study.</i> Lancet 2019;1–14. [8]	KN048 Keynote-048 (NCT02358031)	Randomiseret, ublindede fase III-studie udført på 200 centre i 37 lande	Pembro mono: 301 Pembro komb.: 281 EXTREME: 300	Studiestart: 19. marts 2015 Faktisk primær studieafslutning: 25. februar 2019 Forventet studieafslutning: 17. januar 2020	25. februar 2019 Median opfølgningstid: Pembro mono: 11,5 mdr. Pembro komb.: 13 mdr. EXTREME: 10,7 mdr.	1 + 3: direkte analyse (OS, bivirkninger, livskvalitet) 2 + 4: narrativ sammenligning 5: indirekte sammenligning (OS, bivirkninger, livskvalitet)
Bentzen and Hansen. <i>Phase II analysis of paclitaxel and capecitabine in the treatment of recurrent or disseminated squamous cell carcinoma of the head and neck region.</i> Head Neck 2007;29(1):47–51. [9]	TX Taxol/Xeloda (paclitaxel + capecitabine)	Single arm fase II-studie udført på tre centre i Danmark	N = 50	Studiestart: Januar 2001 Studieafslutning: april 2003	-	2 + 4: narrativ sammenligning (OS, bivirkninger)
Bentzen et al. <i>A Non Platinum Regimen for the Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Region. Results From an Extended Phase II Study With Paclitaxel and Capecitabine.</i> Front. Oncol. 2018;8:243. [10]	TX Taxol/Xeloda (paclitaxel + capecitabine)	Ekstension af single arm fase II-studie [9]	N = 183	-	Ca. 5 års opfølgning	2 + 4: narrativ sammenligning af bivirkninger

5.1.1 Gennemgang af studier

KN048

Ansøger har for effektmålet overlevelse indsendt resultater opdelt på baggrund af PDL1-ekspression målt ved CPS: for den samlede indikation $CPS \geq 1$ og de to undergrupper $CPS 1-19$ og $CPS \geq 20$. For effektmål relateret til bivirkninger og livskvalitet har ansøger indsendt resultater for hele studiepopulationen uanset PDL-1-status.

Karakteristika

Patienter med $CPS \geq 1$ blev randomiseret til at modtage henholdsvis pembro mono ($n = 301$), pembro komb. ($n = 281$) eller EXTREME ($n = 300$). Der rapporteres i KN048 på alle effektmål specificeret i protokollen. Den mediane opfølgningstid er ca. 1 år. Der anvendes analyser på ITT-populationen.

KN048 er et randomiseret, åbent fase III-studie, hvor 882 patienter med tilbagevendende og ikke-resektabel eller metastatisk hovedhalskræft blev randomiseret 1:1:1 til at modtage pembrolizumab monoterapi, pembrolizumab i kombination med kemoterapi (platin + 5-FU) eller EXTREME-regimet (platin + 5-FU + cetuximab). Pembrolizumab blev i begge eksperimentelle arme administreret som 200 mg hver tredje uge indtil progression, uacceptabel toksicitet, patient eller behandlers beslutning eller maksimalt 35 serier. Patienter i kontrolarmen (EXTREME-regimet) modtog cetuximab 400 mg/m^2 efterfulgt af vedligeholdelsesdoser på 250 mg/m^2 hver uge. Patienter i kemoterapihvide behandlingsarme modtog carboplatin (AUC 5) eller cisplatin 100 mg/m^2 i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) 1000 mg/m^2 pr. dag i fire dage i hver treugers cyklus i maksimalt seks serier. Cross-over var ikke tilladt som en del af studiet, men en del patienter modtog efterfølgende behandling, herunder immunterapi.

Population

Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika er ensartet fordelt mellem de tre arme (bilag 2). Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen er lidt anderledes end den danske population, der vil blive tilbudt pembrolizumab. Således vil danske patienter, der har progression indenfor 6 mdr. efter kurativ behandling, blive tilbudt pembrolizumab. Ligeledes patienter der har haft en anden type kræft indenfor 5 år, men er klinisk recidivfri. Begge forhold er eksklusionskriterier i KN048. Disse forskelle forventes imidlertid ikke at have afgørende betydning på effekten af pembrolizumab, og studiepopulationen vurderes dermed at svare til den danske population, der ville være kandidater til behandling med pembrolizumab. Dog tager fagudvalget forbehold for den generelle selektion, der foretages i randomiserede studier, idet der med eksklusionskriterier fravælges patienter med specificerede komorbiditeter. Dette betyder, at effekten, der rapporteres i studiet, muligvis er overestimeret sammenlignet med den forventede effekt i virkeligheden. Fagudvalget ligger yderligere til grund for validiteten af KN048-studiet, at resultaterne for EXTREME-armen er sammenlignelig med det oprindelige EXTREME-studie [11].

TX

Kombination paclitaxel + capecitabin blev undersøgt i en single-arm fase II-undersøgelse på tre centre i Danmark [9,10]. Formålet var at undersøge effekten af et kemoterapiregime, der formodedes at være mindre toksisk end platinholdige regimer. 183 patienter med tilbagevendende og ikke-resektabel eller metastatisk hovedhalskræft blev tilbudt paclitaxel 175 mg/m^2 hver tredje uge (Q3W) i kombination med capecitabin 825 mg/m^2 to gange om dagen på dag 1-14 i hver treugers cyklus. Der var ingen komparator i studiet, og en statistisk sammenligning kan derfor ikke foretages. Data er tilgængelige for OS, men for øvrige effektmål er data enten ikke tilgængelige eller rapporteret på en måde, der ikke tillader sammenligning med KN048. Data stratificeret efter PD-L1-udtryk er heller ikke tilgængelige. De primære endepunkter var responsrate og toksicitet, mens OS og compliance var sekundære endepunkter.

I begge publikationer baseret på studiet fra hhv. 2007 [9] og 2018 [10] blev bivirkninger opgjort efter det ældre WHO-system, der ifølge studiets forfattere ikke umiddelbart er sammenligneligt med CTCAE, som

anvendes i KN048 [8]. Bivirkninger er i det tilgrundliggende studie opgjort for de individuelle typer og ikke som en samlet frekvens af patienter, der oplevede mindst en bivirkning.

Populationer i KN048 og TX

Patientpopulationerne i de to studier er ensartet fordelt med hensyn til baselinekarakteristika med enkelte relevante undtagelser. Fagudvalget vurderer, at studierne KN048 og TX adskiller sig på følgende vis, hvilket vurderes at have betydning for sammenligningen:

- TX er et populationsbaseret studie, og populationen er dermed mindre selekteret end i KN048, som er et klinisk randomiseret studie. Denne forskel på studiernes design kan betyde, at effekten af pembrolizumab er overestimeret i KN048 i forhold til den forventede effekt i virkeligheden og i forhold til den effekt der ses af paclitaxel + capeticabin i TX-studiet.
- Der er forskel på, hvilke patienter der kan indgå i de to studier på grund af behandlingerne. De fleste patienter vil kunne tåle behandling med paclitaxel + capeticabin, som derfor tilbydes patienter uanset almentilstand. EXTREME-regimet er derimod en meget toksisk behandling, som kun kan tilbydes patienter med god almentilstand. Det betyder, at populationen i TX-studiet kan have andre lidelser, som var eksklusionsårsag i KN-048, herunder KOL (kronisk obstruktiv lungesygdom), mavesår, nedsat leverfunktion, rygning – alle faktorer, som kan have betydning for effekten af behandlingen. Dermed er populationen i TX-studiet mere repræsentativ for den danske population af patienter med hoved-halskræft, og fagudvalget er opmærksomme på, at ovennævnte faktorer kan underestimere effekten af paclitaxel + capeticabin i forhold til effekten af pembrolizumab.
- TX-studiet er ældre end KN048, hvilket har betydning, fordi man i dag har bedre muligheder i form af mere aggressiv behandling med kurativt potentiale, både kirurgisk, stråleterapi og kemoterapi. Desuden er der i dag også en bedre håndtering af bivirkninger. Dette bevirker samlet set, at gruppen af patienter, der reciderer nu, har andre karakteristika end tidligere. Det er ikke klart, hvilken påvirkning disse forhold samlet set har på effekten af behandlingerne i studierne.
- På tidspunktet for TX-studiet blev der oftest ikke tilbudt flere efterfølgende effektive behandlingslinjer, mens ca. halvdelen fik efterfølgende behandling i KN048 (se afsnit 7, tabel 8). Dette forventes at underestimere effekten af paclitaxel + capeticabin.

5.2 Databehandling og analyse

Nedenfor beskriver vi ansøgers databehandling og analyse for hvert effektmål.

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, 3 og 5 har ansøger foretaget sammenlignende statistiske analyser for samtlige af de i protokollen definerede effektmål. For spørgsmål 1 og 3 er der foretaget en direkte analyse. For spørgsmål 5 har ansøger foretaget en indirekte analyse, begrundet i at studiet ikke var designet til en direkte sammenligning mellem pembro mono og pembro komb., og at der dermed ikke var statistisk styrke til at foretage en direkte sammenligning. Det var ikke muligt at foretage sammenlignende analyser for klinisk spørgsmål 2 og 4, hvor ansøger har foretaget en narrativ sammenligning af OS og beskrivelser af bivirkningerne. Ansøger bemærker, at konklusioner vedrørende sammenligningerne i spørgsmål 2 og 4 skal drages med forsigtighed grundet begrænsninger i tilgængelige data.

Vi har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger. Dog er der af hensyn til læsevenligheden for klinisk spørgsmål 5 foretaget en omregning, så pembro mono er intervention og pembro komb. er komparator.

Nedenfor følger ansøgers bemærkninger til indsendte data fra KN048-studiet samt fagudvalgets kommenterer hertil:

- Data cut-off er den 25. februar 2019, hvor den mediane opfølgningstid for pembro mono var 11,5 måneder (range: 0,2-45,7). Med hensyn til overlevelse er der observeret eventrater på henholdsvis 75,8 % (213/281) ved pembro komb., 78,7 % (237/301) ved pembro mono og 88 % (264/300) ved EXTREME. Ansøger præsenterer 1- og 2-års data fra KN048, som, på baggrund af ovenstående eventrater, må betragtes som modne data.
- For overlevelse har ansøger fremsendt resultater for hele indikation $CPS \geq 1$ og for opdelingen $CPS 1-19$ og $CPS \geq 20$. Data vedrørende bivirkninger er baseret på "All Subjects as Treated" (ASaT) population, uafhængigt af PD-L1-udtryk.
 - Fagudvalget vurderer, at det for overlevelse er relevant at vurdere undergrupper af PD-L1-ekspression separat, som indsendt af ansøger.
- Data vedrørende livskvalitet er baseret på "the Full Analysis Set" (FAS)-population, uafhængigt af PD-L1-udtryk. Det vil sige, at der for bivirkninger og livskvalitet også er inkluderet data for patienter som har $CPS < 1$ og dermed er uden for den godkendte EMA-indikation. Det er ca. 15 % af patienterne i studiet, der har $CPS < 1$.
 - Fagudvalget vurderer, at livskvalitet og bivirkninger ved pembrolizumab ikke vil adskille sig væsentlig mellem PD-L1-undergrupper, og at de indsendte resultater er tilstrækkelige.
 - Fagudvalget vurderer, at da det ifølge EMAs *European Public Assessment Report* (EPAR) [7] fremgår, at patienter med $CPS < 1$ ikke har effekt af pembrolizumab sammenlignet med standardbehandling, vil inklusion af denne population potentielt trække i negativ retning for effektestimater og dermed give et mere konservativt estimat for livskvalitet og behandlingsophør grundet bivirkninger. Da det kun drejer sig om 15 % af populationen, anser fagudvalget ikke dette for at være problematisk.
- Ansøger har indsendt data for livskvalitet målt ved forskellige spørgeskemaer og opgjort på forskellige subskalaer. Førsteprioriteten i protokollen var data indsamlet ved spørgeskemaet EORTC QLQ-H&N35 og opgjort ved henholdsvis 3 og 6 måneder. Ansøger har indsendt data fra EORTC QLQ-H&N35, men opgjort som ændring fra baseline til 15 uger. Ansøger bemærker, at data for livskvalitet skal fortolkes med forsigtighed, da der er tale om selvrapporterede data i et ublindt studie, hvilket kan tænkes at medføre bias.
 - Fagudvalget vurderer, at de indsendte data er acceptable.

5.2.1 Evidensens kvalitet

Studierne er vurderet ved Cochranes risk of bias tool 2.0. Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

For klinisk spørgsmål 2 og 4 er der tale om en narrativ sammenligning, hvor det ene studie ikke er randomiseret. Evidensens kvalitet kan derfor ikke vurderes.

For klinisk spørgsmål 1, 3 og 5 er GRADE anvendt til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af evidensens kvalitet. Vurdering af risiko for bias samt GRADE-profil fremgår af bilag 1.

Inkonsistens og unøjagtighed

Datagrundlaget for klinisk spørgsmål 1, 3 og 5 er KN048-studiet (NCT02358031). Da der kun er ét studie, er der for alle spørgsmål og alle effektmål nedgraderet ét niveau for inkonsistens. Dette skyldes, at man ikke kan antage at resultaterne ville være i overensstemmelse, hvis man gentog det kliniske studie. Når der er nedgraderet for inkonsistens, fordi der kun foreligger ét studie, er der ikke samtidigt nedgraderet for unøjagtighed af samme årsag. For nogle af effektmålene er estimerne imidlertid usikre, idet konfidensintervallet indeholder estimer, der ville give forskellige tolkninger. For andre effektmål er der ikke angivet et estimat for usikkerheden. I begge tilfælde er der nedgraderet ét niveau for unøjagtighed.

Risiko for bias

KN048-studiet indebærer risiko for bias af flere årsager. Det fremgår af protokollen, som kan tilgås på clinicaltrials.gov, at der er foretaget adskillige ændringer, hvad angår effektmål, opfølgningstid, subgrupper og undersøgelse af PD-L1 (fra TPS til CPS). På grund af dette vurderes, at der er en risiko for selektiv rapportering af resultater. Det vil sige, at de resultater, der viser den bedste effekt, er udvalgt og bliver rapporteret, hvorimod resultater, der ikke viser den ønskede effekt, ikke rapporteres.

Desuden er studiet ublindat, hvilket indebærer en risiko for rapporteringsbias. Det vil sige, at der er en risiko for at patienterne er påvirkede af deres viden om, hvilken behandling de får, når de eksempelvis skal udfylde et spørgeskema vedrørende livskvalitet, eller fortælle om hvilke bivirkninger de oplever. Tilsvarende kan viden om behandlingen påvirke, hvorvidt de ansvarlige personer i det kliniske studie vurderer, at en uønsket hændelse har relation til behandlingen og dermed kan anses for en bivirkning. Dermed er der for effektmålene relateret til livskvalitet og bivirkninger nedgraderet ét niveau for risiko for bias. For effektmålet livskvalitet er der nedgraderet yderligere ét niveau, fordi der kun er data for omkring 60 % af patienterne ved uge 15, hvor data er indsamlet. Det er uklart, hvad årsagen er til, at der ikke er data for alle patienterne, men en del har formentlig ikke udfyldt spørgeskemaer om livskvalitet ved studiestart, da livskvalitet som effektmål først blev tilføjet senere. Det må også antages, at en del af patienterne er frafaldet studiet, enten på grund af et uacceptabelt niveau af bivirkninger eller dødsfald. Disse patienter må antages at have en dårligere livskvalitet, hvorfor det indebærer en påvirkning af resultatet for livskvalitet og dermed en risiko for bias.

Indirekthed

Fagudvalget vurderer, at populationen i KN048-studiet er tilsvarende de danske patienter, der ville være kandidater til behandling med pembrolizumab, hvad angår funktionsniveau, idet der i begge tilfælde er tale om patienter med performancestatus 0-1. I studiet indgår EXTREME-regimet, og fagudvalget vurderer, at patienter, som er egnede til at gennemgå dette regime, generelt har et bedre helbred end den gennemsnitlige patient i dansk klinisk praksis. Studiet har samtidig nogle in- og eksklusionskriterier blandt andet i forhold til komorbiditet, som i nogen grad adskiller studiepopulationen fra den danske population, der ville være kandidater til behandling med pembrolizumab. Fagudvalget vurderer imidlertid ikke, at studiepopulationen er afgørende anderledes end de danske patienter. Studieresultaterne kan derfor forventes at kunne overføres til danske forhold. Evidensgrundlaget er således ikke indirekte i en grad, så der bør nedgraderes for det.

Samlet vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er meget lav for klinisk spørgsmål 1, 3 og 5, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

6 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , sammenlignet med platin + 5-FU + cetuximab (EXTREME)?

6.1.1 Effektestimater og kategorier

Af tabel 3 fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.

Table 3: Kategorier og resultater for klinisk spørgsmål 1: pembrolizumab monoterapi sammenlignet med platin + 5-FU + cetuximab (EXTREME).

Effekt mål	Måleenhed	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effekt mål
			Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	Forskel [95 % CI]	Foreløbig værdi	
Samlet overlevelse (OS)	Medianoverlevelse (MKRF 3 mdr.)	Kritisk	Indikation: CPS ≥ 1: 2,0 mdr. Subgrupper: CPS 1-19: 0,7 mdr. CPS ≥ 20: 4,1 mdr.	kan ikke kategoriseres	Indikation: CPS ≥ 1: 0,74 [0,61;0,90] Subgrupper: CPS 1-19: 0,86 [0,66;1,12] CPS ≥ 20: 0,58 [0,44;0,78]	moderat merværdi	lille merværdi
	Overlevelseshastighed ved 12 mdr. (MKRF 10 %-point)		Indikation: CPS ≥ 1: 6,8 %-point Subgrupper: CPS 1-19: 1,6 %-point CPS ≥ 20: 11,5 %-point	kan ikke kategoriseres	IA	IA	
	Overlevelseshastighed ved 24 mdr. (MKRF 10 %-point)		Indikation: CPS ≥ 1: 11,5 %-point Subgrupper: CPS 1-19: 6,1 %-point CPS ≥ 20: 16,2 %-point	kan ikke kategoriseres	IA	IA	
Bivirkninger*	Andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (MKRF 10 %-point)	Kritisk	-52,3 %-point [-45,5;-59,2]	merværdi af ukendt størrelse	0,25 [0,19;0,32]	stor merværdi	stor merværdi
Bivirkninger*	Andel af patienter der ophører med behandling pga. bivirkninger (MKRF 5 %-point)	Vigtigt	-15,1 %-point [-10,0;-20,4]	merværdi af ukendt størrelse	0,23 [0,13;0,41]	stor merværdi	stor merværdi
Livskvalitet*	EORTC QLQ-H&N35 ændring fra baseline - 15 uger (MKRF 10 point)	Kritisk	0,24 point [-3,34;3,82]	ingen dokumenteret merværdi	IA	IA	ingen dokumenteret merværdi
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Moderat merværdi					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

*Data er opgjort for hele populationen, uanset PD-L1-status.

MKRF: mindste klinisk relevante forskel.

IA: ikke angivet

Samlet overlevelse (OS) (kritisk)

Absolutte forskelle: Forskellen i medianoverlevelse var 2 måneder til fordel for pembro mono vs. EXTREME (12,3 vs. 10,3 mdr.). Forskellen er ikke klinisk relevant, jf. den i protokollen definerede mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder. Der ses ingen klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der fortsat er i live efter 1 år (forskul på 6,8 % point; 50,4 % i pembro mono-armen vs. 43,6 % i EXTREME-armen). Efter 2 år er der 11,5 %-point flere, der fortsat er i live i pembro mono-armen sammenlignet med EXTREME-armen (28,9 % vs. 17,4 %). Dette overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Da usikkerheden for de absolutte effektestimater ikke er angivet, kan værdien *ikke kategoriseres* baseret på disse estimater.

Relative forskelle: Den relative effektforskel viser en HR for overlevelse på 0,74 [0,62; 0,90]. Jf. Medicinrådets metoder har pembro mono en *moderat merværdi* baseret på denne effektforskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet overlevelse har pembrolizumab monoterapi en *lille merværdi* for patienter med $CPS \geq 1$. Fagudvalget lægger vægt på, at der er klinisk relevante effekter både på den relative og de absolutte skalaer, dog i en størrelsesorden, der kun lige akkurat er klinisk relevant. Derfor vurderes den samlede merværdi at være lille fremfor moderat.

Fagudvalgets vurdering af subgrupper indenfor PD-L1

Ansøger har indsendt data for opdeling på baggrund af PD-L1-ekspression, CPS 1-19 og $CPS \geq 20$. De to grupper udgør to omtrent lige store subgrupper af den samlede indikation $CPS \geq 1$. For gruppen med $CPS > 20$ er der en klinisk relevant forskel på overlevelseshraten ved såvel 12 som 24 måneder, sammenlignet med EXTREME. Forskellen i medianoverlevelse er ligeledes klinisk relevant, vurderet på punkttestimatet. Det er dog ikke muligt at vurdere nøjagtigheden af dette estimat, da der ikke er konfidensintervaller. For gruppen med CPS 1-19 er der ingen klinisk relevant forskel i overlevelse, sammenlignet med EXTREME. Overordnet vurderer fagudvalget, at den observerede forskel i overlevelse for gruppen med $CPS \geq 1$ i høj grad skyldes gruppen med $CPS \geq 20$.

Bivirkninger: andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (kritisk)

Absolutte forskelle: Der er 52,3 %-point [45,5; 59,2] færre patienter, der oplever en eller flere grad 3-5 bivirkninger med pembro mono sammenlignet med EXTREME (17 vs. 69,3 %). Baseret på denne effektforskel har pembro mono en *merværdi af ukendt størrelse* for dette effektmål.

Relative forskelle: Den relative effektforskel for andelen med grad 3-5 bivirkninger er $RR = 0,25$ [0,19; 0,32]. Baseret på denne effektforskel har pembrolizumab som monoterapi en *stor merværdi* for dette effektmål.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet andel af patienter, der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger, har pembrolizumab monoterapi en *stor merværdi*, da behandlingen har en tydeligt fordelagtig bivirkningsprofil sammenlignet med EXTREME.

Fagudvalget vurderer, at pembro mono har få og sjældne alvorlige bivirkninger, og oftest er disse håndterbare med rette opmærksomhed. Typiske alvorlige bivirkninger er de autoimmune reaktioner så som immunpåvirkning af lunger og skjoldbruskkirtel og mere sjældent immunpåvirkning af lever og bugspytkirtel. Typiske bivirkninger af mindre alvorlig karakter er påvirkning af de celler, der dannes i knoglemarven med anæmi, leucopeni og trombocytopeni til følge. Disse bivirkninger er ofte ikke særlig udtalt og dermed ikke potentielt livstruende.

EXTREME-regimet har derimod en række alvorlige bivirkninger. Platinbaseret kemo og 5-FU er toksiske præparater med en række alvorlige bivirkninger, herunder leucopeni, febril neutropeni, og thrombocytopeni, som kan kræve hospitalisering og være potentielt livstruende. Herudover ses der gastrointestinale bivirkninger og nervepåvirkning. Regimet er meget toksisk, og patienterne oplever udtalt træthed og påvirket livskvalitet. Behandlingen kan kun gennemføres af patienter i god almen tilstand uden komorbiditet.

Bivirkninger: andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger (vigtig)

Absolutte forskelle: Der er 15,1 %-point [10; 20,4] færre patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger med pembro mono sammenlignet med EXTREME (4,7 vs. 19,9 %). Baseret på denne effektforskel har pembro mono en *merværdi af ukendt størrelse* for dette effektmål.

Relative forskelle: Den relative effektforskel for andelen, der ophører behandling pga. bivirkninger, er RR = 0,23 [0,13; 0,41]. Baseret på denne effektforskel har pembrolizumab som monoterapi en *stor merværdi* for dette effektmål.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet andel af patienter, der ophører behandling på grund af bivirkninger, har pembrolizumab monoterapi en *stor merværdi*. Den lavere andel, der ophører behandling med pembro mono, er i overensstemmelse med den mere tolerable bivirkningsprofil for pembro mono sammenlignet med EXTREME.

Livskvalitet (kritisk)

Absolutte forskelle: Livskvalitet målt ved EORTC-QLQ HN35 viser, at der ikke er forskel mellem pembro mono- og EXTREME-behandlingerne. Forskellen i ændring fra baseline til uge 15 er på 0,24 point [-3,34; 3,82], hvilket er mindre end den kliniske relevante forskel på 10 point. Baseret på denne effektforskel har pembro mono *ingen dokumenteret merværdi* for dette effektmål. Ingen af behandlingsarmene medfører i sig selv en klinisk relevant ændring i livskvaliteten fra baseline til efter 15 ugers behandling (pembro mono 1,17 [-1,79; 4,12] og pembro komb 0,77 [-2,22; 3,76]).

Der er ingen relative effektforskelle for livskvalitet, så vurderingen baseres alene på den absolutte forskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet livskvalitet har pembrolizumab monoterapi *ingen dokumenteret merværdi*.

Det er fagudvalgets erfaring, at EXTREME påvirker patienters livskvalitet markant. Dette skyldes, at det er en toksisk behandling, som medfører betydelige bivirkninger, og at man ved 5-FU-behandling skal bære en pumpe i 4 dage pr. cyklus samt modtage behandling på hospitalet én gang ugentligt. Ud fra fagudvalgets erfaringer med 2. linjebehandling med pembro mono påvirker denne behandling ikke patienternes livskvalitet i samme omfang som EXTREME. Denne kliniske erfaring er ikke afspejlet i resultater fra spørgeskemaet EORTC-QLQ HN35, hvor det blot kan konkluderes, at pembro mono ikke forringer livskvaliteten sammenlignet med standardbehandling.

6.1.2 Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , giver en **moderat merværdi** sammenlignet med platin + 5-FU + cetuximab (EXTREME). Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget lægger vægt på, at pembro mono ud fra en samlet vurdering af overlevelsesdata har en lille merværdi samtidig med, at bivirkningsprofilen er markant bedre ved pembro mono sammenlignet med EXTREME (stor merværdi). Der ses ingen dokumenteret forskel i livskvalitet.

Effekten på overlevelsen ved behandling med pembro mono frem for EXTREME er mest udtalt i gruppen af patienter med CPS ≥ 20 , hvor forskellen i både medianen og overlevelseshæfterne efter henholdsvis ét og to år er klinisk relevant bedre med pembro mono. Den observerede forskel i overlevelse for gruppen med CPS ≥ 1 er stor udstrækning båret af gruppen med CPS ≥ 20 , idet der i gruppen med CPS 1-19 ikke er påvist en bedre overlevelse. I den samlede gruppe CPS ≥ 1 ses ingen klinisk relevant gevinst for medianoverlevelse.

Fagudvalget bemærker, at når behandlingerne ikke har kurativt potentiale, er det særligt vigtigt, at bivirkningerne er acceptable for patienterne og ikke medfører forringet livskvalitet i den resterende levetid. Af de tilgængelige data ses ingen forskel på livskvaliteten, men forskellen i behandlingsophør grundet bivirkninger tyder på, at pembro mono tolereres bedre end EXTREME, og at patienterne i højere grad accepterer behandling med pembro mono. Ud fra disse betragtninger er fagudvalgets samlede vurdering, at pembro mono har en moderat merværdi sammenlignet med EXTREME.

Selv om der for gruppen med CPS mellem 1 og 19 ikke kan påvises en bedre overlevelse, vil denne gruppe af patienter stadig få en bedre behandlingsmulighed med pembro mono på grund af den bedre bivirkningsprofil sammenlignet med EXTREME.

6.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , sammenlignet med paclitaxel + capecitabin?

6.2.1 Effektestimater og kategorier

Af tabel 4 fremgår studiedata vedr. overlevelse for klinisk spørgsmål 2. Fagudvalget har i vurderingen af effektforskelle taget højde for forskelle imellem KN048- og TX-studiet, som betyder, at populationen i TX-studiet er dårligere stillet i forhold til at opnå en effekt af behandlingen (se afsnit 5.1.1).

Tabel 4: Klinisk spørgsmål 2: Pembrolizumab monoterapi vs. paclitaxel + capecitabin. Kun estimater for overlevelse er tilgængelige for sammenligning.

		pembrolizumab monoterapi		paclitaxel + capecitabin	
		Indikation: CPS ≥ 1 (n = 257)	subgrupper		(n = 138)
			CPS 1-19 (n = 124)	CPS ≥ 20 (n = 133)	
Samlet overlevelse (OS)	Medianoverlevelse, mdr. [95 % CI]	12,3 [10,8;14,3]	10,8 [9,0;12,6]	14,8 [11,5;20,6]	9,3 [8,5;10,7]
	Overlevelseshæfter ved 12 mdr., % [95 % CI]	50,4 % [44,1;56,4]	44,0 % [35,1;52,5]	56,4 % [47,5;64,3]	33 %
	Overlevelseshæfter ved 24 mdr., % [95 % CI]	28,9 % [23,5;34,5]	22,0 % [15,1;29,6]	35,3 % [27,3;43,4]	14 %

Samlet overlevelse (OS) (kritisk)

Den mediane overlevelse for gruppen i behandling med pembro mono i KN048-studiet var 12,3 måneder [10,8;14,3]. Den mediane overlevelse for gruppen i behandling med paclitaxel + capecitabin i TX-studiet var 9,3 måneder [8,5;10,7]. Fagudvalget bemærker, at det er en naiv sammenligning, hvor der er betydelige forskelle i studiedesign og population.

Efter et års behandling med pembro mono i KN048 var der fortsat 50,4 % i live, mens der efter et års behandling med paclitaxel + capecitabin i TX-studiet var ca. 33 % i live. Efter to år var der henholdsvis 28,9 % og ca. 14 % i live. Estimatene fra TX-studiet er aflæst fra en overlevelseskurve, og det er ikke muligt at angive, hvor stor usikkerheden om estimatene er.

Fagudvalget vurderer, på baggrund af forskellene i overlevelsesraterne, at der er en bedre effekt af pembro mono sammenlignet med paclitaxel + capecitabin, til trods for usikkerheden om estimatene. Fagudvalget lægger vægt på forskellene i overlevelsesraterne efter henholdsvis et og to år, som indikerer, at en andel af patienterne har længerevarende effekt af behandling med pembro mono.

Fagudvalgets vurdering af subgrupper indenfor PD-L1

Den observerede forskel i overlevelse for gruppen med $CPS \geq 1$ skyldes i høj grad gruppen med $CPS \geq 20$, hvor der ses en højere medianoverlevelse sammenlignet med $CPS 1-19$ og højere overlevelsesrate efter både 1 og 2 år (se Tabel 4).

Bivirkninger: andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (kritisk)

Der blev i TX-studiet rapporteret på individuelle frekvenser af bivirkninger og ikke en samlet frekvens af patienter, der oplevede mindst en bivirkning. Bivirkningerne blev rapporteret ved WHO-kriterierne. Ved ca. fem års opfølgning var den hyppigst forekommende bivirkning af grad 3 alopeci (hårtab), med en frekvens på 34,6 %. Øvrige grad 3 bivirkninger var diarré (15,4 %), infektion (11,5 %), hand-foot-syndrom (8,8 %), neuropati (6,6 %) og hæmatologisk påvirkning (neutropeni 12,1 % og leukopeni 6 %) [10]. Desuden var der to dødsfald, som blev tilskrevet gastrointestinale infektioner. Fagudvalget vurderer, at hårtab kan påvirke livskvaliteten, men det er ikke alvorligt og fører sjældent til behandlingsophør. Hand-foot-syndrom er smertefuldt, og diarré er meget generende og kan være alvorligt.

I KN048 blev der rapporteret en samlet hyppighed af grad 3-5 behandlingsrelaterede bivirkninger på 17 % (12,7;21,3) af patienterne i pembro mono-armen. Immunterapi i form af pembrolizumab er generelt mere tåleligt for patienterne.

Fagudvalget vurderer, at pembro mono har få og sjældne alvorlige bivirkninger og oftest er disse håndterbare med rette opmærksomhed. Typiske alvorlige bivirkninger er de autoimmune reaktioner så som immunpåvirkning af lunger og skjoldbruskkirtel og mere sjældent immunpåvirkning af lever og bugspytkirtel. Typiske bivirkninger af mindre alvorlig karakter er påvirkning af de celler, der dannes i knoglemarven med anæmi, leucopeni og trombocytopeni til følge. Disse bivirkninger er ofte ikke særlig udtalt og dermed ikke potentielt livstruende.

Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne ved pembro mono er mere acceptable for patienten end bivirkningerne ved paclitaxel + capecitabin.

Bivirkninger: andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger (vigtig)

I KN048 er der ca. 11 % (34 ud af 300), der ophører behandling med pembro mono på grund af bivirkninger. Der foreligger ikke data for andel af patienter, der ophører behandling pga. hverken bivirkninger eller bivirkninger i TX-studiet, så det er ikke muligt at foretage en sammenligning. Det er dog fagudvalgets erfaring, at der er forholdsvis få patienter (< 10 %), i det hele taget, der ophører behandling med paclitaxel + capecitabin i dansk klinisk praksis.

Livskvalitet (kritisk)

Der foreligger ikke data for livskvalitet i TX-studiet, så det er ikke muligt at foretage en sammenligning.

6.2.2 Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 2

Den samlede værdi af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med paclitaxel + capecitabin **kan ikke kategoriseres** jf. Medicinrådets metoder, da det ikke er muligt at gennemføre komparative analyser på grund af studiedesign og utilstrækkelig sammenlignelighed mellem studierne. Fagudvalgets konklusion er derfor baseret på en narrativ sammenligning. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

Fagudvalget vurderer, at effekt og bivirkninger ved behandling med pembrolizumab monoterapi samlet set er bedre end ved behandling med paclitaxel + capecitabin.

Fagudvalget lægger vægt på, at pembrolizumab monoterapi ved en narrativ sammenligning ser ud til at have en bedre effekt på overlevelse end paclitaxel + capecitabin. Samtidig er bivirkningerne ved pembrolizumab monoterapi mere acceptable for patienterne.

6.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$, sammenlignet med platin + 5-FU + cetuximab (EXTREME)?

6.3.1 Effektestimater og kategorier

Af tabel 5 fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 3.

Table 5: Kategorier og resultater for klinisk spørgsmål 3: pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU sammenlignet med platin + 5-FU + cetuximab (EXTREME).

Effektmål	Måleenhed	Vigtighed	Forskell i absolutte tal	Forskell i relative tal		Aggregeret værdi pr. effektmål	
			Forskell (95 % CI)	Føreløbig værdi	Forskell, HR/RR (95 % CI)		Føreløbig værdi
Samlet overlevelse (OS)	Medianoverlevelse (MKRF 3 mdr.)	Kritisk	Indikation: CPS ≥ 1: 3,2 mdr. Subgrupper: CPS 1-19: 2,8 mdr. CPS ≥ 20: 3,7 mdr.	kan ikke kategoriseres	Indikation: CPS ≥ 1: 0,65 (0,53;0,80) Subgrupper: CPS 1-19: 0,71 (0,54;0,94) CPS ≥ 20: 0,60 (0,45;0,82)	stor merværdi	moderat merværdi
	Overlevelsrate ved 12 mdr. (MKRF 10 %-point)		Indikation: CPS ≥ 1: 11,5 %-point Subgrupper: CPS 1-19: 11,5 %-point CPS ≥ 20: 11 %-point	kan ikke kategoriseres	IA	IA	
	Overlevelsrate ved 24 mdr. (MKRF 10 %-point)		Indikation: CPS ≥ 1: 13,8 %-point Subgrupper: CPS 1-19: 11,4 %-point CPS ≥ 20: 16 %-point	kan ikke kategoriseres	IA	IA	
Bivirkninger*	Andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (MKRF 10 %-point)	Kritisk	2,4 %-point [-5,1; 10,0]	kan ikke kategoriseres	1,03 [0,93; 1,15]	kan ikke kategoriseres	kan ikke kategoriseres
Bivirkninger*	Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger (MKRF 5 %-point)	Vigtigt	2,9 %-point [-3,8; 9,7]	kan ikke kategoriseres	1,15 [0,84; 1,58]	kan ikke kategoriseres	kan ikke kategoriseres
Livskvalitet*	EORTC QLQ-H&N35 Ændring fra baseline - 15 uger (MKRF 10 point)	Kritisk	0,4 point [-3,46; 4,26]	ingen dokumenteret merværdi	IA	IA	ingen dokumenteret merværdi
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Moderat merværdi					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

*Data er opgjort for hele populationen, uanset PD-L1 status.

IA: ikke angivet

Samlet overlevelse (OS) (kritisk)

Absolutte forskelle: Forskellen i medianoverlevelse var 3,2 måneder til fordel for pembro komb. vs. EXTREME (13,6 vs. 10,4 mdr.). Forskellen er klinisk relevant jf. den i protokollen definerede mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder. Der ses ligeledes klinisk relevante forskel i andelen af patienter, der fortsat er i live efter 1 år (11,5 %-point; 55,0 % for pembro komb. vs. 43,5 % for EXTREME) og efter 2 år (13,8 %-point; 30,8 % for pembro komb. vs. 17,0 % for EXTREME). Da usikkerheden for de absolutte effektestimater ikke er angivet, kan værdien *ikke kategoriseres* baseret på disse estimater.

Relative forskelle: Den relative effektforskel viser en HR for overlevelse på 0,65 [0,53;0,80]. Jf. Medicinrådets metoder har pembro komb. en *stor merværdi* baseret på denne effektforskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet overlevelse har pembrolizumab komb. en *moderat merværdi* for patienter med $CPS \geq 1$. Fagudvalget lægger vægt på, at der er klinisk relevante effekter både på den relative og absolutte skalaer. Effektforskellene på de absolutte skalaer er dog i en størrelsesorden, der kun lige akkurat er klinisk relevant, og derfor vurderes den samlede merværdi at være moderat fremfor stor.

Fagudvalgets vurdering af subgrupper indenfor PD-L1

Ansøger har indsendt data for opdeling på baggrund af PD-L1-ekspression, $CPS 1-19$ og $CPS \geq 20$. De to grupper udgør to omtrent lige store subgrupper af den samlede indikation $CPS \geq 1$. For gruppen med $CPS > 20$ er der en klinisk relevant forskel på både medianoverlevelse og overlevelseshraten ved såvel 12 som 24 måneder, sammenlignet med EXTREME. For gruppen med $CPS 1-19$ er forskellen i medianoverlevelse ikke klinisk relevant, sammenlignet med EXTREME, mens forskellene i overlevelseshraten ved såvel 12 som 24 måneder er klinisk relevante, sammenlignet med EXTREME. Overordnet vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk relevant forskel i effekt på tværs af subgrupperne, selv om den mediane overlevelse er en smule lavere i gruppen med $CPS 1-19$.

Bivirkninger: andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (kritisk)

Absolutte forskelle: Der er 2,4 %-point [-5,1;10,0] flere patienter, der oplever en eller flere grad 3-5 bivirkninger med pembro komb. sammenlignet med EXTREME (71,7 vs. 69,3 %). Baseret på denne forskel kan effekten af pembro komb. *ikke kategoriseres*, da konfidensintervallet er bredt, og usikkerheden om estimatet dermed er stor.

Relative forskelle: Den relative effektforskel for andelen med grad 3-5 bivirkninger er $RR = 1,03$ [0,93;1,15]. Baseret på denne forskel kan pembro komb. *ikke kategoriseres* for dette effektmål, da konfidensintervallet er bredt, og usikkerheden om estimatet dermed er stor.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet andel af patienter, der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger, kan pembro komb. *ikke kategoriseres*. Der er ikke påvist en klinisk relevant og ej heller statistisk signifikant forskel mellem pembro komb. og EXTREME for andelen med grad 3-5 bivirkninger.

I sammenligningen mellem pembro komb. og EXTREME er platinbaseret kemo og 5-FU en del af begge behandlinger, som derudover indeholder henholdsvis pembrolizumab og cetuximab.

Cetuximab i sig selv er ikke en bivirkningstung behandling, men den kan give uren hud. Der er dog set alvorlige infusionsreaktioner, men det forekommer yderst sjældent. Som beskrevet tidligere (afsnit 6.2.1) har pembrolizumab i sig selv få alvorlige bivirkninger, og oftest er disse håndterbare med rette opmærksomhed.

For både pembro komb. og EXTREME er det platinbaseret kemo og 5-FU, der forårsager hovedparten af bivirkningerne. De er begge toksiske præparater med en række alvorlige bivirkninger, herunder leucopeni, febril neutropeni og trombocytopeni, som kan kræve hospitalisering og potentielt være livstruende. Herudover ses der gastrointestinale bivirkninger og nervepåvirkning. Regimet er meget toksisk, og

patienterne oplever udtalt træthed og påvirket livskvalitet. Behandlingen kan kun gennemføres af patienter i god almen tilstand uden komorbiditet.

Bivirkninger: andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger (vigtig)

Absolutte forskelle: Der er 2,9 %-point [-3,8;9,7] flere patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger med pembro komb. sammenlignet med EXTREME (22,8 % vs. 19,9 %). Baseret på denne forskel kan effekten af pembro komb. *ikke kategoriseres*, da konfidensintervallet er for bredt, og usikkerheden om estimatet dermed er stor.

Relative forskelle: Den relative effektforskel for andelen med grad 3-5 bivirkninger er $RR = 1,15$ [0,84;1,58]. Baseret på denne forskel kan pembro komb. *ikke kategoriseres* for dette effektmål, da konfidensintervallet er for bredt, og usikkerheden om estimatet dermed er stor.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet andel af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger, kan pembro komb. *ikke kategoriseres*. Der er ikke påvist en klinisk relevant og ej heller statistisk signifikant forskel mellem pembro komb. og EXTREME for andelen, der ophører behandling pga. bivirkninger.

Livskvalitet (kritisk)

Absolutte forskelle: Livskvalitet målt ved EORTC-QLQ HN35 viser, at der ikke er forskel mellem pembro komb.- og EXTREME-behandlingerne. Forskellen i ændring fra baseline til uge 15 er på 0,40 point [-3,46;4,26], hvilket er mindre end den klinisk relevante forskel på 10 point. Baseret på denne effektforskel har pembro komb. *ingen dokumenteret merværdi* for dette effektmål. Ingen af behandlingerne medfører i sig selv en klinisk relevant ændring i livskvaliteten fra baseline til efter 15 ugers behandling (pembro komb. 1,17 [-1,79;4,12] og EXTREME 0,77 [-2,22;3,76]).

Der er ingen relative effektforskelle for livskvalitet, så vurderingen baseres alene på den absolutte forskel.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet livskvalitet har pembrolizumab monoterapi *ingen dokumenteret merværdi*.

Det er fagudvalgets erfaring, at EXTREME påvirker patienternes livskvalitet markant, på grund af platinbaseret kemoterapi og 5-FU. Dette skyldes, at det er en toksisk behandling, som medfører betydelige bivirkninger, og at man ved 5-FU behandling skal bære en pumpe i 4 dage pr. cyklus samt modtage behandling på hospitalet én gang ugentligt. Dette vil også gøre sig gældende for pembro komb, da både platinbaseret kemoterapi og 5-FU ligeledes indgår i den behandling.

6.3.2 Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 3

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU til patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$ giver en **moderat merværdi** sammenlignet med cisplatin + 5-FU + cetuximab (EXTREME). Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget lægger vægt på, at pembro komb. ud fra overlevelsedata har en moderat merværdi samtidig med, at bivirkningsprofilen vurderes ikke at være klinisk relevant dårligere ved pembro komb. sammenlignet med EXTREME (kan ikke kategoriseres på grund af usikkerhed om estimatet). Der ses ingen dokumenteret forskel i livskvalitet, og derfor ender fagudvalgets samlede vurdering for $CPS > 1$ på moderat merværdi.

Fagudvalget bemærker, at den observerede forskel i effekt på median overlevelse ved behandling med pembro komb. frem for EXTREME er numerisk en anelse større i gruppen af patienter med $CPS \geq 20$ i forhold til $CPS 1-19$. Der ses dog en klinisk relevant effektforskel i overlevelseshraten efter både et og to år i

begge subgrupper, dvs. for disse endepunkter er der en gevinst for en andel af patienterne, uanset niveauet af PD-L1-udtryk.

6.4 Klinisk spørgsmål 4

Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$, sammenlignet med paclitaxel + capecitabin?

6.4.1 Effektestimater og kategorier

Af tabel 6 fremgår studiedata vedr. overlevelse for klinisk spørgsmål 4. Fagudvalget har i vurderingen af effektforskelle taget højde for forskelle imellem KN048- og TX-studiet, som betyder, at populationen i TX-studiet er dårligere stillet i forhold til at opnå en effekt af behandlingen (se afsnit 5.1.1).

Tabel 6: Klinisk spørgsmål 4: Pembrolizumab + kemoterapi vs. paclitaxel + capecitabin. Kun estimater for overlevelse er tilgængelige for sammenligning.

		pembrolizumab + kemoterapi			paclitaxel + capecitabin
		Indikation: CPS ≥ 1 (n = 242)	Subgrupper		(n = 138)
			CPS 1-19 (n = 116)	CPS ≥ 20 (n = 126)	
Samlet overlevelse (OS)	Medianoverlevelse, mdr. [95 % CI]	13,6 [10,4;15,5]	12,7 [9,4;15,3]	14,7 [10,3;19,3]	9,3 [8,5;10,7]
	Overlevelseshastighed ved 12 mdr., % [95 % CI]	55 % [48,5;60,0]	52,6 % [43,1;61,2]	57,1 % [48,0;65,2]	33 %
	Overlevelseshastighed ved 24 mdr., % [95 % CI]	30,8 % [25,1;36,7]	25,9 % [18,3;34,1]	35,4 % [27,2;43,8]	14 %

Samlet overlevelse (OS) (kritisk)

Den mediane overlevelse for gruppen i behandling med pembro komb. i KN048-studiet var 13,6 måneder [10,4;15,5]. Den mediane overlevelse for gruppen i behandling med paclitaxel + capecitabin i TX-studiet var 9,3 måneder [8,5;10,7]. Fagudvalget bemærker, at det er en naiv sammenligning, hvor der er betydelige forskelle i studiedesign og population.

Efter et års behandling med pembro komb. i KN048 var der fortsat mellem 55 % i live, mens der efter et års behandling med paclitaxel + capecitabin i TX-studiet var ca. 33 % i live. Efter to år var der henholdsvis 30,8 og ca. 14 % i live. Estimaterne fra TX-studiet er aflæst fra en overlevelseshastighedskurve, og det er ikke muligt at angive, hvor stor usikkerheden om estimaterne er.

Fagudvalget vurderer, på baggrund af forskellene i overlevelseshastighederne, at der er en bedre effekt af pembro komb. sammenlignet med paclitaxel + capecitabin, til trods for usikkerheden om estimaterne. Fagudvalget lægger vægt på forskellene i overlevelseshastighederne efter henholdsvis et og to år, som indikerer, at en andel af patienterne har længerevarende effekt af behandling med pembro komb.

Fagudvalgets vurdering af subgrupper indenfor PD-L1

Vurderet ud fra effektestimaterne kan det se ud, som om effekten er numerisk større i subgruppen med CPS ≥ 20 . Når usikkerheden om estimaterne tages i betragtning, kan det ikke konkluderes, at der er forskel på effekten i forhold til PD-L1-udtryk.

Bivirkninger: andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (kritisk)

Der blev i TX-studiet rapporteret på individuelle frekvenser af bivirkninger og ikke en samlet frekvens af patienter, der oplevede mindst en bivirkning. Bivirkningerne blev rapporteret ved WHO-kriterierne. Efter ca. fem års opfølgning var den hyppigst forekommende bivirkning af grad 3 alopeci (hårtab) med en frekvens på 34,6 %. Øvrige grad 3 bivirkninger var diarré (15,4 %), infektion (11,5 %), hand-foot-syndrom (8,8 %), neuropati (6,6 %) og hæmatologisk påvirkning (neutropeni 12,1 % og leukopeni 6 %) [10]. Desuden var der to dødsfald, som blev tilskrevet gastrointestinale infektioner. Fagudvalget vurderer, at hårtab kan påvirke livskvaliteten, men det er ikke alvorligt og fører sjældent til behandlingsophør. Hand-foot-syndrom er smertefuldt, og diarré er meget generende og kan være alvorligt.

I KN048 blev der rapporteret en samlet hyppighed af grad 3-5 behandlingsrelaterede bivirkninger på 71,7 % [66,4;77,1] af patienterne behandlet med pembro komb. Immunterapi i form af pembrolizumab er generelt mere tåleligt for patienterne, som beskrevet i afsnit 6.2.1. De observerede bivirkninger tilskrives dermed platinbaseret kemo og 5-FU, som begge er toksiske præparater med en række alvorlige bivirkninger, herunder leucopeni, febril neutropeni, og thrombocytopeni, som kan kræve hospitalisering og potentielt være livstruende. Herudover ses der gastrointestinale bivirkninger og nervepåvirkning. Regimet er meget toksisk, og patienterne oplever udtalt træthed og påvirket livskvalitet. Behandlingen kan kun gennemføres af patienter i god almen tilstand uden komorbiditet.

Fagudvalget vurderer, at behandling med pembro komb. medfører flere bivirkninger end paclitaxel + capecitabin.

Bivirkninger: andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger (vigtig)

Der foreligger ikke data for andel af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger i TX-studiet.

Livskvalitet (kritisk)

Der foreligger ikke data for livskvalitet i TX-studiet.

6.4.2 Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 4

Den samlede værdi af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU sammenlignet med paclitaxel + capecitabin **kan ikke kategoriseres** jf. Medicinrådets metoder, da det ikke er muligt at gennemføre komparative analyser på grund af studiedesign og utilstrækkelig sammenlignelighed mellem studierne. Fagudvalgets konklusion er derfor baseret på en narrativ sammenligning. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.

Fagudvalget vurderer ud fra effekt og bivirkninger, at behandling med pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU samlet set ikke er dårligere end behandling med paclitaxel + capecitabin. Fagudvalget lægger vægt på, at overlevelsesraterne efter 1 og 2 år ved behandling med pembro komb. ved en narrativ sammenligning ser ud til at være bedre sammenlignet med paclitaxel + capecitabin, vurderet på det foreliggende datagrundlag. Selv om der er observeret flere bivirkninger ved pembro komb., vurderer fagudvalget, at den øgede overlevelse gør pembro komb. til et relevant behandlingsalternativ. På grund af bivirkningsprofilen bør pembro komb. dog kun tilbydes til patienter, som har godt alment funktionsniveau uden betydende komorbiditeter.

6.5 Klinisk spørgsmål 5

Er der klinisk betydende forskel på værdien af pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel plancellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$, sammenlignet med pembrolizumab i kombination med platin og 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapi?

6.5.1 Effektestimater og kategorier

Af tabel 7 fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 5.

Table 7: Clinical question 5: Pembrolizumab monotherapy vs. pembrolizumab + chemotherapy

Effect goal	Unit of measurement	Importance	Difference in absolute values		Difference in relative values		Aggregated value per effect goal
			Difference [95% CI]	Interim value	Difference [95% CI]	Interim value	
Overall survival (OS)	Median overall survival (MKRF 3 months)	Critical	Indication: CPS ≥ 1: -1,7 months [-6,2; 1,73] Subgroups: CPS 1-19: -2,28 months [-8,34; 1,86] CPS ≥ 20: 0,49 months [-6,52; 5,2]	Can not be categorized	Indication: CPS ≥ 1: 1,14 [0,86; 1,52] Subgroups: CPS 1-19: 1,20 [0,83; 1,79] CPS ≥ 20: 0,97 [0,65; 1,54]	Can not be categorized	Can not be categorized
	Overall survival rate at 12 months (MKRF 10 %-point)		Indication: CPS ≥ 1: -4,38 Subgroups: CPS 1-19: -6,77 CPS ≥ 20: 1,1	Can not be categorized	IA	IA	
	Overall survival rate at 24 months (MKRF 10 %-point)		Indication: CPS ≥ 1: -4,71 Subgroups: CPS 1-19: -6,65 CPS ≥ 20: 1,25	Can not be categorized	IA	IA	
Adverse effects*	Proportion of patients who get one or more grade 3-5 adverse effects (MKRF 10 %-point)	Critical	-54,74 %-point [-78,2; -37,1]	Interim value of unknown magnitude	0,24 [0,18; 0,31]	Large interim value	Large interim value
Adverse effects*	Proportion of patients who stop treatment due to adverse effects (MKRF 5 %-point)	Important	-18,16 %-point [-38,9; -7,3]	Interim value of unknown magnitude	0,20 [0,11; 0,39]	Large interim value	Large interim value
Quality of life*	EORTC QLQ-H&N35 Δ baseline-15 weeks (MKRF 10 point)	Critical	IA	Can not be categorized	IA	IA	Can not be categorized
Overall category for drug value		Interim value of unknown magnitude					
Quality of the overall evidence		Very low					

*Data er opgjort for hele populationen, uanset PD-L1-status.
IA: ikke angivet

Samlet overlevelse (OS) (kritisk)

Absolutte forskelle: Den observerede forskel i median overlevelse på -1,17 mdr. [-6,25;1,73] mellem pembro mono og pembro komb. var hverken klinisk relevant eller statistisk signifikant. Da usikkerheden om estimatet er stor, kan værdien *ikke kategoriseres* baseret på dette estimat.

Der ses ingen klinisk relevant forskel i andelen af patienter, der fortsat er i live, hverken efter 1 år (beregnet forskel på 4,38 %-point) eller efter 2 år (beregnet forskel på 4,71 %-point). Da usikkerheden for de absolutte effektestimater ikke er angivet, kan værdien *ikke kategoriseres* baseret på disse estimater.

Relative forskelle: HR for overlevelse er beregnet til 1,14 [0,86; 1,52] og viser dermed, at der ikke er forskel på pembro mono og pembro komb. Da usikkerheden om estimatet er stor, kan værdien *ikke kategoriseres* baseret på dette estimat jf. Medicinrådets metoder.

Fagudvalget vurderer på de foreliggende data, at der for overlevelse formentlig ikke er forskel på effekten af pembro mono og pembro komb. for patienter med CPS ≥ 1 .

Fagudvalgets vurdering af subgrupper indenfor PD-L1

For ingen af subgrupperne ses en forskel mellem pembro mono og pembro komb. Dog indikerer data, at effektforskellen varierer mellem subgrupperne, hvor effektforskellen er størst for gruppen med CPS mellem 1 og 19 (henholdsvis 6,77 og 6,65 %-point efter 1 og 2 år). Ingen af forskellene er dog klinisk relevante jf. protokollen, hvor mindste klinisk relevante forskel blev defineret som 10 %-point.

Fagudvalgets vurdering af overlevelseskurvernes forløb

I EMAs EPAR for pembrolizumab fremgår overlevelseskurver (Kaplan Meier) baseret på data i KN048-studiet.

Fagudvalget bemærker, at kurverne for pembro mono vs. EXTREME har et forløb, hvor de krydser og herefter deler sig omkring måned 8 til fordel for pembro mono. Dette forløb af kurverne er tydeligst i grupperne med CPS 1-19 og CPS ≥ 1 og mindre tydeligt i gruppen med CPS ≥ 20 [7]. Før kurverne krydser, ligger pembro mono-kurven under kontrolarmen (EXTREME) med en lidt dårligere overlevelse i de første måneder af behandlingen. Efter krydsningen ligger kurven for pembro mono over kontrolarmen, hvilket indikerer, at der er en langsigtet fordel i overlevelse for nogle patienter. Dette forløb for kurverne indikerer, at den tidlige effekt af pembro mono i forhold til EXTREME muligvis er mangelfuld. Denne mangelfulde tidlige effekt ses ikke ved pembro komb. vs. EXTREME, hvor kurverne ikke krydser, men følges og herefter deler sig omkring 8 måneder. Dette er ifølge EMA noget, man gentagne gange tidligere har set for anti-PD1/PD-L1-lægemidler [12].

I data fra EPAR beskrives dette yderligere ved at "instantaneous hazard rates" mellem 0 og 6 måneder generelt viser bedre effekt af behandlingerne med kemoterapi sammenlignet med pembro mono. Antallet af patienter, der døde i løbet af de første 6 måneder, var 73 i behandling med pembro mono og 54 i behandling med EXTREME for CPS ≥ 1 ; af disse døde 52 vs. 27 på grund af "disease progression" (dvs. ~20 % mod ~10 % af den samlede gruppe i hver arm) [12]. Data for pembro komb. vs. EXTREME er ikke tilgængelige. De fremlagte data vurderes derfor af EMA at bekræfte en mangelfuld tidlig indsættende virkning med pembro mono vs. kemoterapi, som samtidig i EPAR anfører, at der dog på nuværende tidspunkt ikke er tilstrækkeligt overbevisende grundlag for at anføre en specifik anbefaling herom i produktresuméet, hvilket vil kræve konsistente resultater fra flere forskellige studier [12].

Fagudvalget er enige i denne vurdering. Fagudvalget beskriver, at der i klinisk praksis vil være patienter, som har hurtig sygdomsprogression og/eller stor tumorbyrde, som vil være i risiko for at dø, før en eventuel effekt af pembrolizumab vil kunne nå at sætte ind. Fagudvalget vurderer derfor, at der for patienter med stor tumorbyrde/hurtig sygdomsprogression og god almentilstand vil være grund til at overveje behandling med pembro komb. fremfor pembro mono trods den øgede mængde af bivirkninger ved pembro komb. Denne

kliniske overvejelse bør foretages ved alle niveauer af PD-L1-ekspression, men fagudvalget fremhæver dog, at der bør være yderligere årsager til at vælge pembro komb. fremfor pembro mono hos patienter med lavere værdier af PD-L1 (CPS1-19).

Bivirkninger: andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (kritisk)

Absolut forskel: Der er rapporteret 54,74 %-point [-78,2; -37,1] færre patienter med grad 3-5 bivirkninger ved pembro mono sammenlignet med pembro komb. Baseret på denne effektforskel har pembro mono en *stor merværdi* for dette effektmål.

Relativ forskel: Den relativ effektforskel for andelen med grad 3-5 bivirkninger er RR = 0,24 [0,18; 0,31]. Baseret på denne effektforskel har pembro mono en *stor merværdi* for dette effektmål.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet andel af patienter, der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger, har pembro mono en *stor merværdi*, da behandlingen har en tydeligt fordelagtig bivirkningsprofil sammenlignet med pembro komb.

Bivirkninger: andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger (vigtig)

Absolutte forskelle: der er 18,16 %-point [-38,9; -7,3] færre patienter, der ophører behandling med pembro mono sammenlignet med pembro komb. Baseret på denne effektforskel har pembro mono en *stor merværdi* for dette effektmål.

Relative forskelle: Den relative effektforskel for andelen, der ophører behandling, er RR = 0,20 [0,11; 0,39]. Baseret på denne effektforskel har pembrolizumab som monoterapi en *stor merværdi* for dette effektmål.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet andel af patienter, der ophører behandling på grund af bivirkninger, har pembro mono en *stor merværdi*. Den lave andel, der ophører behandling med pembro mono, er i overensstemmelse med den mere tolerable bivirkningsprofil sammenlignet med pembro komb.

Livskvalitet (kritisk)

Livskvalitet blev målt med EORTC QLQ-C30 som ændring fra baseline til uge 15. Ansøger har ikke foretaget en sammenligning mellem pembro mono og pembro komb. Derfor kan værdien ikke kategoriseres.

Fagudvalget har foretaget en naiv sammenligning mellem pembro mono og pembro komb., baseret på de absolutte effektforskelle sammenlignet med EXTREME (forskel på henholdsvis 0,24 og 0,4 point). Da effektforskellene ikke adskiller sig, vurderer fagudvalget, at der sandsynligvis ikke er klinisk relevant forskel på effekten på livskvalitet ved behandling med pembro mono sammenlignet med pembro komb.

Samlet vurderer fagudvalget, at for effektmålet livskvalitet kan værdien af pembro mono sammenlignet med pembro komb. *ikke kan kategoriseres*.

6.5.2 Fagudvalgets konklusion vedr. klinisk spørgsmål 5

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , har en **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med pembrolizumab + kemoterapi (platin + 5-FU) jf. Medicinrådets metoder. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget vurderer, at der overordnet ikke kan påvises en forskel i effekten på overlevelse ved behandling med pembrolizumab som henholdsvis mono- og kombinationsbehandling. Da der er færre bivirkninger ved pembro mono vurderes denne behandling at have en merværdi for størstedelen af de patienter, der kandiderer til behandling med pembrolizumab. Det er ikke muligt at fastsætte størrelsen af denne merværdi på baggrund af foreliggende datagrundlag.

EMA beskriver, at der indenfor de første 8 måneder er en lidt dårligere overlevelse ved behandling med pembro mono sammenlignet med EXTREME. Dette ses ikke ved pembro komb., hvor overlevelsen indenfor de første 8 måneder er sammenlignelig med EXTREME. Dette betyder, at man til trods for bivirkninger bør overveje pembro komb. til visse patienter. Fagudvalget er enige i denne vurdering fra EMA. Fagudvalget beskriver, at der er i klinisk praksis vil være patienter, som har hurtig sygdomsprogression og/eller stor tumorbyrde, som vil være i risiko for at dø, før en eventuel effekt af pembrolizumab monoterapi vil kunne nå at sætte ind.

Fagudvalget vurderer derfor, at der for patienter med stor tumorbyrde/hurtig sygdomsprogression og god almentilstand vil være grund til at overveje behandling med pembro komb. fremfor pembro mono trods den øgede mængde af bivirkninger ved pembro komb.

Dette bør være en klinisk overvejelse ved alle niveauer af PDL-1-ekspression, dog bør der ved lavere værdier af PD-L1 (CPS 1-19) være yderligere årsager til at vælge pembro komb. fremfor pembro mono.

7 Fagudvalgets samlede konklusion

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab som monoterapi eller i kombination med platin og 5-FU samlet set er et bedre behandlingsalternativ end standardbehandling til patienter med hoved-halskræft i 1. linje, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$. Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter bør tilbydes pembrolizumab monoterapi på grund af den bedre bivirkningsprofil. Dog vil der for patienter med stor tumorbyrde/hurtig sygdomsprogression og god almentilstand være grund til at overveje behandling med kombinationsbehandling fremfor monoterapi trods den øgede mængde af bivirkninger ved kombinationsbehandlingen. Konklusionerne for de enkelte kliniske spørgsmål fremgår af tabel 8.

Tabel 8: Konklusioner for de kliniske spørgsmål

Klinisk spørgsmål	Konklusion
<i>Indikation: førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS > 1$</i>	
1. Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med standardbehandling (platin + 5-FU + cetuximab)?	Moderat merværdi Fagudvalget lægger vægt på, at pembro mono ud fra en samlet vurdering af overlevelsesdata har en moderat merværdi samtidig med, at bivirkningsprofilen er markant bedre ved pembro mono sammenlignet med EXTREME (stor merværdi). Der ses ingen dokumenteret forskel i livskvalitet. Evidensens kvalitet er meget lav.
2. Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabin)?	Kan ikke kategoriseres (da det ikke er muligt at gennemføre komparative analyser på grund af studiedesign og utilstrækkelig sammenlignelighed mellem studierne). Fagudvalget vurderer ud fra en narrativ sammenligning, at effekt og bivirkninger ved behandling med pembrolizumab monoterapi samlet set er bedre end ved behandling med paclitaxel + capecitabin. Fagudvalget lægger vægt på, at pembrolizumab monoterapi ved en narrativ sammenligning ser ud til at have en bedre effekt på overlevelse end paclitaxel + capecitabin. Samtidig har pembrolizumab monoterapi færre bivirkninger, som ofte er håndterbare. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.
3. Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU sammenlignet med standardbehandling (cisplatin + 5-FU + cetuximab)?	Moderat merværdi Fagudvalget lægger vægt på, at pembro komb. ud fra overlevelsesdata har en moderat merværdi samtidig med, at bivirkningsprofilen vurderes ikke at være klinisk relevant dårligere ved pembro komb. sammenlignet med EXTREME. Evidensens kvalitet er meget lav.
4. Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabin)?	Kan ikke kategoriseres (da det ikke er muligt at gennemføre komparative analyser på grund af studiedesign og utilstrækkelig sammenlignelighed mellem studierne). Fagudvalget vurderer ud fra en narrativ sammenligning af effekt og bivirkninger, at behandling med pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU samlet set ikke er dårligere end behandling med paclitaxel + capecitabin. Fagudvalget lægger vægt på, at overlevelsesraterne efter 1 og 2 år ved behandling med pembro komb. ved en narrativ sammenligning ser ud til at være bedre sammenlignet med paclitaxel + capecitabin. Evidensens kvalitet kan ikke vurderes.
5. Er der klinisk betydende forskel på værdien af pembrolizumab monoterapi, sammenlignet med pembrolizumab i kombination med platin og 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapi?	Pembro mono har en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med pembro komb. Fagudvalget lægger vægt på, at der ikke kan observeres en klinisk relevant forskel på overlevelse. Dog kan der være forskel på, hvor hurtigt effekten af behandlingerne indsætter, og der er flere bivirkninger ved pembro komb. sammenlignet med pembro mono. Fagudvalget vurderer, at der for patienter med stor tumorbyrde/hurtig sygdomsprogression og god almentilstand vil være grund til at overveje behandling med pembro komb. fremfor pembro mono trods den øgede mængde af bivirkninger. Evidensens kvalitet er meget lav.

8 Andre overvejelser

Fagudvalget har i protokollen efterspurgt information om relaterede emner. Ansøgers besvarelse samt fagudvalgets kommentarer er sammenfattet i nedenstående.

Dødsfald i KN048 på grund af behandlingsrelaterede bivirkninger

Beskrivelser af de bivirkningsrelaterede 57 dødsfald, der blev observeret i pembro mono (25 dødsfald) og pembro komb. (32 dødsfald), er indsamlet, men er ikke tilgængelige i EPAR eller andre publikationer. Følgende fremgår af EPAR (s. 118) [7].

- I gruppen, der blev behandlet med pembro mono, blev 3 dødsfald vurderet af investigator til at være behandlings- og bivirkningsrelaterede. Årsagerne var lungebetændelse, *disseminated intravascular coagulation (DIC)* og autoinflammatorisk sygdom.
- I gruppen, der blev behandlet med pembro komb., blev 10 dødsfald vurderet af investigator til at være behandlings- og bivirkningsrelaterede. Årsagerne var: septisk shock (5 patienter), blodforgiftning, interstitiel lungesygdom, tumorblødning, blødning og cerebral iskæmi. Ved den endelige analyse blev yderligere et dødsfald tilføjet listen for pembro komb. Investigator vurderede imidlertid, at patientens bronkitis var forårsaget af carboplatin og ikke pembrolizumab eller 5-FU.
- I gruppen, der blev behandlet med EXTREME, blev 8 dødsfald vurderet af investigator til at være behandlings- og bivirkningsrelaterede. Årsagerne var: lungebetændelse (3 patienter), blodforgiftning (2 patienter), iltmangel, infektion i knogle og blodprop i lungearterie.

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab ikke ser ud til at give anledning til markant flere dødsfald grundet behandlingsrelaterede bivirkninger.

Begrundelse for fast dosis

Fagudvalget har i protokollen efterspurgt at ansøger begrunder, hvorfor pembrolizumab administreres i fast dosis. Ansøger har svaret:

- Pembrolizumab blev i KN048 administreret som fast dosis på 200 mg hver tredje uge, hvilket efterfølgende er blevet accepteret af EMA som gældende dosering. Den anbefalede dosis af pembrolizumab 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 pembrolizumab som en del af kombinationsbehandling er 200 mg hver 3. uge administreret som intravenøs infusion over 30 minutter.
- Pembrolizumab som vægtbaseret doseret lægemiddel er undersøgt i et observationelt studie, KN012 [13], hvor 60 patienter fik 10 mg/kg hver 2. uge og 132 patienter fik fast dosis på 200 mg hver 3. uge. Ansøger oplyser, at der blev observeret samme responsrate i de to kohorter. Ansøger har ikke oplyst specifikke data for de to subgrupper med forskellig dosering.
- EMA har i 2019 godkendt administration af pembrolizumab som monoterapi som fast dosis hver sjette uge med 400 mg. Godkendelsen er sket på baggrund af populationsfarmakokinetik baseret på data fra næsten tre tusinde patienter behandlet tidligt i KN-udviklingsprogrammet. Data er endnu ikke publiceret.

Fagudvalget har desuden efterspurgt at ansøger indsender dosisresponskurver samt beskriver, om de forventer, at der er forskel på at give fast eller vægtjusteret dosis for effektmålene i tabel 1 samt årsagerne hertil. Ansøger har ikke besvaret dette.

Fagudvalget bemærker, at det på baggrund af ansøgers oplysninger fortsat ikke fremstår velbegrunder, hvorfor en vægtbaseret dosis (2 mg/kg hver 3. uge) ikke skulle være lige så effektiv som en fast dosis (200 mg hver 3. uge) og mener derfor ikke på det foreliggende, at begrundelsen for fast dosis er afklaret.

Karakteristika for patienter, der lever længere end 24 måneder

Ansøger har ikke besvaret dette, da data ikke er tilgængelige i publiceret materiale.

Information om efterfølgende behandlinger

Der er i KN048-publikationen tilgængelige data om de efterfølgende behandlinger, som patienterne i KN048 har modtaget. Tabel 9 viser, at et sammenligneligt antal patienter i hver arm har fået efterfølgende behandling, og at patienterne er i stand til at modtage yderligere behandling efter progression på pembrolizumab +/- kemoterapi.

Tabel 9: oversigt over efterfølgende behandlinger, som patienterne i KN048 har modtaget

Anticancer terapi	Pembrolizumab (N = 301)	Pembrolizumab- kemoterapi (N = 281)	Cetuximab- kemoterapi (N = 300)
Mindst en efterfølgende behandling	148 (49 %)	115 (41 %)	159 (53 %)
Kemoterapi	138 (46 %)	99 (35 %)	116 (39 %)
EGFR hæmmer	73 (24 %)	51 (18 %)	20 (7 %)
Kinase hæmmer	5 (2 %)	7 (2 %)	3 (1 %)
Checkpoint hæmmer	17 (6 %)	18 (6 %)	75 (25 %)
Anden immunterapi	3 (1 %)	1 (< 1 %)	6 (2 %)
Andet	2 (< 1 %)	4 (1 %)	5 (2 %)

Fagudvalget vurderer, at patienter der får pembrolizumab i første linje, kan få paclitaxel + capecitabin eller EXTREME efterfølgende. Herefter eventuelt carboplatin, vinorelbin eller cetuximab som enkeltstof. Det vil være langt fra alle patienter, der kommer til at gennemgå flere behandlingslinjer. I 3. linje kan overvejes mutationsundersøgelse via genomisk sekventering.

Fagudvalget vurderer, at ved anvendelse af pembrolizumab i første linje, kan anti-PD-1 lægemidler, ud fra nuværende data, ikke anvendes i efterfølgende behandlingslinjer. Dette skyldes refraktæritet, dvs. at hvis der er sygdomsprogression under behandling af et lægemiddel, er patienten ikke længere følsom overfor virkningsmekanismen i behandlingen. Det kan dermed heller ikke forventes, at et lægemiddel med samme virkningsmekanisme vil have effekt.

Metoder til vurdering af PD-L1-udtryk

Relationen mellem PD-L1-udtryk i tumorrespons på behandling med pembrolizumab blev i fase Ib-studiet KN012 undersøgt med antistoffet 22c3 og evalueret ved to metoder: Tumor proportion score (TPS) og Combined Positive Score (CPS) [14]. Ved TPS analyseres kun PD-L1-udtryk på tumorceller, mens der ved CPS inddrages både tumorceller og associerede immunceller i vurderingen af PD-L1-udtryk. Patienterne blev kategoriseret som hhv. positive eller negative. Der blev ved brug af CPS observeret flere patienter med respons i den PD-L1-positive population (23 % vs. 4 % ORR) i forhold til brug af TPS (19 % vs. 16 % ORR). Da brug af CPS således vurderes at være mere sensitiv, er denne metode anvendt i KN048.

Pembrolizumab er godkendt til systemisk palliativ andenlinjebehandling af hoved-halskræft ved TPS \geq 50. Fagudvalget vurderer, at CPS kan anvendes vurdering af PD-L1 i første linje, men synes det er u hensigtsmæssigt, at der foreligger flere metoder til vurdering af PD-L1-udtryk indenfor samme sygdomsomsråde og lægemiddel. Fagudvalget bemærker, at der i en periode vil kræves ekstra opmærksomhed fra klinikere og patologer i samarbejdet omkring at få analyseret prøver for de rigtige biomarkører og cut-offs for disse.

9 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning for terapiområdet.

10 Referencer

1. Dahanca. Årsrapport 2016 for den kliniske kvalitetsdatabase DAHANCA. 2016.
2. Årsrapport 2018 for den kliniske kvalitetsdatabase DAHANCA. 2018;
3. Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin. Nivolumab (Opdivo) Mini-MTV.
4. August V. DAHANCA Danish Head and Neck Cancer Group Nationale retningslinjer for behandling af recidiv af. 2016;(August).
5. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116–27.
6. Bossi P, Alfieri S, Strojan P, Takes RP, López F, Mäkitie A, et al. Prognostic and predictive factors in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;137:84–91.
7. European Medicines Agency E. Keytruda: EPAR - Product information. Verlag Barbara Budrich; 2019 nov.
8. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2019;1–14.
9. Bentzen JD, Hansen HS. Phase II analysis of paclitaxel and capecitabine in the treatment of recurrent or disseminated squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Head Neck*. 2007;29(1):47–51.
10. Bentzen JKD, Kristensen CA, Overgaard M, Rytter C. A non Platinum regimen for the Treatment of recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and neck region . results From an Extended Phase ii Study With Paclitaxel and Capecitabine. 2018;8(June).
11. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116–27.
12. European Medicines Agency E. Keytruda Epar Product Information. Amsterdam; 2019.
13. Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, Weiss J, Gluck I, Eder JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer*. 2018;119(2):153–9.
14. Chow LQM, Haddad R, Gupta S, Mahipal A, Mehra R, Tahara M, et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase Ib KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol*. 2016;34(32):3838-3845.

11 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hoved- og halskræft

Formand	Indstillet af
Niels Gyldenkerne <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Syddanmark
Medlemmer	Udpeget af
Kinga Nowicka-Matus <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Jesper Grau Eriksen <i>Overlæge, professor</i>	Region Midtjylland
Mohammad Farhadi <i>Overlæge, onkolog</i>	Region Sjælland
Elo Andersen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Niels Viggo Jessen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Alexander Tolstoy <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Maria Kaaberbøl Thorberg <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marie Lund <i>1. reservelæge, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Giedrius Lelkaitis <i>Overlæge</i>	Dansk Patologiselskab
Tidligere medlemmer, der har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Mette Marie Hougaard Christensen <i>Overlæge, ph.d., klinisk lektor</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

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	19. maj 2020	Godkendt af Medicinrådet.

13 Bilag 1: Evidensens kvalitet

13.1 Cochrane, Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

Effektmål fra klinisk studie: KN048 [8] NCT02358031	Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtede intervention (effekt af tildeling til intervention)	Manglende data for effektmål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Overordnet risiko for bias
Overlevelse	<p>Lav risiko for bias Ifølge EMA er der nogle ubalancer i baseline-karakteristika indenfor de forskellige grupper af CPS. CPS blev ikke brugt som stratificering, det gjorde TPS 50. EMA beskriver, at disse ubalancer ikke havde betydning for HR-estimerne.</p>	<p>Lav risiko for bias Studiet er ublindat, men det vurderes ikke at have betydning for effektmålet overlevelse</p>	<p>Lav risiko for bias</p>	<p>Lav risiko for bias</p>	<p>Forbehold for risiko for bias Der er adskillige ændringer til protokollen ift. effektmål, opfølgningstid, subgrupper og undersøgelse af PD-L1 (fra TPS til CPS). Det vurderes, at der er en risiko for selektiv rapportering af resultater.</p>	<p>Forbehold for risiko for bias</p>
Bivirkninger		<p>Forbehold for risiko for bias Studiet er ublindat, hvilket vurderes at have betydning for effektmålene vedr. bivirkninger</p>	<p>Lav risiko for bias</p>	<p>Forbehold for risiko for bias Indrapportering af bivirkninger kan være påvirket af kendskab til hvilken behandling, der er givet, særligt når komparator er kemoterapi med kendte bivirkninger. Desuden kan der være forskel i opfølgning for kemoterapi i forhold til pembro mono, da det gives med forskelligt interval.</p>	<p>Lav risiko for bias</p>	<p>Forbehold for risiko for bias</p>
Livskvalitet		<p>Forbehold for risiko for bias Studiet er ublindat, hvilket vurderes at have betydning for effektmålet livskvalitet</p>	<p>Forbehold for risiko for bias Der er data for omkring 60 % af de randomiserede patienter ved 15 ugers opfølgning. Det vurderes, at der er en risiko for bias, idet de patienter, der er faldet fra, sandsynligvis har haft en dårligere livskvalitet</p>	<p>Forbehold for risiko for bias Selvrapportering af livskvalitet kan være påvirket af kendskab til, hvilken behandling der er givet.</p>	<p>Forbehold for risiko for bias Livskvalitet er opgjort på adskillige måder og var ikke oprindeligt specificeret som effektmål (tilføjet efter opstart af studiet)</p>	<p>Høj risiko for bias</p>

13.2 GRADE-profil

GRADE-profil for klinisk spørgsmål 1: pembro mono vs. EXTREME, CPS ≥ 1 (KN048 [8])

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembro mono	EXTREME	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måned)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	257	255	HR: 0,74 [0,61; 0,90]	2 mdr.	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Overlevelse, rate ved 12 mdr. (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	257	255	-	6,8 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Overlevelse, rate ved 24 mdr. (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	257	255	-	11,5 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger, Andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^d	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	300	287	RR: 0,25 [0,19;0,32]	-52,3%-point [-45,5;-59,2]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Bivirkninger, Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^d	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	300	287	RR: 0,23 [0,13;0,41]	-15,1 %-point [-10,0;-20,4]	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Livskvalitet, EORTC QLQ-H&N35 ændring fra baseline - 15 uger (point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Meget alvorlig ^e	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^f	Ingen	173	167	-	0,24 point [-3,34;3,82]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
<p>CI: Konfidensinterval; HR: Hazard ratio; RR: Relativ risiko</p> <p>a. Der er adskillige ændringer i protokollen, hvilket indebærer en risiko for selektiv rapportering af resultater. Derfor er der nedgraderet ét niveau for risiko for bias.</p> <p>b. Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.</p> <p>c. Der er ikke angivet estimater for usikkerhed. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed.</p> <p>d. Studiet er ublindet, hvilket kan påvirke rapportering af bivirkninger og andelen, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger. Derfor er der nedgraderet ét niveau på grund af risiko for bias.</p> <p>e. Studiet er ublindet, hvilket kan påvirke selvrapporteret livskvalitet. Desuden er der kun data for ca. 60 % af patienterne i studiet ved 15 ugers opfølgning. Derfor er der nedgraderet to niveauer på grund af risiko for bias.</p> <p>f. Der er et bredt konfidensinterval, hvilket indikerer stor usikkerhed om estimatet. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed.</p>												

GRADE-profil for klinisk spørgsmål 3: pembro komb. vs. EXTREME, CPS \geq 1 (KN048 [8])

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembro komb	EXTREME	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	242	235	HR: 0,65 [0,53; 0,80]	3,2 mdr.	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Overlevelse, rate ved 12 mdr. (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	242	235	-	11,5 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Overlevelse, rate ved 24 mdr. (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	242	235	-	13,8 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger, Andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^d	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^e	Ingen	276	287	RR: 1,03 [0,93;1,15]	2,4 %-point [-5,1; 10,0]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger, Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^d	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^e	Ingen	276	287	RR: 1,15 [0,84;1,58]	2,9 %-point [-3,8; 9,7]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Livskvalitet, EORTC QLQ-H&N35 ændring fra baseline - 15 uger (point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Meget alvorlig ^f	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^e	Ingen	173	167	-	0,40 point [-3,46;4,26]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
<i>CI: Konfidensinterval; HR: Hazard ratio; RR: Relativ risiko</i> <i>a. Der er adskillige ændringer i protokollen, hvilket indebærer en risiko for selektiv rapportering af resultater. Derfor er der nedgraderet ét niveau for risiko for bias.</i> <i>b. Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.</i> <i>c. Der er ikke angivet estimater for usikkerhed. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed.</i> <i>d. Studiet er ublindet, hvilket kan påvirke rapportering af bivirkninger og andelen, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger. Derfor er der nedgraderet ét niveau på grund af risiko for bias.</i> <i>e. Der er et bredt konfidensinterval, hvilket indikerer stor usikkerhed om estimatet. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed</i> <i>f. Studiet er ublindet, hvilket kan påvirke selvrapporeret livskvalitet. Desuden er der kun data for ca. 60 % af patienterne i studiet ved 15 ugers opfølgning. Derfor er der nedgraderet to niveauer på grund af risiko for bias.</i>												

GRADE-profil for klinisk spørgsmål 5: pembro mono vs. pembro komb., CPS \geq 1 (KN048 [8])

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Pembro mono	Pembro komb.	Relativ [95 % CI]	Absolut		
Overlevelse, median (måneder)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	257	242	HR: 1,14 [0,86; 1,52]	-1,7 mdr. [-6,2; 1,73]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Overlevelse, rate ved 12 mdr. (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	257	242	-	-4,38 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Overlevelse, rate ved 24 mdr. (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	257	242	-	-4,71 %-point	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger, Andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^e	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	300	276	RR: 0,24 [0,18; 0,31]	-54,74 %-point [-78,2; -37,1]	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Bivirkninger, Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger (%point)												
1	Randomiseret undersøgelse	Alvorlig ^e	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	300	276	RR: 0,20 [0,11; 0,39]	-18,16 %-point [-38,9; -7,3]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIGT
Livskvalitet, EORTC QLQ-H&N35 ændring fra baseline - 15 uger (point)												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
<i>CI: Konfidensinterval; HR: Hazard ratio; RR: Relativ risiko</i> <i>a. Der er adskillige ændringer i protokollen, hvilket indebærer en risiko for selektiv rapportering af resultater. Derfor er der nedgraderet ét niveau for risiko for bias.</i> <i>b. Der er kun data fra ét studie. Derfor nedgraderes ét niveau for inkonsistens.</i> <i>c. Der er et bredt konfidensinterval, hvilket indikerer stor usikkerhed om estimatet. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed.</i> <i>d. Der er ikke angivet estimater for usikkerhed. Derfor nedgraderes ét niveau for unøjagtighed.</i> <i>e. Studiet er ublindat, hvilket kan påvirke rapportering af bivirkninger, andelen, der ophører behandlingen på grund af bivirkninger. Derfor er der nedgraderet ét niveau på grund af risiko for bias.</i>												

14 Bilag 2: Baselinekarakteristika

Studie	KN-048								Taxol/Xeloda
	PD-L1 CPS ≥ 20		PD-L1 CPS ≥ 1		PD-L1 CPS ≥ 20		PD-L1 CPS ≥ 1		
Interventionsgruppe	<i>Pembro mono</i>	<i>EXTREME</i>	<i>Pembro mono</i>	<i>EXTREME</i>	<i>Pembro komb.</i>	<i>EXTREME</i>	<i>Pembro komb.</i>	<i>EXTREME</i>	-
N	133	122	257	255	126	110	242	235	183
Alder	62	60	62	61	62	60	61	61	56
Køn, mand (%)	78	89	81	86	71	87	78	86	79,8
ECOG PS = 0 (%)	44	43	40	40	37	43	38	40	16,8 WHO
Rygning, nuværende eller tidl. (%)	74	75	77	75	76	74	79	74	-
Oropharygeal p16+ (%)	18	23	21	22	21	23	22	21	-
Metastatisk sygdom (%)	66	65	70	66	69	63	71	66	68,9
Primary tumor (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hypopharynx	12	7	13	13	13	6	14	13	13,6
Larynx	19	16	22	21	11	15	15	20	14,7
Oral cavity	37	40	29	31	40	40	32	31	24,5
Oropharynx	35	38	38	37	36	39	40	37	28,8

Ansøgning om vurdering af den kliniske merværdi af Keytruda (pembrolizumab) som monoterapi eller i kombination med kemoterapi som førstelinjebehandling af recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft

Indholdsfortegnelse

1	Basisinformation.....	5
2	Forkortelser	7
3	Resumé	7
3.1	Kommentarer til Klinisk spørgsmål 1.....	9
4	Litteratursøgning	11
4.1	Relevant studies	11
4.2	Studiekaraktistika.....	12
4.2.1	Keynote 048.....	12
4.2.2	Taxol/Xeloda.....	13
4.2.3	Sammenligning af patientpopulationer i de to studier	14
5	Kliniske spørgsmål	14
5.1	Klinisk spørgsmål 1	16
5.1.1	Præsentation af relevante studier.....	16
5.1.2	Resultater	17
5.1.3	Komparative analyser	17
5.2	Klinisk spørgsmål 2	20
5.2.1	Præsentation af relevante studier.....	20
5.2.2	Resultater per studie	20
5.2.3	Komparative analyser	20
5.3	Klinisk spørgsmål 3	23
5.3.1	Præsentation af relevante studier.....	23
5.3.2	Resultater per studie	24
5.3.3	Komparative analyser	24
5.4	Klinisk spørgsmål 4	26
5.4.1	Præsentation af relevante studier.....	26
5.4.2	Resultater per studie	26
5.4.3	Komparative analyser	27
5.5	Klinisk spørgsmål 5	28
5.5.1	Præsentation af relevante studier.....	28
5.5.2	Resultater per studie	29
5.5.3	Komparative analyser	29
6	References	33
7	Appendices	34

7.1	Karakteristika af inkluderede studier	34
7.2	Baseline karakteristika i studierne	38
7.3	Resultater af studier	39
7.3.1	Tabel A3a: Resultater fra KN048, P vs E	39
7.3.2	Tabel A3b: Resultater fra KN048, P+C vs E	42
7.3.3	Table A3b Resultater fra TX	45
8	Resultater per PICO	46
8.1	Tabeller A4: resultater vedrørende klinisk spørgsmål 1.....	46
8.1.1	Klinisk spørgsmål 1: PD-L1 1-100.....	46
8.1.2	Klinisk spørgsmål 1: PD-L1 1-19.....	47
8.1.3	Klinisk spørgsmål 1: PD-L1 ≥ 20	48
8.2	Tabeller A4: resultater vedrørende klinisk spørgsmål 2.....	49
8.2.1	Klinisk spørgsmål 2: PD-L1 ≥ 1	49
8.2.2	Klinisk spørgsmål 2: PD-L1 1-19.....	50
8.2.3	Klinisk spørgsmål 2: PD-L1 ≥ 20	51
8.3	Tabeller A4: resultater vedrørende klinisk spørgsmål 3.....	52
8.3.1	Klinisk spørgsmål 3: PD-L1 ≥ 1	52
8.3.2	Klinisk spørgsmål 3: PD-L1 1-19.....	53
8.3.3	Klinisk spørgsmål 3: PD-L1 ≥ 20	54
8.4	Tabeller A4: resultater vedrørende klinisk spørgsmål 4.....	55
8.4.1	Klinisk spørgsmål 4: PD-L1 ≥ 1	55
8.4.2	Klinisk spørgsmål 4: PD-L1 1-19.....	56
8.4.3	Klinisk spørgsmål 4: PD-L1 ≥ 20	57
8.5	Tabeller A4: resultater vedrørende klinisk spørgsmål 5.....	58
8.5.1	Klinisk spørgsmål 5: PD-L1 ≥ 1	58
8.5.2	Klinisk spørgsmål 5: PD-L1 1-19.....	59
8.5.3	Klinisk spørgsmål 5: PD-L1 ≥ 20	60
9	Andre overvejelser	62
9.1	Dødsfald i KN048 på grund af behandlingsrelaterede bivirkninger	62
9.2	Begrundelse for fast dosis.	62
9.3	Karakteristika for patienter, der lever længere end 24 måneder	63
9.4	Information om efterfølgende behandlinger.	63

General information

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

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

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

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

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

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

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Are references indicated for all data?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide (version 2.0)* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

1 Basisinformation

Table 1 Kontaktinformaion

Name	Thomas Graham
Title	Sundhedsøkonom
Area of responsibility	Health economics
Phone	+45 2311 9491
E-mail	Thomas.graham4@merck.com
Name	Mads Duus Hjortsø
Title	Medical Advisor, Oncology
Area of responsibility	Medical and scientific affairs
Phone	+45 2868 1350
E-mail	Mads.duus.hjortsoe@merck.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Keytruda
Generic name	Pembrolizumab
Marketing authorization holder in Denmark	MSD Danmark ApS
ATC code	L01XC18
Pharmacotherapeutic group	Antineoplastic agents
Active substance(s)	Pembrolizumab
Pharmaceutical form(s)	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Mechanism of action	Keytruda er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til programmed cell death-1 (PD-1)-receptoren og blokerer dets interaktion med liganderne PD-L1 og PD-L2. Keytruda aktiverer T-cellemediert respons, herunder anti-tumorrespons, ved at blokere PD-1-bindingen til PD-L1 og PD-L2, som er udtrykt i antigenpræsenterende celler, og som kan udtrykkes af tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø.
Dosage regimen	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.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	KEYTRUDA som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk eller inoperabelt recidiverende planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1.
Other approved therapeutic indications	KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne.

	<p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med stadie III-melanom og lymfeknudeinvolvering, som har fået foretaget komplet resektion (se pkt. 5.1).</p> <p>KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling 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, i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer.</p> <p>KEYTRUDA, i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel, er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk planocellulær NSCLC hos voksne.</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 som monoterapi er indiceret til 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.</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 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 recidiverende eller metastatisk HNSCC hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS $\geq 50\%$ og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi (se pkt. 5.1).</p> <p>KEYTRUDA, i kombination med axitinib, er indiceret til førstelinjebehandling af fremskredent renalcellekarcinom (RCC) hos voksne.</p>
Will dispensing be restricted to hospitals?	Udleveringsgruppe: BEGR
Combination therapy and/or co-medication	Monoterapi eller kombination med platinbaseret kemoterapi og 5-fluorouracil
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	<p>Styrke: 100 mg KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 100 mg pembrolizumab. Hver ml koncentrat indeholder 25 mg pembrolizumab. Pakning: 1 stk. konc.t.inf.væske.</p> <p>Styrke: 50 mg KEYTRUDA 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 25 mg pembrolizumab. Pakning: 1 stk. pulv.t.konc.t.inf.væske</p>
Orphan drug designation	Nej

2 Forkortelser

ASaT	All Subjects as Treated
CPS	Combined Positive Score
E	EXTREME regimet
ITT	Intention to treat
KN	Keynote
OS	Overall survival, samlet overlevelse
P	Pembrolizumab monoterapi
P+C	Pembrolizumab i kombination med kemoterapi
PD-L1	Programmed death-ligand 1
TX	Paclitaxel+Capecitabine regimet
TPS	Tumor proportion score

3 Resumé

Keytruda (pembrolizumab) er godkendt af Europakommissionen som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5- fluorouracil (5-FU) til førstelinjebehandling af metastatisk eller inoperabelt recidiverende planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 CPS ≥ 1 . Med baggrund i data fra KEYNOTE 048 dokumenterer denne ansøgning den kliniske merværdi af pembrolizumab monoterapi (P) og kombinationsterapi (P+C) sammenlignet med dansk klinisk praksis til 1L behandling. Den godkendte indikation gælder både monoterapi og kombinationsterapi. Samtidig er der fra KN048 præsenteret data på subgrupper af patienter med forskellige niveauer af PD-L1. Dette giver en række overvejelser i forhold til klinisk behandling, som rigtig fint afspejles i protokollen fem kliniske spørgsmål.

Konklusionen for hvert klinisk spørgsmål gives i opsummerende form nedenfor:

Klinisk spørgsmål 1;

I KN048 blev der for effektmålet OS observeret en merværdi ved både P og P+C sammenlignet med E, og merværdien var størst ved P+C. Data indikerer, at forskellen i merværdi er drevet af gruppen af patienter med CPS1-19, da P+C vs E viste en signifikant OS-forskel og der ikke var nogen forskel i størrelsen af OS-gevinst ved P vs E og P+C vs E for patienter med CPS \geq 20. Den indirekte sammenligning mellem P og P+C viste således en numerisk forøget OS til fordel for P+C for populationen CPS1-19. Forskellen mellem P og P+C for gruppen af patienter med CPS1-19 er baggrunden for at MSD har valgt at besvare klinisk spørgsmål 4 og 5. Denne gevinst var dog ikke associeret med samme fald i hyppighed af grad 3-5

behandlingsrelaterede bivirkninger, som det ses ved P vs E. Livskvaliteten i de to eksperimentelle arme var sammenlignelige med E.

Klinisk spørgsmål 2;

Data fra KN048 indikerer en merværdi for P sammenlignet med E på begge de kritiske effektmål OS og bivirkninger af grad 3-5 samt det vigtige effektmål behandlingsstop grundet bivirkninger. Der blev ikke observeret ændringer i patienternes livskvalitet i de to behandlinger. OS-gevinsten var størst i populationen CPS \geq 20

Klinisk spørgsmål 3;

TX studiet er et single-arm fase II studie, og det er derfor ikke muligt at lave statistiske sammenligninger af de eksperimentelle arme med TX. En narrativ sammenstilling indikerer, at P bibringer merværdi på effektmålet OS på tværs af PD-L1 subgrupper sammenlignet med TX, og data tyder på, at en gruppe af patienterne bliver langtidsoverlevende ved pembrolizumab-behandling, hvilket ikke ses med TX. Desuden leverer P en lavere frekvens af behandlingsrelaterede grad 3-5 bivirkninger.

Klinisk spørgsmål 4;

En narrativ sammenstilling indikerer, at P+C bibringer merværdi på effektmålet OS på tværs af PD-L1 subgrupper sammenlignet med TX, og data tyder på at en gruppe af patienterne bliver langtidsoverlevende ved med P+C behandling, hvilket ikke ses med TX. P+C medfører en øget frekvens af behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-5 ved narrativ sammenstilling med TX.

Klinisk spørgsmål 5;

Data fra KN048 indikerer en merværdi på begge de kritiske effektmål OS for P+C vs E for alle PD-L1 subgrupper, mens der ikke blev observeret ændringer i frekvensen af bivirkninger eller patienternes livskvalitet ved sammenligning af P+C vs E.

MSDs konklusion:

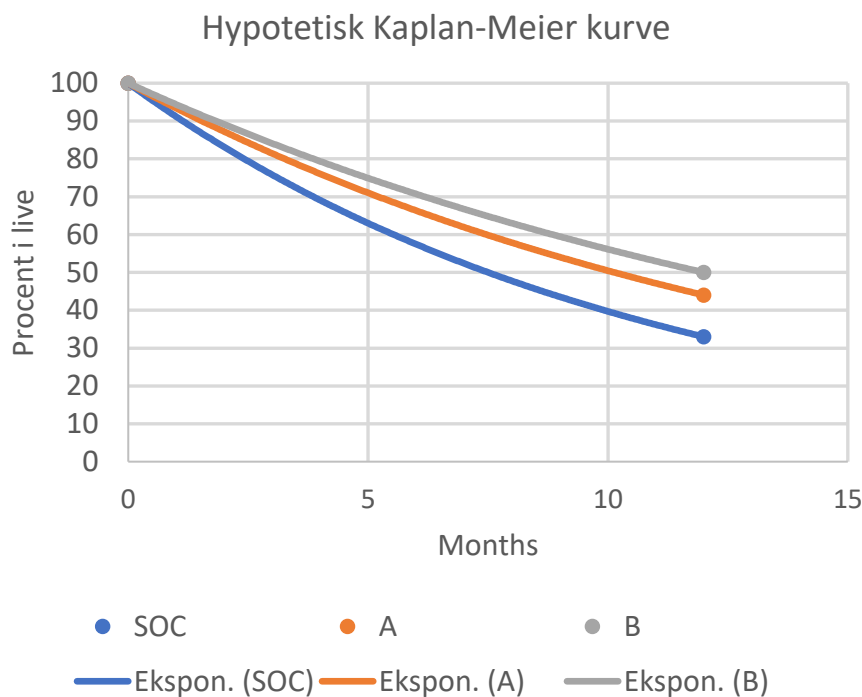
MSD mener, at data præsenteret i denne ansøgning dokumenterer klinisk merværdi af pembrolizumab, i både monoterapi og kombinationsterapi, til metastatisk eller inoperabelt recidiverende planocellulært hoved-halskræft, hvilket indebærer følgende:

- at pembrolizumab i kombination med kemoterapi ibrugtages til patientgruppen CPS1-19, baseret på en signifikant overlevelsesevinst ved kombinationsbehandling sammenlignet med nuværende dansk standardbehandling.
 - at pembrolizumab i monoterapi kan overvejes til patienter med relative kontraindikationer til kombinationsterapi baseret på en forbedring af overlevelsen samt en signifikant reduktion i behandlingsrelaterede bivirkninger ved monoterapi sammenlignet med nuværende dansk standardbehandling.
- at pembrolizumab i monoterapi bør ibrugtages som standardbehandling i Danmark til patienter med CPS \geq 20, baseret på en signifikant forbedring af overlevelsen og en signifikant reduktion af behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-5.

3.1 Kommentarer til Klinisk spørgsmål 1

I klinisk spørgsmål 1 spørges der til, om der er en klinisk betydende forskel på pembrolizumab monoterapi og kombinationsterapi. De metodemæssige forudsætninger er tilstede i forhold til at gennemføre en statistisk analyse til brug for en indirekte sammenligning af monoterapi og kombinationsterapi. Med baggrund i Sekretariatets anmodning om, at denne inkluderes i ansøgningen præsenteres analysen i tabel 8.1.1-3. Ifølge protokollen udgår Klinisk spørgsmål 4+5 ifald spørgsmål 1 ikke viser forskel. MSD vil gerne her påpege, at vi finder denne tilgang problematisk i forhold til at identificere merværdi, idet en eventuel forkastelse af eksperimentelle behandlinger bør ikke ske på baggrund af en indbyrdes sammenligning, men på baggrund af en sammenligning med standardbehandling.

Herunder er angivet en hypotetisk situation, hvor de eksperimentelle behandlinger A og B sammenlignes med standardbehandling (SOC). I dette eksempel er der ikke statistisk forskel mellem SOC og A, og heller ikke mellem A og B, men derimod er der statistisk forskel på SOC og B.



Figur 1: hypotetisk kaplan-meier kurve, der beskriver to eksperimentelle behandlinger A (orange) og B (grå) over for standardbehandling SOC (blå).

Konsekvensen af at forkaste behandling B på baggrund af en initial sammenligning med A kan være, at ingen af behandlingerne bliver tilgængelige for patienterne på trods af at B er statistisk bedre end SOC. MSD mener, at kun hvis A er bedre end SOC, og dermed etableres som ny standardbehandling, bør B sammenlignes med A. Hvis A ikke viser klinisk merværdi sammenlignet med SOC kan B sammenlignes med SOC, men ikke med A.

Dertil kommer at en sammenligning mellem to eksperimentelle arme fra samme studie, der ikke var en prædefineret analyse vil skulle baseres på en indirekte sammenligning f.eks. vha. Buchers metode som Medicinrådet anbefaler. Herved overestimeres usikkerheden på resultatet og de derved følgende brede konfidensintervaller gør det unødvendigt svært at vise klinisk merværdi ved en analyse B vs A.

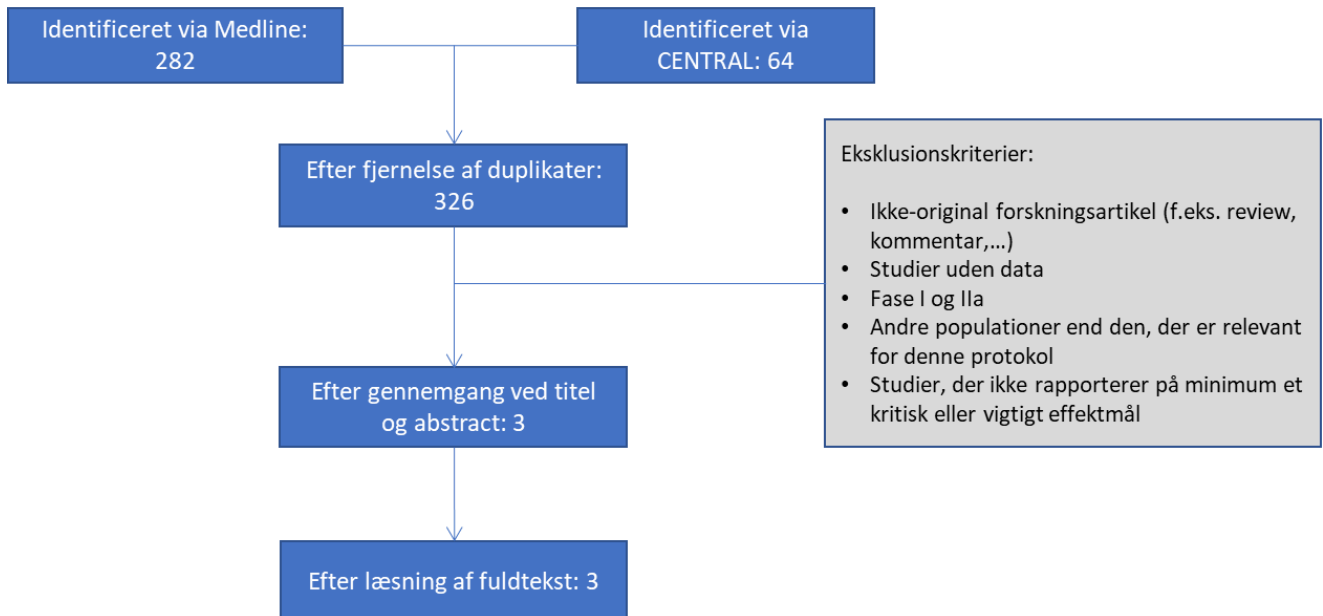
I relation til denne ansøgning viser pembrolizumab kombinationsterapi en signifikant og klinisk relevant overlevelsesgevinst sammenlignet med nuværende dansk standardbehandling for patientgruppen CPS1-19. Den samme overlevelsesgevinst er ikke tilstede ved sammenligning af pembrolizumab monoterapi og standardbehandling for patientgruppen CPS1-19. Kombinationsterapi viser således en større klinisk merværdi på effektmålet OS over for standardbehandlingen sammenlignet med monoterapi. Denne merværdi bliver ikke identificeret, hvis kombinationsterapi udelukkes for vurdering med baggrund i klinisk spørgsmål 1.

OS-forskel	CPS 1-19	CPS \geq 20	CPS \geq 1
P+C vs E (spm. 5)	Signifikant	Signifikant	Signifikant
P vs E (spm. 2)	Ikke signifikant	Signifikant	Signifikant
P+C vs P (spm. 1)	Ikke signifikant	Ikke signifikant	Ikke signifikant

Kombinationsbehandlingen bør således vurderes med baggrund i spørgsmål 4 og 5 og vi har derfor valgt at besvare alle de kliniske spørgsmål i protokollen for både monoterapi og kombinationsterapi sammenlignet med standardbehandling. Dette har vi gjort for at vi fyldestgørende kan præsentere den kliniske merværdi for henholdsvis monoterapi og kombinationsbehandling sammenlignet med cisplatin + 5-FU + cetuximab i de relevante patientpopulationer.

4 Litteratursøgning

Søgestrengene angivet i Medicinrådets protokol blev fulgt ved udførelse af litteratursøgning. Den blev foretaget d. 4. november 2019 af to videnskabelige medarbejdere uafhængigt af hinanden, og eventuelle uoverensstemmelser blev løst ved konsensus. Processen kan følges i PRISMA flow diagrammet herunder.



4.1 Relevant studies

Table 3 Relevant studies included in the assessment

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question <x>*
[1] <i>Burtneß et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study Barbara</i>	<i>Keynote(KN)-048</i>	<i>NCT02358031</i>	<i>Actual Study Start Date: March 19, 2015 Actual Primary Completion Date: February 25, 2019 Estimated Study Completion Date: January 17, 2020</i>	1-5
[2] <i>Bentzen JD, Hansen HS. Phase II analysis of paclitaxel and capecitabine in the treatment of recurrent or</i>	<i>Taxol/Xeloda</i>			3+4

<i>disseminated squamous cell carcinoma of the head and neck region. Head Neck (2007) 29(1):47–51. doi:10.1002/hed. 20462</i>				
<i>[3]Bentzen JKD, Kristensen CA, Overgaard M, Rytter C, Jensen K and Hansen HS (2018) A Non Platinum Regimen for the Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Region. Results From an Extended Phase II Study With Paclitaxel and Capecitabine. Front. Oncol. 8:243. doi: 10.3389/fonc.2018.00243</i>				3+4 <i>Denne er en opdatering af studie [2]</i>
<i>*when multiple clinical questions are defined in the protocol</i>				

4.2 Studiekarakteristika

Studiekarakteristika er præsenteret i tabeller A2-1 og A2-2

4.2.1 Keynote 048

Keynote (KN) 048 er et randomiseret, åbent fase III studie, hvor 882 patienter med tilbagevendende og ikke-resektabel eller metastatisk hovedhalskræft blev randomiseret 1:1:1 til at modtage pembrolizumab monoterapi (P), pembrolizumab i kombination med kemoterapi (P+C) eller EXTREME (E) regimet [4] som fælles komparator. Pembrolizumab blev i begge eksperimentelle arme administreret som 200 mg Q3W indtil progression, uacceptabel toxicitet, patient eller behandlers beslutning eller maksimalt 35 cykler. Patienter i kontrolarmen modtog cetuximab 400 mg/m² efterfulgt af vedligeholdelsesdoser på 250 mg/m² QW. Patienter i kemoterapiholdige behandlingsarme modtog carboplatin (AUC 5) eller cisplatin 100 mg/m² i kombination med 5-fluorouracil (5-FU) 1000 mg/m² QD i fire dage i hver tre-ugers cyklus i maksimalt seks cykler. Cross-over var ikke tilladt som en del af studiet, men som det fremgår af afsnit 9, har en del patienter modtaget efterfølgende behandling herunder immunterapi.

Primære endepunkter var overall survival OS og progressionsfri overlevelse, som blev evalueret for P vs E og P+C vs E i grupperne CPS_{≥20}, CPS_{≥1} og ITT. Studiet havde ikke statistisk power til at vise en forskel mellem de to eksperimentelle arme.

Studiet rapporterer data på alle kritiske og vigtige effektmål og kan således anvendes direkte til at svare på kliniske spørgsmål 1, 2 og 5 og bruges til en narrativ sammenligning i kliniske spørgsmål 3 og 4.

Data vedrørende bivirkninger er baseret på "All Subjects as Treated" (ASaT) population, uafhængigt af PD-L1 udtryk. Data vedrørende livskvalitet er baseret på "the Full Analysis Set" (FAS) population, uafhængigt af PD-L1 udtryk.

P+C var i en kort periode lukket for inklusion. Der er derfor færre patienter i denne gruppe end i de to andre. Patienter randomiseret til E-armen i samme periode udelukkes fra sammenligninger med P+C armen for at eliminere en eventuel skævvridning. Baseret på baseline karakteristika i appendix 7.2 er patientpopulationerne i de tre arme i KN048 sammenlignelige.

Studiet rapporterede data første gang ved ESMO 2018, da interim analyse 2 var positiv. I denne ansøgning til Medicinrådet præsenteres den endelige analyse med data cut-off 25. februar 2019, hvor den mediane opfølgningstid i P-armen var 11,5 måneder (range: 0,2; 45,7). Mht. OS, er der i studiet observeret eventrater på hhv. $213/281=75,8\%$ i P+C-armen, $237/301=78,7\%$ i P-armen og $264/300=88\%$ i E-armen. Vi præsenterer i denne ansøgning til Medicinrådet 1- og 2-års data fra KN048 som, på baggrund af ovenstående eventrater, må betragtes som modne data.

Relationen mellem PD-L1 udtryk i tumor respons på behandling med pembrolizumab blev i fase Ib studiet KN012 undersøgt med antistoffet 22c3 og evalueret ved to metoder; Tumor proportion score og Combined Positive Score [5]. (TPS) analyserede kun PD-L1 udtryk på tumorceller, mens (CPS) inddrog både tumorceller og associerede immunceller i vurderingen af PD-L1. Patienterne blev kategoriseret som hhv. positive eller negative. Der blev ved brug af CPS observeret en berigelse af respondere i den PD-L1 positive population (23% vs 4% ORR), mens det ikke var tilfældet ved brug af TPS (19% vs 16% ORR). CPS er på denne baggrund valgt til videre studier og har været anvendt i KN048.

4.2.2 Taxol/Xeloda

Taxol/Xeloda studiet er et single-arm fase II studie udført på tre centre i Danmark med det formål at undersøge effekt af et kemoterapiregime, der formodedes at være mindre toksisk end platinholdige regimer. 183 patienter med tilbagevendende og ikke-resektabel eller metastatisk hovedhalskræft blev tilbudt paclitaxel 175 mg/m² Q3W i kombination med capecitabine 825 mg/m² to gange om dagen på 1-14 i hver tre ugers cyklus.

Primære endepunkter var responsrate og toksicitet, mens OS og compliance var sekundære endepunkter. Fagudvalget har efterspurgt data på effekt stratificeret efter PD-L1 udtryk. MSD's litteratursøgning til brug for ansøgning har ikke afdækket publikationer med disse effektmål for kombinationen af paclitaxel og capecitabine. Ligeledes findes der heller ikke publikationer, der beskriver livskvalitet og behandlingsophør grundet bivirkninger.

Studiet er, som nævnt, uden komparator, hvorfor det ikke er muligt at foretage en statistisk sammenligning med de eksperimentelle behandlinger.

Studiet blev igangsat i 2001, og i begge publikationer udgående fra studiet fra hhv. 2007 [2] og 2018 [3] blev bivirkninger opgjort efter det ældre WHO system, der ifølge studiets forfattere ikke umiddelbart er sammenligneligt med CTCAE, som anvendes i KN048 [3]. Bivirkninger er i det tilgrundliggende studie [2, 3] opgjort for de individuelle typer og ikke som en samlet frekvens af patienter, der oplevede mindst en bivirkning.

Sammenfattende er det ikke muligt at lave statistiske sammenligninger af de eksperimentelle arme med kombinationen af paclitaxel og capecitabine. Der vil derfor blive foretaget narrative sammenligninger af OS og beskrivelser af bivirkninger. Med tanke på ovenstående begrænsninger i tilgængelige data til brug til en sammenligning skal konklusioner herfra drages med forsigtighed.

4.2.3 Sammenligning af patientpopulationer i de to studier

Baselinekarakteristika for de to studier og subgrupper af patientpopulationer er præsenteret i appendiks 7.2

Som nævnt er patientpopulationer i de tre arme i KN048 ensartet fordelt med hensyn til alle karakteristika.

Patientpopulationerne i Taxol/Xeloda studiet (TX) adskiller sig imidlertid fra de eksperimentelle arme i KN048 på et par vigtige punkter. For det første kunne patienter med primær tumor i nasopharynx indrulleres i Taxol/Xeloda studiet, mens det var et eksklusionskriterium i KN048. Tumor udspringende fra nasopharynx er biologisk forskellig fra hovedhalstumorer, der udspringer andre steder fra. I Taxol/Xeloda studiet blev 15 patienter (=8,2%) med nasopharynx indrullet, hvilket ikke vurderes at have væsentlig indflydelse på sammenligningen med KN048. Dernæst var inklusion af patienter i performance status 2 tilladt i Taxol/Xeloda studiet, mens det var et eksklusionskriterium i KN048. I seneste publikation fra Taxol/Xeloda [3] findes en subgruppeanalyse af OS for patienter i PS 0-1. Da denne subgruppe svarer til populationen i KN048 vil den narrative sammenligning blive baseret på dette tal. Der var i KN048 flere patienter med fjernmetastaser (M1), hvilket er en dårligprognostisk markør, sammenlignet med TX (70,3% vs 34,5%).

Det er MSDs vurdering, at begge de to studier svarer til danske patienter.

PD-L1 status er ikke bestemt i Taxol/Xeloda og der kan derfor ikke laves sammenligninger i de efterspurgte PD-L1 subgrupper. I KN048 inkluderedes patienter uafhængigt af PD-L1 udtryk, og de fordelte sig således: $CPS \geq 1$, 85,5% (754/882 patienter), $CPS \geq 20$, 43,2% (381/882). Hverken i KN048 [1], hvor kontrolarmen var kemoterapibaseret eller i 2L hovedhalskræft-studierne KN040 [6] og CM141 [7] hvor hhv. pembrolizumab og nivolumab blev sammenlignet med investigators valg af kemoterapi, blev der set OS-forskelle i kontrolarmene når der blev stratificeret efter PD-L1 udtryk. Med det forbehold, at kemoterapiregimerne ikke er de samme i Taxol/Xeloda-studiet, kan det antages at der heller ikke vil være forskel i effekt af paclitaxel i kombination med capecitabine når der stratificeres efter PD-L1 udtryk.

5 Kliniske spørgsmål

I protokollen er der angivet følgende fem kliniske spørgsmål

Klinisk spørgsmål 1:

Er der klinisk betydende forskel på værdien af pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$, sammenlignet med pembrolizumab i kombination med platin og 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapi?

Klinisk spørgsmål 2:

Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$, sammenlignet med standardbehandling (platin + 5-FU + cetuximab)?

Klinisk spørgsmål 3:

Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1, sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabine)?

Klinisk spørgsmål 4:

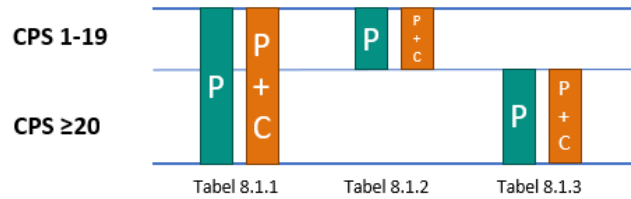
Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1, sammenlignet med standard-behandling (paclitaxel + capecitabine)?

Klinisk spørgsmål 5:

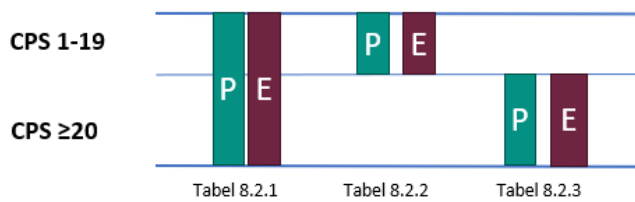
Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1, sammenlignet med standard-behandling (cisplatin + 5-FU + cetuximab)?

På figuren herunder er vores analyseplan angivet, samt i hvilken tabel i appendiks, data findes.

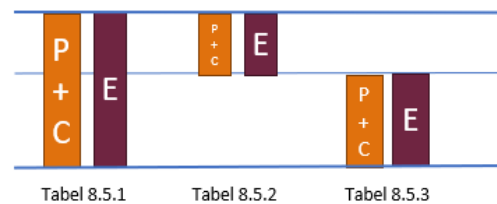
Klinisk spørgsmål 1:
P vs P+C



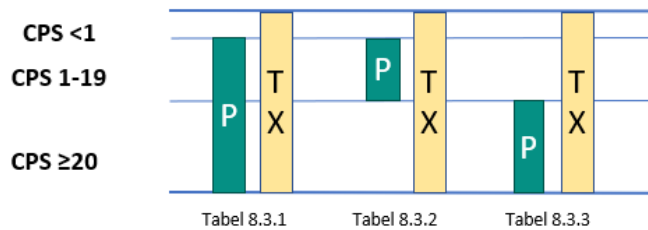
Klinisk spørgsmål 2:
P vs E



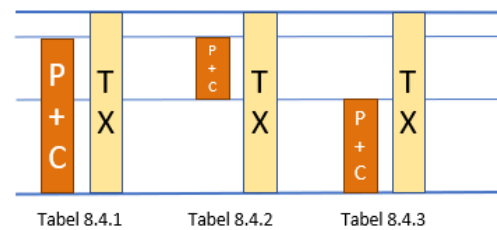
Klinisk spørgsmål 5:
P+C vs E



Klinisk spørgsmål 3:
P vs TX



Klinisk spørgsmål 4:
P+C vs TX



Figur 2: Oversigt over de kliniske spørgsmål, hvilke patientpopulationer, der analyseres, samt i hvilken tabel, data for sammenligningen findes. P monoterapi er grøn, P+C i orange, E i lilla og TX i gul. Størrelsen på barren markerer hvilken patientpopulation mht. PD-L1 udtryk, der indgår i analysen.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskel på værdien af pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1, sammenlignet med pembrolizumab i kombination med platin og 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapi?

5.1.1 Præsentation af relevante studier

I KN048 blev der udført en sammenligning af P vs E og P+C vs E. Studiet er beskrevet i detaljer i tabel A2, afsnit 7.1 Patientpopulationerne i de tre arme er ensartet fordelt mht. baseline karakteristika, som det ses i afsnit 7.2 og der er lige lang opfølgningstid i de tre arme.

Som nævnt ovenfor findes ikke data for livskvalitet eller bivirkninger stratificeret efter PD-L1 udtryk, hvorfor analyser baseres på henholdsvis "the Full Analysis Set" (FAS) population, uafhængigt af PD-L1 udtryk og ASaT populationer, uafhængigt af PD-L1 udtryk. Resultater vil derfor være gældende på tværs af PD-L1 udtryk.

Studiet havde ikke statistisk power til at foretage en direkte sammenligning af P+C vs P. Som anført ovenfor finder MSD ikke denne sammenligning af to eksperimentelle behandlinger metodemæssigt hensigtsmæssig. Et fyldestgørende svar på klinisk spørgsmål 1 kræver, at der sker en vurdering af monoterapi og kombinationsbehandling i populationer med forskellige niveauer af PD-L1 og ikke kun i population med PD-L1 med CPS \geq 1. Dette med baggrund i at præspecificeret subgruppe-analyser fra KN048 i populationer med forskellige niveauer af PD-L1 viser differentieret effekt mellem monoterapi og kombinationsbehandling sammenlignet med cisplatin + 5-FU + cetuximab. Kombinationsbehandlingen bør således vurderes med baggrund i spørgsmål 4 og 5, idet data fra de præspecificeret subgruppeanalyser indikerer en øget klinisk merværdi for kombinationsbehandling sammenlignet med standardbehandling end for monoterapi sammenlignet med standardbehandling for patientpopulationen CPS1-19.

Klinisk spørgsmål 1 vil således blive besvaret via den statistiske analyse og indirekte sammenligning som Sekretariatet har anmodet om, sammen med en narrativ sammenligning som skal medvirke til at vurdere forskelle i kliniske merværdi for henholdsvis pembrolizumab monoterapi og kombinationsterapi sammenlignet med EXTREME regimet.

5.1.2 Resultater

Resultaterne fra KN048 er angivet i tabellerne i afsnit 7.3

Resultater for de enkelte analyser af P vs E og P+C vs E er diskuteret i klinisk spørgsmål 2 og 5, afsnit 5.2 og 5.5

5.1.3 Komparative analyser

Data fra den indirekte sammenligning mellem P+C og P er tilgængelige i tabellerne 8.1.1-3.

Som anført ovenfor mener MSD at vurderingen af P+C bør baseres på de individuelle sammenligninger af hhv. P og P+C med E og derved klinisk spørgsmål 2 og 5.

Data til brug for den narrative sammenligning er tilgængelige i tabellerne afsnit 8.2.1-3 samt 8.5.1-3 og gengivet for overblik i tabellen herunder

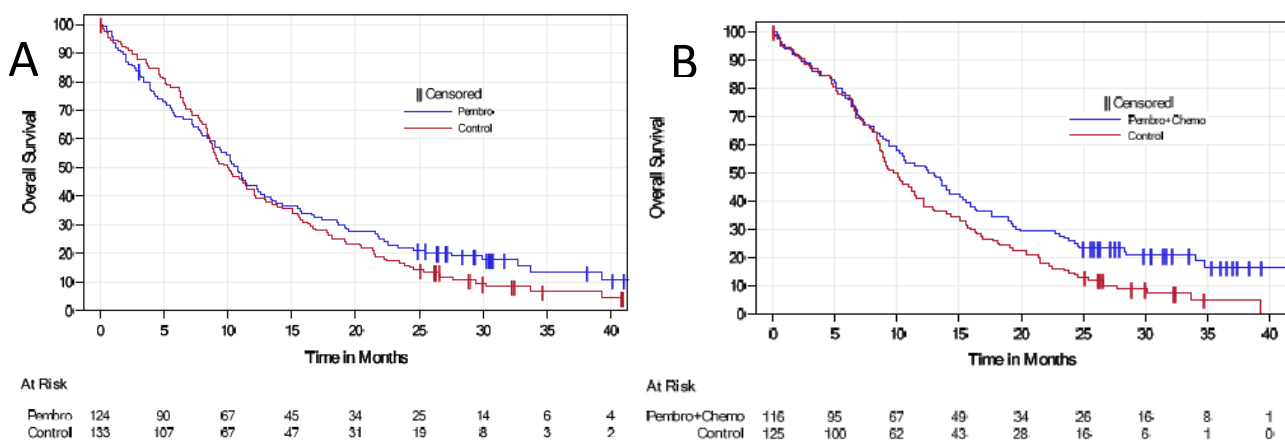
Tabel 4							
Klinisk spørgsmål 1: Pembrolizumab + kemoterapi vs pembrolizumab monoterapi							
		CPS \geq 1		CPS 1-19		CPS \geq 20	
		P vs E	P+C vs E	P vs E	P+C vs E	P vs E	P+C vs E
OS	Median overall survival, Δ	2,0 måneder	3,2 måneder	0,7 måneder	2,8 måneder	4,1 måneder	3,7 måneder
	HR, OS	HR=0,74 (0,61;0,90)	HR=0,65 (0,53;0,80)	HR=0,86 (0,66;1,12)	HR=0,71 (0,54;0,94)	HR=0,58 (0,44;0,78)	HR=0,60 (0,45;0,82)
	12 m OS, Δ	6,8%-point	11,5%-point	1,6%-point	11,5%-point	11,5%-point	11,0%-point%

	24 m OS, Δ	11,5%-point	13,8%-point	6,1%-point	11,4%-point	16,2%-point	16%-point
		P vs E			P+C vs E		
Livskvalitet	EORTC QLQ-C30 w15 vs baseline	0,24 point (-3,34;3,82)			0,40 point (-3,46;4,26)		
	EORTC QLQ C30, HR	HR=1,38 (0,95;2,00)			HR=1,37 (0,94;2,00)		
	EORTC QLQ-HN35 TTD smerte, HR	HR=0,80 (0,53;1,21)			HR=1,37 (0,93;2,02)		
	EORTC QLQ-HN35, TTD synke,	HR=1,26 (0,85;1,88)			HR=1,05 (0,69;1,59)		
TRAE	Frekvens grad 3-5, ARR	52,3%-point (45,5;59,2)			-2,4%-point (-10,0;5,1)		
	Behandlingsstop grundet AE, frekvens, ARR	ARR=15,1%-point (10,0;20,4)			ARR=-2,9%-point (-9,7;3,8)		

OS:

Der blev i KN048 observeret mediane OS-gevinster på hhv. 2,0 og 3,2 måneder ved at anvende P eller P+C sammenlignet med E ($HR_{PvsE}=0,74$, $HR_{P+CvsE}=0,65$). Denne forskel ser ud til at være drevet af gruppen af patienter med CPS 1-19, hvor gevinsterne er hhv. 0,7 og 2,8 måneder for hhv. P og P+C-armene sammenlignet med E ($HR_{PvsE}=0,86$ (0,66;1,12) og $HR_{P+CvsE}=0,71$ (0,54;0,94)). Den indirekte sammenligning viser en gevinst på **1,7 måneder ($HR_{P+CvsP}=0,88$ (0,66;1,16))** ved kombinationsbehandling

For patientgruppen CPS 1-19 er forskellen til standardbehandling statistisk signifikant ved P+C kombinationsbehandling, men ikke ved P monoterapi. Ved hhv. 12 og 24 måneder var gevinsten ved OS-raterne 1,6 og 6,1%-point for P-armen og 11,5 og 11,4%-point for P+C armen sammenlignet med E. Sammenlignet med E er der altså for denne gruppe (CPS1-19) en større gevinst ved P+C end ved P alene. OS-kurverne for hhv. P vs E (figur 3A) viser sammenlignelig overlevelse i begge arme, dog med en tendens til adskillelse ved øget opfølgningstid. Ved P+C vs E (figur 3B) ses en adskillelse af kurverne allerede ved 8 måneder, som fastholdes og øges gennem resten af opfølgningstiden. Den indirekte sammenligning viser en gevinst ved kombinationsbehandling på 2,28 måneder ($HR_{P+CvsP}=0,83$ (0,56;1,21)) og 6,77%-point gevinst ved 12 måneder.



Figur 3: Kaplan-Meier OS ved hhv. PvsE (A) og P+CvsE (B) for gruppen CPS1-19. Kurverne er identiske med hhv. figur 5 og 8.

For patienter i $CPS \geq 20$ var der ikke nogen umiddelbar median OS-gevinst ved at tillægge kemoterapi til pembrolizumab idet forskellen til E-armen var hhv. 4,1 måneder ved PvsE (HR=0,58) og 3,7 måneder ved P+CvsE (HR=0,60) og OS-gevinsterne ved hhv. 12 og 24 måneder var også sammenlignelige (11,5 vs 11,0%-point ved 12 måneder og 16,2 vs 16,0%-point ved 24 måneder). Den indirekte sammenligning viser en gevinst ved kombinationsbehandling på -0,49 måneder (HR_{P+CvsP}=1,03 (0,69;1,54)) og -1,1%-point gevinst ved 12 måneder.

Livskvalitet:

Der blev ved EORTC QLQ-C30 målt forskelle i global health score uge 15 sammenlignet med baseline. Der blev for P vs E observeret en forskel på 0,24 point, mens forskellen var 0,4 point for P+C vs E. Ingen af disse mål overstiger mindste kliniske relevante forskel på 5 point. HR(EORTC QLQ-C30) for de to behandlinger var sammenlignelige (HR_{PvsE}=1,38 og HR_{P+CvsE}=1,37), hvilket indikerer at de to eksperimentelle behandlinger har sammenlignelige effekt på livskvalitet i forhold til standardbehandlingen. Den indirekte sammenligning viser ikke forskel i livskvalitet mellem de to arme (HR,EORTC QLQ-C30_{P+CvsP}=0,99 (0,58;1,69)).

På EORTC QLQ-HN35 delmål for smerte viste P en numerisk, men ikke signifikant, forbedring i forhold til E (HR=0,80 (0,53;1,21)), mens P+C viste en numerisk, men ikke signifikant forværring i forhold til E (HR=1,37(0,93;2,02)). Omvendt viste delmålet for synkebesvær en numerisk, men ikke signifikant forværring for P sammenlignet med E (HR=1,26 (0,85;1,88)), mens P+C var sammenlignelig med E (HR=1,05 (0,69;1,59)). Den indirekte sammenligning viser ikke forskel i livskvalitet mellem de to arme (HR,EORTC QLQ-HN35, smerte_{P+CvsP}=1,71 (0,97;3,01) og HR,EORTC QLQ-HN35, synke_{P+CvsP}=0,83 (0,46;1,48)).

MSD mener dog, at data skal fortolkes med forsigtighed, da der er tale om selv-rapporterede data i et open-label studie, hvilket kan tænkes at medføre bias.

Bivirkningsprofil

Der blev ved P-armen observeret en signifikant forbedring i antallet af behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 sammenlignet med E (ARR=52,3%-point (45,5;59,2)), mens der i P+C armen blev set sammenligneligt niveau (ARR=-2,4%-point (-10,0;5,1)). Den indirekte sammenligning viste en signifikant forværring for patienter i P+C vs P (ARR=-54,74%-point (-78,2;-37,1), RR=4,22 (3,18;5,60)).

Et lignende mønster kan ses ved effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger. Her ses en signifikant forbedring ved P sammenlignet med E (ARR=15,1%-point (10,0;20,4)), mens P+C viste et sammenligneligt niveau med E (ARR=-2,9%-point (-9,7;3,8)). Den indirekte sammenligning viste en signifikant forværring for patienter i P+C vs P (ARR=-18,16%-point (-38,9;-7,3), RR=4,89 (2,57;9,33)).

Sammenfatning, klinisk spørgsmål 1:

I KN048 blev der for effektmålet OS observeret en merværdi ved både P og P+C sammenlignet med E, og merværdien var størst ved P+C. Data indikerer at forskellen i merværdi er drevet af gruppen af patienter med $CPS1-19$, da der ikke var nogen forskel i størrelsen af OS-gevinst for patienter med $CPS \geq 20$. Denne

gevinst var dog ikke associeret med samme fald i hyppighed af grad 3-5 behandlingsrelaterede bivirkninger, som det ses ved P vs E. Livskvaliteten i de to eksperimentelle arme sammenlignelige med E.

Forskellen mellem P og P+C for gruppen af patienter med CPS1-19 er baggrunden for at MSD har valgt at besvare klinisk spørgsmål 4 og 5.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , sammenlignet med standardbehandling (platin + 5-FU + cetuximab)?

5.2.1 Præsentation af relevante studier

I KN048 blev pembrolizumab monoterapi sammenlignet direkte med EXTREME-regimet. Detaljer om studiets design kan findes i afsnit 7.1, tabel A2. Hhv. 256 og 257 patienter med CPS ≥ 1 blev randomiseret til at modtage pembrolizumab monoterapi eller EXTREME. Baseline karakteristika er ensartet fordelt mellem de to arme (afsnit 7.2). Der rapporteres i KN048 på alle effektmål relevant for denne protokol.

5.2.2 Resultater per studie

Resultaterne af sammenligningen mellem P og E i de tre subgrupper CPS ≥ 1 , CPS1-19 og CPS ≥ 20 kan findes i afsnit 7.3.1. Som anført tidligere er data på hhv. bivirkninger og livskvalitet ikke tilgængelige for de enkelte PD-L1 subgrupper, men er angivet for hele populationen.

5.2.3 Komparative analyser

Resultater af de enkelte sammenlignende analyser er angivet i tabeller 8.2.1-3, men er gengivet i tabellen herunder for overblik

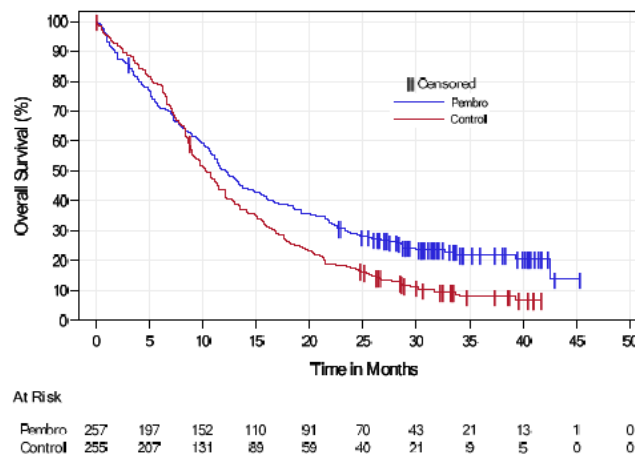
Tabel 5				
Klinisk spørgsmål 2: Pembrolizumab vs Extreme				
		CPS≥ 1	CPS 1-20	CPS≥ 20
OS	Median overall survival, Δ	2,0 måneder	0,7 måneder	4,1 måneder
	HR, OS	0,74 (0,61;0,90)	0,86 (0,66;1,12)	0,58 (0,44;0,78)
	12 m OS, Δ	6,8%-point	1,6%-point	11,5%-point
	24 m OS, Δ	11,5%-point	6,1%-point	16,2%-point
Livskvalitet	EORTC QLQ-C30 baseline vs W15, Δ	0,24 point (-3,34;3,82)		
	EORTC QLQ C30, HR	1,38 (0,95;2,00)		
	EORTC QLQ-HN35 TTD smerte, HR	0,80 (0,53;1,21)		
	EORTC QLQ-HN35, TTD synke, HR	1,26 (0,85;1,88)		
TRAE	Frekvens grad 3-5, ARR	52,3%-point (45,5;59,2)		

RR	0,25 (0,19;0,32)
Behandlingsstop grundet AE, frekvens, ARR	15,1 (10,0;20,4)
RR	0,23 (0,13;0,41)

Overlevelse

Der blev i KN048 observeret overlevelsesgevinster i alle PD-L1 subgrupper, om end gevinsten var størst ved CPS \geq 20.

Som det fremgår af tabellen herover var den mediane gevinst for populationen CPS \geq 1 2,0 måneder (HR=0,74 (0,61;0,90)), en signifikant forbedring med p=0,00133. De bemærkes, at den absolutte overlevelsesgevinst ved hhv. 12 og 24 måneder også er til fordel for P-armen og den er stigende. Således er gevinsten ved 12 måneder 6,8%-point, mens den ved 24 måneder er 11,5%, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10% defineret i protokollen og i øvrigt er foreneligt med tidligere erfaringer med immunterapi, hvor effekten særligt ses ved længere tids opfølgning.

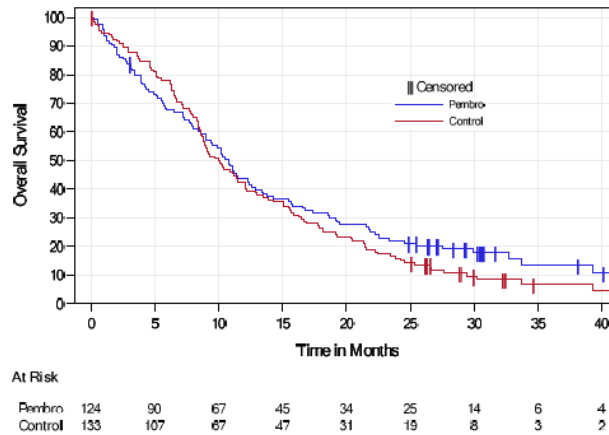


Figur 4: Kaplan-Meier over samlet overlevelse i KN048, P (blå) vs E (rød) for CPS>1. [8] p. 65

I tabel 5 herover kan det ses, at gevinsten i gruppen CPS1-19 er på 0,7 måneder (HR=0,86 (0,66;1,12)), p=0,128 og der er altså ikke signifikant forskel. Som det ses i figuren herunder bemærkes det dog, at der med længere opfølgningstid observeres en tendens til at den absolute OS-gevinst stiger. Således var hhv. 12 og 24 måneders OS-gevinster 1,6%-point og 6,1%-point og en gevinst kan spekuleres at blive tydelig ved fremskrivning af kurvens forløb. Dette skal dog bekræftes ved yderligere opfølgningstid.

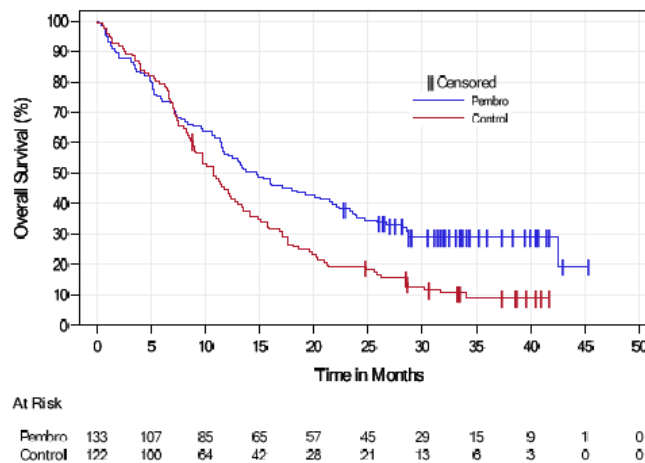
52% af patienterne i E-armen (ITT populationen) modtog efterfølgende anti-cancerbehandling, heraf 24,3%-point modtog checkpoint hæmmer. Til sammenligning modtog 46,5% af patienterne i P-armen mindst en efterfølgende behandling, heraf 4,3%-point modtog checkpointinhibitorer i P-armen [8] s82-83, table 54-55.

Ovenstående kan tænkes at have haft indflydelse på OS-resultaterne, men understreger derudover, at patienterne er i stand til at modtage yderligere behandling efter progression på pembrolizumab.



Figur 5: Kaplan-Meier over samlet overlevelse i KN048, P (blå) vs E (rød) for CPS1-19. [8] p. 77

For patienter i gruppen $CPS \geq 20$ var den mediane OS-gevinst på 4,1 måneder ($HR=0,58$ ($0,44;0,78$)), med en signifikant p-værdi på 0,0001. Den absolutte gevinst var tydelig allerede ved 12 måneder (11,5%-point) og steg til 16,5%-point ved 24 måneder, hvilket overstiger den mindste kliniske relevante forskel på 10% defineret i protokollen. Som det fremgår af Kaplan-Meier kurven herunder flader P-kurven ud omkring 30% og øget opfølgningstid vil vise, om der er en population af langtidsoverlevende.



Figur 6: Kaplan-Meier over samlet overlevelse i KN048, P (blå) vs E (rød) for $CPS \geq 20$. [8] p. 65

Livskvalitet

Livskvalitet blev i KN048 målt ved EORTC QLQ-C30 og HN35. Resultaterne for sammenligningen af populationerne P vs E er angivet i tabellen herover. Således blev der ved en sammenligning af måling ved uge 15 sammenlignet med baseline observeret sammenlignelige resultater for P og E (forskul 0,24 point (-3,34;3,82)), hvilket falder under den kliniske relevante forskel på 10 point defineret i protokollen. Tid til forværring er rapporteret for QLQ-C30 Global health score og symptomerne smerte og synkebesvær på

EORTC-QLQ HN35. Ingen af disse viste signifikante forskelle mellem P og E. Således var $HR_{C30}=1,38$ (0,95;2,00), $HR_{HN35,smerte}=0,80$ (0,53;1,21) og $HR_{HN35,synkebesvær}=1,26$ (0,85;1,88).

MSD mener dog, at data skal fortolkes med forsigtighed, da der er tale om selv-rapporterede data i et open-label studie, hvilket kan tænkes at medføre bias.

Behandlingsrelaterede bivirkninger

Der blev i KN048 observeret en signifikant reduktion i antallet af grad 3-5 bivirkninger ved behandling med pembrolizumab monoterapi sammenlignet med EXTREME regimet. Som det fremgår af tabellen herover var den absolutte risikoreduktion $ARR=52,3\%$ -point (45,5;59,2), og den relative risiko for at opleve en behandlingsrelateret bivirkning af grad 3-5 bestemmes til $RR=0,25$ (0,19;0,32), hvilket indikerer en stor gevinst i klinisk merværdi.

Samme mønster kunne ses ved behandlingsstop grundet bivirkninger (uanset grad). Den absolutte risikoreduktion var $15,1\%$ -point (10,0;20,4) og den relative risikoreduktion bestemmes til $RR=0,23$ (0,13;0,41), hvilket indikerer stor klinisk merværdi.

Sammenfatning klinisk spørgsmål 2

Den komparative analyse af P vs. E viser at P på begge de kritiske effektmål OS og bivirkninger af grad 3-5 samt det vigtige effektmål behandlingsstop grundet bivirkninger oversiger den mindste klinisk relevante forskel defineret for disse effektmål i Medicinrådets protokol. OS-gevinsten var størst i populationen $CPS \geq 20$. Der blev ikke observeret ændringer i patienternes livskvalitet i de to behandlinger.

Sammenfattende vurderer MSD, jf. kriterierne defineret i protokollen og Medicinrådets metodebeskrivelse, den kliniske merværdi i populationerne

Tabel 6			
Klinisk merværdi ved P vs E			
Effektmål\population	CPS\geq1	CPS1-19	CPS\geq20
Overlevelse	Moderat	Kan ikke kategoriseres	Stor
Behandlingsrelaterede bivirkninger grad 3-5	Stor	Stor	Stor
Behandlingsstop grundet bivirkninger	Stor	Stor	Stor
livskvalitet	Ingen	Ingen	Ingen
Konklusion vedr. klinisk merværdi	Moderat	Moderat	Stor

5.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med $CPS \geq 1$, sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabine)?

5.3.1 Præsentation af relevante studier

I fase III studiet KN048 blev effekten af pembrolizumab monoterapi undersøgt i den relevante patientpopulation, men som anført tidligere var komparatoren E og ikke TX[1]. Data er tilgængelige for P for alle relevante effektmål.

Kombination af paclitaxel og capecitabine blev undersøgt i en single-arm fase II undersøgelse på tre centre i Danmark[2, 3]. Der er ingen komparator i studiet og en statistisk sammenligning kan derfor ikke foretages. Data er tilgængelige for OS, men for øvrige effektmål er data enten ikke tilgængelige eller rapporteret på en måde, der ikke tillader sammenligning med KN048. Data stratificeret efter PD-L1 udtryk er heller ikke tilgængelige.

Som nævnt ovenfor er patientpopulationerne i de to studier ensartet fordelt med hensyn til baseline karakteristika med enkelte undtagelser. Inklusionen af patienter med nasopharynxcancer og performance status 2 i TX studiet er de mest markante. Det er ikke MSDs vurdering at førstnævnte har væsentlig indflydelse på resultaterne, og der findes i seneste publikation en subgruppeanalyse af patienter i PS=0/1 hvorfor denne analyse anvendes i den efterfølgende narrative sammenligning af P vs TX.

5.3.2 Resultater per studie

Resultaterne af de to studier er angivet i hhv. tabel 7.3.1 og 7.3.3 og sammenfattet herunder i tabellen.

OS

Median samlet overlevelse i TX var 9,3 måneder (8,5;10,7) og 12 og 24 måneders overlevelsesserater kan aflæses på kurven fra [3] til hhv. 33% og 14%.

I KN048 kunne der i P-armen ses en median overlevelse på 12,3 (10,8;14,3) måneder for gruppen CPS \geq 1, 10,8 (9,0;12,6) måneder for CPS 1-19 og 14,8 (11,5;20,6) måneder for CPS \geq 20. Ved hhv. 12 og 24 måneder var 50,4% og 28,9% i live i CPS \geq 1 gruppen, 44,0% og 22% i live i CPS1-19 gruppen og 56,4% og 35,5% i live i CPS \geq 20 gruppen.

Livskvalitet

Der er ikke data tilgængelige på livskvalitet i TX-studiet, hvorfor der ikke kan sammenlignes narrativt på dette effektmål.

Behandlingsrelaterede bivirkninger

Der blev i TX-studiet rapporteret på individuelle frekvenser af bivirkninger og ikke en samlet frekvens af patienter, der oplevede mindst en bivirkning. Ved WHO kriterierne var den hyppigst forekommende bivirkning af grad 3-5 alopecia, med en frekvens på 34,6%, hvilket derfor må være et minimumsestimat for den samlede hyppighed af grad 3-5 bivirkninger[3].

I KN048 blev der rapporteret en samlet hyppighed af grad 3-5 behandlingsrelaterede bivirkninger på 17% (12,7;21,3) af patienterne i P-armen[1].

Der er i TX ikke rapporteret på behandlingsstop grundet bivirkninger, hvorfor der ikke kan kvantificeres en forskel for dette effektmål.

5.3.3 Komparative analyser

De komparative analyser er tilgængelige i afsnit 8.3.1-3 og sammenfattet i tabellen herunder for overblik.

Tabel 7				
Klinisk spørgsmål 3: Pembrolizumab vs Taxol/Xeloda				
		CPS\geq1	CPS 1-19	CPS\geq20
OS	Median overall survival	12,3 vs 9,3 måneder	10,8 vs 9,3 måneder	14,8 vs 9,3 måneder
	HR, OS	NA	NA	NA
	12 m OS	50,4% vs 33%	44,0% vs 33%	56,4% vs 33%
	24 m OS	28,9% vs 14%	22,0% vs 14%	35,3% vs 14%
Livskvalitet	EORTC QLQ-C30 baseline vs W15, Δ	NA		
	EORTC QLQ C30, HR	NA		
	EORTC QLQ-HN35 TTD smerte, HR	NA		
	EORTC QLQ-HN35, TTD synke, HR	NA		
TRAE	Frekvens grad 3-5, ARR	17% vs \geq 34,6%		
	RR	NA		
	Behandlingsstop grundet AE, frekvens, ARR	NA		
	RR	NA		

OS

Det er ikke muligt at foretage en statistisk sammenligning af de to studiers resultater. Men resultaterne indikerer, at der er en overlevelsesevinst ved behandling med Pembrolizumab på tværs af PD-L1 subgrupper. Den mediane gevinst er størst for CPS \geq 20 (14,8 vs 9,3 måneder), men er også til stede i gruppen CPS1-19 (10,8 vs 9,3 måneder). Observeres OS-kurvernes forløb i hhv. TX og KN048 studierne bemærkes det at TX-kurven inden for forholdsvis kort opfølgningstid falder og kun meget få patienter er i live ved fem år. I P-armen KN048 flader kurverne ud omkring 30 måneder. De absolutte forskelle mellem de to behandlinger ved hhv. 12 og 24 måneder kan ikke kvantificeres, men data indikerer at der kan være en langtidseffekt ved pembrolizumab og mindste klinisk relevante forskel ved 12 måneder er opfyldt for alle CPS subgrupper.

Behandlingsrelaterede bivirkninger

Bivirkningsprofilerne i KN048 og TX-studiet er opgjort ved forskellige metoder og en forskel kan derfor ikke kvantificeres. Data (34,6% vs 17% grad3-5 bivirkninger) tyder imidlertid på, at Pembrolizumabbehandling tilbyder en gevinst sammenlignet med TX. Generelt er bivirkningerne associeret med pembrolizumab milde og håndterbare i klinisk praksis, om end man skal være opmærksom på immunrelaterede bivirkninger.

I seneste publikation fra TX studiet diskuterer forfatterne bivirkningsprofilen for TX og sammenligner med nivolumab, der ligesom pembrolizumab også er et anti-PD-1 antistof. Det konkluderes her, at TX har en værre bivirkningsprofil end nivolumab[3].

Sammenfatning klinisk spørgsmål 3

Sammenfattende er det MSDs vurdering, at pembrolizumab monoterapi bibringer OS-gevinst på tværs af PD-L1 subgrupper og resultaterne tyder på, at en gruppe af patienterne bliver langtidsoverlevende ved pembrolizumabbehandling. Desuden leverer pembrolizumab en lavere frekvens af behandlingsrelaterede grad 3-5 bivirkninger.

Sammenfattende vurderer MSD, jf. kriterierne defineret i protokollen og Medicinrådets metodebeskrivelse, den kliniske merværdi i populationerne:

Tabel 8			
Klinisk merværdi vedrørende P vs TX			
Effektmål\population	CPS\geq1	CPS1-19	CPS\geq20
Overlevelse	Moderat	Lille	Stor
Behandlingsrelaterede bivirkninger grad 3-5	Stor	Stor	Stor
Behandlingsstop grundet bivirkninger	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes
livskvalitet	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes
konklusion	Stor	Moderat	Stor

5.4 Klinisk spørgsmål 4

Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel plancelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1, sammenlignet med standard-behandling (paclitaxel + capecitabine)?

5.4.1 Præsentation af relevante studier

I fase III studiet KN048 blev effekten af pembrolizumab i kombination med kemoterapi undersøgt i den relevante patientpopulation, men som anført tidligere var komparatoren E og ikke TX[1]. Data er tilgængelige for P+C for alle relevante effektmål.

Kombination af paclitaxel og capecitabine blev undersøgt i en single-arm fase II undersøgelse på tre centre i Danmark[2, 3]. Der er ingen komparator i studiet og en statistisk sammenligning kan derfor ikke foretages. Data er tilgængelige for OS, men for øvrige effektmål er data enten ikke tilgængelige eller rapporteret på en måde, der ikke tillader sammenligning med KN048. Data stratificeret efter PD-L1 udtryk er heller ikke tilgængelige.

Som nævnt ovenfor er patientpopulationerne i de to studier ensartet fordelt med hensyn til baseline karakteristika med enkelte undtagelser. Inklusionen af patienter med nasopharynxcancer og performance status 2 i TX studiet er de mest markante. Det er ikke MSDs vurdering at førstnævnte har væsentlig indflydelse på resultaterne, og der findes i seneste publikation en subgruppeanalyse af patienter i PS=0/1 hvorfor denne analyse anvendes i den efterfølgende narrative sammenligning af P vs TX.

5.4.2 Resultater per studie

Resultaterne af de to studier er angivet i hhv. tabel 7.3.2 og 7.3.3 og sammenfattet herunder i tabellen.

OS

Median samlet overlevelse i TX var 9,3 måneder (8,5;10,7) og 12 og 24 måneders overlevelsesser kan aflæses på kurven fra [3] til hhv. 33% og 14%.

I KN048 kunne der i P-armen ses en median overlevelse på 13,6 (10,4;15,5) måneder for gruppen CPS \geq 1, 12,7 (9,4;15,3) måneder for CPS 1-19 og 14,7 (10,3;19,3) måneder for CPS \geq 20. Ved hhv. 12 og 24 måneder var 55% og 30,8% i live i CPS \geq 1 gruppen, 52,6% og 25,9% i live i CPS1-19 gruppen og 57,1% og 35,4% i live i CPS \geq 20 gruppen.

Livskvalitet

Der er ikke data tilgængelige på livskvalitet i TX-studiet, hvorfor der ikke kan sammenlignes narrativt på dette effektmål.

Behandlingsrelaterede bivirkninger

Der blev i TX-studiet rapporteret på individuelle frekvenser af bivirkninger og ikke en samlet frekvens af patienter, der oplevede mindst en bivirkning. Ved WHO kriterierne var den hyppigst forekommende bivirkning af grad 3-5 alopecia, med en frekvens på 34,6%, hvilket derfor må være et minimumsestimater for den samlede hyppighed af grad 3-5 bivirkninger[3].

I KN048 blev der rapporteret en samlet hyppighed af grad 3-5 behandlingsrelaterede bivirkninger på 71,7% (66,4;77,1) af patienterne i P-armen[1].

Der er i TX ikke rapporteret på behandlingsstop grundet bivirkninger, hvorfor der ikke kan kvantificeres en forskel for dette effektmål.

5.4.3 Komparative analyser

Tabel 9 Klinisk spørgsmål 4: Pembrolizumab+kemoterapi vs Taxol/Xeloda				
		CPS \geq 1	CPS 1-19	CPS \geq 20
OS	Median overall survival	13,6 vs 9,3 måneder	12,7 vs 9,3 måneder	14,7 vs 9,3 måneder
	HR, OS	NA	NA	NA
	12 m OS	55,0% vs 33%	52,6% vs 33%	57,1% vs 33%
	24 m OS	30,8% vs 14%	25,9% vs 14%	35,4% vs 14%
Livskvalitet	EORTC QLQ-C30 baseline vs W15, Δ	NA		
	EORTC QLQ C30, HR	NA		
	EORTC QLQ-HN35 TTD smerte, HR	NA		
	EORTC QLQ-HN35, TTD synke, HR	NA		
TRAE	Frekvens grad 3-5, ARR	71,7% vs \geq 34,6%		
	RR	NA		
	Behandlingsstop grundet AE, frekvens, ARR	NA		
	RR	NA		

OS

Det er ikke muligt at foretage en statistisk sammenligning af de to studiers resultater. Men resultaterne indikerer, at der er en overlevelsesgevinst ved behandling med Pembrolizumab på tværs af PD-L1 subgrupper. Den mediane gevinst er størst for CPS \geq 20 (14,7 vs 9,3 måneder), men er også klinisk relevant i gruppen CPS1-19 (12,7 vs 9,3 måneder). Ligesom for P-armen i KN048 observeres for P+C OS-gevinster ved hhv. 12 og 24 måneder, der dog ikke kan kvantificeres. Men observationerne af eksempelvis CPS1-19 gruppen ved 12 måneder (52,6% vs 33%) indikerer, at der er klinisk merværdi at hente ved denne behandling og mindste klinisk relevante forskel er opnået.

Behandlingsrelaterede bivirkninger

Bivirkningsprofilerne i KN048 og TX-studiet er opgjort ved forskellige metoder og en forskel kan derfor ikke kvantificeres. Data (34,6% vs 71,7% grad 3-5 bivirkninger) tyder imidlertid på, at kombinationen af immunterapi og kemoterapi i KN048 har en værre bivirkningsprofil end TX.

Sammenfatning klinisk spørgsmål 4

Sammenfattende er det MSDs vurdering, at pembrolizumab i kombination med kemoterapi bibringer OS-gevinst på tværs af PD-L1 subgrupper og resultaterne tyder på at en gruppe af patienterne bliver langtidsoverlevende ved pembrolizumabbehandling. Kombinationsbehandling med kemoterapi medfører en øget frekvens af behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-5.

Sammenfattende vurderer MSD, jf. kriterierne defineret i protokollen og Medicinrådets metodebeskrivelse, den kliniske merværdi i populationerne:

Tabel 10			
Klinisk merværdi vedrørende P+C vs TX			
Effektmål\population	CPS\geq1	CPS1-19	CPS\geq20
Overlevelse	Stor	Stor	Stor
Behandlingsrelaterede bivirkninger grad 3-5	Negativ	Negativ	Negativ
Behandlingsstop grundet bivirkninger	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes
livskvalitet	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes	Kan ikke vurderes
konklusion	Moderat	Moderat	Moderat

5.5 Klinisk spørgsmål 5

Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1, sammenlignet med standard-behandling (cisplatin + 5-FU + cetuximab)?

5.5.1 Præsentation af relevante studier

I KN048 blev pembrolizumab i kombination med kemoterapi sammenlignet direkte med EXTREME-regimet. Detaljer om studiets design kan findes i afsnit 7.1, tabel A2. Hhv. 242 og 235 patienter med CPS \geq 1 blev

randomiseret til at modtage P+C eller E. Baseline karakteristika er ensartet fordelt mellem de to arme (afsnit 7.2). Der rapporteres i KN048 på alle effektmål relevant for denne protokol.

5.5.2 Resultater per studie

Resultaterne af sammenligningen mellem P+C og E i de tre subgrupper CPS \geq 1, CPS1-19 og CPS \geq 20 kan findes i afsnit 7.3.2. Som anført tidligere er data på hhv. bivirkninger og livskvalitet ikke tilgængelige for de enkelte PD-L1 subgrupper, men er angivet for hele populationen.

5.5.3 Komparative analyser

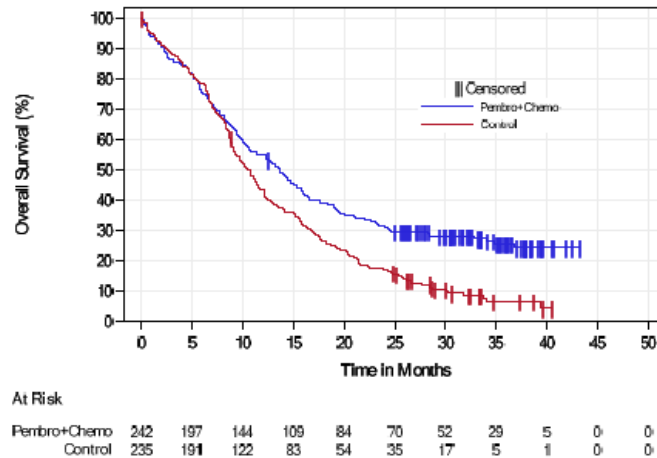
Resultater af de enkelte sammenlignende analyser er angivet i tabeller 8.5.1-3, men er gengivet i tabellen herunder for overblik

Tabel 11				
Klinisk spørgsmål 5: Pembrolizumab+kemoterapi vs Extreme				
		CPS\geq1	CPS 1-19	CPS\geq20
OS	Median overall survival, Δ	3,2 måneder	2,8 måneder	3,7 måneder
	HR, OS	0,65 (0,53;0,80)	0,71 (0,54;0,94)	0,60 (0,45;0,82)
	12 m OS, Δ	11,5%-point	11,5%-point	11,0%-point
	24 m OS, Δ	13,8%-point	11,4%-point	16,0%-point
Livskvalitet	EORTC QLQ-C30 baseline vs W15, Δ	0,4 point (-3,46;4,26)		
	EORTC QLQ C30, HR	1,37 (0,94;2,00)		
	EORTC QLQ-HN35 TTD smerte, HR	1,37 (0,93;2,02)		
	EORTC QLQ-HN35, TTD synke, HR	1,05 (0,69; 1,59)		
TRAE	Frekvens grad 3-5, ARR	-2,4%-point (-10,0;5,1)		
	RR	1,03 (0,93;1,15)		
	Behandlingsstop grundet AE, frekvens, ARR	-2,9% (-9,7;3,8)		
	RR	1,15 (0,84;1,58)		

Overlevelse

Der blev i analysen P+C vs E observeret overlevelsesgevinster i alle PD-L1 subgrupper, om end gevinsten var størst ved CPS \geq 20.

Som det fremgår af tabellen herover, var den mediane gevinst for populationen CPS \geq 1 3,2 måneder (HR=0,65 (0,53;0,80)), hvilket er en signifikant forbedring med p-værdi=0,00002. De bemærkes, at den absolutte overlevelsesgevinst ved hhv. 12 og 24 måneder også er til fordel for P-armen og den er stigende. Således er gevinsten ved 12 måneder 11,5%-point, mens den ved 24 måneder er 13,8%, hvilket overstiger mindste klinisk relevante forskel og er foreneligt med tidligere erfaringer med immunterapi, hvor effekten særligt ses ved længere tids opfølgning.

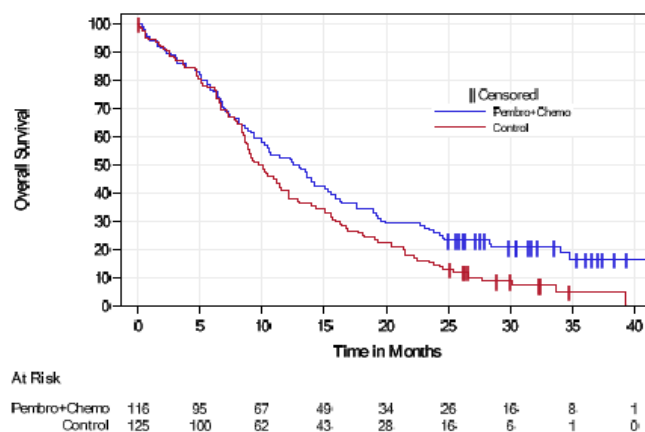


Figur 7: Kaplan-Meier over samlet overlevelse i KN048, P+C (blå) vs E (rød) for CPS>1. [8] p. 45

I populationen CPS1-19 er gevinsten også tydelig. I tabellen herover kan det ses, at den mediane gevinst er på 2,8 måneder (HR=0,71 (0,54;0,94)), $p=0,00726$. Som det ses i figuren herunder adskilles kurverne efter ca. otte måneder for at forblive adskilt. Således kunne der ved hhv. 12 og 24 måneder milepæle observeres OS-gevinster 11,5%-point og 11,4%-point, hvilket overstiger mindste klinisk relevante forskel.

51,4% af patienterne i E-armen (ITT populationen) modtog efterfølgende anti-cancerbehandling, heraf 24,8%-point modtog checkpoint hæmmer. Til sammenligning modtog 38,1% af patienterne i P-armen mindst en efterfølgende behandling, heraf 5,3%-point modtog checkpointinhibitorer i P-armen [8] s61, table 33-34.

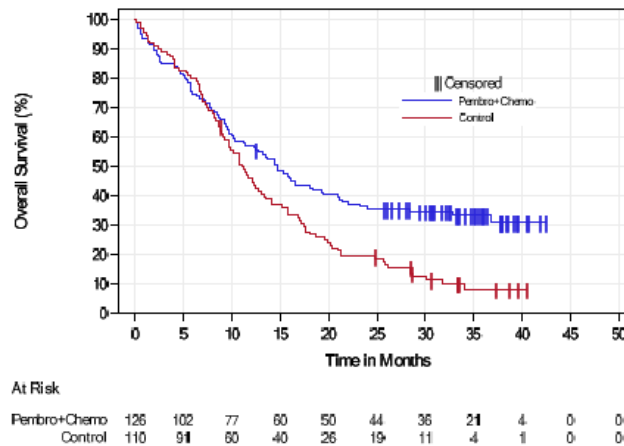
Ovenstående kan tænkes at have haft indflydelse på OS-resultaterne, men understreger derudover, at patienterne er i stand til at modtage yderligere behandling efter progression på P+C.



Figur 8: Kaplan-Meier over samlet overlevelse i KN048, P+C (blå) vs E (rød) for CPS1-19. [8] p. 57

For patienter i gruppen $CPS \geq 20$ var den mediane OS-gevinst ved P+C sammenlignet med E på 3,7 måneder (HR=0,60 (0,45;0,82)), med en signifikant p -værdi på 0,00044. Den absolutte gevinst var tydelig allerede ved 12 måneder (11,0%-point) og steg til 16,0%-point ved 24 måneder, hvilket overstiger mindste klinisk

relevante forskel. Som det fremgår af Kaplan-Meier kurven herunder flader P-kurven ud omkring 30% og øget opfølgningstid vil vise, om der er en population af langtidsoverlevende.



Figur 9: Kaplan-Meier over samlet overlevelse i KN048, P+C (blå) vs E (rød) for CPS \geq 20. [8] p. 45

Livskvalitet

Livskvalitet blev i KN048 målt ved EORTC QLQ-C30 og HN35. Resultaterne for sammenligningen af populationerne P+C vs E er angivet i tabellen herover. Således blev der ved en sammenligning af måling ved uge 15 sammenlignet med baseline observeret sammenlignelige resultater for P og E (forskul 0,40 point (-3,46;4,26), hvilket falder under den kliniske relevante forskel på 10 point defineret i Medicinrådets protokol. Tid til forværring er rapporteret for QLQ-C30 Global health score og for symptomerne smerte og synkebesvær på EORTC-QLQ HN35. Ingen af disse viste signifikante forskelle mellem P+C og E. Således var $HR_{C30}=1,37$ (0,94;2,00), $HR_{HN35,smerte}=1,37$ (0,93;2,02) og $HR_{HN35,synkebesvær}=1,05$ (0,69;1,59).

MSD mener dog, at data skal fortolkes med forsigtighed, da der er tale om selv-rapporterede data i et open-label studie, hvilket kan tænkes at medføre bias.

Behandlingsrelaterede bivirkninger

Der blev i KN048 observeret en sammenlignelig frekvens i antallet af grad 3-5 bivirkninger ved behandling med P+C sammenlignet med E. Som det fremgår af tabellen herover var den absolutte risikoreduktion $ARR=-2,4\%$ -point (-10,0;5,1), og den relative risiko for at opleve en behandlingsrelateret bivirkning af grad 3-5 bestemmes til $RR=1,03$ (0,93;1,15), hvilket ikke indikerer klinisk merværdi.

Samme mønster kunne ses ved behandlingsstop grundet bivirkninger (uanset grad). Den absolutte risikoreduktion var $-2,9\%$ -point (-9,7;3,8) og den relative risikoreduktion bestemmes til $RR=1,15$ (0,84;1,58), hvilket indikerer ingen klinisk værdi.

Sammenfatning klinisk spørgsmål 5

Den komparative analyse af P+C vs E viser at P+C på begge de kritiske effektmål OS for alle PD-L1 subgrupper oversiger den mindste klinisk relevante forskel defineret for disse effektmål i Medicinrådets protokol. Der ikke blev observeret ændringer i frekvensen af bivirkninger eller patienternes livskvalitet i de to behandlinger.

Sammenfattende vurderer MSD, jvf. kriterierne defineret i protokollen og Medicinrådets metodebeskrivelse den kliniske merværdi i populationerne:

Tabel 12			
Klinisk merværdi vedrørende P+C vs E			
Effektmål\population	CPS≥1	CPS1-19	CPS≥20
Overlevelse	Stor	Moderat	Stor
Behandlingsrelaterede bivirkninger grad 3-5	Ingen	Ingen	Ingen
Behandlingsstop grundet bivirkninger	Ingen	Ingen	Ingen
Livskvalitet	Ingen	Ingen	Ingen
Konklusion	Moderat	Lille	Moderat

6 References

- [1] Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised , open-label , phase 3 study. *Lancet* 2019; 1–14.
- [2] Bentzen JD, Hansen HS. PHASE II ANALYSIS OF PACLITAXEL AND CAPECITABINE IN THE TREATMENT OF RECURRENT OR DISSEMINATED SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE HEAD AND NECK REGION. 2007; 47–51.
- [3] Bentzen JKD, Kristensen CA, Overgaard M, et al. A Non Platinum Regimen for the Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Region. Results From an Extended Phase II Study With Paclitaxel and Capecitabine. *Front Oncol* 2018; 8: 243.
- [4] Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1116–1127.
- [5] Chow LQM, Haddad R, Gupta S, et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase Ib KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3838-3845.
- [6] Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet (London, England)* 2019; 393: 156–167.
- [7] Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator’s choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018; 81: 45–51.
- [8] European Public Assessment Report: KN048, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
- [9] Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer* 2018; 119: 153–159.

7 Appendices

7.1 Karakteristika af inkluderede studier

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

Trial name	<i>Keynote 048</i>
NCT number	<i>NCT02358031</i>
Objective	<i>Briefly state the overall objective of the study</i>
Publications – title, author, journal, year	<i>Burtness et al, Lancet, 2019</i>
Study type and design	<i>State the phase of the trial and describe the extent of crossover, method of randomization, degree of blinding, status (ongoing or completed), etc. E.g.: Double-blinded randomized placebo-controlled phase 3 study. Enrolled patients were randomly assigned 1:1 using a stratified permuted block randomization scheme via an interactive response system. No crossover was allowed. The investigators, patients, and sponsor were masked to treatment assignment.</i>
Follow-up time	<i>Ved final analysis, median follow up var 11,5 måneder i P-armen, 13.0 måneder i P+C armen og 10,7måneder i E-armen</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><i>Inclusion Criteria:</i></p> <p><i>Histologically- or cytologically-confirmed recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma considered incurable by local therapies</i></p> <p><i>No prior systemic therapy administered in the recurrent or metastatic setting (with the exception of systemic therapy completed > 6 months prior if given as part of multimodal treatment for locally advanced disease)</i></p> <p><i>Primary tumor locations of oropharynx, oral cavity, hypopharynx, or larynx.</i></p> <p><i>Participants may not have a primary tumor site of nasopharynx (any histology)</i></p> <p><i>Measurable disease</i></p> <p><i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1</i></p> <p><i>Adequate organ function</i></p> <p><i>Can provide tissue for PD-L1 biomarker analysis from a core or excisional biopsy (fine needle aspirate is not sufficient): A newly obtained biopsy (within 90 days prior to start of study treatment) is preferred but an archival sample is acceptable.</i></p> <p><i>Have results from testing of HPV status for oropharyngeal cancer</i></p> <p><i>Female participants of childbearing potential should have a negative pregnancy test and must be willing to use 2 methods of birth control or be surgically sterile, or abstain from heterosexual activity for the course of the study through 180 days after the last dose of study medication</i></p> <p><i>Male participants must agree to use an adequate method of contraception starting with the first dose of study medication through 180 days after the last dose of study medication</i></p> <p><i>Exclusion Criteria:</i></p> <p><i>Disease suitable for local therapy administered with curative intent</i></p> <p><i>Has progressive disease (PD) within six (6) months of completion of curatively intended systemic treatment for locoregionally advanced HNSCC</i></p>

	<p><i>Radiation therapy (or other non-systemic therapy) within 2 weeks prior to randomization or not fully recovered from adverse events due to a previously administered treatment</i></p> <p><i>Currently participating and receiving study therapy, or participated in a study of an investigational agent and received study therapy, or used an investigational device within 4 weeks of the first dose of study medication</i></p> <p><i>Life expectancy of <3 months and/or has rapidly progressing disease</i></p> <p><i>Diagnosis of immunodeficiency or receiving systemic steroid therapy or any other form of immunosuppressive therapy within 7 days prior to the first dose of study medication (physiologic doses of corticosteroids may be approved after consultation with the Sponsor)</i></p> <p><i>Diagnosed and/or treated additional malignancy within 5 years prior to randomization with the exception of curatively treated basal cell carcinoma of the skin, squamous cell carcinoma of the skin and/or curatively resected in situ cervical and/or breast cancers</i></p> <p><i>Has had an allogeneic tissue/solid organ transplant</i></p> <p><i>Active central nervous system metastases and/or carcinomatous meningitis</i></p> <p><i>Active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years; replacement therapy is not considered a form of systemic treatment</i></p> <p><i>History of (non-infectious) pneumonitis that required steroids or current pneumonitis</i></p> <p><i>Active infection requiring systemic therapy</i></p> <p><i>Known psychiatric or substance abuse disorders that would interfere with cooperation with the requirements of the trial</i></p> <p><i>Pregnant, breastfeeding, or expecting to conceive or father children within the projected duration of the trial, starting with the screening visit through 180 days after the last dose of study medication</i></p> <p><i>Prior therapy with an anti-PD-1, anti-PD-L1, or anti-PD-L2 agent or previously participated in Merck MK-3475 clinical trial</i></p> <p><i>Known history of human immunodeficiency virus (HIV)</i></p> <p><i>Known active Hepatitis B or C</i></p> <p><i>Received a live vaccine within 30 days of planned start of study medication</i></p>
Intervention	<p><i>State the intervention including dose, dosing schedule, and number of patients receiving the intervention</i></p>
Baseline characteristics	<p><i>See appendix 7.2</i></p>
Primary and secondary endpoints	<p><i>Primary Outcome Measures :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. Progression Free Survival (PFS) per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST 1.1) by Blinded Independent Central Review (BICR) in Participants With Programmed Cell Death Ligand 1 (PDL1)-Positive Expression [Time Frame: Up to 3 Years]</i> <i>2. Overall Survival in Participants With PDL1-Positive Expression [Time Frame: Up to 5 Years]</i> <i>3. PFS per RECIST 1.1 by BICR in All Participants [Time Frame: Up to 3 Years]</i> <i>4. Overall Survival in All Participants [Time Frame: Up to 5 Years]</i> <p><i>Secondary Outcome Measures :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. PFS at 6 Months per RECIST 1.1 by BICR [Time Frame: Up to 6 Months]</i> <i>2. Objective Response Rate per RECIST 1.1 by BICR [Time Frame: Up to 3 Years]</i> <i>3. PFS at 12 Months per RECIST 1.1 by BICR [Time Frame: Up to 12 Months]</i>

	<p>4. <i>Time to Deterioration in Quality of Life Global Health Status/Quality of Life Scales of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ)-C30 Score for Items 29 and 30 [Time Frame: Up to 3 Years]</i></p>
<p>Method of analysis</p>	<p><i>Kaplan-Meier estimates were used to estimate rates of overall survival as well as QoL TTD. We used the stratified log-rank test to assess between-group differences in overall survival and progression-free survival and used a stratified Cox proportional hazards model with Efron’s method of tie handling¹⁵ to estimate hazard ratios (HRs) and associated 95% CIs. The randomisation stratification factors were used for the stratified analyses.</i></p> <p><i>For safety related endpoints, descriptive statistics with 95% CI for treatment comparison were employed</i></p>
<p>Subgroup analyses</p>	<p><i>Prespecified OS Subgroup analysis were performed for subgroups based on PD-L1 expression: CPS\geq1, CPS\geq20. For this application post hoc analyses on population CPS 1-19 are also presented. Safety analysis were performed on All Subjects as Treated (ASaT) population and analyses on Quality of Life were performed on the Full Analysis Set (FAS population)</i></p>

Study characteristics

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

Trial name	<i>Taxol/Xeloda</i>
NCT number	<i>Studiet er ikke anmeldt til Clinicaltrials.gov, da det ikke var et krav da studiet blev initieret omkring år 2000.</i>
Objective	<i>At undersøge muligheden for et førstelinjeregime, der havde en mere favorabel toksisitetsprofil og sammenlignelig effekt når der sammenlignes med cisplatin-holdige kemoterapiregimer</i>
Publications – title, author, journal, year	<i>[2]Bentzen JD, Hansen HS. Phase II analysis of paclitaxel and capecitabine in the treatment of recurrent or disseminated squamous cell carcinoma of the head and neck region. Head Neck (2007) 29(1):47–51. doi:10.1002/hed. 20462</i> <i>[3]Bentzen JKD, Kristensen CA, Overgaard M, Rytter C, Jensen K and Hansen HS (2018) A Non Platinum Regimen for the Treatment of Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Region. Results From an Extended Phase II Study With Paclitaxel and Capecitabine. Front. Oncol. 8:243. doi: 10.3389/fonc.2018.00243</i>
Study type and design	<i>Single-arm, åben, fase II</i>
Follow-up time	<i>Ikke angivet, men studiet blev initieret omkring år 2000. Seneste publikation rapporterer 5-års data.</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<i>Patienter mellem 18 og 75 år skulle have histologisk bekræftet planocellulær karcinom i hovedhals-regionen, ikke være kandidater til kurativ behandling eller have modtaget tidligere behandling for systemisk sygdom, have målbar sygdom og have en WHO-performance status under tre. Onganfunktion skulle være tilfredsstillende</i>
Intervention	<i>Dag 1: Patienter modtog 175 mg/m² paclitaxel iv over 3 timer. Dag 1-14 patienter modtog 825 mg/m² oral to gange om dagen.</i>
Baseline characteristics	<i>Se afsnit 7.2</i>
Primary and secondary endpoints	<i>Primære endepunkter var responsrate og toksisitet per WHO kriterier. Sekundære endepunkter var OS og compliance. I seneste publikation blev PFS også rapporteret som sekundært endepunkt.</i>
Method of analysis	<i>OS analyser foretaget ved Kaplan-Meier metoden. Bivirkninger rapporteret ved WHO-kriterierne.</i>
Subgroup analyses	<i>Alle analyser foretaget på ITT population. En ikke præspecificeret subgruppeanalyse af OS i patientpopulationen med PS 0-1 er rapporteret i [3].</i>

7.2 Baseline karakteristika i studierne

	PD-L1 CPS \geq 20		PD-L1 CPS \geq 1		PD-L1 CPS \geq 20		PD-L1 CPS \geq 1		Taxol/Xeloda
	P	E	P	E	P+C	E	P+C	E	
N	133	122	257	255	126	110	242	235	183
Alder	62	60	62	61	62	60	61	61	56
Køn, mand, %	78	89	81	86	71	87	78	86	79,8
ECOG PS=0, %	44	43	40	40	37	43	38	40	16,8 WHO
Rygning, nuværende eller tidl., %	74	75	77	75	76	74	79	74	-
Oropharygeal p16+, %	18	23	21	22	21	23	22	21	-
Metastatisk sygdom, %	66	65	70	66	69	63	71	66	68,9
Primary tumor,%									
Hypopharynx	12	7	13	13	13	6	14	13	13,6
Larynx	19	16	22	21	11	15	15	20	14,7
Oral cavity	37	40	29	31	40	40	32	31	24,5
oropharynx	35	38	38	37	36	39	40	37	28,8

7.3 Resultater af studier

7.3.1 Tabel A3a: Resultater fra KN048, P vs E

Trial name: KN048 Pembrolizumab monoterapi vs EXTREME											
NCT number: NCT02358031											
Outcome	Study arm	Events/N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
Median Overall Survival CPS \geq 1	Pembrolizumab	197/257	12,3m (10,8;14,3)	2,0 m			HR=0,74	0,61;0,90	0,00133	Kaplan-Meier estimates We used the stratified log-rank test to assess between-group differences in overall survival and progression-free survival and used a stratified Cox proportional hazards model with Efron's method of tie handling ¹⁵ to estimate hazard ratios (HRs) and associated 95% CIs. The randomisation stratification	[1]
	EXTREME	229/255	10,3 (9,0;11,5)								
12 m Overall Survival CPS \geq 1	Pembrolizumab	197/257	50,4% (44,1;56,4)	6,8%-point							[1]
	EXTREME	229/255	43,6% (37,4;49,6)								
24 m Overall Survival CPS \geq 1	Pembrolizumab	197/257	28,9% (23,5;34,5)	11,5%-point							[1]
	EXTREME	229/255	17,4% (13,0;22,4)								
Median Overall Survival CPS \geq 20	Pembrolizumab	94/133	14,8m (11,5-20,6)	4,1m			HR=0,58	0,44;0,78	0,00010		[1]
	EXTREME	108/122	10,7m (8,8-12,8)								
12 m Overall Survival CPS \geq 20	Pembrolizumab	94/133	56,4% (47,5;64,3)	11,5%-point						[1]	
	EXTREME	108/122	44,9% (35,9;53,4)								
24 m	Pembrolizumab	94/133	35,3%	16,2%-point						[1]	

<i>Overall Survival CPS≥20</i>	_____	(27,3;43,4)				factors were used for the stratified analyses.		
EXTREME	108/122	19,1% (12,7;26,6)						
<i>Median Overall Survival CPS 1-19</i>	Pembrolizumab	103/124	10,8 m (9,0;12,6)	0,7m	HR=0,86 (0,66;1,12) 0,128			[1]
EXTREME	121/133	10,1 m (8,7;12,1)						
<i>12 m Overall Survival CPS 1-19</i>	Pembrolizumab	103/124	44% (35,1;52,5)	1,6%-point				
EXTREME	121/133	42,4% (33,9;50,7)						
<i>24 m Overall Survival CPS 1-19</i>	Pembrolizumab	103/124	22,0% (15,1;29,6)	6,1%-point				
EXTREME	121/133	15,9% (10,3;22,6)						
<i>TRAE grad 3-5 ASaT</i>	Pembrolizumab	51/300	17% (12,7;21,3)	ARR=52,3%-point (45,5;59,2)	RR=0,25 (0,19;0,32)	Descriptive statistics with 95% CI for treatment comparison	EPAR p. 98	
EXTREME	199/287	69,3% (61,0;74,7)						
<i>Behandlings-ophør grundet TRAE ASaT</i>	Pembrolizumab	14/300	4,7% (2,3;7,1)	ARR=15,1%-point (10,0;20,4)	RR=0,23 (0,13;0,41)		EPAR p. 135	
EXTREME	57/287	19,9% (15,2;24,5)						
<i>EORTC QLQ-HN35, TTD, smerte, FAS population</i>	Pembrolizumab	268			HR=0,80 (0,53;1,21)	The Kaplan-Meier method will be used to estimate the TTD survival curve for each of the global health status/quality of life, pain and swallowing	EPAR p. 69	
EXTREME	260							
<i>EORTC QLQ-HN35, TTD, synke</i>	Pembrolizumab	268			HR=1,26 (0,85;1,88)		EPAR p. 69	
EXTREME	260							

<p>FAS population</p>			<p>outcomes in each treatment group. A stratified Cox proportional hazard (PH) model with Efron's method of tie handling will be used to assess the magnitude of the treatment difference. Stratification factors used for randomization will be used in the stratified Cox PH model.</p>	
<p>Pembrolizumab 270</p> <p>EORTC QLQ-C30, TTD, global health score</p> <p>EXTREME 260</p>		<p>HR=1,38 (0,95;2,00)</p>		<p>EPAR p. 69</p>
<p>QoL EORTC-QLQ-C30, mean global health score Uge 15 vs baseline FAS population</p> <p>Pembrolizumab 255(baseline) 173 (uge 15)</p> <p>EXTREME 244(baseline) 167(uge 15)</p> <p>0,85 (-1,90;3,59)</p> <p>0,60 (-2,19;3,40)</p>	<p>0,24 point (-3,34;3,82)</p>		<p>Based on cLDA model with PRO scores as response variable and treatment by visit interaction, stratification factors (ECOG PS), HPV status and PD-L1 status as covariates</p>	<p>EPAR p. 48</p>

7.3.2 Tabel A3b: Resultater fra KN048, P+C vs E

Trial name: <i>KN048 Pembrolizumab I combination med kemoterapi vs EXTREME</i>											
NCT number: NCT02358031											
Outcome	Study arm	Events/N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
<i>Median Overall Survival CPS≥1</i>	Pembrolizumab+ chemotherapy	177/242	13,6m (10,4;15,5)	3,2m			HR=0,65	(0,53;0,80)	0,00002	Kaplan-Meier estimates We used the stratified log-rank test to assess between-group differences in overall survival and progression-free survival and used a stratified Cox proportional hazards model with Efron's method of tie handling ¹⁵ to estimate hazard ratios (HRs) and associated 95% CIs. The	[1]
	EXTREME	213/235	10,4m (9,1;11,7)								
<i>12 m Overall Survival CPS≥1</i>	Pembrolizumab+ chemotherapy	177/242	55% (48,5; 61,0)	11,5%-point							[1]
	EXTREME	213/235	43,5% (37,0; 49,7)								
<i>24 m Overall Survival CPS≥1</i>	Pembrolizumab+ chemotherapy	177/242	30,8% (25,1; 36,7)	13,8%-point							[1]
	EXTREME	213/235	17% (12,3; 21,9)								
<i>Median Overall Survival CPS≥20</i>	Pembrolizumab+ chemotherapy	84/126	14,7 m (10,3;19,3)	3,7m			HR=0,60	(0,45;0,82)	0,00044		[1]
	EXTREME	98/110	11,0 m (9,2;13,0)								
<i>12 m Overall Survival CPS≥20</i>	Pembrolizumab+ chemotherapy	84/126	57,1% (48,0;65,2)	11%-point						[1]	
	EXTREME	98/110	46,1% (36,6;55,1)								
<i>24 m Overall Survival CPS≥20</i>	Pembrolizumab+ chemotherapy	84/126	35,4% (27,2;43,8)	16%-point						[1]	
	EXTREME	98/110	19,4% (12,6;27,3)								

<i>Median Overall Survival CPS 1-19</i>	Pembrolizumab+ chemotherapy EXTREME	93/116 115/125	12,7 m (9,4;15,3) 9,9 m (8,6;11,5)	2,8 m	HR=0,71 (0,54;0,94) 0,00726	randomisation stratification factors were used for the stratified analyses.	[1]	
<i>12 m Overall Survival CPS 1-19</i>	Pembrolizumab+ chemotherapy EXTREME	93/116 115/125	52,6% (43,1;61,2) 41,1% (32,4;49,6)	11,5%-point				
<i>24 m Overall Survival CPS 1-19</i>	Pembrolizumab+ chemotherapy EXTREME	93/116 115/125	25,9% (18,3;34,1) 14,5% (9,0;21,3)	11,4%-point				
<i>TRAE grad 3-5 ASaT</i>	Pembrolizumab+ chemotherapy EXTREME	198/276 199/287	71,7% (66,4;77,1) 69,3% (64,0;74,7)	ARR=-2,4%-point (-10,0;5,1)	RR=1,03 (0,93;1,15)	Descriptive statistics with 95% CI for treatment comparison	EPAR p. 98	
<i>Behandlings-ophør grundet TRAE ASaT</i>	Pembrolizumab+ chemotherapy EXTREME	63/276 57/287	22,8% (17,9;27,8) 19,9% (15,2;24,5)	ARR=-2,9%-point (-9,7;3,8)	RR=1,15 (0,84;1,58)			EPAR p. 135
<i>EORTC QLQ-HN35, TTD, smerte, FAS population</i>	Pembrolizumab+ chemotherapy EXTREME	268 260			HR=1,37 (0,93;2,02)	The Kaplan-Meier method will be used to estimate the TTD survival curve for each of the global health status/quality of life, pain and swallowing outcomes in each treatment group. A stratified Cox proportional hazard	EPAR p. 49	
<i>EORTC QLQ-HN35, TTD, synke FAS population</i>	Pembrolizumab+ chemotherapy EXTREME	268 260			HR=1,05 (0,69;1,59)			EPAR p. 49

<p><i>EORTC QLQ-C30, TTD, global health score</i></p> <p>EXTREME</p>	<p>Pembrolizumab+ chemotherapy 270</p>	<p>260</p>		<p>HR=1,37 (0,94;2,00)</p>	<p>(PH) model with Efron's method of tie handling will be used to assess the magnitude of the treatment difference. Stratification factors used for randomization will be used in the stratified Cox PH model.</p>	<p>EPAR p. 49</p>
<p><i>QoL EORTC-QLQ-C30, mean global health score Uge 15 vs baseline FAS population</i></p> <p>EXTREME</p>	<p>Pembrolizumab+ chemotherapy 255(baseline) 173 (uge 15)</p>	<p>244(baseline) 167(uge 15)</p>	<p>0,40 point (-3,46;4,26)</p>		<p>Based on cLDA model with PRO scores as response variable and treatment by visit interaction, stratification factors (ECOG PS), HPV status and PD-L1 status as covariates</p>	<p>EPAR p. 48</p>

7.3.3 Table A3b Resultater fra TX

Trial name: <i>Taxol/Xeloda</i>										
NCT number: <i>NA</i>										
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	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
<i>Median overall survival PS=0-1</i>	Paclitaxel + capecitabine	138	9,3m (8,5;10,7)							[3] <i>Kaplan-Meier estimates</i>
<i>12 m Overall survival PS=0-1</i>	Paclitaxel + capecitabine	138	33%							[3] <i>Aflæst på grafen fig. 2 i artiklen</i>
<i>24 m overall survival PS=0-1</i>	Paclitaxel + capecitabine	138	14%							[3] <i>Aflæst på grafen fig. 2 i artiklen</i>
<i>TRAE grad 3-5 ITT</i>	Paclitaxel + capecitabine	183	≥35%							[3]
<i>Behandlings-ophør grundet AE</i>	Paclitaxel + capecitabine		Not reported							
<i>QoL</i>	Paclitaxel + capecitabine		Not reported							

8 Resultater per PICO

8.1 Tabeller A4: resultater vedrørende klinisk spørgsmål 1

8.1.1 Klinisk spørgsmål 1: PD-L1 CPS>1

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
<i>Median overall survival</i>	KN048	1,7 måneder	(-1,73;6,25)		HR=0,88	(0,66;1,16)		Bucher's method of indirect comparison
<i>12 months survival</i>		4,38%-point						
<i>24 months survival</i>		4,71%-point						
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD, FAS population</i>					HR=0,99	(0,58;1,69)		
<i>EORTC QLQ-HN35 Smerte, TTD, FAS population</i>					HR=1,71	(0,97;3,01)		
<i>EORTC QLQ-HN35 Synke, TTD, FAS population</i>					HR=0,83	(0,46;1,48)		
<i>TRAE grad 3-5, ASaT</i>		ARR= -54,74%-point	(-78,2;-37,1)		RR=4,22	(3,18;5,60)		
<i>Behandlingsophør pga. TRAE, ASaT</i>		ARR= -18,16%-point	(-38,9;-7,3)		RR=4,89	(2,57;9,33)		

8.1.2 Klinisk spørsmål 1: PD-L1 CPS 1-19

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>						
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect		
Difference		CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
<i>Median overall survival</i>	KN048	2,28 måneder	(-1,86;8,34)		HR=0,83	(0,56;1,21)	Bucher's method of indirect comparison
<i>12 months survival</i>		6,77%-point					
<i>24 months survival</i>		6,65%-point					
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD, FAS population</i>					HR=0,99	(0,58;1,69)	
<i>EORTC QLQ-HN35 Smerte, TTD, FAS population</i>					HR=1,71	(0,97;3,01)	
<i>EORTC QLQ-HN35 Synke, TTD, FAS population</i>					HR=0,83	(0,46;1,48)	
<i>TRAE grad 3-5, ASaT</i>		ARR= -54,74%-point	(-78,2;-37,1)		RR=4,22	(3,18;5,60)	
<i>Behandlingsophør pga. TRAE, ASaT</i>		ARR= -18,16%-point	(-38,9;-7,3)		RR=4,89	(2,57;9,33)	

8.1.3 Klinisk spørsmål 1: PD-L1 CPS \geq 20

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
<i>Median overall survival</i>	KN048	-0,49 måneder	(-5,2;6,52)		HR=1,03	(0,69;1,54)	Bucher's method of indirect comparison	
<i>12 months survival</i>		-1,1%-point						
<i>24 months survival</i>		-1,25%-point						
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD, FAS population</i>					HR=0,99	(0,58;1,69)		
<i>EORTC QLQ-HN35 Smerte, TTD, FAS population</i>					HR=1,71	(0,97;3,01)		
<i>EORTC QLQ-HN35 Synke, TTD, FAS population</i>					HR=0,83	(0,46;1,48)		
<i>TRAE grad 3-5, ASaT</i>		ARR= -54,74%-point	(-78,2;-37,1)		RR=4,22	(3,18;5,60)		
<i>Behandlingsophør pga. TRAE, ASaT</i>		ARR= -18,16%-point	(-38,9;-7,3)		RR=4,89	(2,57;9,33)		

8.2 Tabeller A4: resultater vedrørende klinisk spørsmål 2

8.2.1 Klinisk spørsmål 2: PD-L1 ≥ 1

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
<i>Median overall survival</i>	KN048	2,0 måneder			HR=0,74	(0,61;0,90)	0,00133	Direct comparative analysis
<i>12 months survival</i>		6,8%-point						
<i>24 months survival</i>		11,5%-point						
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD, FAS population</i>		0,24 point	(-3,34;3,82)					
<i>EORTC QLQ-HN35 Smerte, TTD, FAS population</i>					HR=1,38	(0,95;2,00)		
<i>EORTC QLQ-HN35 Synke, TTD, FAS population</i>					HR=0,80	(0,53;1,21)		
<i>TRAE grad 3-5, ASaT</i>					HR=1,26	(0,85;1,88)		
<i>Behandlingsophør pga. TRAE, ASaT</i>		ARR=52,3%-point	(45,5;59,2)		RR=0,25	(0,19;0,32)		
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD, FAS population</i>		ARR=15,1%-point	(10,0;20,4)		RR=0,23	(0,13;0,41)		

8.2.2 Klinisk spørsmål 2: PD-L1 1-19

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	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value		
Median overall survival	KN048	0,7 måneder			HR=0,86	(0,66;1,12)	0,128	Direct Comparative analysis
12 months survival		1,6%-point						
24 months survival		6,1%-point						
EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD, FAS population		0,24 point	(-3,34;3,82)					
EORTC QLQ-HN35 Smerte, TTD, FAS population					HR=1,38	(0,95;2,00)		
EORTC QLQ-HN35 Synke, TTD, FAS population					HR=0,80	(0,53;1,21)		
TRAE grad 3-5, ASaT					HR=1,26	(0,85;1,88)		
Behandlingsophør pga. TRAE, ASaT		ARR=52,3%-point	(45,5;59,2)		RR=0,25	(0,19;0,32)		
EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD, FAS population		ARR=15,1%-point	(10,0;20,4)		RR=0,23	(0,13;0,41)		

8.2.3 Klinisk spørsmål 2: PD-L1 ≥ 20

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
<i>Median overall survival</i>	KN048	4,1 måneder			HR=0,58	(0,44;0,78)	0,0001	Direct Comparative analysis
<i>12 months survival</i>		11,5%-point						
<i>24 months survival</i>		16,2%-point						
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD, FAS population</i>		0,24 point	(-3,34;3,82)					
<i>EORTC QLQ-HN35 Smerte, TTD, FAS population</i>					HR=1,38	(0,95;2,00)		
<i>EORTC QLQ-HN35 Synke, TTD, FAS population</i>					HR=0,80	(0,53;1,21)		
<i>TRAE grad 3-5, ASaT</i>					HR=1,26	(0,85;1,88)		
<i>Behandlingsophør pga. TRAE, ASaT</i>		ARR=52,3%-point	(45,5;59,2)		RR=0,25	(0,19;0,32)		
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD, FAS population</i>		ARR=15,1%-point	(10,0;20,4)		RR=0,23	(0,13;0,41)		

8.3 Tabeller A4: resultater vedrørende klinisk spørsmål 3

8.3.1 Klinisk spørsmål 3: PD-L1 ≥1

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							
	Studies included in the analysis	Descriptive Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
Estimate KN048		Estimate Taxol/xeloda	Difference	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value		
<i>Median overall survival</i>	KN048, Taxol/Xeloda	12,3	9,3 måneder		NA		NA	
<i>12 months survival</i>		50,4%	33%					
<i>24 months survival</i>		28,9%	14%					
<i>EORTC QLQ-C30 global health score baseline vs week 15</i>	NA	NA						
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD</i>								
<i>EORTC QLQ-HN35 Smerte, TTD</i>								
<i>EORTC QLQ-HN35 Synke, TTD</i>								
<i>TRAE grad 3-5</i>	KN048, Taxol/Xeloda	17%	>35%					
<i>Behandlingsophør pga. TRAE</i>	NA	NA						

8.3.2 Klinisk spørsmål 3: PD-L1 1-19

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							
	Studies included in the analysis	Descriptive Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
Estimate KN048		Estimate Taxol/xeloda	Difference	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value		
<i>Median overall survival</i>	KN048, Taxol/Xeloda	10,8 måneder	9,3 måneder		NA		NA	
<i>12 months survival</i>		44%	33%					
<i>24 months survival</i>		22%	14%					
<i>EORTC QLQ-C30 global health score baseline vs week 15</i>	NA	NA						
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD</i>								
<i>EORTC QLQ-HN35 Smerte, TTD</i>								
<i>EORTC QLQ-HN35 Synke, TTD</i>								
<i>TRAE grad 3-5</i>	KN048, Taxol/Xeloda	17%	>35%					
<i>Behandlingsopphør pga. TRAE</i>	NA	NA						

8.3.3 Klinisk spørsmål 3: PD-L1 ≥20

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	Descriptive Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
Estimate KN048		Estimate Taxol/xeloda	Difference	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value		
Median overall survival	KN048, Taxol/Xeloda	14,8 måneder	9,3 måneder		NA	NA	NA	
12 months survival		56,4%	33%					
24 months survival		35,3%	14%					
EORTC QLQ-C30 global health score baseline vs week 15	NA	NA			NA	NA	NA	
EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD								
EORTC QLQ-HN35 Smerte, TTD								
EORTC QLQ-HN35 Synke, TTD								
TRAE grad 3-5	KN048, Taxol/Xeloda	17%	>35%					
Behandlingsophør pga. TRAE	NA	NA						

8.4 Tabeller A4: resultater vedrørende klinisk spørsmål 4

8.4.1 Klinisk spørsmål 4: PD-L1 ≥ 1

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							
	Studies included in the analysis	Descriptive Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
Estimate KN048		Estimate Taxol/xeloda	Difference	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value		
<i>Median overall survival</i>	KN048, Taxol/Xeloda	13,6 måneder	9,3 måneder		NA		NA	
<i>12 months survival</i>		55,0%	33%					
<i>24 months survival</i>		30,8%	14%					
<i>EORTC QLQ-C30 global health score baseline vs week 15</i>	NA	NA						
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD</i>		NA						
<i>EORTC QLQ-HN35 Smerte, TTD</i>		NA						
<i>EORTC QLQ-HN35 Synke, TTD</i>		NA						
<i>TRAE grad 3-5</i>	KN048, Taxol/Xeloda	71,7%	>35%					
<i>Behandlingsophør pga. TRAE</i>	NA	NA						

8.4.2 Klinisk spørsmål 4: PD-L1 1-19

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							
	Studies included in the analysis	Descriptive Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
Estimate KN048		Estimate Taxol/xeloda	Difference	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value		
<i>Median overall survival</i>	KN048, Taxol/Xeloda	12,7 måneder	9,3 måneder		NA	NA	NA	
<i>12 months survival</i>		52,6%	33%					
<i>24 months survival</i>		25,9%	14%					
<i>EORTC QLQ-C30 global health score baseline vs week 15</i>	NA	NA			NA	NA	NA	
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD</i>								
<i>EORTC QLQ-HN35 Smerte, TTD</i>								
<i>EORTC QLQ-HN35 Synke, TTD</i>								
<i>TRAE grad 3-5</i>	KN048, Taxol/Xeloda	71,7%	>35%					
<i>Behandlingsophør pga. TRAE</i>	NA	NA						

8.4.3 Klinisk spørsmål 4: PD-L1 ≥ 20

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	Descriptive Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
Estimate KN048		Estimate Taxol/xeloda	Difference	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value		
<i>Median overall survival</i>	KN048, Taxol/Xeloda	14,7 måneder	9,3 måneder		NA	NA	NA	
<i>12 months survival</i>		57,1%	33%					
<i>24 months survival</i>		35,4%	14%					
<i>EORTC QLQ-C30 global health score baseline vs week 15</i>	NA	NA			NA	NA	NA	
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD</i>								
<i>EORTC QLQ-HN35 Smerte, TTD</i>								
<i>EORTC QLQ-HN35 Synke, TTD</i>								
<i>TRAE grad 3-5</i>	KN048, Taxol/Xeloda	71,7%	>35%					
<i>Behandlingsophør pga. TRAE</i>	NA	NA						

8.5 Tabeller A4: resultater vedrørende klinisk spørsmål 5

8.5.1 Klinisk spørsmål 5: PD-L1 ≥ 1

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
<i>Median overall survival</i>	KN048	3,2 måneder			HR=0,65	(0,53;0,80)	0,00002	Direct Comparative Analysis
<i>12 months survival</i>		11,5%-point						
<i>24 months survival</i>		13,8%-point						
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD, FAS population</i>		0,40 point	(-3,46;4,26)					
<i>EORTC QLQ-HN35 Smerte, TTD, FAS population</i>					HR=1,37	(0,94;2,00)		
<i>EORTC QLQ-HN35 Synke, TTD, FAS population</i>					HR=1,37	(0,93;2,02)		
<i>TRAE grad 3-5, ASaT</i>					HR=1,05	(0,69;1,59)		
<i>Behandlingsophør pga. TRAE, ASaT</i>		ARR=-2,4%-point	(-10,0;5,1)		RR=1,03	(0,93;1,15)		
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD, FAS population</i>		ARR=-2,9%-point	(-9,7;3,8)		RR=1,15	(0,84;1,58)		

8.5.2 Klinisk spørsmål 5: PD-L1 1-19

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
Difference		CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value		
<i>Median overall survival</i>	KN048	2,8 måneder			HR=0,71	(0,54;0,94)	0,00726	Direct Comparative Analysis
<i>12 months survival</i>		11,5%-point						
<i>24 months survival</i>		11,4%-point						
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD, FAS population</i>		0,40 point	(-3,46;4,26)					
<i>EORTC QLQ-HN35 Smerte, TTD, FAS population</i>					HR=1,37	(0,94;2,00)		
<i>EORTC QLQ-HN35 Synke, TTD, FAS population</i>					HR=1,37	(0,93;2,02)		
<i>TRAE grad 3-5, ASaT</i>					HR=1,05	(0,69;1,59)		
<i>Behandlingsophør pga. TRAE, ASaT</i>		ARR=-2,4%-point	(-0,1;5,1)		RR=1,03	(0,93;1,15)		
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD, FAS population</i>		ARR=-2,9%-point	(-9,7;3,8)		RR=1,15	(0,84;1,58)		

8.5.3 Klinisk spørsmål 5: PD-L1 ≥ 20

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
Difference		CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value		
<i>Median overall survival</i>	KN048	3,7 måneder			HR=0,60	(0,45;0,82)	0,00044	Direct Comparative Analysis
<i>12 months survival</i>		11,0%-point						
<i>24 months survival</i>		16,0%-point						
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD, FAS population</i>		0,40 point	(-3,46;4,26)					
<i>EORTC QLQ-HN35 Smerte, TTD, FAS population</i>					HR=1,37	(0,94;2,00)		
<i>EORTC QLQ-HN35 Synke, TTD, FAS population</i>					HR=1,37	(0,93;2,02)		
<i>TRAE grad 3-5, ASaT</i>					HR=1,05	(0,69;1,59)		
<i>Behandlingsophør pga. TRAE, ASaT</i>		ARR=-2,4%-point	(-0,1;5,1)		RR=1,03	(0,93;1,15)		
<i>EORTC QLQ-C30 Global health score, TTD, FAS population</i>		ARR=-2,9%-point	(-9,7;3,8)		RR=1,15	(0,84;1,58)		

9 Andre overvejelser

Fagudvalget har i protokollen udbedt sig information om en række relaterede emner, som vi svarer på herunder.

9.1 Dødsfald i KN048 på grund af behandlingsrelaterede bivirkninger

Narrativer for de bivirkningsrelaterede 57 dødsfald, der blev observeret i P (25) og P+C (32), er indsamlet, men er ikke tilgængelige i EPAR eller andre publikationer.

Af disse blev 3 bivirkningsrelaterede dødsfald i P-armen også vurderet af investigator til at være behandlingsrelateret. Årsager var pneumonitis, disseminated intravascular coagulation (DIC) og autoinflammatory disease.

I P+C blev 10 dødsfald kategoriseret som både bivirknings- og behandlingsrelateret: septic shock (5 patienter), sepsis, interstitial lung disease, tumour hemorrhage, hemorrhage, cerebral ischemia. Ved den endelige analyse blev yderligere et bivirknings- og behandlingsrelateret dødsfald tilføjet listen for P+C. Investigator vurderer imidlertid at patientens bronkitis var forårsaget af carboplatin og ikke pembrolizumab eller 5-FU

I E-armen blev der rapporteret 8 bivirknings- og behandlingsrelaterede dødsfald: pneumonia (3 patienter), sepsis (2 patienter), hypoxia, osteomyelitis og pulmonary artery thrombosis.

EPAR p. 118

9.2 Begrundelse for fast dosis.

Fagudvalget ønsker at orientere sig i data for vægtjusteret dosis og fast dosering af pembrolizumab.

Pembrolizumab blev i KN048 administreret som fast dosis på 200 mg hver tredje uge, hvilket efterfølgende er blevet accepteret af EMA som gældende dosering. 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.

Pembrolizumab som vægtbaseret doseret lægemiddel er i KN012 [9] undersøgt i en kohorte, mens en anden kohorte brugte fast dosis på 200 mg Q3W. Der blev observeret samme responsrate i de to kohorter.

EMA har i 2019 godkendt administration af pembrolizumab som fast dosis hver sjette uge med 400 mg. Godkendelsen er sket på baggrund af populationsfarmakokinetik baseret på data fra næsten tre tusinde patienter behandlet tidligt i KN-udviklingsprogrammet. Data er endnu ikke publiceret.

9.3 Karakteristika for patienter, der lever længere end 24 måneder

Data på dette punkt er ikke tilgængelige i publiceret materiale.

9.4 Information om efterfølgende behandlinger.

Der er i KN048 publikationen tilgængelige data om behandlinger patienterne i KN048 har modtaget efterfølgende.

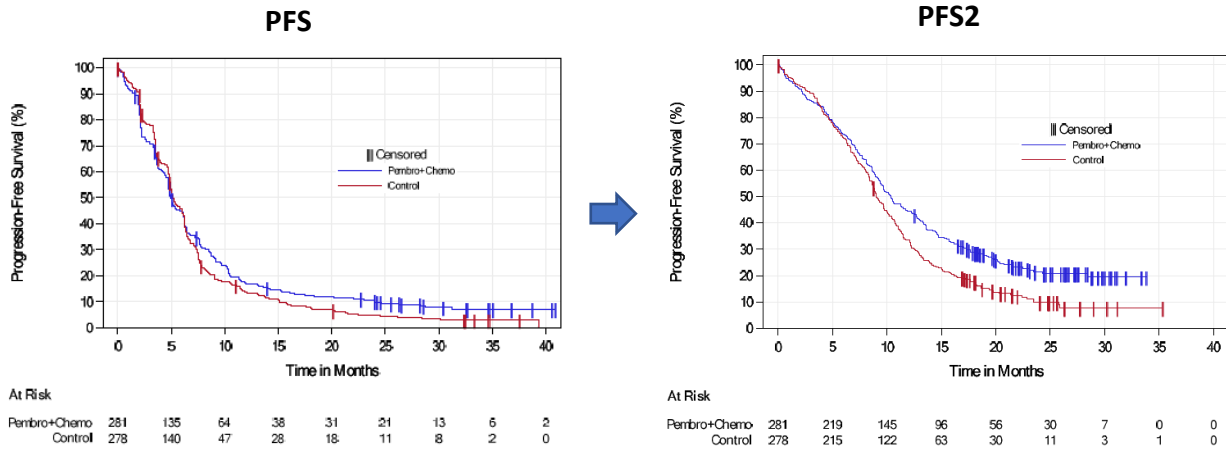
Anticancer terapi	Pembrolizumab (N=301)	Pembrolizumab- Chemotherapy (N=281)	Cetuximab- Chemotherapy (N=300)
Mindst en efterfølgende behandling	148 (49%)	115 (41%)	159 (53%)
Kemoterapi	138 (46%)	99 (35%)	116 (39%)
EGFR hæmmer	73 (24%)	51 (18%)	20 (7%)
Kinase hæmmer	5 (2%)	7 (2%)	3 (1%)
Checkpoint hæmmer	17 (6%)	18 (6%)	75 (25%)
Anden immunterapi	3 (1%)	1 (<1%)	6 (2%)
andet	2 (<1%)	4 (1%)	5 (2%)

Ovenstående viser, at et sammenligneligt antal patienter i hver arm har fået efterfølgende behandling, og at patienterne er i stand til at modtage yderligere behandling efter progression på pembrolizumab +/- kemoterapi.

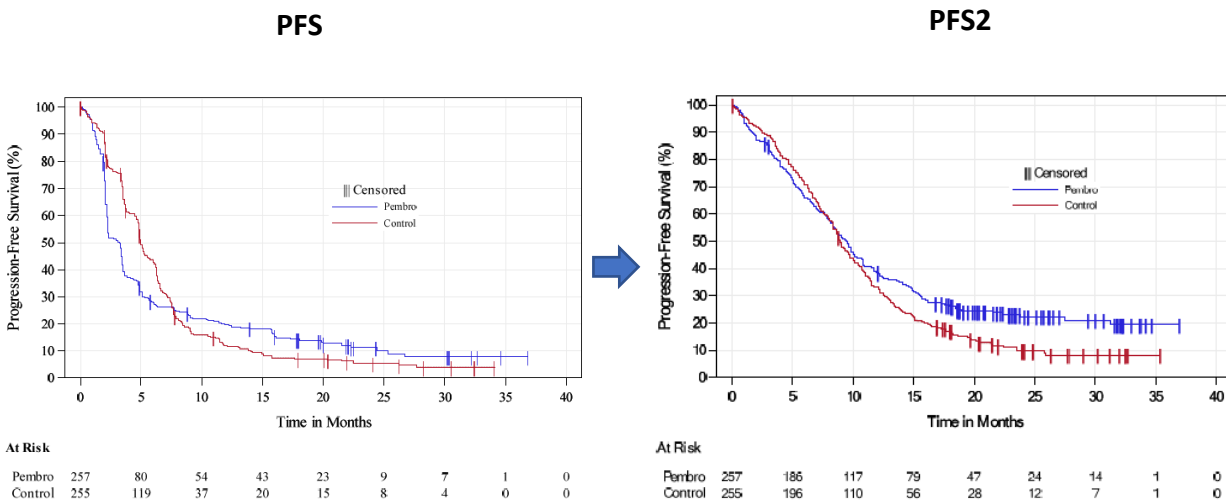
Hverken PFS eller PFS2 er defineret som effektmål i vurderingen af klinisk merværdi af pembrolizumab +/- kemoterapi, men vurderes at kunne bibringe information, der belyser effekt af efterfølgende behandlinger. Herunder følger data på PFS og PFS2 for P+CvsE (ITT populationen) og for PvsE (CPS \geq 1). Data er tilgængelige i EPAR'en [8].

PFS2 er defineret som tid fra randomisering til sygdomsprogression på efterfølgende behandling ud over førstelinjebehandlingen, som patienten blev randomiseret til, eller død uanset årsag.

For både PvsE (CPS \geq 1) og P+CvsE (ITT population) observeres sammenlignelig PFS (HR_{PvsE}=1,13 (0,94;1,36) og HR_{P+CvsE}=0,93 (0,78;1,11), mens PFS2 i begge tilfælde er til fordel for patienter, der blev randomiseret til pembrolizumabholdige behandlingsregimer: PFS2 HR_{PvsE}=0,81 (0,67;0,98) og HR_{P+CvsE}=0,74 (0,62;0,89).



P+C vs E (ITT)	PFS	PFS2
HR	0,93 (0,78;1,11)	0,74 (0,62;0,89)
p-værdi	0,21211	0,00081



P vs E (CPS≥1)	PFS	PFS2
HR	1,13 (0,94;1,36)	0,81 (0,67;0,98)
p-værdi	0,8958	0,01702

Medicinrådets protokol
for vurdering af
pembrolizumab som
førstelinjebehandling af
recidiverende eller
metastatisk
planocellulær hoved-
halskræft

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	30. oktober 2019
Ikrafttrædelsesdato	30. oktober 2019
Dokumentnummer	61658
Versionsnummer	1.0

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 ansøgende virksomhed få besked.

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	5
4.2	Pembrolizumab	6
5	Kliniske spørgsmål	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Klinisk spørgsmål 2	8
5.3	Klinisk spørgsmål 3	8
5.4	Klinisk spørgsmål 4 (udgår hvis pembrolizumab kombinationsterapi ikke er bedre end monoterapi) 9	
5.5	Klinisk spørgsmål 5 (udgår hvis pembrolizumab kombinationsterapi ikke er bedre end monoterapi) 10	
5.6	Valg af effektmål	10
6	Litteratursøgning	13
7	Databehandling og analyse	14
8	Andre overvejelser	15
9	Referencer	16
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	17
11	Bilag 1 – Søgeprotokol	18
12	Versionslog	20

1 Lægemedelinformationer

Lægemedlets oplysninger	
Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab
Firma	Merck Sharp & Dohme (MSD)
ATC-kode	L01XC18
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.
Administration/dosis	200 mg intravenøs administration over 30 minutter hver 3. uge i op til 35 serier (~ 24 mdr.)
EMA-indikation	<i>”KEYTRUDA som monoterapi eller i kombination med platin og 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk eller inoperabel hoved-halskræft planocellulær karcinom hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS \geq 1”</i>

2 Forkortelser

AUC5:	5 x arealet under kurven for koncentration i forhold til tid
CI:	Konfidensinterval
CPS:	<i>Combined positive Score</i>
DAHANCA:	<i>Danish Head and Neck Cancer Group</i>
EBV:	Epstein-Barr Virus
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
QLQ-C30:	<i>Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i> (system til vurdering af evidens)
HPV:	Human papillomavirus
HR:	<i>Hazard ratio</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PD-1:	<i>Programmed cell death-1</i>
PD-L1 / 2:	<i>Programmed cell death-ligand 1 / 2</i>
PS:	<i>Performancestatus</i>
RR:	Relativ risiko
TPS:	<i>Tumor proportion score</i>

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af pembrolizumab som mulig standardbehandling i første linje af patienter med recidiverende eller metastatisk hoved-halskræft planocellulær karcinom. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende pembrolizumab modtaget den 22. marts 2019.

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

4 Baggrund

Planocellulær hoved-halskræft er kræft udgået fra overfladecellerne lokaliseret i mundhulen, spytkirtler, svælget, struben eller næse-bihulerne. Væsentlige årsager til hoved-halskræft er tobaks- eller alkoholmisbrug. Et stigende antal tilfælde i mund- og næsesvælget er relateret til hhv. human papillomavirus (HPV) og Epstein-Barr-virus (EBV) [1].

Ca. 14.000 borgere i Danmark har aktuelt eller har tidligere haft hoved-halskræft, heraf er mere end 95 % planocellulære [1]. Ifølge Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) var der 1.298 nye tilfælde af planocellulær hoved-halskræft i 2018 [2]. Ca. 30 % får recidiv, som typisk opstår op til ca. 1,5 år efter den initiale behandling. Der er flest tilfælde af recidiv hos patienter med mundhulekræft eller nedre del af svælget [3,4]. Fagudvalget skønner, at der årligt er ca. 140 patienter i Danmark, som efter recidiv ikke er egnet til kurativ behandling. Heraf er der ca. 100 patienter, der kandiderer til palliativ systemisk førstelinjebehandling. De øvrige ca. 40 patienter får palliativ strålebehandling eller palliativ smertelindring.

For patienter med normalt funktionsniveau (performance status, PS 0-1), målt ved behandlingsstart, er der en median overlevelse på 9,3 - 10,1 måneder [4,5] afhængigt af, hvilket regime patienten er behandlet med, mens den er ca. 5 måneder for patienter med dårligere funktion (PS 2) [4]. Funktionsniveauet hos danske patienter med recidiv varierer meget. Ubehandlet er medianoverlevelsen for lokalt udbredt planocellulært karcinom eller dissemineret sygdom kun få måneder, men dette er behæftet med stor usikkerhed, idet de fleste patienter vælger at blive behandlet.

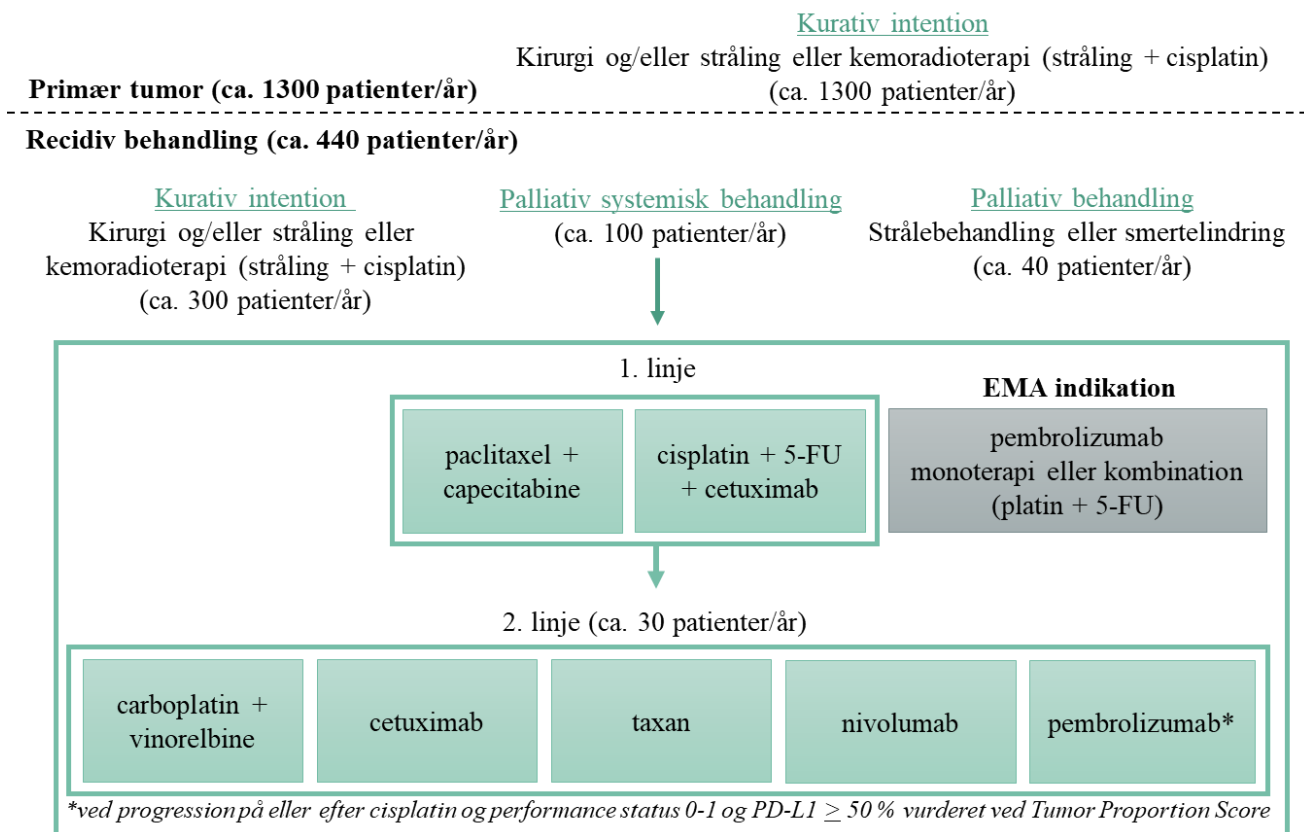
4.1 Nuværende behandling

Den primære behandling af planocellulær hoved-halskræft er med kurativt sigte og består af kirurgi eller stråling eller en kombination af de to. Strålebehandling kan suppleres med systemisk cisplatinbaseret kemoterapi (kemoradioterapi). Ved recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft overvejes først mulighed for (fornyet) kurativt intenderet behandling med kirurgi eller stråling eller en kombination af de to eller kemoradioterapi [4]. Når potentielle kurative behandlinger er udtømte, eller patienterne ikke kandiderer til lokalbehandling, kan patienterne tilbydes systemisk livsforlængende behandling.

Danske patienter i systemisk førstelinjebehandling behandles fortrinsvis med paclitaxel + capecitabine. Det er også muligt at give cisplatin + 5-flourouracil (5-FU) + cetuximab. I dansk praksis benyttes cisplatinbaseret

kemoterapi relativt sjældent i første linje af recidivbehandlingen. Dette regime har høj toksicitet og gives kun til patienter i god almentilstand [4]. Fagudvalget vurderer, at knap 25 % får denne behandling. Den samlede behandlingsalgoritme er beskrevet i figur 1.

Paclitaxel og capecitabine er ikke godkendt til hoved- halskræft som første linje systemisk behandling (off-label anvendelse). Begge lægemidlerne har dog den tidligere anvendte danske indikation ”visse maligne lidelser”, og anvendes herunder til hoved- halskræft. 5-FU og cetuximab er godkendt til recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved- halskræft i kombination med platin-baseret behandling (herunder cisplatin eller carboplatin).



Figur 1: Behandlingsalgoritme for planocellulært hoved- og halskræft. Den grå boks angiver EMA indikationen for pembrolizumab til første linje, som denne protokol omhandler.

4.2 Pembrolizumab

Behandling med pembrolizumab er en immunterapi, en såkaldt check-point-inhibitor. 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 anticancerrespons. 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.

Pembrolizumab administreres ved 30 minutters intravenøs infusion af 200 mg hver tredje uge indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførsel af 24 måneders behandling.

Pembrolizumab er i forvejen godkendt til en række andre kræftformer såsom malignt melanom, ikkesmåcellet lungekræft, blærekræft og Hodgkins lymfom. Pembrolizumab er også godkendt til recidiverende eller metastaserende planocellulært karcinom i hoved-hals, som behandles i 2. linje. Disse patienter skal være progredieret på eller efter platinindeholdende behandling, være i performancestatus 0-1 og have udtryk af PD-L1 ≥ 50 % vurderet på væv fra tumor ved Tumor Proportion Score (TPS).

Udtryk af PD-L1 kan vurderes ved immunohistokemisk undersøgelse på histologisk materiale, hvor det opgøres hvor mange celler i tumor, der udtrykker PD-L1 i forhold til det samlede antal tumorceller. Hvis udtrykket vurderes på tumorceller, kaldes undersøgelsen Tumor Proportion Score (TPS). Hvis udtrykket vurderes på både tumorceller og associerede immunceller, kaldes undersøgelsen Combined Positive Score (CPS).

Der er ikke påvist en prognostisk værdi af PD-L1 ekspression i en strålebehandlet population. Hos patienter der behandles efter recidiv har PD-L1 ekspression en prædiktiv værdi i forhold til effekten af behandling med anti-PD-1 lægemidler [6].

Fagudvalget forventer, at kun patienter med normalt funktionsniveau (performance status 0-1) vil være kandidater til behandling med pembrolizumab.

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Da indikationen gælder både monoterapi og kombinationsterapi, ønsker fagudvalget at undersøge, om der er klinisk betydende forskel på disse behandlinger. Såfremt der ikke er bedre effekt af kombinationsterapi, foretages kun en vurdering af pembrolizumab monoterapi sammenlignet med dansk standardbehandling (klinisk spørgsmål 2 og 3), idet der ikke er grund til at tillægge yderligere behandling, hvis det ikke forbedrer effekten.

Derfor er det første kliniske spørgsmål:

Er der klinisk betydende forskel på værdien af pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , sammenlignet med pembrolizumab i kombination med platin og 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapi?

Population

Voksne med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS > 1 , som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for recidiverende sygdom eller metastaser.

Ansøger har i den foreløbige ansøgning oplyst, at der findes subgruppeanalyser på niveauer af PD-L1 ekspression. Fagudvalget ønsker at se data for disse subgrupper med henblik på en eventuel differentiering af effekt.

Intervention

Pembrolizumab monoterapi: 30 minutters intravenøs infusion af 200 mg hver tredje uge indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførelse af 24 måneders behandling.

Komparatorer

Pembrolizumab i kombination med carboplatin eller cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapi. Gives i fire dage i seks serier à tre uger.

Dosering:

- Pembrolizumab: 200 mg
- Carboplatin AUC5 eller cisplatin: 100 mg/m²
- 5-FU: 1000 mg/m²

Effektmål

Se tabel 1.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , sammenlignet med standardbehandling (platin + 5-FU + cetuximab)?

Population

Voksne med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS > 1, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for recidiverende sygdom eller metastaser.

Ansøger har i den foreløbige ansøgning oplyst, at der findes subgruppeanalyser på niveauer af PD-L1 ekspression. Fagudvalget ønsker at se data for disse subgrupper med henblik på en eventuel differentiering af effekt.

Intervention

Pembrolizumab monoterapi: 30 minutters intravenøs infusion af 200 mg hver tredje uge indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførelse af 24 måneders behandling.

Komparatorer

Kombinationsbehandling med cisplatin + 5-FU + cetuximab i serier à 3 uger indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførelse af 6 serier.

Dosering:

- Cisplatin 100 mg/m² hver 3. uge
- 5-FU 1000 mg/m² hver 3. uge
- Cetuximab loading dosis 400 mg/m², efterfølgende 250 mg/m² ugentlig

Effektmål

Se tabel 1.

5.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvad er værdien af pembrolizumab monoterapi som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , sammenlignet med standardbehandling (paclitaxel + capecitabine)?

Population

Voksne med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS > 1, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for recidiverende sygdom eller metastaser.

Såfremt der findes subgruppeanalyser på niveauer af PD-L1 ekspresion ønsker fagudvalget at se data for disse subgrupper med henblik på en eventuel differentiering af effekt.

Intervention

Pembrolizumab monoterapi: 30 minutters intravenøs infusion af 200 mg hver tredje uge indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførelse af 24 måneders behandling.

Komparatorer

Kombinationsbehandling med paclitaxel + capecitabine dag 1-14 per cyklus a 3 uger. Gives indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførelse af 6 serier ved stabil sygdom. Der kan gives op til 12 serier ved respons.

Dosering:

- Paclitaxel 175 mg/m² hver 3. uge
- Capecitabine 825 mg/m² per dosis – indtages per os 2 x dagligt

Effektmål

Se tabel 1.

5.4 Klinisk spørgsmål 4 (udgår hvis pembrolizumab kombinationsterapi ikke er bedre end monoterapi)

Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , sammenlignet med standard-behandling (paclitaxel + capecitabine)?

Population

Voksne med recidiverende eller metastatisk planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS > 1, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for recidiverende sygdom eller metastaser.

Såfremt der findes subgruppeanalyser på niveauer af PD-L1 ekspresion ønsker fagudvalget at se data for disse subgrupper med henblik på en eventuel differentiering af effekt.

Intervention

Pembrolizumab i kombination med carboplatin eller cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapi. Gives i fire dage i seks serier à tre uger.

Dosering:

- Pembrolizumab: 200 mg
- Carboplatin 5 AUC eller cisplatin: 100 mg/m² hver 3. uge
- 5-FU: 1000 mg/m² hver 3. uge

Komparatorer

Kombinationsbehandling med paclitaxel + capecitabine dag 1-14 per cyklus à 3 uger. Gives indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførelse af 6 serier ved stabil sygdom. Der kan gives op til 12 serier ved respons.

Dosering:

- Paclitaxel 175mg/m² hver 3. uge

- Capecitabine 825 mg/m² per dosis – indtages per os 2 x dagligt

Effektmål

Se tabel 1.

5.5 Klinisk spørgsmål 5 (udgår hvis pembrolizumab kombinationsterapi ikke er bedre end monoterapi)

Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med platin og 5-FU som førstelinjebehandling af patienter med metastaserende eller inoperabel planocelullær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1 , sammenlignet med standard-behandling (cisplatin + 5-FU + cetuximab)?

Population

Voksne med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halskræft, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS > 1, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for recidiverende sygdom eller metastaser.

Såfremt der findes subgruppeanalyser på niveauer af PD-L1 ekspression ønsker fagudvalget at se data for disse subgrupper med henblik på en eventuel differentiering af effekt.

Intervention

Pembrolizumab i kombination med carboplatin eller cisplatin og 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapi. Gives i fire dage i seks serier à tre uger.

Dosering:

- Pembrolizumab: 200 mg
- Carboplatin 5 AUC eller cisplatin: 100 mg/m²
- 5-FU: 1000 mg/m²

Komparatorer

Kombinationsbehandling med cisplatin + 5-FU + cetuximab i serier à 3 uger indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførsel af 6 serier.

Dosering:

- Cisplatin 100 mg/m² gives hver 3. uge
- 5-FU 1000 mg/m² gives hver 3. uge
- Cetuximab loading dosis 400 mg/m², efterfølgende 250 mg/m² gives ugentlig
- 1 cyklus = 3 uger

Effektmål

Se tabel 1

5.6 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste

klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimer og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimer skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse	3 måneder	-
			Overlevelseshastighed ved 12 mdr.	10 procentpoint	5 procentpoint
			Overlevelseshastighed ved 24 mdr.	10 procentpoint	5 procentpoint
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige bivirkninger	Andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger	10 procentpoint	5 procentpoint
Bivirkninger	Vigtigt	Alvorlige bivirkninger	Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger	5 procentpoint	2,5 procentpoint
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet	Ved 3 og 6 mdr. I prioriteret rækkefølge: EORTC QLQ-H&N35 EORTC QLQ-C30: global livskvalitetsscore EQ-5D	Afhængig af måleenhed – se tekst nedenfor.	Svarende til halvdelen af de retningsgivende MKRF

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Den samlede kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af patienter med planocellulær hovedhalskræft baseres på længst mulig opfølgningstid.

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (OS)

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. OS defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til død uanset årsag.

For OS anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: Median OS og overlevelseshastighed. Disse to mål vil supplere hinanden. Fagudvalget betragter OS som et kritisk effektmål, da planocellulær hovedhalskræft er en livstruende sygdom. Den nuværende standardbehandling i 1. linje giver en median overlevelse på ca. 9 måneder og en 1-årsoverlevelse på ca. 35 %. Derfor vurderer fagudvalget, at en 3 måneders forbedring i median overlevelse og en 10 procentpoint forbedring i OS-rate ved 12 mdr. og 24 mdr. sammenlignet med komparator er klinisk relevant.

Andel af patienter der oplever en eller flere grad 3-5 bivirkninger

Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. En bivirkning er en uønsket hændelse, som er vurderet at være relateret til lægemidlet. Andelen af patienter, som oplever en eller flere grad 3-5-bivirkninger, vurderes at være kritisk for vurderingen, fordi behandlingen ikke er kurativ og det derfor er vigtigt at patienterne ikke er påvirket af bivirkninger i deres resterende levetid. Dette hænger sammen med at bivirkninger forventes at påvirke patientens livskvalitet negativt. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoint.

Fagudvalget vil vurdere bivirkningerne ved behandlingerne, herunder alvorlighed og håndterbarhed.

Fagudvalget ønsker en separat opgørelse over, hvor mange patienter der dør af lægemidlet grundet bivirkninger samt en kort beskrivelse af disse events.

Såfremt ansøger laver en indirekte sammenligning, skal ansøgningen indeholde en beskrivelse af, om der er forskel på, hvordan bivirkningsdata er opsamlet mellem studierne. Ansøger bedes også kommentere på, om det er forsvarligt at sammenligne bivirkningsdata fra studierne i en indirekte sammenligning.

Livskvalitet

Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål, som fagudvalget vurderer at være af kritisk betydning. Dette er især vigtigt, idet behandlingen er livsforlængende – når der således ikke forventes en kurativ effekt, forventes der at være en lavere grænse for accept af hvor meget livskvaliteten påvirkes. Dette effektmål forventes også at kunne give en indikation af, om bivirkningerne ved produktet påvirker patienternes livskvalitet.

Fagudvalget ønsker at belyse livskvalitet med et spørgeskema udarbejdet specifikt til patienter med hovedhalskræft, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, Head and Neck 35 (EORTC QLQ-H&N35). Hvis der ikke forefindes data opgjort med dette spørgeskema, ønskes data fra den globale livskvalitetsscore på spørgeskemaet EORTC QLQ-C30. Hvis data ikke er tilgængelig for denne score, ønsker fagudvalget at se data for EQ-5D. De tre spørgeskemaer er kort beskrevet nedenfor:

EORTC QLQ-H&N35

EORTC QLQ-H&N35 er udviklet som et supplement til EORTC QLQ-C30 og er valideret på patienter med kræft i strubehovedet efter operation. Spørgeskemaet indeholder 35 spørgsmål, som i alt giver information om 18 forskellige symptomer eller forhold, som kan være påvirket af sygdommen og behandling. De 18 forhold inkluderer bl.a. smerte, hoste, synkeproblemer, social kontakt, problemer med at åbne munden og tør mund [7]. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100 (en høj score angiver et højt niveau af symptomer). Da

dette spørgeskema er et supplement til EORTC QLQ-C30 og der anvendes samme scoringsskala, defineres den mindste klinisk relevante forskel også som 10 point for dette spørgeskema.

EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore [8]. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100 (en høj score angiver et højt funktionsniveau). Resultatet af to af de 30 spørgsmål udgør den globale livskvalitetsscore. En ændring i 10 point fra baseline anses for klinisk relevant for patienter med fremskreden kræft [9][10][11].

EQ-5D

EQ-5D (EuroQoL 5 Dimensions) er et generisk instrument, udviklet med henblik på at vurdere helbredsrelateret livskvalitet på tværs af sygdomme. Det består af fem domæner om hhv. mobilitet, personlig pleje, udførelse af dagligdagsaktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression, hvor man skal afkrydse, i hvor høj grad man har problemer inden for hvert område. Dertil angiver patienten en score på en visuel analog skala, som angiver en overordnet livskvalitet på en skala fra 0-100. EQ-5D index scoren går fra 0-1, hvor 1 er det bedst tænkelige helbred. Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste kliniske relevante forskel er for patienter med kræft defineret som 0,08 på index score og 7 point på VAS [12].

Vigtige effektmål

Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger

Andel af patienter, der ophører behandling pga. bivirkninger, er et vigtigt effektmål for vurderingen, idet dette er et mål for hvor stor en andel af patienterne, der oplever så alvorlige eller generende bivirkninger, at de må stoppe behandlingen og dermed muligvis ikke har fået gavn af at modtage lægemidlet. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 5 procentpoint.

Mindre vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS kan benyttes som et surrogatmål for overlevelse, hvis overlevelsedata ikke er tilgængelige. Fagudvalget anser PFS som et mindre vigtigt effektmål for vurderingen og har derfor valgt ikke at medtage dette i vurderingen.

Objektiv respons rate (ORR)

ORR kan i nogle tilfælde benyttes som et surrogatmål for overlevelse, hvis overlevelsedata ikke er tilgængelige. Fagudvalget anser ORR som et mindre vigtigt effektmål for vurderingen og har derfor valgt ikke at medtage dette i vurderingen.

Responsvarighed

Responsvarighed kan i nogle tilfælde benyttes som et surrogatmål for overlevelse, hvis overlevelsedata ikke er tilgængelige. Fagudvalget anser responsvarighed som et mindre vigtigt effektmål for vurderingen og har derfor valgt ikke at medtage dette i vurderingen.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldttekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor de definerede interventioner og komparatorer er sammenlignet.

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af samtlige definerede interventioner og komparatorer. Ansøger har oplyst, at der findes et studie med direkte sammenligning, som delvist kan besvare klinisk spørgsmål 2.

Ansøger skal derfor søge efter studier, der kan belyse de kliniske spørgsmål. Det betyder, at der skal søges efter primærstudier af både interventionernes og komparatorernes effekt. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

De inkluderede studier skal stemme overens med de kliniske spørgsmål, hvad angår de beskrevne populationer, komparatorer og indeholde minimum ét relevant effektmål. Hvis der findes randomiserede kontrollerede studier, foretrækkes disse. Studier med direkte sammenligninger foretrækkes frem for indirekte sammenligninger, hvor intervention og komparator stammer fra forskellige studier.

7 Databehandling og analyse

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

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

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

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

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i

Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = 30 – 30 x 0,5 = 15 procentpoint).

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

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

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

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

Ansøger skal angive hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke PICO-spørgsmål, herunder hvor data for den enkelte effektmål stammer fra og hvilke analysemetoder, der er anvendt. Ansøger skal krydstjekke ekstraherede data med EPAR og begrunde eventuelle afvigelse.

8 Andre overvejelser

Fagudvalget ønsker, at ansøger begrundes, hvorfor pembrolizumab administreres i fast dosis. I den sammenhæng ønsker fagudvalget, at ansøger indsender dosisresponskurver. Ansøger bedes også beskrive, om de forventer, at der er forskel på at give fast eller vægtjusteret dosis for effektmålene i tabel 1 samt årsagerne hertil.

I produktresumeeet er det angivet, at når pembrolizumab gives som monoterapi, kan der administreres 400 mg hver 6. uge i stedet for 200 mg hver 3. uge. Ansøger bedes sandsynliggøre, at effekt og sikkerhed ved 400 mg hver 6. uge og 200 mg hver 3. uge er sammenlignelige.

Fagudvalget finder det problematisk, at der anvendes to forskellige måder (TPS og CPS) til at vurdere ekspression af PD-L1 til samme patientkategori, men i forskellige behandlingslinjer. Det medvirker til et uens behandlingsgrundlag, som forstærkes af, at der ikke tages hensyn til om PD-L1 ekspression er vurderet på væv fra primær tumor eller recidiv, tumorheterogenicitet og dynamisk ændring af ekspressionen. Dette kan få betydningen for vurderingen af den kliniske værdi.

Fagudvalget ønsker, at ansøger beskriver karakteristika for de patienter, som lever længere end 24 mdr. ved behandling med pembrolizumab.

Fagudvalget 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.

9 Referencer

1. Dahanca. Årsrapport 2016 for den kliniske kvalitetsdatabase DAHANCA [Internet]. 2016. Available from: https://www.sundhed.dk/content/cms/5/39205_dahanca-klinisk-database-rapport-2011-kommenteret-af-dr.pdf
2. Årsrapport 2018 for den kliniske kvalitetsdatabase DAHANCA. 2018;
3. Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin. Nivolumab (Opdivo) Mini-MTV.
4. August V. DAHANCA Danish Head and Neck Cancer Group Nationale retningslinjer for behandling af recidiv af. 2016;(August).
5. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2008;359(11):1116–27. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L352796796%5Cnhttp://content.nejm.org/cgi/reprint/359/11/1116.pdf%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802656%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00284793&id=doi:10.10>
6. Bossi P, Alfieri S, Strojan P, Takes RP, López F, Mäkitie A, et al. Prognostic and predictive factors in recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2019 May;137:84–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31014517>
7. Singer S, Wollbrück D, Dipl-Psych, Wolke C, Dietz A, Klemm E, et al. Validation of the EORTC QLQ-30 and EORTC QLQ-H&N35 in patients with laryngeal cancer after surgery. *Wiley Intersci*. 2008;
8. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Mar 3;85(5):365–76.
9. Bedard G, Zeng L, Zhang L, Lauzon N, Holden L, Tsao M, et al. Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10(2):109–17.
10. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life. *Med Care* [Internet]. 2003;41(5):582–92. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005650-200305000-00004>
11. 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 Jan;16(1):139–44.
12. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Dec 21;5:70.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hoved- og halskræft

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Louise Klokke Madsen (projekt- og metodeansvarlig) Ehm Andersson Galijatovic (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

11 Bilag 1 – Søgeprotokol

PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>

Search	Query	Kommentar
1	Head and Neck Neoplasms[mh] AND Carcinoma, Squamous Cell[mh]	Termer for indikationen - søgt som MeSH termer og som fritekst i titel, abstract og forfatterkeywords.
2	Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck[mh]	
3	Esophageal Squamous Cell Carcinoma[mh]	
4	(head[tiab] OR neck[tiab] OR otorhinolaryng*[tiab] OR facial[tiab] OR face[tiab] OR eye[tiab] OR eyes[tiab] OR eyelid[tiab] OR nose[tiab] OR nasal[tiab] OR paranasal[tiab] OR sinus[tiab] OR sinuses[tiab] OR oral[tiab] OR mouth[tiab] OR lip[tiab] OR lips[tiab] OR cheek*[tiab] OR tongue[tiab] OR sublingual[tiab] OR gums[tiab] OR gingiva*[tiab] OR palate*[tiab] OR palatal[tiab] OR pharynx[tiab] OR pharyngeal[tiab] OR throat[tiab] OR salivary gland*[tiab] OR nasopharynx[tiab] OR nasopharyngeal[tiab] OR tonsil[tiab] OR tonsils[tiab] OR tonsillar[tiab] OR hypopharynx[tiab] OR hypopharyngeal[tiab] OR oropharynx[tiab] OR oropharyngeal[tiab] OR otopharynx[tiab] OR otopharyngeal[tiab] OR larynx[tiab] OR laryngeal[tiab] OR esophageal[tiab] OR oesophageal[tiab] OR esophagus[tiab] OR oesophagus[tiab]) AND (cancer[tiab] OR cancers[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR malignan*[tiab])	
5	SCCHN[tiab] OR HNSCC[tiab]	
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	
7	recurren*[tw] OR metastatic[tiab] OR metastas*[tw] OR advanced[tiab]	
8	#6 AND #7	
9	case report[ti] OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt] OR literature review[ti] OR review of the literature[ti]	Afgrænsning på bestemte publikationstyper.
10	#8 NOT #9	
11	pembrolizumab[nm] OR pembrolizumab[tiab] OR lambrolizumab[tiab] OR keytruda*[tiab] OR MK-3475[tiab] OR MK3475[tiab]	Indikation og pembrolizumab
12	#10 AND #11	
13	(Platinum Compounds[mh] OR Cisplatin[mh] OR Organoplatinum Compounds[mh] OR Carboplatin[mh] OR platin*[tiab] OR cisplatin[tiab] OR cis-platin[tiab] OR carboplatin[tiab]) AND (fluorouracil*[tw] OR 5-fluorouracil[tiab] OR 5-FU[tiab]) AND (Cetuximab[mh] OR cetuximab[tiab] OR Erbitux*[tiab] OR imcc225[tiab] OR imcc 225[tiab] OR imc225[tiab] OR imc 225[tiab])	Indikation og EXTREME regimet, minus resultaterne fra pembrolizumab.
14	extreme regimen[tiab] OR extreme trial*[tiab] OR extreme stud*[tiab] OR extreme protocol[tiab]	
15	(#10 AND (#13 OR #14)) NOT #12	
16	(Paclitaxel[mh] OR Albumin-Bound Paclitaxel[mh] OR 30-nm albumin-bound paclitaxel[nm] OR nab-paclitaxel[tiab] OR paclitaxel[tiab]) AND (Capecitabine[mh] OR capecitabine[tiab])	Indikation og Paclitaxel og Capecitabine, minus resultaterne fra hhv. pembrolizumab og EXTREME.
17	(#10 AND #16) NOT (#12 OR #15)	
18	#12 OR #15 OR #17	

CENTRAL – Cochrane Library - <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

Sæt	Søgetermer	Kommentar
#1	[mh "Head and Neck Neoplasms"] AND [mh "Carcinoma, Squamous Cell"]	Termer for indikationen - søgt som MeSH og Embase termer og som fritekst i titel og abstract
#2	((head OR neck OR otorhinolaryng* OR facial OR face OR eye OR eyes OR eyelid OR nose OR nasal OR paranasal OR sinus OR sinuses OR oral OR mouth OR lip OR lips OR cheek* OR tongue OR sublingual OR gums OR gingiva* OR palate* OR palatal OR pharynx OR pharyngeal OR throat OR salivary gland* OR nasopharynx OR nasopharyngeal OR tonsil OR tonsils OR tonsillar OR hypopharynx OR hypopharyngeal OR oropharynx OR oropharyngeal OR otopharynx OR otopharyngeal OR larynx OR laryngeal OR esophageal OR oesophageal OR esophagus OR oesophagus) NEAR/4 (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR malignan*)):ti,ab,kw	
#3	(SCCHN OR HNSCC):ti,ab	
#4	#1 OR #2 OR #3	
#5	(recurren* OR metastatic OR metastas* OR advanced):ti,ab,kw	
#6	#4 AND #5	
#7	("conference abstract" or review or "systematic review"):pt or ("literature review" OR "review of the literature"):ti	Afgrensning på bestemte publikationstyper og ekskludering af (en del af) de referencer, der kommer fra forsøgsregistre, fx clinicaltrials.gov
#8	("clinicaltrials gov" or trialsearch or clinicaltrialsregister):so	
#9	nct*:au	
#10	#6 not (#7 or #8 or #9)	
#11	(pembrolizumab OR lambrolizumab OR keytruda* OR "MK 3475" OR MK3475):ti,ab,kw	Indikation og pembrolizumab
#12	(#10 and #11) not "Pubmed":an	
#13	(platin* OR cisplatin OR "cis platin" OR carboplatin):ti,ab,kw	Indikation og EXTREME regimet, minus resultaterne fra pembrolizumab.
#14	(fluorouracil* OR "5 fluorouracil" OR "5 FU"):ti,ab,kw	
#15	(cetuximab OR Erbitux* OR imcc225 OR "imcc 225" OR imc225 OR "imc 225"):ti,ab,kw	
#16	(extreme NEAR/2 (trial or stud* or regimen or protocol)):ti,ab	
#17	(#13 and #14 and #15) or #16	
#18	((#10 and #17) not #12) not "Pubmed":an	
#19	paclitaxel:ti,ab,kw and capecitabine:ti,ab,kw	Indikation og Paclitaxel og Capecitabine, minus resultaterne fra hhv. pembrolizumab og EXTREME.
#20	((#10 and #19) not (#12 or #18)) not "Pubmed":an	
#21	#12 or #18 or #20	

12 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	30. oktober 2019	Godkendt af Medicinrådet.