

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende
pembrolizumab som
mulig
standardbehandling til
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 anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om lægemidlets samlede pris er rimelig, når man sammenligner den med den kliniske værdi.

Se Medicinrådets metodehåndbog version 1.2 for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	30. januar 2019
Ikrafttrædelsesdato	30. januar 2019
Dokumentnummer	39103
Versionsnummer	1.0

© 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, 30. januar 2019

Indhold

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

1 Lægemiddelinformationer

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

2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** pembrolizumab som mulig standardbehandling til patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft, som behandles i 2. linje. Patienterne 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).

Medicinrådet finder, at der er et rimeligt forhold mellem lægemidlets kliniske merværdi og omkostningerne ved behandling med pembrolizumab sammenlignet med nivolumab, som er dansk standardbehandling.

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

Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling i 2. linje af patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft sammenlignet med standardbehandling?

3 Formål

Formålet med baggrundsrapporten for Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab som mulig standardbehandling til hovedhalskræft i 2. linje er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

4 Baggrund

Planocellulær hoved-halskræft forekommer hos ca. 1.200 danskere om året, og ca. 30 % af patienterne oplever recidiv (tilbagefald) inden for fem år.

De fleste danske patienter behandles i 1. linje med paclitaxel og capecitabine, som er et mindre toksisk regime end den internationale standard, der er baseret på cisplatin.

Omtrent 30 danske patienter behandles årligt i 2. linje for recidiverende eller metastaserende hoved-halskræft. Fagudvalget anslår, at ca. 10 af disse patienter har tumorer, som udtrykker PD-L1 $\geq 50\%$. Patienter, der behandles i 2. linje med nuværende standardbehandling, har en medianoverlevelse på ca. 7,5 måneder.

Yderligere information findes i ”Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab til behandling af hoved-halskræft”, bilag 4.

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 1. juni 2018, og protokollen blev sendt til MSD den 3. oktober 2018.

Den endelige ansøgning blev modtaget den 6. december 2018, og Medicinrådet har gennemført vurderingen af pembrolizumab på 7 uger og 6 dage.

5 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med nivolumab til patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft, som behandles i 2. linje. Patienterne skal være i performancestatus 0-1 og have udtryk af PD-L1 $\geq 50\%$ vurderet på væv fra tumor ved *Tumor Proportion Score* (TPS). Evidensens kvalitet er meget lav.

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

Medicinrådet kan ikke anbefale brug af lægemidler uden for den godkendte indikation. Medicinrådet noterer sig, at fagudvalget finder, at platinbaseret kemoterapi ikke er en forudsætning for pembrolizumabs effekt, og at pembrolizumab er sammenlignelig med nivolumab, hvad angår effekt, sikkerhed og livskvalitet til patienter med PD-L1 $> 50\%$.

6 Høring

Ansøger har den 14. december 2018 indsendt et høringssvar, som ikke gav anledning til at ændre Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med pembrolizumab er ikke forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med nivolumab.

Med den nuværende SAIP på pembrolizumab vurderer Amgros, at omkostningerne er rimelige sammenlignet med den kliniske værdi, som lægemidlet tilbyder.

8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

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

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hoved- og halskræft

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

Tidligere medlemmer som har taget del i processen: Tina Klitmøller Agander, ph.d.

Medicinrådets sekretariat

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

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	30.01.2019	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- Høringssvar fra ansøger og Medicinrådets bemærkning hertil
- Vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab
- Ansøgers endelige ansøgning
- Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af pembrolizumab (Keytruda®) som mulig standardbehandling til patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved- halskræft. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	31-01-2019
Firma	MSD (ansøger)
Lægemiddel	Pembrolizumab (Keytruda®)
Indikation	Behandling af patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved- halskræft

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer at der **er** et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for pembrolizumab (Keytruda®) som mulig standardbehandling til patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved- halskræft.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at pembrolizumab (Keytruda®) sammenlignet med nivolumab giver:

- **Ikke dokumenterbar klinisk merværdi**

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

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

Konklusion for populationen

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

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Voksne patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hovedhalskræft, som har ekspression af PD-L1 \geq 50 % ved TPS og PS 0-1. Patienterne skal være progredieret på eller efter 1. linje recidivbehandling.	Nivolumab	Ikke dokumenterbar klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

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

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med pembrolizumab (Keytruda®) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med nivolumab for:

- Patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hovedhalskræft, som har ekspression af PD-L1 \geq 50 % ved TPS og PS 0-1.

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

Tabel 2: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger, DKK, AIP.

	Pembrolizumab (Keytruda®)	Nivolumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	558.170 DKK	431.917 DKK	126.253 DKK
Hospitalsomkostninger	14.243 DKK	18.059 DKK	-3.817 DKK
Patientomkostninger	7.032 DKK	8.916 DKK	-1.884 DKK
Totale omkostninger	579.445 DKK	458.893 DKK	120.552 DKK

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer at anbefaling af pembrolizumab (Keytruda®) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser ca. 1,2 mio. DKK for per år.

Kontraktforhold

Amgros har en eksisterende kontrakt med MSD indtil 31-12-2019. Aftalen indeholder en trinvis rabat. På nuværende tidspunkt indkøbes pembrolizumab (Keytruda®) på højeste rabattrin.

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

HOVED-HALSKRÆFT

OPSUMMERING

Baggrund

Pembrolizumab (Keytruda®) er indiceret til anden-linje behandling af voksne patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved- halskræft og som har ekspresion af PL-L1 $\geq 50\%$ ved TPS og PS 0-1.

Analyse

I analysen sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda®) med nivolumab som 2. linje behandling af voksne patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved- halskræft.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

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

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for pembrolizumab (Keytruda®) ca. 121.000 DKK.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda®) som standardbehandling vil være ca. 1,2 mio. DKK per år.

Konklusion

Behandling med pembrolizumab (Keytruda®) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med nivolumab. Meromkostningerne er udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger og forskel i behandlingslængde mellem pembrolizumab (Keytruda®) og komparator.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
IV	Intravenøs
PD-1	Programmed cell death-1
PFS	Progressionsfri overlevelse
PS	Performance status
TPS	Tumor proportion score
SPC	Summary of Product Characteristics

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med pembrolizumab (Keytruda®)	6
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	9
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	10
2.2 Følsomhedsanalyser	11

3 Resultater	11
3.1 Ansøgers hovedanalyse	12
3.1.1 Antagelser i ansøgers hovedanalyse	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
3.1.2 Resultat af ansøgers hovedanalyse	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
3.2 Amgros' hovedanalyse	12
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	12
3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse	13

4 Budgetkonsekvenser	13
-----------------------------	-----------

5 Diskussion	15
---------------------	-----------

6 referencer	17
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Merck Sharp & Dohme (MSD)
Handelsnavn:	Keytruda
Generisk navn:	Pembrolizumab
Indikation:	Behandling af patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved- halskræft
ATC-kode:	L01XC18

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	05-12-2018
Endelig rapport færdig:	15-01-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	41 dage
Arbejdsgruppe:	Pernille Winther Johansen Louise Greve Dal Line Brøns Jensen Lianna Christensen Mark Friborg

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

1 BAGGRUND

Pembrolizumab (Keytruda®) er et humaniseret monoklonalt antistof indiceret til behandling af patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved- halskræft. MSD (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af pembrolizumab (Keytruda®) og har den 05.12.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af pembrolizumab (Keytruda®) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger per patient forbundet med behandling af recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved- halskræft og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling pembrolizumab (Keytruda®) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda®) med behandling med nivolumab der er defineret i Medicinrådets protokol som nuværende standardbehandling.

1.2 Patientpopulation

Ifølge Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) er der ca. 1.200 nye tilfælde af planocellulær hoved-halskræft om året, og i 2015 og 2016 blev rapporteret hhv. 1.208 og 1.283 nye tilfælde. Ca. 14.000 borgere i Danmark har aktuelt eller har tidligere haft hoved-halskræft.

Den primære behandling af planocellulært hoved-halskræft er med kurativt sigte og består af kirurgi, stråling eller en kombination af de to. Ved recidiverende eller metastaserende hoved-halskræft overvejes først mulighed for (fornyet) kurativ behandling med kirurgi, stråling eller en kombination.

Efter potentielle kurative behandlinger er udtømte, eller patienterne ikke kandiderer til lokalbehandling, kan patienterne tilbydes systemisk livsforlængende behandling.

I 1. linje systemisk behandling gives danske patienter paclitaxel + capecitabine. Det er også muligt at give cisplatin + 5-FU + cetuximab. For patienter i performance status (PS) 0-1 har studier vist en median overlevelse på 9-10 måneder, afhængig af regime. For patienter i PS 2 har studier vist en medianoverlevelse på 5,3 måneder.

Ved progression på 1. linje behandling skiftes patienterne over på 2. linje systemisk behandling, som også har livsforlængende sigte. Patienterne behandles med nivolumab, hvis patienten har ekspression af PD-L1 ≥ 1 %, og ikke har kontraindikationer. Det estimeres at være ca. 70 % af patienterne.

Den 14. juni 2016 blev nivolumab anbefalet af KRIS som standardbehandlingstilbud i 2. linje til patienter med hoved-halskræft med PS 0-1 og ekspression af PD-L1 ≥ 1 %. Anbefalingen af brug af nivolumab til 2. linje behandling er ikke betinget af, om patienten har modtaget platinbaseret kemoterapi i 1. linje.

Medicinrådets fagudvalg vurderer at ca. 30% af patienterne af den samlede gruppe oplever recidiv inden for fem år. Der er flest tilfælde af recidiv hos patienter med mundhulekræft eller næse-bihule-kræft. Fagudvalget skønner, at der er ca. 100 patienter i Danmark, som ikke er egnet til kurativ behandling. Fagudvalget vurderer ligeledes, at der årligt er 60 nye patienter, der kandiderer til 1. linje behandling, og 30 patienter som overgår til behandling i 2. linje.

1.3 Behandling med pembrolizumab (Keytruda®)

Indikation

Pembrolizumab (Keytruda®) er indiceret til behandling af voksne patienter, der har recidiverende eller metastaserende planocellulært hoved-halskarcinom, som er progredieret på eller efter platinbaseret kemoterapi.

Patienterne skal have ekspression af PD-L1 med en tumor proportion score (TPS) ≥ 50 %. Patienterne skal være progredieret på eller efter 1. linje recidivbehandling.

I dansk praksis benyttes cisplatinbaseret kemoterapi sjældent i 1. linje af recidivbehandling. Udover patienter, der er behandlet med cisplatinbaseret kemoterapi, ønsker fagudvalget også at behandle patienter, der er behandlet med paclitaxel + capecitabine i 1. linje af recidivbehandlingen, også selvom de ikke tidligere har fået kurativindiceret kemoradioterapi. Desuden forventes kun at patienter i PS-0-1 behandles med pembrolizumab (Keytruda®).

Fagudvalget vurderer, at meget få patienter (under 5) om året kandiderer til behandling med pembrolizumab (Keytruda®) i 2. linje ved forudgående cisplatinbehandling og TPS ≥ 50 %. Såfremt pembrolizumab (Keytruda®) gives efter progression på paclitaxel + capecitabine, vurderer fagudvalget, at ca. 10 patienter i alt om året kandiderer til behandling. EMAs indikation inkluderer både patienter, der skal have systemisk recidivbehandling i 2. linje, og en mindre gruppe af patienter der kan behandles i 1. linje, fordi de har modtaget cisplatinbaseret kemoterapi som del af den kurativt indiceret behandling. Det er ligeledes fagudvalgets ønske til anvendelse af pembrolizumab (Keytruda®).

Pembrolizumab (Keytruda®) har i forvejen følgende indikationer:

- Malignt melanom
- Ikke-småcellet lungekræft
- Blærekræft
- Hodgkin lymfom

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab (Keytruda®) er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til overfladeproteinet PD-1 på immunsystemets T-celler og forhindrer binding til overfladeproteinerne PD-L1 og PD-L2. PD-L1 og 2 kan være udtrykt på både tumorceller og andre celler i tumorens mikromiljø

Dosering

Behandlingen administreres således:

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

1.3.1 Komparator

Medicinerådet har defineret komparator som nivolumab som monoterapi givet ved intravenøs infusion over 30 min. hver 3. uge indtil bekræftet progression, intolerabel toksicitet eller gennemførsel af 24 måneders behandling.

Baseret på et fase 3-studie estimerer fagudvalget (1), at patienter, der modtager nivolumab som 2. linje behandling, har en median overlevelse på ca. 7,5 måneder og en 1-årsoverlevelseshastighed på ca. 35%.

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
Voksne patienter, der har recidiverende eller metastaserende planocellulært hoved-halskarcinom, som er progredieret på eller efter platinbaseret kemoterapi.	Nivolumab

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med pembrolizumab (Keytruda®) sammenlignet med nivolumab for følgende population:

- Voksne patienter, der har recidiverende eller metasterende planocellulært hoved-halskarcinom, som er progredieret på eller efter platinbaseret kemoterapi

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige inkrementelle behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda®) med behandling med nivolumab til patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved- halskræft.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsanalyse der estimerer omkostningerne for en gennemsnitspatient. Ansøger har valgt at inkludere de elementer hvor de mener der er forskel i ressourceforbruget mellem pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab. Analysen tager udgangspunkt i data fra det kliniske studie Keynote (KN)-040 (2,3). Studiet inkluderer ikke nivolumab og der er ikke studier tilgængelig for subgruppen med PDL1-ekspresion $\geq 50\%$ for nivolumab. Ansøger har valgt at lave en sammenligning, mellem pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab med CM 141 studiet hvor der sammenlignes med patienter med PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ (4). Ansøger påpeger at PD-L1-ekspresionen har betydning for patienternes respons på behandling.

Ansøger antager at der i progressionsfrit sygdomsstadie behandles frem til progression, hvorved den gennemsnitlige behandlingslængde bliver antaget at svare til den gennemsnitlige tid til progressionsfri overlevelse (PFS). Da ansøger argumenterer at de ikke har adgang til data hvor der med udgangspunkt i Kaplan-Meier kurver kan ekstrapoleres, har de valgt at lave en antagelse om, at alle patienter i KN40 studiet der ved sidste opfølgning stadig er i PFS, vil være i behandling i 24 måneder. Dette er den periode ansøger argumenterer at pembrolizumab maksimalt gives til en patient. Ingen patienterne i CM 141 var fortsat i PFS ved studiets afslutning, hvorfor det var muligt at udregne gennemsnitlig behandlingslængde uden denne antagelse.

Amgros' vurdering

I ansøgers analyse sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda®) med nivolumab for to patientpopulationer med forskellig PD-L1 ekspresion. Populationen med PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ som estimererne for nivolumab baseres på, forventes at have dårligere respons på behandling end patienter med PDL1-ekspresion $\geq 50\%$, hvorfor Amgros vurderer at behandlingslængden for nivolumab kan være længere, hvis populationen bestod af patienter med PDL1-ekspresion $\geq 50\%$, som det er tilfældet for pembrolizumab (Keytruda®) populationen. Amgros har været i kontakt med klinikere for at validere ansøgers antagelse om, at ingen patienter behandles længere end 24 måneder med pembrolizumab (Keytruda®). Antagelsen er blevet fundet realistisk, dog er det blevet nævnt at der kan være enkeltstående tilfælde, hvor en patient kan være i behandling længere end de 24 måneder.

Amgros accepterer ansøgers tilgang.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv hvor direkte og indirekte omkostninger er inkluderet, med undtagelse af produktivitetstab. Ansøger har valgt en tidshorizont på 12 måneder, da det argumenteres at alle de omkostninger der vil variere mellem pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab ligger inden for de første 12 måneder.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at den valgte tilgang er acceptabel.

2.1.3 Omkostninger

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har baseret dosering af både pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab på anbefalede dosis fra produkternes SPC.(5,6). Her er det anbefalet, at pembrolizumab (Keytruda®) gives ved IV-infusion af 200 mg hver tredje uge, mens nivolumab gives ved IV-infusion af 240 mg hver anden uge, se tabel 2.

Tabel 2: Lægemiddeldosis og antal IV-administrationer.

Lægemiddel	Dosis	Behandlingslængde (måneder)	Antal IV administrationer	Totale antal mg
Pembrolizumab (Keytruda®)	200 mg	10,22	8,7	1.741
Nivolumab	240 mg	8,66	9,4	2.250

Priserne for de inkluderede lægemidler kan ses i tabel 3.

Tabel 3: Lægemiddelpriser angivet i AIP, DKK. Priser fra 31. oktober 2018.

	Styrke	Pris (AIP)	Kilde
Pembrolizumab (Keytruda®)	4 ml hætteglas af 100 mg	24.936,60 DKK	Medicinpriser.dk
Nivolumab	10 ml hætteglas af 100 mg	10.145,34 DKK	Medicinpriser.dk

Amgros' vurdering

Ansøger har valgt de anbefalede doser fra produkternes SPC. I Danmark afviger den kliniske praksis fra dette, da dosis baseres på vægt.

Amgros udarbejder egen hovedanalyse, hvor dosis for pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab er vægtbaseret. Amgros tager udgangspunkt i Statens Institut for Folkesundhed estimat af danskernes gennemsnitsvægt på 75,6 kg, til beregningen af dosis for både pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har antaget at patientforløb forud og efter behandling er ens for begge behandlinger. Derved antages det, at der ikke er forskel i udredning, diagnostik, behandlingsmåde eller opfølgning, hvorfor disse omkostninger ikke er inkluderet i analysen.

Ansøger har fremsendt dokumentation for bivirkningsfrekvenser, men ikke inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger, da det argumenteres at frekvensen mellem pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab er ens.

Ansøger har udelukkende inkluderet omkostninger til intravenøs (IV) infusion af lægemidlerne.

Ressourceforbruget og omkostninger ved infusion er baseret på et studie fra 2014, hvor infusionstiden er tilpasset de angivne tider fra produkternes SPC (5–7). Ansøger har derudover indlagt en antagelse om, at sygeplejersker har et tidsforbrug på 10 minutter per 30 minutters infusion, på baggrund af vurdering af en sygeplejerske fra onkologisk afdeling. Enhedsomkostninger er hentet fra Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger.

Amgros' vurdering

Anvendelsen af estimaterne fra Sørensen 2014 giver et mindre estimat, end hvis ansøger havde valgt at estimere omkostninger ifm. administration gennem 2017 DAGS-takster (diagnosekoden DG30L tillagt taksten for et ambulansbesøg BG50A). Amgros vurderer dog, at da de sammenlignede lægemidler begge administreres intravenøst, påvirker opgørelsesmetoden resultatet i mindre grad, da det kun er forskellen i antal administrationer, der driver forskellen i administrationsomkostningerne behandlingerne imellem.

Ansøgers valg af inkluderede hospitalsomkostninger er meget begrænset, men da pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab har lignende forløb og meget begrænset forskel i frekvens af bivirkninger accepteres dette.

Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger i form af omkostninger til transport og tidsforbrug ved IV-infusioner. Ansøger argumenterer at tidsforbrug til behandling, kontakter og monitorering vurderes at være ens for pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab og derfor ikke inkluderes i analysen. Ansøger har benyttet Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger til at beregne værdien af patienternes og de pårørendes tidsforbrug.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at estimeringen af patienttid og transport er acceptabel.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet to følsomhedsanalyser, der undersøger forskellige parametres indflydelse på resultatet.

- Betydningen af omkostninger til tredje-linje kemoterapi ved forskel i overlevelse
- Variation af behandlingslængderne for pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab

Amgros' vurdering

Ansøgers analyse er meget begrænset og de fleste omkostningsparametre antages af ansøger at være ens for pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab. Derfor har behandlingslængden også stor betydning for de inkrementelle omkostninger.

Amgros vurderer derfor at følsomhedsanalysen af behandlingslængde er relevant.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda®) på ca. 276.000 DKK sammenlignet med nivolumab, se tabel 4.

Tabel 4: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, gennemsnitlige omkostninger per patient, DKK, AIP.

	Pembrolizumab (Keytruda®) [DKK]	Nivolumab [DKK]	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemiddelomkostninger	738.320	457.055	234.694
Hospitalsomkostninger	14.243	18.059	-625
Patientomkostninger	7.032	8.916	-308
Totale omkostninger	759.595	484.031	275.564

3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyse

Ansøger undersøger i en følsomhedsanalyse effekten af at variere behandlingens længde af både pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab.

Tabel 5: Ansøgers følsomhedsanalyser af behandlingens længde, DKK, AIP.

Følsomhedsanalyse	Inkrementelle omkostning [DKK]
Resultatet af hovedanalyse	275.564
Pembrolizumab behandlingens længde øges 1 måned	349.883
Pembrolizumab behandlingens længde øges 2 måneder	424.201
Pembrolizumab behandlingens længde øges 3 måneder	126.927
Nivolumab behandlingens længde øges 1 måned	219.695
Nivolumab behandlingens længde øges 2 måneder	163.825
Nivolumab behandlingens længde identisk med pembrolizumab	188.564

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritik af ansøgers tilgang til estimering af dosering af både pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab har Amgros udarbejdet egen hovedanalyse.

Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Dosering af Pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab vil være vægtbaseret

3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda®) på ca. 121.000 DKK sammenlignet med nivolumab.

Tabel 6: Resultatet af Amgros' hovedanalyse, gennemsnitlige omkostninger per patient, DKK, AIP.

	Pembrolizumab (Keytruda®) [DKK]	Nivolumab [DKK]	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemiddelomkostninger	558.170	431.917	126.253
Hospitalsomkostninger	14.243	18.059	-3.817
Patientomkostninger	7.032	8.916	-1.884
Totale omkostninger	579.445	458.893	120.552

3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyse

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse, der belyser betydningen af ændringer i centrale antagelser i hovedanalysen. Amgros har udarbejdet én følsomhedsanalyse med følgende antagelse:

- behandlingens længde for nivolumab antages at være ens med den for pembrolizumab (Keytruda®).
- dosis er vægtbaseret for både pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab.

Resultatet af analysen kan ses i tabel 7. De inkrementelle omkostninger er på ca. 38.000 DKK hvis behandlingens længde for nivolumab antages at være den samme som for pembrolizumab (Keytruda®).

Tabel 7: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse af behandlingens længde, gennemsnitlige omkostninger per patient, DKK, AIP.

	Pembrolizumab (Keytruda®) [DKK]	Nivolumab [DKK]	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemiddelomkostninger	558.170	509.550	48.620
Hospitalsomkostninger	14.243	21.305	-7.063
Patientomkostninger	7.032	10.519	-3.487
Totale omkostninger	579.445	541.375	38.070

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne tager udgangspunkt i en antagelse om at pembrolizumab (Keytruda®) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor to scenarier:

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

Budgetkonsekvenserne bliver differentieret mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger tager udgangspunkt i Medicinrådets estimat, der vurderer at ca. 10 patienter per år vil være kandidat til behandling med pembrolizumab (Keytruda®) til den pågældende indikation. Ved anbefaling som standardbehandling fra Medicinrådet antager ansøger at alle 10 patienter vil blive behandlet med pembrolizumab (Keytruda®), mens ingen patienter vil blive behandlet hvis Medicinrådet ikke anbefaler det som standardbehandling.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at ansøgers estimater af patientantal og markedsandel virker rimelige.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen med undtagelse af patientomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af pembrolizumab (Keytruda®) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 2,8 mio. DKK per år, se tabel 8.

Tabel 8: Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Anbefales ikke	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
Totale budgetkonsekvenser	2,8	2,8	2,8	2,8	2,8

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at omkostningerne til lægemidler er overestimeret, da dansk klinisk praksis er vægtbaseret dosis.

Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse, hvor dosis er vægt baseret som i Amgros hovedanalyse.

Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne tager udgangspunkt i Amgros hovedanalyse, hvor lægemidlernes dosis er vægtbaseret.

Med denne antagelse estimerer Amgros, at anvendelse af pembrolizumab (Keytruda®) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 1,2 mio. DKK per år, se tabel 9.

Tabel 9: Amgros' estimat af budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	5,7	5,7	5,7	5,7	5,7
Anbefales ikke	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
Totale budgetkonsekvenser	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2

5 DISKUSSION

Ansøger har indsendt en analyse af meget afgrænset omfang, hvor kun lægemiddelomkostninger og omkostninger til IV-infusion er inkluderet. Det er valgt ud fra en antagelse om at andre parametre vil være identisk for pembrolizumab (Keytruda®) og komparator. Da analysen er afgrænset, har lægemiddelpris og behandlingslængden altovervejende betydning for de inkrementelle omkostninger.

Den anbefalede dosis i både pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumabs SPC adskiller sig fra dansk klinisk praksis, hvor en vægtbaseret dosis anvendes. Forskellen mellem en fast dosis og en vægtbaseret dosis har indflydelse på de inkrementelle omkostninger.

6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af ikke- planocellulær ikke-småcellet lungekræft. 2018;1–13.
2. Ezra E. W. Cohen , Jean-Pascal H. Machiels , Kevin J. Harrington , Barbara Burtness , Sang Won Shin , Christine K. Gause , Ann M. Swift , Holly Brown , Andrea Marie Perrone , Jonathan D. Cheng , Ramona F. Swaby CLT. KEYNOTE-040: A phase III randomized trial of pembrolizumab (MK-3475) versus standard treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer. 2018;
3. EMA. Keytruda EPAR - Assessment report - variation. 2018;44(July). Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf
4. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* [Internet]. 2018 Jun [cited 2019 Jan 15];81:45–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884413>
5. EMA. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Opdivo [Internet]. [cited 2019 Jan 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf
6. EMA. ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Keytruda [Internet]. [cited 2019 Jan 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf
7. Sørensen J. Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af MabThera til behandling af lymfeknudekræft Jan Sørensen. *Hosp (Lond 1886)* [Internet]. 2014;(978). Available from: http://www.sdu.dk/-/media/files/om_sdu/centre/cast/pdf_filer/mabtherarapport_januar2014+final.pdf

Medicinrådet
Thea Christensen

København, den 14. december 2018

Kære Thea Christensen

Høringssvar fra MSD Danmark vedrørende vurdering af den klinisk merværdi af pembrolizumab til 2L behandling af hoved-halskarcinom

MSD Danmark takker for muligheden for at komme med bemærkninger til udkast til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab til 2L behandling af hoved-halskarcinom.

Da en hurtig adgang for patienter til behandling med pembrolizumab har højeste prioritet for MSD Danmark, så har vi ikke set anledning til, at der skal ændres i kategoriseringen af den kliniske merværdi. Vi mener, at vurderingen afspejler metodebeskrivelsen og sekretariatet har undervejs været meget professionelt og tilgængeligt.

Vi ønsker dog at gøre opmærksom på, at vi finder det uheldigt, at en del af argumentationen for sammenlignelighed mellem pembrolizumab og nivolumab hvad angår effekt, sikkerhed og livskvalitet, baseres på RADS's ligestilling af lægemidlerne til behandling af malignt melanom. Det virker ikke foreneligt med Medicinrådets metodetilgang, at der ekstrapoleres fra én tumortype til en anden. I ikke-små celledet lungkræft, som måske er mere beslægtet med hoved-halskarcinom end melanom, er der nu i flere tilfælde præsenteret data, som indikerer, at der ikke kan forventes en sammenlignelig effekt.

Vi bemærker endvidere, at Medicinrådet har forskellig praksis ved vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab. Ved tidligere Råds vurdering af pembrolizumab som standardbehandling til 1L og 2L urotelialt karcinom skete det med baggrund i Rådets beslutning om en dosis på 2 mg/kg hver 3. uge, hvilket også er klinisk praksis besluttet i regionerne for dosering ved alle godkendte pembrolizumab indikationer. Såfremt hoved-halskarcinom indikationen også omfattes af regionernes beslutning vedrørende dosering, så bør omkostnings – og budgetkonsekvensanalysen ændres, så den afspejler dette.

Med venlig hilsen



Simon Leth
Chef for sundhedsøkonomi

Medicinrådet 19. december 2018

Fagudvalgsformanden for fagudvalget vedrørende hoved-halskræft og Medicinrådets sekretariatet har vurderet høringssvar fra ansøger og har følgende bemærkning til ansøgers høringssvar:

Vedrørende bemærkning til fagudvalgets argumentation for at pembrolizumab og nivolumab er sammenlignelige:

Fagudvalget har flere argumenter for, hvorfor de forventer at pembrolizumab og nivolumab er sammenlignelige hvad angår effekt, sikkerhed og livskvalitet. Et af argumenterne omhandler behandling af patienter med malignt melanom. Argumentet tager udgangspunkt i fagudvalgets kliniske erfaring med disse patienter, ikke RADS behandlingsvejledning for malign melanom.

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

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

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

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

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

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Forkortelser

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

Indhold

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

1 Formål

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

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

2 Baggrund

Planocellulær hoved-halskræft

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

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

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

Nuværende behandling

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

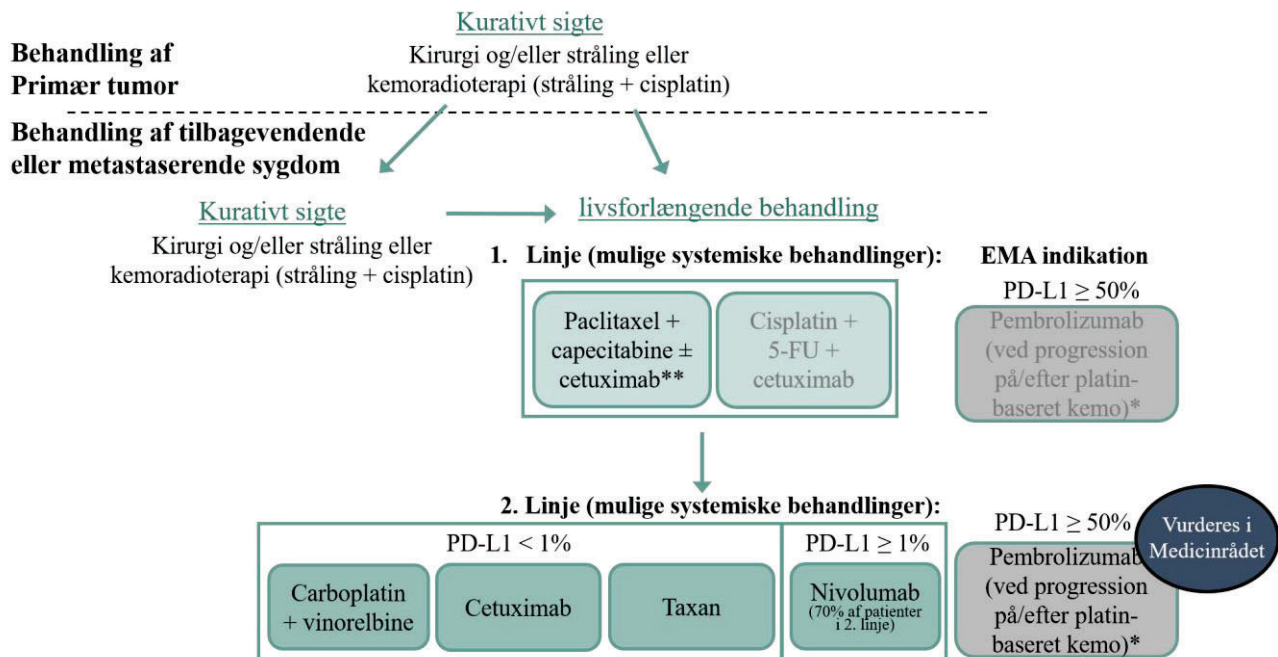
Hvis patienten får recidiv af sin hoved-halskræft, som ikke kan behandles med lokalbehandling, eller patienten har metastaser, kan patienten tilbydes livsforlængende systemisk behandling. Patienten kan behandles sekventielt i flere behandlingslinjer med forskellige lægemidler, som beskrives i de følgende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

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

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

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

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



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

*Pembrolizumab er indsat, jf. EMAs indikation.

**Anvendes fortrinsvist til patientpopulationen.

5-FU: 5-flourouracil.

Anvendelse af pembrolizumab

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

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

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

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

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

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

3 Metode

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

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

4 Litteratursøgning

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

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

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

Studierne, som Medicinrådet baserer deres vurdering på, er:

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

Fagudvalget har også inddraget:

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

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effekttørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Patientgrupper og udtryk af PD-L1

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

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

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

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

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

Indirekte sammenligning

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

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

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

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

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

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

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

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

Ændringer og tilføjelser

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

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

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål

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

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

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

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

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

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

Medianopfølgningstiden i studiet var 7,8 måneder.

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

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

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

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

Population

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

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

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

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

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

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

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

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

6.1.2 Resultater og vurdering

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

Samlet overlevelse (kritisk)

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

Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: samlet overlevelse

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

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

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

kurve) af patienterne behandlet med nivolumab.

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

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

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

Livskvalitet (kritisk)

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

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

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

Beskrivelse af data

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

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

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

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

Sammenligning mellem pembrolizumab og nivolumab

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

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

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

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

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

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

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

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

Beskrivelse af data

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

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

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

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

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

Sammenligning mellem pembrolizumab og nivolumab

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sammenligning mellem pembrolizumab og nivolumab

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

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

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

Bivirkninger – kvalitativ vurdering af bivirkninger (vigtig)

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

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

Hyppige bivirkninger

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

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

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

Alvorlige bivirkninger

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

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

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

Objektiv responsrate (vigtig)

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

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

Table 6. Vurdering af klinisk merværdi: objektiv responsrate

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

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

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

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

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

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

Responsvarighed (vigtig)

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

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

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

6.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

Yderligere overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

6.1.4 Konklusion

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

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

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

Fagudvalget baserer denne vurdering på følgende:

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

7 Andre overvejelser

Ligestilling

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

Behandling betinget af tumors udtryk af PD-L1

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

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

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

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

Behandling efter førstelinje recidivbehandling

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

Administrationsfrekvens

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

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet eller RADS har ikke en behandlingsvejledning for terapiområdet.

11 Referencer

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

12 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hoved- og halskræft

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

Medicinrådets sekretariat

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

13 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

13.1 Cochrane Risk of Bias

Studie: KEYNOTE-040

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

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

Studie: CheckMate 141

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

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

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

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

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

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

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

d. Studiet var ikke blindet.

Ansøgning om vurdering af den kliniske merværdi af Keytruda (pembrolizumab) monoterapi til behandling af recidiverende eller metastatisk (R/M) planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC) hos voksne hvis tumorer udtrykker PD-L1 (programmed death ligand 1) med tumor proportion score (TPS) \geq 50 % og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi.

Contents

1	Basic information	3
2	Abbreviations	5
3	Summary	7
4	Literature search	8
4.1	Relevant studies	9
4.3	Main characteristics of included studies.....	10
5	Clinical questions	15
5.1	Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft sammenlignet med standardbehandling?	15
5.1.1	Presentation of relevant studies	15
5.1.2	Results per study.....	17
5.1.3	Comparative analyses	26
6	References	32
7	Appendices.....	34

General information

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

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

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

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

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

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

Checklist before submitting the application form:

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

1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	Thomas Graham
Title	Sundhedsøkonom
Area of responsibility	Health economy
Phone	+45 23119491
E-mail	Thomas.graham4@merck.com
Name	Truc Hoang
Title	Medical Advisor
Area of responsibility	Medical affairs
Phone	+45 31610911
E-mail	Truc.hoang@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	antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer
Active substance(s)	Humaniseret monoklonalt anti- <i>programmed cell death-1</i> (PD-1)-antistof
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 <i>programmed cell death-1</i> (PD-1)-receptoren og blokerer dets interaktion med liganderne PD-L1 og PD-L2. PD-1-receptoren er en negativ regulator af T-celleaktivering, som er påvist at være involveret i kontrollen af T-cellemediet immunrespons. KEYTRUDA aktiverer T-cellemediet respons, herunder anti-tumorrespons, ved at blokere PD-1-bindingen til PD-L1 og PD-L2, som er udtrykt i antigenpræsenterende celler, og som kan udtrykkes af tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø.
Dosage regimen	200 mg administreret som intravenøs (i.v.) infusion over 30 minutter hver 3. uge.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller metastatisk planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS \geq 50% og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi
Other approved therapeutic indications	<ul style="list-style-type: none"> - KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne. - KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med <i>tumour proportion score</i> (TPS) \geq 50% uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor.

	<ul style="list-style-type: none"> - 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. - 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. - 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. - KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi. - 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) \geq 10 (se pkt. 5.1).
Will dispensing be restricted to hospitals?	Ja
Combination therapy and/or co-medication	Nej
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	<p>50 mg pulver til 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>25 mg/ml 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	N/A

2 Abbreviations

Include a list of abbreviations used in this application.

1L	1. Linje
2L	2. Linje
AE	Adverse Event
ANCOVA	Analysis of Covariance
BICR	Blinded Independent Central Review
cLDA	Constrained longitudinal data analysis
CPS	Combined Positive Score
CI	Confidence Interval
CM141	CheckMate 141
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EU	Europe
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (planocellulær hoved-hals karcinom)
HR	Hazard Ratio
IQR	InterQuartile Range
ITT	Intention To Treat
I.V.	Intravenøst
KM	Kaplan-Meier
KN040	KEYNOTE-040
LS	Least Square
mDOT	Median Duration Of Treatment
mDOR	Median Duration Of Response
N/A	Not applicable
NA	North American
NCI	National Cancer Institute

NR	Not Reached
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PD-L2	Programmed Death Ligand 2
PFS	Progression Free Survival
PS	Performance Score
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
R/M	Recurrent/metastatic (recidiverende eller metastatisk)
ROW	Rest Of World
SmPC	Summary of product characteristics
SOC	Standard Of Care
TPS	Tumor proportion score

3 Summary

Keytruda (pembrolizumab) blev 4. September 2018 godkendt af European Medicines Agency (EMA) som monoterapi til behandling af R/M HNSCC hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 (programmed death ligand 1) med tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi [1].

EMA godkendelsen af pembrolizumab er sket på baggrund af de kliniske data fra KEYNOTE-040 (KN040) studiet [2, 3] et openlabel, multicenter fase 3 randomiseret studie, hvor effekten af pembrolizumab blev undersøgt som monoterapi overfor standard-of-care (SOC) (investigator's valg af enten cetuximab, methotrexat eller docetaxel) i intention-to-treat (ITT) populationen uafhængigt af PD-L1 udtryk, samt i PD-L1 subgrupper PD-L1 ≥ 1 combined positive score (CPS) og PD-L1 $\geq 50\%$ TPS. I KN040 blev der dokumenteret en klinisk betydningsfuld behandlingseffekt af pembrolizumab overfor SOC, både med hensyn til overall survival (OS), responsvarighed og en lavere grad af grad 3-5 bivirkninger.

Medicinrådet ønsker, at nivolumab PD-L1 $\geq 1\%$ TPS udgør komparatoren ifht. pembrolizumab PD-L1 $\geq 50\%$ TPS og som følge deraf vil denne endelige ansøgning indeholde data for de populationer, komparator, effektmål og øvrige overvejelser, som er efterspurgt i den fremsendte protokol.

4 Literature search

Lægemiddel/komparator	Indikation
Pembrolizumab	Planocellulær hoved-halskræft
Nivolumab	

Søgestrategi for pembrolizumab udført den 9. oktober 2018	
Databaser	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pubmed: fritekstsøgning efter nedenstående søgestreng ▪ Central: Search manager, se Appendix i.
Søgetermer/søgestreng	(Pembrolizumab OR Lambrolizumab ¹ OR MK-3475 ² OR Keytruda OR Nivolumab OR Opdivo) AND ((Head and Neck Cancer) OR (Head and Neck squamous cell Carcinoma))
Tidsperiode	Der er søgt på al tilgængelig litteratur og ikke begrænset til en bestemt tidsperiode
In-og eksklusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening for dubletter → 14 elimineret ▪ Screening på titel og abstract efter in-og eksklusionskriterier i Tabel 1 → 270 elimineret ▪ Screening på fuldtekstartikler efter in-og eksklusionskriterier i Tabel 1 → 7 elimineret ▪ Hånd søgt 6 publikationer: European public assessment report (EPAR), SmPC, og conference abstracts/poster/præsentationer

TABEL 1. IN-OG EKSLUSIONSKRITERIER TIL LITTERATURSØGNING

Inclusion criteria	<p>Population: Voksne patienter ≥ 18 år med recidiverende eller metastatisk planocellulært hovedhalskræft, der har progredieret efter platinbaseret behandling</p> <p>Intervention(s): pembrolizumab</p> <p>Comparator(s): nivolumab</p> <p>Outcomes: overlevelse i PD-L1 subgrupper, alvorlige bivirkninger, progressionsfri overlevelse, og livskvalitet</p> <p>Settings (if applicable): 2L</p> <p>Study design: N/A</p> <p>Language restrictions: Engelsk</p> <p>Other search limits or restrictions applied: conference abstracts såfremt studiet endnu ikke er blevet publiceret som fuldtekstartikel (men skal være offentliggjort i EPAR).</p>
Exclusion criteria	<p>Population: recidiverende eller metastatisk planocellulært lungekræft, som ikke tidligere har modtaget platinbaseret behandling til deres recidiv eller metastatisk sygdom</p> <p>Intervention(s): Øvrige interventioner, som f.eks. pembrolizumab kombineret med andre lægemidler</p> <p>Comparator(s): øvrige interventioner udenfor PICO</p> <p>Outcomes: Outcomes udenfor PICO</p> <p>Settings (if applicable): Øvrige subgruppeanalyser: f.eks. 1. Linje, "treatment beyond progression", specifikke etniske populationer (f.eks. asiatiske), prior cetuximab, HPV</p> <p>Study design: observationelle/retrospektive studier, case reports, reviews, commentaries og letters</p> <p>Language restrictions: ikke engelsk-sproget</p> <p>Other search limits or restrictions applied: Konference abstracts såfremt studiet/data er publiceret som fuldtekstartikel</p>

¹ Tidligere generiske navn for pembrolizumab

² Udviklingsbetegnelse for pembrolizumab

Den komplette søgning fremgår af flow diagram i Appendix ii og de relevante studier inkl. EPAR og SmPC kan findes i Tabel 2. relevant studies included in the assessmentTabel 2.

4.1 Relevant studies

TABEL 2. 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>*
<i>Keytruda-h-c-3820-ii-0042 EPAR assessment report</i> [3]	KN040	NCT02252042	17-11-2014 17-01-2019	1
<i>Keytruda SmPC</i> [1]	KN040	NCT02252042	17-11-2014 17-01-2019	1
<i>PR Pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M) HNSCC: phase 3 KEYNOTE-040 trial</i> [4]	KN040	NCT02252042	17-11-2014 17-01-2019	1
<i>Updated Survival Results of the KEYNOTE-040 Study of Pembrolizumab vs Standard-of-Care Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinom. Soulières D et al., conference abstract, AACR 2018</i> [5]	KN040	NCT02252042	17-11-2014 17-01-2019	1
<i>Health-Related Quality of Life of Pembrolizumab Versus Standard of Care for Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in KEYNOTE-040. Cohen E. et al., poster #6013 ASCO 2018</i> [6]	KN040	NCT02252042	17-11-2014 17-01-2019	1
<i>Opdivo-H-C-3985-ii-0017EPAR Assessment report</i> [7]	<i>Checkmate-141 (CM141)</i>	NCT02105636	01-05-2014 27-10-2020	1
<i>Nivolumab SmPC</i>	CM141	NCT02105636	01-05-2014 27-10-2020	1
<i>Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck incl. suppl. Ferris RL. Et al., NEJM 2016</i> [8, 9]	CM141	NCT02105636	01-05-2014 27-10-2020	1
<i>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 incl. suppl. Ferris et al. Oral Oncology 2018</i> [10]	CM141	NCT02105636	01-05-2014 27-10-2020	1
<i>Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial incl suppl. Harrington et al. Lancet Oncology 2017</i> [11, 12]	CM141	NCT02105636	01-05-2014 27-10-2020	1

4.3 Main characteristics of included studies

Vi har udvalgt to primære studier til at belyse det kliniske spørgsmål 1 i protokollen fra Medicinrådet.

De to studier er:

1. KN040 for pembrolizumab
2. CM141 for nivolumab

Hovedkarakteristika for de to studier er opsummeret i hhv. Tabel 3 og Tabel 4.

TABEL 3. HOVEDKARAKTERISTIKA FOR KEYNOTE-040 [2, 5]

Trial name	MK-3475-040/Keynote-040
NCT number	NCT02252042
Objective	At sammenligne anti-tumor effekt hos patienter behandlet med enten pembrolizumab eller kemoterapi (methotrexate, docetaxel eller cetuximab) i hele studiepopulationen, samt i subgrupper baseret på PD-L1 expression (PD-L1 \geq 1 CPS, PD-L1 \geq 50 % TPS).
Publications – title, author, journal, year	<p><i>PR Pembrolizumab (pembro) vs standard of care (SOC) for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M) HNSCC: phase 3 KEYNOTE-040 trial [4]*</i></p> <p><i>Updated Survival Results of the KEYNOTE-040 Study of Pembrolizumab vs Standard-of-Care Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinom. Soulières D et al., conference abstract, AACR 2018 [5]</i></p> <p><i>Health-Related Quality of Life of Pembrolizumab Versus Standard of Care for Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in KEYNOTE-040. Cohen E. et al., poster #6013 ASCO 2018 [6]</i></p>
Study type and design	Fase 3, open-label med 1:1 randomisering. Crossover i studiet var ikke tilladt.
Follow-up time	Median follow-up er 7.5 måneder [range, 0.1-28.6 måneder]
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><i>Inclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Has histologically- or cytologically-confirmed recurrent disease not amenable to curative treatment with local or systemic therapy, or metastatic (disseminated) head and neck squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx, and larynx that is considered incurable by local therapies</i> ▪ <i>Failure of prior platinum therapy</i> ▪ <i>Radiographically-measurable disease based on RECIST 1.1</i> ▪ <i>Tumor tissue available for PD-L1 biomarker analysis</i> ▪ <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1</i> ▪ <i>Adequate organ function</i> ▪ <i>Female participants of childbearing potential must be willing to use 2 methods of birth control or abstain from heterosexual activity for the course of the study through 120 days after last dose of pembrolizumab or through 120-180 days after the last dose of docetaxel, methotrexate or cetuximab, according to local standard of care</i> ▪ <i>Male participants must agree to use an adequate method of contraception starting with the first dose of study therapy through 120 days after last dose of pembrolizumab or through 120-180 days after the last dose of docetaxel, methotrexate or cetuximab, according to local standard of care</i>

	<p>Exclusion Criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Disease is suitable for local therapy administered with curative intent ▪ Currently participating in or has participated in a study of an investigational agent or using an investigational device within 4 weeks prior to randomization ▪ Previously treated with 3 or more systemic regimens given for recurrent and/or metastatic disease ▪ 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 therapy ▪ Not recovered from adverse events due to therapy more than 4 weeks earlier ▪ Prior anti-cancer monoclonal antibody (mAb) therapy within 4 weeks prior to study Day 1, or not recovered from adverse events due to agents administered more than 4 weeks earlier ▪ Prior chemotherapy, targeted small molecule therapy, or radiation therapy within 2 weeks prior to study Day 1 ▪ Diagnosed and/or treated additional malignancy within 5 years of randomization, with the exception of curatively-treated basal cell or squamous cell carcinoma of the skin, and/or curatively-resected in situ cervical and/or breast cancers ▪ Active autoimmune disease that has required systemic therapy in the past 2 years with modifying agents, corticosteroids, or immunosuppressive agents ▪ Active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis ▪ Active, non-infectious pneumonitis ▪ Active infection requiring systemic therapy ▪ Pregnant, breastfeeding, or expecting to conceive or father children within the projected duration of the trial, starting with the screening visit through 120 days after the last dose of trial therapy according to local standard of care ▪ Prior therapy with an anti-PD-1 or anti-PD1-L1 or -L2 therapy or previously participated in a Merck pembrolizumab (MK-3475) trial ▪ Human immunodeficiency virus (HIV) ▪ Hepatitis B or C ▪ Live vaccine within 30 days of planned start of study therapy 																																																			
Intervention	<p>Pembrolizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg intravenøst hver 3. uge <p>Kemoterapi (ikke relevant i denne sammenhæng)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methotrexat, 40mg/m² IV (kunne eskaleres til 60 mg/m² max. dosering) på dag 1, 8, 15 i en 3 ugers cyklus • Docetaxel, 75 mg/m² IV hver 3. uge • Cetuximab, 1. cyklus: 400 mg/m² IV loading dose dag 1 og 250 mg/m² IV på dag 8 og 15. Efterfølgende 250 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 3. uge 																																																			
Baseline characteristics (ITT) [4]³	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristics, n (%)</th> <th>Pembrolizumab (n=247)</th> <th>SOC (n=248)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, median (range)</td> <td>60 (19-85)</td> <td>60 (34-78)</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>207 (83.8)</td> <td>205 (82.7)</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS 1</td> <td>176 (71.3)</td> <td>180 (72.6)</td> </tr> <tr> <td>Current/former smoker</td> <td>179 (72.5)</td> <td>182 (73.4)</td> </tr> <tr> <td>Region of enrollment</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Europe</td> <td>147 (59.5)</td> <td>158 (63.7)</td> </tr> <tr> <td> North America</td> <td>73 (29.6)</td> <td>60 (24.2)</td> </tr> <tr> <td> Rest of the world</td> <td>27 (10.9)</td> <td>30 (12.1)</td> </tr> <tr> <td>P16 positive (oropharynx)</td> <td>61 (24.7)</td> <td>58 (23.4)</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 TPS ≥ 50 %</td> <td>64 (25.9)</td> <td>58 (23.4)</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 CPS ≥ 1</td> <td>196 (79.4)</td> <td>191 (77.0)</td> </tr> <tr> <td>Prior therapy</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> (Neo)adjuvant or definitive</td> <td>34 (13.8)</td> <td>40 (16.1)</td> </tr> <tr> <td> First line</td> <td>141 (57.1)</td> <td>141 (56.9)</td> </tr> <tr> <td> Second line</td> <td>69 (27.9)</td> <td>64 (25.8)</td> </tr> <tr> <td> Third line</td> <td>3 (1.2)</td> <td>3 (1.2)</td> </tr> </tbody> </table>	Characteristics, n (%)	Pembrolizumab (n=247)	SOC (n=248)	Age, median (range)	60 (19-85)	60 (34-78)	Male	207 (83.8)	205 (82.7)	ECOG PS 1	176 (71.3)	180 (72.6)	Current/former smoker	179 (72.5)	182 (73.4)	Region of enrollment			Europe	147 (59.5)	158 (63.7)	North America	73 (29.6)	60 (24.2)	Rest of the world	27 (10.9)	30 (12.1)	P16 positive (oropharynx)	61 (24.7)	58 (23.4)	PD-L1 TPS ≥ 50 %	64 (25.9)	58 (23.4)	PD-L1 CPS ≥ 1	196 (79.4)	191 (77.0)	Prior therapy			(Neo)adjuvant or definitive	34 (13.8)	40 (16.1)	First line	141 (57.1)	141 (56.9)	Second line	69 (27.9)	64 (25.8)	Third line	3 (1.2)	3 (1.2)
Characteristics, n (%)	Pembrolizumab (n=247)	SOC (n=248)																																																		
Age, median (range)	60 (19-85)	60 (34-78)																																																		
Male	207 (83.8)	205 (82.7)																																																		
ECOG PS 1	176 (71.3)	180 (72.6)																																																		
Current/former smoker	179 (72.5)	182 (73.4)																																																		
Region of enrollment																																																				
Europe	147 (59.5)	158 (63.7)																																																		
North America	73 (29.6)	60 (24.2)																																																		
Rest of the world	27 (10.9)	30 (12.1)																																																		
P16 positive (oropharynx)	61 (24.7)	58 (23.4)																																																		
PD-L1 TPS ≥ 50 %	64 (25.9)	58 (23.4)																																																		
PD-L1 CPS ≥ 1	196 (79.4)	191 (77.0)																																																		
Prior therapy																																																				
(Neo)adjuvant or definitive	34 (13.8)	40 (16.1)																																																		
First line	141 (57.1)	141 (56.9)																																																		
Second line	69 (27.9)	64 (25.8)																																																		
Third line	3 (1.2)	3 (1.2)																																																		

³ som præsenteret af Cohen et al. ESMO 2017, den fulde liste over baseline patientkarakteristika kan findes i EPAR [3].

Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint</p> <ul style="list-style-type: none"> Overall survival for ITT <p>Secondary endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS, ORR, DOR, TTP, AEs, discontinuation due to AE in ITT OS, PFS, ORR, DOR, TTP, AEs, discontinuation due to AE in PD-L1\geq 1 CPS <p>Explorative endepunkter</p> <ul style="list-style-type: none"> OS, PFS, ORR, DOR, TTP, AEs, discontinuation due to AE in PD-L1\geq 50% TPS
Method of analysis	<p>All efficacy analyses were intention-to-treat analyses</p> <p>The distributions of overall survival and progression-free survival were estimated by the Kaplan–Meier (KM) method and compared by means of log-rank tests stratified according to ECOG PS (0 versus 1), HPV status (positive versus negative for oropharynx cancers only), and PD-L1 status (strongly positive versus not strongly positive).</p>
Subgroup analyses	<p>Prespecified subgroup analyses per protocol was planned to assess consistency of treatment effect for the following classification variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stratification factors (HPV/p16 status, ECOG 0 vs 1, and PD-L1 \geq TPS 50 % (yes or no)) Age Line of therapy Sex Race geographic region Smoking status Brain metastasis status Investigator’s choice of SOC.

TABEL 4. HOVEDKARAKTERISTIKA FOR CHECKMATE 141 [8, 13]

Trial name	Checkmate 141
NCT number	NCT02105636
Objective	At sammenligne anti-tumor effekt hos patienter behandlet med enten nivolumab eller kemoterapi (methotrexate, docetaxel eller cetuximab) i hele studiepopulationen
Publications – title, author, journal, year	<p><i>Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck incl. suppl. Ferris RL. Et al., NEJM 2016 [8, 9]</i></p> <p><i>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 incl. suppl. Ferris et al. Oral Oncology 2018 [10]*</i></p> <p><i>Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator’s choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial incl suppl. Harrington et al. Lancet Oncology 2017 [11, 12]</i></p>
Study type and design	Fase 3, open-label med 2:1 randomisering. Crossover fra kemoterapiarmen til nivolumab armen tilladt
Follow-up time	Minimum follow-up 24.2 måneder
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Adequate bone marrow, hepatic and renal functions; and measurable disease according to RECIST, version 1.1 Men and women \geq 18 years of age with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status \leq 1 Histologically confirmed recurrent or metastatic SCCHN (oral cavity, pharynx, larynx), stage III/IV and not amenable to local therapy with curative intent (surgery or radiation therapy with or without chemotherapy)

	<ul style="list-style-type: none"> Tumor progression or recurrence within 6 months of last dose of platinum therapy in the adjuvant (i.e. with radiation after surgery), primary (i.e. with radiation), recurrent, or metastatic setting <p>Measurable disease by Computed tomography (CT) or Magnetic resonance imaging (MRI) per Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1.1) criteria</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Active brain metastases or leptomeningeal metastases are not allowed Histologically confirmed recurrent or metastatic carcinoma of the nasopharynx, squamous cell carcinoma of unknown primary, and salivary gland or non-squamous histologies (e.g.: mucosal melanoma) are not allowed Subjects with active, known or suspected autoimmune disease 																																																																																																																																								
Intervention	<p>Nivolumab</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 mg/kg intravenøst hver 2. uge <p>Kemoterapi (ikke relevant i denne sammenhæng)</p> <ul style="list-style-type: none"> Methotrexat, 40 mg/m² eller 60 mg/m² IV ugentligt Docetaxel, 30-40 mg/m² ugentligt Cetuximab, 1. dosis: 400 mg/m² IV, dernæst 250 mg/m² IV ugentligt 																																																																																																																																								
Baseline characteristics [8] ⁴	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristics (ITT), n (%)</th> <th>Nivolumab (N = 240)</th> <th>SOC (N = 121)</th> <th>Total (N = 361)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Median (range) — yr</td> <td>59 (29–83)</td> <td>61 (28–78)</td> <td>60 (28–83)</td> </tr> <tr> <td> ≥75 yr</td> <td>12 (5.0)</td> <td>6 (5.0)</td> <td>18 (5.0)</td> </tr> <tr> <td>Male sex</td> <td>197 (82.1)</td> <td>103 (85.1)</td> <td>300 (83.1)</td> </tr> <tr> <td>Race</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> White</td> <td>196 (81.7)</td> <td>104 (86.0)</td> <td>300 (83.1)</td> </tr> <tr> <td> Asian</td> <td>29 (12.1)</td> <td>14 (11.6)</td> <td>43 (11.9)</td> </tr> <tr> <td> Black</td> <td>10 (4.2)</td> <td>3 (2.5)</td> <td>13 (3.6)</td> </tr> <tr> <td> Other</td> <td>5 (2.1)</td> <td>0</td> <td>5 (1.4)</td> </tr> <tr> <td>Smoking or tobacco use</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Current or former</td> <td>191 (79.6)</td> <td>85 (70.2)</td> <td>276 (76.5)</td> </tr> <tr> <td> Never</td> <td>39 (16.2)</td> <td>31 (25.6)</td> <td>70 (19.4)</td> </tr> <tr> <td> Not reported</td> <td>10 (4.2)</td> <td>5 (4.1)</td> <td>15 (4.2)</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td>49 (20.4)</td> <td>23 (19.0)</td> <td>72 (19.9)</td> </tr> <tr> <td> 1</td> <td>189 (78.8)</td> <td>94 (77.7)</td> <td>283 (78.4)</td> </tr> <tr> <td> ≥2</td> <td>1 (0.4)</td> <td>3 (2.5)</td> <td>4 (1.1)</td> </tr> <tr> <td> Not reported</td> <td>1 (0.4)</td> <td>1 (0.8)</td> <td>2 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>Site of primary tumor</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Larynx</td> <td>34 (14.2)</td> <td>15 (12.4)</td> <td>49 (13.6)</td> </tr> <tr> <td> Oral cavity</td> <td>108 (45.0)</td> <td>67 (55.4)</td> <td>175 (48.5)</td> </tr> <tr> <td> Pharynx</td> <td>92 (38.3)</td> <td>36 (29.8)</td> <td>128 (35.5)</td> </tr> <tr> <td> Other</td> <td>6 (2.5)</td> <td>3 (2.5)</td> <td>9 (2.5)</td> </tr> <tr> <td>No. of previous lines of systemic cancer therapy</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 1</td> <td>106 (44.2)</td> <td>58 (47.9)</td> <td>164 (45.4)</td> </tr> <tr> <td> 2</td> <td>80 (33.3)</td> <td>45 (37.2)</td> <td>125 (34.6)</td> </tr> <tr> <td> ≥3</td> <td>54 (22.5)</td> <td>18 (14.9)</td> <td>72 (19.9)</td> </tr> <tr> <td>Context of previous systemic therapy regimen</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Adjuvant therapy</td> <td>37 (15.4)</td> <td>21 (17.4)</td> <td>58 (16.1)</td> </tr> <tr> <td> Neoadjuvant therapy</td> <td>17 (7.1)</td> <td>16 (13.2)</td> <td>33 (9.1)</td> </tr> <tr> <td> Primary disease</td> <td>173 (72.1)</td> <td>83 (68.6)</td> <td>256 (70.9)</td> </tr> <tr> <td> Metastatic disease</td> <td>112 (46.7)</td> <td>59 (48.8)</td> <td>171 (47.4)</td> </tr> <tr> <td>Previous receipt of cetuximab</td> <td>150 (62.5)</td> <td>72 (59.5)</td> <td>222 (61.5)</td> </tr> </tbody> </table>	Characteristics (ITT), n (%)	Nivolumab (N = 240)	SOC (N = 121)	Total (N = 361)	Age				Median (range) — yr	59 (29–83)	61 (28–78)	60 (28–83)	≥75 yr	12 (5.0)	6 (5.0)	18 (5.0)	Male sex	197 (82.1)	103 (85.1)	300 (83.1)	Race				White	196 (81.7)	104 (86.0)	300 (83.1)	Asian	29 (12.1)	14 (11.6)	43 (11.9)	Black	10 (4.2)	3 (2.5)	13 (3.6)	Other	5 (2.1)	0	5 (1.4)	Smoking or tobacco use				Current or former	191 (79.6)	85 (70.2)	276 (76.5)	Never	39 (16.2)	31 (25.6)	70 (19.4)	Not reported	10 (4.2)	5 (4.1)	15 (4.2)	ECOG PS				0	49 (20.4)	23 (19.0)	72 (19.9)	1	189 (78.8)	94 (77.7)	283 (78.4)	≥2	1 (0.4)	3 (2.5)	4 (1.1)	Not reported	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)	Site of primary tumor				Larynx	34 (14.2)	15 (12.4)	49 (13.6)	Oral cavity	108 (45.0)	67 (55.4)	175 (48.5)	Pharynx	92 (38.3)	36 (29.8)	128 (35.5)	Other	6 (2.5)	3 (2.5)	9 (2.5)	No. of previous lines of systemic cancer therapy				1	106 (44.2)	58 (47.9)	164 (45.4)	2	80 (33.3)	45 (37.2)	125 (34.6)	≥3	54 (22.5)	18 (14.9)	72 (19.9)	Context of previous systemic therapy regimen				Adjuvant therapy	37 (15.4)	21 (17.4)	58 (16.1)	Neoadjuvant therapy	17 (7.1)	16 (13.2)	33 (9.1)	Primary disease	173 (72.1)	83 (68.6)	256 (70.9)	Metastatic disease	112 (46.7)	59 (48.8)	171 (47.4)	Previous receipt of cetuximab	150 (62.5)	72 (59.5)	222 (61.5)
Characteristics (ITT), n (%)	Nivolumab (N = 240)	SOC (N = 121)	Total (N = 361)																																																																																																																																						
Age																																																																																																																																									
Median (range) — yr	59 (29–83)	61 (28–78)	60 (28–83)																																																																																																																																						
≥75 yr	12 (5.0)	6 (5.0)	18 (5.0)																																																																																																																																						
Male sex	197 (82.1)	103 (85.1)	300 (83.1)																																																																																																																																						
Race																																																																																																																																									
White	196 (81.7)	104 (86.0)	300 (83.1)																																																																																																																																						
Asian	29 (12.1)	14 (11.6)	43 (11.9)																																																																																																																																						
Black	10 (4.2)	3 (2.5)	13 (3.6)																																																																																																																																						
Other	5 (2.1)	0	5 (1.4)																																																																																																																																						
Smoking or tobacco use																																																																																																																																									
Current or former	191 (79.6)	85 (70.2)	276 (76.5)																																																																																																																																						
Never	39 (16.2)	31 (25.6)	70 (19.4)																																																																																																																																						
Not reported	10 (4.2)	5 (4.1)	15 (4.2)																																																																																																																																						
ECOG PS																																																																																																																																									
0	49 (20.4)	23 (19.0)	72 (19.9)																																																																																																																																						
1	189 (78.8)	94 (77.7)	283 (78.4)																																																																																																																																						
≥2	1 (0.4)	3 (2.5)	4 (1.1)																																																																																																																																						
Not reported	1 (0.4)	1 (0.8)	2 (0.6)																																																																																																																																						
Site of primary tumor																																																																																																																																									
Larynx	34 (14.2)	15 (12.4)	49 (13.6)																																																																																																																																						
Oral cavity	108 (45.0)	67 (55.4)	175 (48.5)																																																																																																																																						
Pharynx	92 (38.3)	36 (29.8)	128 (35.5)																																																																																																																																						
Other	6 (2.5)	3 (2.5)	9 (2.5)																																																																																																																																						
No. of previous lines of systemic cancer therapy																																																																																																																																									
1	106 (44.2)	58 (47.9)	164 (45.4)																																																																																																																																						
2	80 (33.3)	45 (37.2)	125 (34.6)																																																																																																																																						
≥3	54 (22.5)	18 (14.9)	72 (19.9)																																																																																																																																						
Context of previous systemic therapy regimen																																																																																																																																									
Adjuvant therapy	37 (15.4)	21 (17.4)	58 (16.1)																																																																																																																																						
Neoadjuvant therapy	17 (7.1)	16 (13.2)	33 (9.1)																																																																																																																																						
Primary disease	173 (72.1)	83 (68.6)	256 (70.9)																																																																																																																																						
Metastatic disease	112 (46.7)	59 (48.8)	171 (47.4)																																																																																																																																						
Previous receipt of cetuximab	150 (62.5)	72 (59.5)	222 (61.5)																																																																																																																																						
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint</p> <ul style="list-style-type: none"> Overall survival for ITT <p>Secondary endpoint:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS or ORR in ITT 																																																																																																																																								

⁴ Som præsenteret i Ferris et al. 2016 [8]. Den komplette opgørelse over baseline patient karakteristika findes i EPAR [7].

Method of analysis	<p><i>All efficacy analyses were intention-to-treat analyses</i></p> <p><i>The distributions of overall survival and progression-free survival were estimated by the Kaplan–Meier method and compared by means of log-rank tests stratified according to previous receipt of cetuximab (yes or no). Cox proportional-hazards models (stratified according to status with respect to previous receipt of cetuximab) were used to estimate hazard ratios and compute confidence intervals.</i></p>
Subgroup analyses	<p><i>Prespecified analyses were performed to assess the consistency of treatment effect on the end points in a range of baseline subgroups, including subgroups defined according to PD-L1 expression status and p16 status. A post hoc analysis of treatment effect in PD-L1 expression subgroups ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) according to p16 status (positive vs. negative) was also performed. In addition, tests for interactions between treatment and PD-L1 expression level (prespecified) and between treatment and p16 status (post hoc) were performed. All these analyses were exploratory and descriptive: no adjustments for multiple comparisons were made, nor was the trial powered to detect interactions.</i></p>

5 Clinical questions

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

5.1.1 Presentation of relevant studies

I vurderingen af den kliniske merværdi af pembrolizumab til voksne patienter med R/M HNSCC, som har ekspresion af PD-L1 $\geq 50\%$ ved TPS og PS 0-1, hvor komparator er nivolumab, er følgende to studier identificeret som relevante:

3. KN040 for pembrolizumab (Tabel 3)
4. CM141 for nivolumab (Tabel 4)

Fællestræk for de to studier inkluderer:

1. Open-label, multicenter, fase 3 randomiserede studier
2. Primære mål at sammenligne enten pembrolizumab eller nivolumab med daværende standard-of-care (SOC) for patienter med recidiverende eller metastaserende hovedhalskræft i 2L
3. SOC var monoterapi med enten docetaxel, methotrexate eller cetuximab

Det overordnede formål for begge studier var at vurdere effekten af den eksperimentelle behandling (pembrolizumab eller nivolumab overfor SOC) i intention-to-treat (ITT) populationen uafhængig af PD-L1 udtryk.

De mest væsentlige forskelle mellem de to studier er opsummeret i Tabel 5 nedenfor:

TABEL 5. FORSKELLE I STUDIODESIGN MELLEM KN040 OG CM141 STUDIERNE.

	KN040	CM141
Randomization	1:1 (pembrolizumab:SOC)	2:1 (nivolumab:SOC)
Crossover	Not allowed	Amended to be allowed
Stratification	ECOG performance status (0 vs 1) HPV/p16 status PD-L1 $\geq 50\%$ TPS vs PD-L1 $< 50\%$ TPS	Prior cetuximab
Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none">▪ Disease progression after platinum therapy (no time limit) in 1L or 2L▪ Within 6 months of prior multimodal therapy using platinum	<ul style="list-style-type: none">▪ Progression within 6 months of last dose of platinum
Exclusion criteria ⁵	<ul style="list-style-type: none">▪ progressive disease within 3 months of platinum based therapy	
Dosing of docetaxel	75 mg/m ² IV hver 3. uge	30-40 mg/m ² ugentligt
PFS (and ORR assessment)	Blinded independent central review (BICR) per RECIST v1.1	Investigator assessed per RECIST v1.1
Treatment beyond progression	Not allowed	Allowed, if subject had investigator assessed benefit
PD-L1 subgroup analysis	Pre-specified: PD-L1 ≥ 1 combined positive score (CPS ⁶), PD-L1 $\geq 50\%$ TPS	Ad hoc exploratory analysis added after database lock: PD-L1 $\geq 1\%$ TPS, PD-L1 $\geq 5\%$ TPS, PD-L1 $\geq 10\%$ TPS [7]

⁵ Udvidet liste over eksklusionskriterier findes på www.clinicaltrials.gov [2] [13].

⁶ CPS, number of PD-L1 positive (tumor cells, lymphocytes, macrophages) divided by total number of viable tumor cell, multiplied by 100.

PD-L1 assessment	PD-L1 IHC klon 22C3 pharmDx™, central analyse ⁷ [1]	PD-L1 IHC klon 28-8 pharmDx™
------------------	--	------------------------------

I protokollen fra Medicinrådet efterspørges en sammenligning af patientkarakteristika for KN040 og CM141 med PD-L1 ≥ 50% TPS. Dette er ikke muligt, da patientkarakteristika for CM141 ikke er blevet opgjort efter PD-L1 subtyper, hvorfor data for PD-L1 ≥ 1 % TPS heller ikke er tilgængeligt.

Alle baseline karakteristika i KN040 og CM141 kan findes i EPARs [3, 7]. I Tabel 6 har vi samlet de patientkarakteristika som er umiddelbart sammenlignelige for de to studier:

TABEL 6. PATIENT KARAKTERISTIKA FOR KN040 OG CM141.

Reference [3, 7]	Pembrolizumab PD-L1≥50% TPS n (%)	Pembrolizumab ITT n (%)	KN040 SOC ITT n (%)	Nivolumab (ITT) N (%)	CM141 SOC ITT n (%)
Subjects in population	64	247	248	240	121
Male	53 (82.8)	207 (83.8)	205 (82.7)	197 (82.1)	103 (85.1)
Age					
≥ 65 years	19 (29.7)	82 (33.2)	81 (32.7)	68 (28.3)	45 (37.2)
Median age	61.0	60.0	60.0	59	61
Region					
North America (NA)	39 (60.9)	73 (29.6)	60 (24.2)	101 (42.1)	44 (36.4)
Europe (EU)	18 (28.1)	147 (59.5)	158 (63.7)	109 (45.4)	62 (51.2)
Rest of world (ROW)	7 (10.9)	27 (10.9)	30 (12.1)	30 (12.5)	15 (12.4)
Never smoker	17 (26.6)	68 (27.5)	66 (26.6)	39 (16.2)	31 (25.6)
Former/current smoker	47 (73.4)	179 (72.5)	182 (73.4)	191 (79.6)	85 (70.2)
unknown	0	0	0	10 (4.2)	5 (4.1)
Investigators choice of SOC [8, 3]					
Methotrexate	16 (25.0)	-	65 (26.2)	-	52 (43.0)
Docetaxel	32 (50.0)	-	110 (44.4)	-	54 (44.6)
cetuximab	16 (25.0)	-	73 (29.4)	-	15 (12.4)
ECOG PS					
0	19 (29.7)	71 (28.7)	67 (27.0)	49 (20.4)	23 (19)
1	45 (70.3)	176 (71.3)	180 (72.6)	189 (78.8)	94 (77.7)
2 ≤		0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (2.5)
Not reported		-	-	1 (0.4)	1 (0.8)
HPV-p16 status					
Positive	13 (20.3)	61 (24.7)	58 (23.4)	63 (26.3)	29 (24.0)
Negative	51 (79.7)	186 (75.3)	190 (76.6)	50 (20.8)	36 (29.8)
unknown		-	-	127 (52.9) ⁸	56 (46.3)
PD-L1 TPS status					
1%≤	64 (100.0)	143 (58.0)	152 (61.3)	88/161 (54.2) ⁹	61/99 (61.6)
50%≤	64 (100.0)	64 (25.9)	65 (26.2)	-	-
Prior systemic therapy setting					
Adjuvant, neoadjuvant, or definitive	12 (18.8)	34 (13.8)	40 (16.1)		
Adjuvant	-	-	-	37 (15.4)	21 (17.4)
Neoadjuvant	-	-	-	17 (7.1)	16 (13.2)
Primary	-	-	-	173 (72.1)	83 (68.6)
Metastatic disease	-	-	-	112 (46.7)	59 (48.8)
1L	36 (56.3)	141 (57.1)	141 (56.9)	-	-
2L	16 (25.0)	69 (27.9)	64 (25.8)	-	-
3L	-	3 (1.2)	3 (1.2)	-	-

Forskelle i studiedesign og baseline patient karakteristika vil blive drøftet nærmere i afsnit 5.1.3 i forbindelse med de komparative analyser.

⁷ Analyseret på et central laboratorium, som i øvrige KEYNOTE studier med pembrolizumab på tværs af tumortyper.

⁸ Baseline unknown HPV status included 180 subjects who were not tested per protocol. HPV testing only required for patients with oropharyngeal cancer. 2 patients' samples collected after baseline and 1 nivolumab subject with a non-evaluable test result.

⁹ Not all patients had PD-L1 status due to: 32 subjects without tumor tissue sample, 2 subjects with tumor tissue sample collected after baseline only, and 67 subject with PD-L1 expression at baseline not quantifiable)

Vi ansøger om, at pembrolizumab anbefales som standardbehandling til patienter med PD-L1 \geq 50% TPS.

Den komparative analyse er en sammenligning af PD-L1 \geq 50% TPS for pembrolizumab og PD-L1 \geq 1% TPS for nivolumab, jvf. Medicinrådets protokol, hvorfor der i de følgende afsnit lægges vægt på data, der er tilgængelige for PD-L1 \geq 50% TPS for pembrolizumab og PD-L1 \geq 1% TPS for nivolumab. Hvor der ikke findes data indenfor de prædefinerede PD-L1 subgrupper vil de komparative analyser være baseret på den tilgængelige evidens for ITT-populationen. Dette vil være tilfældet for bivirkninger, behandlingsophør, og livskvalitet.

5.1.2 Results per study

I KN040 var der overordnet to patientkategorier Tabel 3:

- 1L: Patienter der havde progredieret indenfor 6 måneder af platinbaseret behandling og derfor var "treatment-naive" for R/M HNSCC
- 2L: Patienter der havde progredieret på eller efter platinbaseret behandling givet for R/M HNSCC

Medicinrådet ønsker en vurdering af de definerede effektmål både specifikt for 2L patienter, men også hele subgruppen af PD-L1 \geq 50 % TPS uafhængigt af hvilken linje patienter har modtaget behandling med pembrolizumab. Da data specifikt for 2L patienterne ikke er tilgængelige, er dette ikke muligt. Ud fra patientkarakteristika og dertilhørende information vedr. patienternes seneste behandling (afsnit 4.1 og Tabel 3) kan vi dog nævne at andelen af 1L patienter i KN040 var 13.8 % (n=34) i ITT populationen og 18.8 % (n=12) i PD-L1 \geq 50 % TPS populationen. Endvidere vil vi tilføje at der i CM141 også indgik både 1L og 2L patienter, hvoraf 1L udgjorde 21.6 % (n=52) af ITT populationen i CM141 [14]¹⁰.

Opsummering af relevante effektmål defineret af Medicinrådet kan findes i Tabel 6 og Tabel 7 for hhv. KN040 og CM141.

¹⁰ Da denne publikation er for 1L patienter vil den ikke indgå i denne vurdering og vil derfor ikke fremgå af de relevante publikationer, som er inkluderet i dette studie.

TABEL 7. RESULTATER FRA KN040 [3, 4, 5]

Trial name:		KN040 (data base cutoff date 15. Maj 2017/ database lock 13. Oktober 2017)								
NCT number:		NCT02252042								
Outcome	Study arm	N	Result	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	
Median overlevelse Måneder (95%CI) ITT	pembrolizumab	247	8.4 (6.4-9.4)	1.5			HR=0.80	0.65-0.98	0.0161	Median OS estimated by Kaplan-Meier method. HR based on 2-step Cox proportional hazards models, adjusted for stratification factors used for randomization i.e. PD-L1 50 %, HPV status and ECOG status. Minimum follow-up 7.3 months.
	SOC	248	6.9 (5.9-8.0)							
Median overlevelse måneder (95%CI) (PD-L1 ≥ 50% TPS)	pembrolizumab	64	11.6 (8.3–19.5)	5	-		HR=0.53	0.35-0.81	0.0014	
	SOC	65	6.6 (4.8-9.2)							
1 års overlevelse % (95%CI) ITT	pembrolizumab	247	37.0 (31.0–43.1)	10.5			RR=0.86	-	-	
	SOC	248	26.5 (21.2-32.2)							
1 års overlevelse % (95%CI) (PD-L1 ≥ 50% TPS)	pembrolizumab	64	46.6 (34.0–58.2)	21.2			RR=0.72	-	-	
	SOC	65	25.4 (15.6-36.6)							
Grad 3-5 behandlingsrelaterede bivirkninger % (n bivirkning/total) ITT	Pembrolizumab	246	13.4 (33/246)	22.9			RR=0.37			
	SOC	234	36.3 (85/234)							
	Pembrolizumab	246	6.1 (15/246)	1			RR=1.20			OS rate at 12-months by KM estimation

Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger % (n bivirkning/total) ITT	SOC	234	5.1 (12/234)			<p>treatment. AEs were graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE), version 4.0. Investigator assessment whether AE was treatment related or not. Descriptive outcome after median follow-up after 7.5 (0.1-28.6) months.</p> <p>Assessed by blinded independent central review (BICR) according to RECIST 1.1</p> <p>Assessed by BICR according to RECIST 1.1</p> <p>Assessed by BICR according to RECIST 1.1</p> <p>Assessed by BICR according to RECIST 1.1</p>
Alle behandlingsrelaterede Bivirkninger % (n bivirkning/total) ITT	Pembrolizumab	246	63.0 (155/246)	20.8	RR=0.76	
	SOC	234	83.8 (196/234)			
Objektiv respons rate % (95%CI) ITT	Pembrolizumab	246	14.6 (10.4-19.6 ¹¹)	4.6	RR=1.45	
	SOC	248	10.1 (6.6-14.5)			
Objektiv respons rate % (95%CI) PD-L1 ≥ 50% TPS	Pembrolizumab	64	26.6 (16.3-39.1)	17.4	RR=2.89	
	SOC	65	9.2 (3.5-19.0)			
6-måneders responsvarighed % (range) ITT	Pembrolizumab	26	71.5	24.4	RR=0.54	
	SOC	18	47.1			
6-måneders responsvarighed % (range) PD-L1 ≥ 50% TPS	Pembrolizumab	15	65.5	15.5	RR=0.69	
	SOC	4	50.0			
Median responsvarighed måneder (range) ITT	Pembrolizumab	26	18.4 (2.7-18.4)	13.4		
	SOC	18	5.0 (1.4-14.4)+			

¹¹ Øvre grænse 95%CI for ORR i ITT kan ikke aflæses i tabellen i EPAR. Derfor er der krydsrefereret fra data on file

Median responsvarighed måneders (range) PD-L1 ≥ 50% TPS	Pembrolizumab	15	NR (2.7-13.8+ ¹²)	N/A				Assessed by BICR according to RECIST 1.1	
	SOC	4	6.9 (4.2-18.8)						
Median progressionsfri overlevelse (PFS) Måneder (95%CI) ITT	pembrolizumab	247	2.1 (2.1-2.3)	0.2	HR=0.96	0.79-1.16	0.32504	Assessed by BICR according to RECIST 1.1	
	SOC	248	2.3 (2.1-2.8)						
Median progressionsfri overlevelse (PFS) Måneder(95%CI) PD-L1 ≥ 50% TPS	pembrolizumab	64	3.5 (2.1-6.3)	1.4	HR=0.58	0.39-0.86	0.0028		
	SOC	65	2.1 (2.0-2.4)						
6-måneders PFS (95%CI) ITT	pembrolizumab	247	25.6 (20.3-31.2)	5.6	RR=0.93				
	SOC	248	20.0 (15.1-25.3)						
6-måneders PFS (95%CI) PD-L1 ≥ 50% TPS	pembrolizumab	64	40.1 (28.1-51.9)	23.0	RR=0.72				
	SOC	65	17.1 (8.8-27.7)						
12-måneders PFS (95%CI) ITT	pembrolizumab	247	12.5 (8.6-17.1)	4.4	RR=0.95				
	SOC	248	8.1 (4.9-12.3)						
12-måneders PFS (95%CI) PD-L1 ≥ 50% TPS	pembrolizumab	64	19.8 (10.9-30.6)	16.0	RR=0.83				
	SOC	65	3.8 (0.7-11.4)						

¹² +, angiver at patienter der har nået 13.8 måneder, fortsat er i respons

TABEL 8. RESULTATER FRA CM141 [7, 8, 10, 15]

Trial name:		CM141									
NCT number:		NCT02105636									
Outcome	Study arm	N	Result	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 overlevelse Måneder (95%CI) ITT</i>	Nivolumab	240	7.7 (5.7-8.8)	2.6			0.68	0.54-0.86		<i>Median OS estimated by Kaplan-Meier method and compared by means of log-rank tests stratified according to previous receipt of cetuximab. HR based on Cox proportional hazards models, adjusted for stratification factors used for randomization i.e. prior cetuximab. Minimum follow-up 24.2 months [10]</i>	
	SOC	121	5.1 (4.0-6.2)								
<i>Median overlevelse måneder (95%CI) PD-L1 ≥ 1%</i>	Nivolumab	96	8.2 (6.7-9.5)	3.5	-	-	0.55	0.39-0.78	n/a		
	SOC	63	4.7 (3.8-6.25)								
<i>1 års overlevelse % (95%CI) ITT</i>	Nivolumab	240	36.0 (28.5-43.4)	19.4			RR=0.77	-	-		
	SOC	121	16.6 (8.6-26.8)								
<i>1 års overlevelse % PD-L1 ≥ 1%</i>	Nivolumab	96	32.0	15.0			RR=0.82	-	-		
	SOC	63	17.0								

							2018 [10]. Minimum follow up 24.2 months.
Grad 3-5 behandlingsrelaterede bivirkninger % ITT	Nivolumab	236	16.1	21.7	RR=0.43		Safety was evaluated using the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. Adverse events with potential immunologic cause were classified as select adverse events. Minimum follow up 24.2 months [10]
	SOC	111	37.8				
Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger % ITT	Nivolumab	236	4.2	4.8	RR=0.47		
	SOC	111	9				
Alle behandlingsrelaterede bivirkninger % ITT	Nivolumab	236	61.9 (146/236)	17.4	RR=0.78		
	SOC	111	79.3 (88/111)				
Objektiv respons rate % ITT	Nivolumab	240	13.3	7.5	RR=2.29		Tumor response assessed as per investigators according to RECIST version v1.1.
	SOC	121	5.8				
Objektiv respons rate % (95%CI) PD-L1 ≥ 1%	Nivolumab	96	17.7 (10.7-26.8)	16.1	RR=11.06		
	SOC	63	1.6 (0.04-8.5)				
6-måneders Responsvarighed % ITT	Nivolumab						No available data
	SOC		N/A				
6-måneders Responsvarighed	Nivolumab		N/A				No available data

% PD-L1 ≥ 1%	SOC		N/A					
Median responsvarighed måned (range) ITT	Nivolumab SOC	32 7	9.7 (2.8-32.8) 4.0 (1.5-11.3)	5.7				Assessed by blinded independent central review (BICR) according to RECIST 1.1
Median responsvarighed måned PD-L1 ≥ 1%	Nivolumab SOC		N/A					No available data
Median progressionsfri overlevelse (PFS) Måned (95%CI) ITT	Nivolumab SOC	240 121	2.1 (1.9-2.1) 2.3 (1.9-3.1)	-0.2	HR=0.89	0.70-1.13	0.32	Assessed by BICR according to RECIST 1.1
Median progressionsfri overlevelse (PFS) Måned PD-L1 ≥ 1%	Nivolumab SOC		N/A					No available data
6-måneders PFS (95%CI) ITT	Nivolumab SOC	240 121	19.7 (14.6-25.4) 9.9 (5.0-16.9)	9.8	RR=0.89			No available data
6-måneders PFS (95%CI) PD-L1 ≥ 1%	Nivolumab SOC		N/A					No available data

Samlet overlevelse

Samtlige kliniske data vedr. overlevelse for pembrolizumab behandlede patienter, som er inkluderet i denne ansøgning er repræsenteret i EPAR Keytruda-H-C-3820-II-0042 og præsenteret på AACR 2018 (median follow-up 7.5 måneder) [5, 3]. I KN040 var SOC investigators valg af enten methotrexat, docetaxel eller cetuximab komparator til pembrolizumab, som er reflekteret i det kliniske datasæt præsenteret for KN040. Sammenligning med nivolumab, som er den komparator, der er defineret af Medicinrådet, vil fremgå af de komparative analyser i afsnit 5.1.3.

I EPAR Opdivo-H-C-3985-II-0017 er der opgivet en median OS på 8.1 måneder (95%CI 6.5-9.5) for nivolumab versus 4.7 måneder (95%CI 3.8-6.2) for SOC i PD-L1 \geq 1% TPS [7]. Dette adskiller sig fra data inkluderet i Tabel 8, som repræsenterer det seneste opfølgningstidspunkt (minimum follow-up 24.2 måneder) og er publiceret i Oral Oncology af Ferris et al. [10]. 1-års overlevelsesraten er ikke rapporteret i sidstnævnte publikation, men man kan ud fra Kaplan-Meier kurven på OS groft estimere denne til at være på hhv. 32 og 17 % for nivolumab og SOC i PD-L1 \geq 1% TPS populationen [10]. Dette stemmer overens med data publiceret tidligere i NEJM af Ferris et al. [8] af tilsvarende PD-L1 defineret subpopulation. I ITT populationen er 1-års overlevelsesraten angivet til at være 36 % i nivolumab armen sammenlignet med 17 % i kemoterapiarmen fra Ferris et al. fra 2016 [8]. Begge værdier er angivet i Tabel 8 ovenfor.

Trial name:		CM141					
NCT number:		NCT02105636					
Outcome	Study arm	N	Result	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative Hazard/Odds/Risk ratio
				Difference	95% CI	P value	
Median overlevelse Måneder (95%CI) ITT	Nivolumab	240	7.7 (5.7-8.8)	2.6			0.68
	SOC	121	5.1 (4.0-6.2)				
Median overlevelse måneder (95%CI) PD-L1 \geq 1%	Nivolumab	96	8.2 (6.7-9.5)	3.5	-	-	0.55
	SOC	63	4.7 (3.8-6.25)				
1 års overlevelse % (95%CI) ITT	Nivolumab	240	36.0 (28.5-43.4)	19.4			RR=0.77
	SOC	121	16.6 (8.6-26.8)				
1 års overlevelse % PD-L1 \geq 1%	Nivolumab	96	32.0	15.0			RR=0.82
	SOC	63	17.0				
Grad 3-5 behandlingsrelaterede	Nivolumab	236	16.1	21.7			RR=0.43

bivirkninger %	SOC	111	37.8		
ITT					
Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger	Nivolumab	236	4.2	4.8	RR=0.47
%	SOC	111	9		
ITT					
Alle behandlingsrelaterede bivirkninger	Nivolumab	236	61.9 (146/236)	17.4	RR=0.78
%	SOC	111	79.3 (88/111)		
ITT					
Objektiv respons rate	Nivolumab	240	13.3	7.5	RR=2.29
%	SOC	121	5.8		
ITT					
Objektiv respons rate	Nivolumab	96	17.7 (10.7-26.8)	16.1	RR=11.06
% (95%CI)	SOC	63	1.6 (0.04-8.5)		
PD-L1 ≥ 1%					
6-måneders Responsvarighed	Nivolumab		N/A		
%	SOC				
ITT					
6-måneders Responsvarighed	Nivolumab		N/A		
%	SOC		N/A		
PD-L1 ≥ 1%					
Median responsvarighed måneder (range)	Nivolumab	32	9.7 (2.8-32.8)	5.7	
ITT	SOC	7	4.0 (1.5-11.3)		
Median responsvarighed måneder PD-L1 ≥ 1%	Nivolumab		N/A		
SOC					
Median progressionsfri overlevelse (PFS)	Nivolumab	240	2.1 (1.9-2.1)	-0.2	HR=0.89
Måneder (95%CI)	SOC	121	2.3 (1.9-3.1)		
ITT					
Median progressionsfri overlevelse (PFS)	Nivolumab		N/A		
Måneder PD-L1 ≥ 1%	SOC				
6-måneders PFS	Nivolumab	240	19.7 (14.6-25.4)	9.8	RR=0.89
% (95%CI)	SOC	121	9.9 (5.0-16.9)		
ITT					
6-måneders PFS	Nivolumab		N/A		
% (95%CI)	SOC				
PD-L1 ≥ 1%					

Bivirkninger

Der forefindes ikke bivirkningsdata for pembrolizumab eller nivolumab i hhv. KN040 og CM141 selektivt for de relevante subpopulationer defineret efter PD-L1 ekspression. Bivirkningsprofilen for pembrolizumab og nivolumab fra de to kliniske studier KN040 og CM141 er opgjort i den samlede ITT population. I begge studier blev alle randomiserede patienter, som fik minimum en dosis af pembrolizumab evalueret for bivirkninger. Bivirkninger blev graderet i henhold til National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) v4. per investigator vurdering.

I Tabel 7 og Tabel 8 ovenfor samt i den beskrivelse der følger herefter vil der udelukkende indgå beskrivelse af behandlingsrelaterede bivirkninger klassificeret som "possibly, probably, or definitely" associeret med behandling per investigator vurdering.

Median duration of treatment eller responsvarighed (mDOT) var i KN040 2.8 måneder (1 dag-24 måneder) for pembrolizumab [3, 5]. Behandlingsophør, som følge af en behandlingsrelateret bivirkning forekom hos 6.1 % (15/246) af pembrolizumab behandlede patienter sammenlignet med 5.1 % (12/234) i SOC-armen [3, 5]. De mest almindelige pembrolizumab behandlingsrelaterede bivirkninger i KN040 med incidens $\geq 5\%$ er vist i Appendix iv. 63 % pembrolizumab behandlede patienter fik en behandlingsrelateret bivirkning, hvoraf de mest hyppige var hypothyroidisme (13.4%), fatigue (12.6%) og diarre (8.1%) [3, 5] (Appendix iv). I KN040 fik 33 ud af 247 (13.4%) pembrolizumab patienter en behandlingsrelateret grad 3-5 bivirkning, hvoraf 4 (1.6%) førte til dødsfald. Sidstnævnte som følge af tyktarmsperforation, progression af malign neoplasme og Steven-Johnsson syndrom [5]. De mest hyppigt forekommende grad 3-5 bivirkninger som følge af pembrolizumab behandling var diarré (1.6%) og fatigue (1.6%) [3].

I CM141 var mDOT af nivolumab 1.9 måneder (0-36+ måneder) og 61.9 % fik en bivirkning som følge af behandling med nivolumab (minimum opfølgningstid 24.2 måneder [10]), hvoraf 16.1 % fik en grad 3-5 bivirkning (36/236 med grad 3-4 og 2/236 med grad 5). De mest hyppige bivirkninger af alle grader efter nivolumab var fatigue (15.7%), kvalme (9.3%), endokrine (9.3%), gastrointestinale (8.5%) og anæmi (5.1%), hvoraf de mest hyppige grad 3-4 bivirkninger var fatigue (2.1%) og anæmi (1.3%) [10]. De 2 behandlingsrelaterede dødsfald efter nivolumab var forårsaget af et tilfælde af pneumonitis og et tilfælde af hyperkalcæmi. Behandlingsrelaterede bivirkninger i CM141 kan findes i Appendix v.

Livskvalitet

I CM141 og KN040 er livskvalitet og patient-reported outcomes (PRO) belyst vha. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life (QLQ), Questionnaire-Core 30 (C30), EORTC QLQ-H&N35 og EuroQoL-5D (EQ-5D). I begge studier blev patienter, som havde udfyldt spørgeskemaet ved baseline samt ≥ 1 post-baseline, inkluderet i analysen. Ved baseline var compliance rate¹³ for KN040 og CM141 på hhv. ca. 95 % og 74-80 % [3, 11]. Medicinrådet ønsker at få livskvalitet i KN040 og CM141 belyst med den globale livskvalitetsscore på EORTC QLQ-C30. Undervejs var der et fald i deltagende patienter til PRO-analysen i begge studier, hvilket vanskeliggjorde evaluering af den globale livskvalitet score udover 15 uger. De tilgængelige data for KN040 og CM141 fra EORTC QLQ-C30 er samlet i Tabel 9 og Tabel 10.

¹³ Compliance rate: patients with at least one baseline assessment and ≥ 1 post-baseline assessment out of eligible patients

TABEL 9. RESULTATER AF EORTC-QLQ-C30 GLOBAL HEALTH STATUS/QOL SCALES [3]^athe number of subjects in each group with non-missing assessments at the specific timepoint^bbased on constrained longitudinal data analysis (cLDA) model with PRO scores as the response variable, and treatment by study visit interaction, stratification factors (ECOG (0vs 1), HPV status (positive vs negative) and PD-L1 status (strongly positive, not strongly positive)) as covariates^cthe number of subjects in the analysis population for pembrolizumab = 241 and SOC =228)

Timepoint pembrolizumab n/SOC n ^a	Global Health Status/QoL score Mean (SD)		Change from baseline Least square (LS) Mean (95% CI)		Difference in LS Means (95%CI) ^{bc}	p-value
	pembrolizumab	SOC	pembrolizumab	SOC		
Baseline 231/215	56.02 (21.241)	55.81 (21.627)	N/A	N/A		
Week 9 162/137	59.10 (20.408)	55.60 (21.841)	-0.69 (-3.58,2.19)	-3.50 (-6.58,-0.43)	2.81 (-1.21,6.82)	0.170
Week 15 116/85	61.71 (19.720)	55.69 (22.018)	0.39 (-3.00,3.78)	-5.86 (-9.68,-2.04)	6.25 (1.32,11.18)	0.013

TABEL 10. BASELINE MEAN (SD) AND LS MEAN (95% CI) CHANGE FROM BASELINE AT WEEKS 9 AND 15 AMONG PATIENTS WITH BASELINE AND ≥ 1 POST-BASELINE ASSESSMENT [12]^athe number of subjects in each group with non-missing assessments at the specific timepoint^bbased on analysis of covariance (ANCOVA) model adjusted for the stratified randomization (previous cetuximab therapy (yes or no) and baseline score, at each timepoint when sample size was 10 or more [11]. 95% CI depicted here are as the suppl. Appendix [12].^cdifferences estimated by MSD based on values provided in "change from baseline LS Mean), hence no 95% CI.

Timepoint nivolumab n/SOC n ^a	Global Health Status/QoL score Mean (SD)		Change from baseline LS Mean (95% CI) ^{14b}		Difference in LS Means ^c	p-value
	nivolumab	SOC	nivolumab	SOC		
Baseline 89/36	60.3 (21.4)	61.8 (18.7)	N/A	N/A		
Week 9 83/30	N/A	N/A	2.4 (4.1)	-5.8 (6.7)	8.2	N/A
Week 15 44/13	N/A	N/A	2.7 (5.3)	-7.3 (10.0)	10.0	N/A

Resultatet af QLQ-H&N35 i KN040 var at patienter i begge forsøgsarme generelt udviste en stabil eller mindre numerisk forværring fra baseline til uge 9 og 15 på de fleste domæne. Ved uge 15 var der dog en mindre forbedring i "dry mouth" i SOC-armen sammenlignet med pembrolizumab, som vedblev stabil. Med undtagelse af "dry mouth" var konklusionen på dette datasæt at andelen af patienter med "deteriorated status" ved uge 9 og 15 var tilsvarende eller lavere sammenlignet med SOC [3, 6].

I CM141 var gennemsnitsværdierne for de forskellige symptom domæner af QLQ-H&N35 sammenlignelig mellem nivolumab-og SOC gruppen, med undtagelse af "social eating problems", "teeth problems", "dry mouth" og "painkiller use", der var i nivolumabs favør [12]. Hos nivolumab behandlede patienter var der en justeret ændring fra baseline til uge 9 og 15, som lå mellem -4.1 til 15.3 [11]. Omvendt var der i kemoterapi-armen en klinisk meningsfyldt "deterioration" fra baseline til uge 9 og 15 for "sensory problems", "social eating problems", "social contact problems", "mouth opening problems", "sticky saliva", "feeling ill", "painkiller use" og "weight loss". Justerede ændring i forhold til baseline ved uge 9 og 15 varierede fra -26.8 til 13.4 [11, 12].

5.1.3 Comparative analyses

¹⁴ Ændring fra baseline er angivet som LS mean (95% CI), men tallene i de tilhørende kolonner viser ikke intervaller og er repræsentativ for det datasæt som er præsenteret af Harrington et al. [12] og vi kan ikke redegøre yderligere.

I den fremsendte protokol ønskes en sammenligning for patientpopulationer for:

- pembrolizumab PD-L1 \geq 50 % TPS
- nivolumab PD-L1 \geq 50 % TPS

Da data for nivolumab PD-L1 \geq 50 % TPS eller anden PD-L1 subpopulation (f.eks. PD-L1 \geq 1 % TPS) ikke er tilgængelig, kan en sammenligning ske på baggrund af ITT-populationerne for både KN040 og CM141, samt den ønskede PD-L1 \geq 50 % TPS som er tilgængelig for pembrolizumab, opgjort i Tabel 6 i afsnit 5.1.1.

Medicinerådet ønsker endvidere en komparativ analyse for hvert effektmål per PICO for pembrolizumab og komparator nivolumab:

- pembrolizumab PD-L1 \geq 50 % TPS
- nivolumab PD-L1 \geq 1 % TPS

Hvor der ikke findes data indenfor de prædefinerede PD-L1 subgrupper vil de komparative analyser være baseret på den tilgængelige evidens for ITT-populationen. Dette vil være tilfældet for bl.a. bivirkninger, behandlingsophør, og livskvalitet.

På nuværende tidspunkt findes der ingen head-to-head-studier, som direkte sammenligner effekten mellem nivolumab og pembrolizumab. Ved fravær af head-to-head-studier er det muligt at lave en indirekte sammenligning af de relevante effektmål ved hjælp af fx Buchers metode. Denne metode foreslås bl.a. i Medicinerådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab til behandling af hoved-halskræft. Der er dog en række antagelser som skal være opfyldt for at Bucher's metode, skal kunne gennemføres uden bias:

- I. være ens metodemæssig
- II. have ens tilgang til hvordan behandlingseffekten estimeres
- III. have ens populationer i de inkluderede studier.

I 5.1.1 præsenterede vi de to relevante fase 3 studier KN040 og CM141, hvor både ligheder og forskelle blev opsummeret og de er i det følgende afsnit sat i relation til de ovennævnte antagelser:

Ad. I

- Forskellige inklusionskriterier
 - KN040
 - Patienter progredieret indenfor 6 måneder efter platin i primær behandling
 - Patienter progredieret efter platin i R/M HNSCC uden tidsbegrænsning
 - CM141
 - Patienter progredieret indenfor 6 måneder på eller efter platin i enhver setting
- Forskel i andel af investigator's valg af SOC, andel af methotrexate og cetuximab
 - KN040: Methotrexate: 26.2 % og cetuximab 29.4 %
 - CM141: Methotrexate: 43.0 % og cetuximab 12.4 %
- Forskel i dosering af docetaxel
 - KN040: 75 mg/m² IV hver 3. uge
 - CM141: 30-40 mg/m² ugentligt

Ad. II

- Forskelle i hvordan behandlingseffekt estimeres: BICR vs. Investigator assessment
 - Potential bias, særligt i open-label studier

Ad. III:

- PD-L1 \geq 50 % TPS vs PD-L1 \geq 1 % TPS er ikke sammenlignelig
 - Prædiktiv værdi af PD-L1 for respons og overlevelse afhænger af PD-L1 ekspressionniveau (PD-L1 \geq 50 % TPS vs PD-L1 \geq 1 % TPS)
- Forskel i kontrolarmen
 - mOS i ITT
 - KN040: 6.9 (5.9-8.0) måneder
 - CM141: mOS ITT: 5.1 (4.0-9.1) måneder
 - ORR
 - KN040: ITT 10.1 (6.6-14.5) %, PD-L1 \geq 50 % TPS: 9.2 (3.5-19.0)%
 - CM141: ITT 5.8 (2.4-11.6) %, PD-L1 \geq 1 %: 1.6 (0.04-8.5) %
- Forskelle i baseline patient karakteristika mellem KN040 og CM141
 - Patienter \geq 65 år
 - KN040: 33.2% (ITT) og 29.7 % (PD-L1 \geq 50 % TPS)
 - CM141: 28.2% (ITT)
 - Region
 - KN040: NA: 29.6 % EU: 59.5 % (PD-L1 \geq 50 % TPS NA: 60.9% EU: 28.1 %)
 - CM141: NA: 42.1 % EU: 45.4%
 - ECOG PS
 - KN040: ECOG 0: 28.7 % ECOG 1: 71.3 %
 - CM141: ECOG 0: 20.4 % ECOG 1: 78.8 %
- Potential bias i den estimerede relative forskel mellem eksperimentelle og SOC-armen i det enkelte studie.
 - CM141:
 - Rygestatus
 - Never smokers: nivolumab 16.2 % SOC 25.6 %
 - Former/current smokers: nivolumab 79.6 % SOC 70.2 %

Med baggrund i ovenstående vurderer vi at forudsætningerne for at udarbejde en indirekte sammenligning baseret på Bucher's metode ikke er tilstede og det vil derfor være mest hensigtsmæssigt at foretage en helt naiv narrativ sammenligning mellem pembrolizumab og nivolumab baseret på det tilgængelige kliniske datasæt.

I

Tabel 11 er resultaterne af den naive sammenligning mellem pembrolizumab og nivolumab opsummeret. For begge studier anvendes data med den længste opfølgningstid. Median follow-up for KN040 er 7.5 måneder, hvorimod minimum opfølgningstiden for CM141 er 24.2 måneder. Der kan dog være data for CM141, som bliver inkluderet fra tidligere opfølgningstidspunkter, da ikke alle effektmålene er publiceret i Ferris et al. 2018 [10], hvori den mest opdaterede analyse er beskrevet.

TABEL 11. NAIV SAMMENLIGNING PÅ EFFEKTMÅL MELLEM KN040 OG CM141

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		
Median OS	KN040 [5] CM141 [10]	3.4 måneder						
1-års OS rate	KN040 [5] CM141 (ITT) [8]	10.6 % ¹⁵						
Grad 3-5 bivirkninger	KN040 (ITT) CM141 (ITT)	-2.7 %						
Behandlingsophør pga. bivirkninger	KN040 (ITT) CM141 (ITT)	1.9 %						
ORR	KN040 CM141	8.9 %						
Andel i respons Efter 6 mdr Efter 12 mdr	KN040 CM141	N/A						

Samlet overlevelse: Pembrolizumab PD-L1 ≥ 50 % TPS vs. Nivolumab PD-L1 ≥ 1% TPS

Kritisk effektmål: I KN040 var den mediane overlevelse 11.6 måneder (95%CI 8.3-19.5) [5] sammenlignet med 8.2 måneder for nivolumab i CM141 [10]. Dette giver en absolut forbedring i median overlevelse på 3.4 måneder for pembrolizumab sammenlignet med nivolumab.

For nivolumab er 1-års overlevelsen ITT populationen 36.0 %. i 2016 af Ferris et al. [8]. For PD-L1 ≥ 1% TPS kan 1-års overlevelsen tilnærmelsesvis aflæses af Kaplan-Meier kurven til at være ca. 32 % [8, 10]. Da 1-års overlevelsen for pembrolizumab i PD-L1 ≥ 50% TPS er 46.6 % [5] vil det give en absolut forskel på 10.6-15.6 %-point til fordel for pembrolizumab afhængig af hvilken population i CM141 vi sammenligner med (ITT eller PD-L1 ≥ 1% TPS).

Bivirkninger: Pembrolizumab ITT vs Nivolumab ITT

¹⁵ Anvendt data fra ITT Ferris et al. [8]. Dog ville der have været en forskel på 14.6 % såfremt vi havde brugt estimat for PD-L1 ≥ 1% TPS

For både KN040 og CM141 blev bivirkninger ikke rapporteret i forhold til patientens PD-L1 status og derfor kan sammenligningen af bivirkningsprofilen for pembrolizumab og nivolumab kun foretages på ITT populationen. Endvidere skal det bemærkes, at median treatment exposure for pembrolizumab og nivolumab var hhv. 2.8 måneder (1 dag-24 måneder) [5] og 1.9 (0-36+) måneder [10].

Kritisk effektmål: I KN040 oplevede 33 ud af 246 (13.4%) pembrolizumab patienter en grad 3-5 behandlingsrelateret bivirkning, hvoraf de hos 4 patienter (1.6%) førte til død [5], nærmere beskrevet i afsnit 5.1.2. I CM141 var det 38 ud af 234 (16.1%) nivolumab behandlede patienter som fik en behandlingsrelateret grad 3-5 bivirkning, hvoraf 2 (0.8%) førte til død [10]. Dette resulterer i en absolut forskel på 2.7 % til fordel for pembrolizumab. Dog skal det nævnes, at der var en absolut forskel på 0.8 % til fordel for nivolumab, når det omhandler behandlingsrelateret dødsfald.

Vigtig effektmål:

Behandlingsophør som følge af behandlingen skete hos 6.1 % af pembrolizumab behandlede patienter og 4.2 % af nivolumab patienter, som resulterer i en absolut forskel på 1.9 % til fordel for nivolumab.

En liste over de mest hyppige bivirkninger for pembrolizumab og nivolumab kan findes i Tabel 12 og giver et overblik over hvilke type, hyppigheden samt alvorlighed af bivirkningerne. Af disse bivirkninger skal det nævnes at hypothyroidisme (13.8 vs 5.9 %), asteni (7.7 vs 4.6 %) og mukosal inflammation (4.1 vs 1.3 %) forekom oftere efter pembrolizumab end nivolumab behandling (Tabel 12). Omvendt observeres flere tilfælde af kvalme (9.3 vs 4.9 %) hos nivolumab behandlede sammenlignet med pembrolizumab behandlede patienter.

Bivirkninger beskrevet i KN040 er velkendte for pembrolizumab (og nivolumab) og svarer til data, vi har observeret fra tidligere studier på tværs af tumortyper. Der er derfor solid klinisk erfaring på de onkologiske afdelinger i forhold til håndtering af disse bivirkninger.

TABEL 12. TABEL OVER DE MEST HYPPIGE BIVIRKNINGER I KN040 [3, 5] OG CM141 [7, 10]

Event N (%)	Pembrolizumab (n=246)		Nivolumab (n=236)	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Hypothyroidisme	33 (13.4)	1 (0.4)	14 (5.9)	0 (0.0)
Fatigue	31 (12.6)	4 (1.6)	37 (15.7)	5 (2.1)
Diarre	20 (8.1)	4 (1.6)	16 (6.8)	0 (0.0)
Udslæt	19 (7.7)	1 (0.4)	18 (7.6)	0 (0.0)
Asteni	18 (7.3)	1 (0.4)	10 (4.2)	1 (0.4)
Anæmi	17 (6.9)	1 (0.4)	12 (5.1)	3 (1.3)
Kvalme	12 (4.9)	0 (0.0)	22 (9.3)	0 (0.0)
Mukosal inflammation	9 (3.7)	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)
Stomatit	6 (2.4)	1 (0.4)	5 (2.1)	1 (0.4)
Neutropeni	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alopecia	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Livskvalitet: Pembrolizumab ITT vs Nivolumab ITT

Kritisk effektmål:

EORTC QLQ-C30.

I den fremsendte protokol ønsker fagudvalget at belyse livskvalitet med den globale livskvalitetscore på spørgeskemaet EORTC QLQ-C30. EORTC QLQ-C30 indgik i både KN040 og CM141 i vurderingen af livskvalitet hos patienter behandlet med pembrolizumab og nivolumab. Den globale livskvalitets score er for nivolumab kun blevet

publiceret ved baseline, hvor der til uge 9 og 15 er publiceret justeret ændring i LS mean ifht baseline [11, 12] (Tabel 10). For pembrolizumab kan både global livskvalitetscoren samt justerede ændring i LS mean ifht baseline findes i hhv. EPAR samt Cohen et al. 2018 [3, 6] (Tabel 9). Baseline global livskvalitet score i pembrolizumab og SOC-armen lå på sammen niveau i KN040, ligesom tilsvarende var tilfældet for nivolumab og SOC i CM141 (Tabel 9 og Tabel 10). Det skal dog bemærkes at baseline global livskvalitet score hos patienterne i KN040 er omtrent 5 %-point lavere ifht. patienter i CM141 studiet. Ændring i livskvalitet fra baseline til uge 9 og 15 blev i CM141 beregnet ud fra en ANCOVA model, mens man i KN040 har benyttet sig af en cLDA model, som gør det vanskeligt at udføre selv en narrativ sammenligning mellem de to studier. Tendensen er dog, at livskvaliteten hos patienter behandlet med pembrolizumab eller nivolumab forbliver stabil, måske let forbedret, hvorimod den for SOC armen falder.

EORTC QLQ-H&N35.

Som det er gennemgået i 5.1.2 under livskvalitet er konklusionen sammenligneligt med tendensen observeret fra QLQ-C30 spørgeskemaet. For pembrolizumab er der ingen forværring i symptomdomænerne ifht. SOC. I CM141, var der en grad af forværring i SOC-armen sammenlignet med nivolumab.

Respons: Pembrolizumab PD-L1 \geq 50 % TPS vs. Nivolumab PD-L1 \geq 1% TPS

Vigtig effektmål: ORR

I PD-L1 \geq 50 % TPS populationen var der 26.6 % af (17 ud af 64) patienterne i KN040-studiet, som responderede på pembrolizumab behandling, per RECIST v1.1. [5]. Ud af de 17 patienter, som responderede på pembrolizumab behandling, opnåede 3 patienter (4.7%) et komplet respons. Efter behandling med nivolumab i CM141, opnåede 17.7% et respons [9], hvilket resulterer i en absolut forskel på 8.9 % til pembrolizumabs fordel. For nivolumab er der ikke publiceret data på hvorvidt patienter opnår komplet eller partielt respons i PD-L1 \geq 1% TPS gruppen, men for ITT, hvor ORR var på 13.3 %, havde 2.9 % opnået et komplet respons [10].

Vigtig effektmål: Responsvarighed

I protokollen efterspørges en opgørelse af responsvarighed opgjort som andelen af patienter der oplever respons i mere end 6 måneder og i mere end 12 måneder. I pembrolizumab armen i KN040 oplevede 65.5 % (n=15) af patienterne med PD-L1 \geq 50 % et respons i \geq 6 måneder [3]. Samtidig kan vi nævne, at der i samme kategori for alle patienter i ITT (PD-L1 uafhængig) havde 71.5 % stadig et respons ved eller efter 6 måneder [5]. Der kan ikke laves en sammenligning med andelen af patienter i respons efter 6 måneder med nivolumab, da disse data for sidstnævnte ikke er blevet publiceret. Da data for responsvarighed udover 12 måneder ikke på nuværende tidspunkt er opgjort for hverken pembrolizumab eller nivolumab kan denne sammenligning heller ikke foretages.

Data vedr. responsvarighed, som er tilgængelige for både nivolumab og pembrolizumab, er den mediane responsvarighed. Denne for nivolumab kun opgjort for ITT i CM141 studiet og er 9.7 (2.8-32.8+) måneder [10] sammenlignet med hhv. 18.4 (2.7-18.4) og not reached (NR) (2.7-13.8+) i ITT og PD-L1 \geq 50% TPS for pembrolizumab [3]. En sammenligning af median responsvarighed for ITT mellem nivolumab og pembrolizumab giver en absolut forskel på 8.7 måneder til fordel for pembrolizumab. Da den mediane responsvarighed for PD-L1 \geq 50 % TPS af pembrolizumab i KN040 ikke er nået, vanskeliggør det en sammenligning med nivolumab.

Administration

Der er ikke lavet dosis-respons studier for R/M HNSCC populationen. Fast dosis på 200 mg hver 3. uge for pembrolizumab blev indgivet til R/M HNSCC patienter i alle tre studier, KN012, KN055 og KN040 med undtagelse af cohort B i KN012, som fik 10 mg/kg hver anden uge. Dosis simulationer baseret på population PK model har for 200 mg hver 3. uge vist exposure for patienten er sammenlignelig med 2 mg/kg hver 2. uge, hvor både effekt bibeholdes og med acceptabel tolerabilitet [3].

6 References

- [1] »Keytruda SmPC,« hentet Oktober 2018.
- [2] KN040, »<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02252042>,« [Online].
- [3] »keytruda-h-c-3820-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf,« Juli 2018. [Online]. [Senest hentet eller vist den October 2018].
- [4] E. E. Cohen, K. J. Harrington, C. Le Tourneau, J. Dinis, L. Licitra, M.-J. Ahn, A. Soria, J.-P. Machiels, N. Mach, R. Mehra, B. Burtness, Y. Wang, A. Tuozzo, J. D. Cheng, R. Swaby og D. Soulières, »Pembrolizumab vs Standard of Care for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Phase 3 KEYNOTE-040 trial,« i *Annals of Oncology. Conference: 42nd ESMO congress, ESMO 2017. Spain 2017 28 (Supplement 5), v628*, 2017.
- [5] D. Soulières, E. E. Cohen, C. Le Tourneau, J. Dinis, L. Licitra, M.-J. Ahn, A. Soria, J.-P. Machiels, N. Mach, R. Mehra, B. Burtness, P. Zhang, J. Cheng, R. Swaby og K. J. Harrington, »Updated Survival Results of the KEYNOTE-040 Study of Pembrolizumab vs Standard-of-Care Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinom,« i *Cancer research, 2018, 78 (13, suppl 1), AACR*, 2018.
- [6] E. Cohen, D. Soulières, C. Le Tourneau, J. Dinis, L. Licitra, M.-J. Ahn, A. Sorai, J.-P. Machiels, N. Mach, R. Mehra, B. Burtness, M. Ellison, J. Cheng, D. Chirovsky, R. Swaby og K. Harrington, »Health-Related Quality of Life of Pembrolizumab Versus Standard of Care for Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in KEYNOTE-040.,« i *ASCO poster*, 2018.
- [7] »opdivo-h-c-3985-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf,« 21 April 2017. [Online]. [Senest hentet eller vist den October 2018].
- [8] R. L. Ferris, G. Blumenschein, J. Fayette, J. Guigay, A. D. Colevas, L. Licitra, K. Harrington, S. Kasper, E. E. Vokes, C. Even, F. Worden og N. F. Saba, »Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the head and neck,« *New England Journal of Medicine*, nr. 375:1856-1867, 2016.
- [9] R. Ferris, G. Blumenschein, J. Fayette, J. Guigay, A. D. Colevas, L. Licitra, K. Harrington, S. Kasper, E. Vokes, C. Even, F. Worden og N. Saba, »Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck, suppl. appendix,« *New England Journal of Medicine*, Årg. %1 af %2375:1856-67, 2016.
- [10] R. L. Ferris, G. Blumenschein Jr., J. Fayette, J. Guigay, A. D. Colevas, L. Licitra, K. J. Harrington, S. Kasper, E. E. Vokes, C. Even, F. Worden, N. F. Saba, L. C. Iglesias Docampo, R. Haddad, T. Rordorf, N. Kiyota, M. Tahara, M. Lynch, V. Jayaprakash, L. Li og M. L. Gillison, »Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cellcarcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression,« nr. 81:45-51, 2018.
- [11] K. J. Harrington, R. L. Ferris, G. Blumenschein Jr., A. D. Colevas, J. Fayette, L. Licitra, S. Kasper, C. Even, E. E. Vokes, F. Worden, N. F. Saba, N. Kiyota, R. Haddad, M. Tahara, V. Grünwald, J. W. Shaw, M. Monga, I. W. V. 1. A. 2. Lynch, F. Taylor, M. DeRosa, L. Morrissey, K. Cocks, M. L. Gillison og J. Guigay, »Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial,« *Lancet Oncology*, årg. 18: 1104–15, 2017.

- [12] K. Harrington, R. L. Ferris, G. Blumenschein, A. D. Colevas, J. Fayette, L. Licitra, S. Kasper, C. Even, E. Vokes, F. Worden, N. F. Saba, N. Kiyota, R. Haddad, M. Tahara, V. Grünwald, J. W. Shaw, M. Monga, M. Lynch, F. Taylor, M. DeRosa, L. Morrissey, K. Cocks, M. L. Gillison og J. Guigay, »Supplement to: Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial,« *Lancet Oncology*, pp. 1104-1115, 2017.
- [13] CM141, »<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02105636>,« [Online].
- [14] M. L. Gillison, G. R. Blumenschein, J. Fayette, J. Guigay, A. D. Colevas, L. Licitra, K. Harrington, S. Kasper, E. Vokes, C. Even, F. Worden, N. Saba, L. C. I. Docampo, R. I. Haddad, T. Rordorf, N. Kiyota, M. Tahara, M. J. Lynch, J. Kopit og R. L. Ferris, »Nivolumab (Nivo) vs investigator's choice (IC) for platinum-refractory (PR) recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN: Checkmate 141): Outcomes in first-line (1L) R/m patient and updated safety and efficacy,« *Journal of Clinical Oncology*, årg. 35:15 suppl, pp. 6019-6019, 2017.
- [15] *Keytruda SmPC 4. september 2018.*

8 Appendices

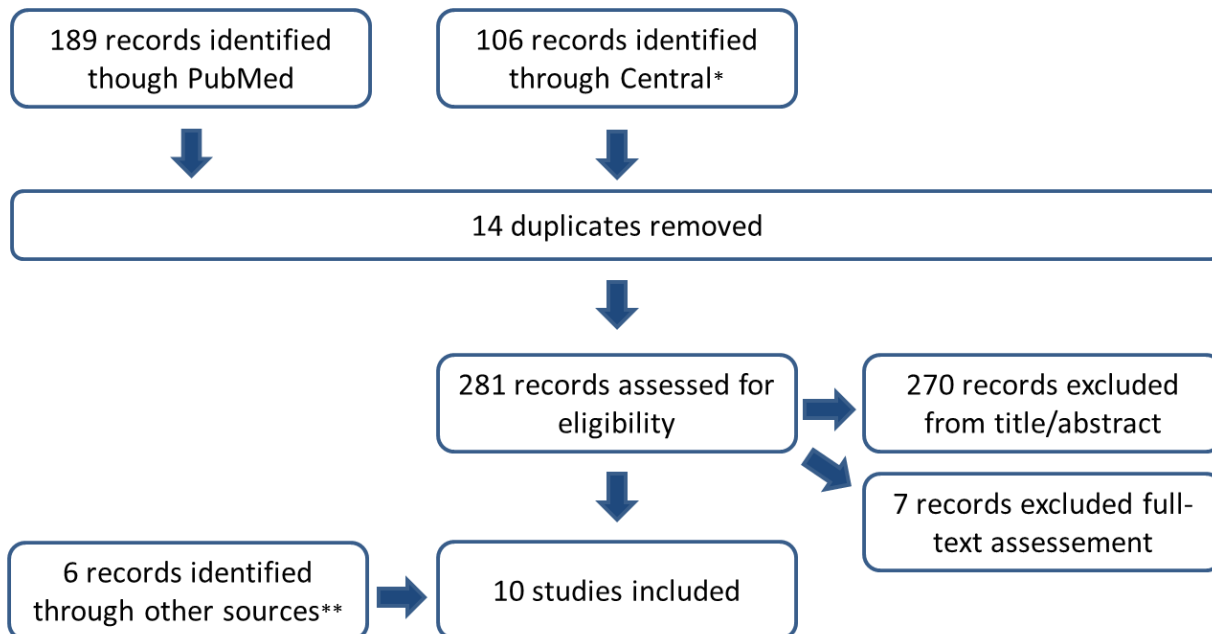
APPENDIX I. SØGESTRENG I COCHRANE LIBRARY VIA SEARCH MANAGER

The screenshot shows the Cochrane Library Search Manager interface. At the top, there is a navigation bar with 'Cochrane Library' logo and the tagline 'Trusted evidence. Informed decisions. Better health.' Below this is a menu with 'Cochrane Reviews', 'Trials', 'Clinical Answers', 'About', and 'Help'. The main heading is 'Advanced Search'. A note states: 'Please note that the Advanced Search is optimised for English search terms. Certain features, such as search operators and MeSH terms, are only available in English.' There are tabs for 'Search', 'Search manager', and 'Medical terms (MeSH)'. The search results are displayed in a table-like format with four rows:

Search ID	Search Term	Results
#1	head and neck squamous cell carcinoma or Head and neck cancer <small>(Word variations have been searched)</small>	6168
#2	Pembrolizumab OR lamlrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR nivolumab OR Opdivo <small>(Word variations have been searched)</small>	1292
#3	#1 AND #2	106
#4	Manually type a search term here or click on the S (Search Wizard) or MeSH button to compose one	N/A

Buttons for 'Save this search', 'View saved searches', 'Search help', and 'Print' are visible. A 'Clear all' button is also present.

APPENDIX II. FLOWDIAGRAM FOR LITTERATURSØGNING



* 2 Cochrane protocols/4 trials

** EPAR, SmPC, Conference abstract/oral presentation/posters

APPENDIX III. OVERSIGT OVER EKSKLUDEREDE FULDTEKSTARTIKLER

	Forfatter	Tidsskrift og år	Titel	Eksklusion årsag	Søgning
1	Mehra R. Et al.	British Journal of Cancer 2018	Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012	Ikke opfyldt PICO Der indgår ikke data fra PD-L1 ≥ 50 % TPS subpopulationen	PubMed/MEDLINE
2	Gillison et al.	Conference abstract. AACR 2016	Nivolumab (nivo) vs investigator's choice (IC) for recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): checkMate-141	Data er efterfølgende blevet publiceret i fuldtekstartikel som Ferris et al. NEJM 2016 [8]	CENTRAL
3	Bauml et al.	Journal of Clinical Oncology 2017	Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study	Ikke opfyldt PICO Der indgår ikke data fra PD-L1 ≥ 50 % TPS subpopulationen	PubMed/MEDLINE
4	Harrington et al.	Annals of oncology. Conference abstract. ESMO 2016	PR Patient-reported outcomes (PROs) in recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) treated with nivolumab (nivo) or investigator's choice (IC): checkMate 141	Data er efterfølgende blevet publiceret i fuldtekstartikel som Harrington et al. Lancet Oncology 2017 [11]	PubMed/MEDLINE
5	Seiwert et al.	Lancet Oncology 2016	Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial.	Ikke opfyldt PICO Der indgår ikke data fra PD-L1 ≥ 50 % TPS subpopulationen	PubMed/MEDLINE
6	Chow et al.	Journal of Clinical Oncology 2016	Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase 1b KEYNOTE-012 Expansion Cohort.	Ikke opfyldt PICO Der indgår ikke data fra PD-L1 ≥ 50 % TPS subpopulationen	PubMed/MEDLINE
7	Ferris et al.	International journal of radiation oncology biology physics. Conference abstract: Multidisciplinær head and neck cancer	Two-year update from checkmate 141: outcomes with nivolumab (NIVO) vs investigator's choice (IC) in recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) in the overall population and PD-L1 subgroups	Data er efterfølgende blevet publiceret i fuldtekstartikel som Harrington et al. Lancet Oncology 2017 [11]	CENTRAL

		symposium 2018			
--	--	-------------------	--	--	--

APPENDIX IV. DRUG-RELATED ADVERSE EVENTS IN KN040 – (INCIDENCE ≥ 5% IN ONE OR MORE TREATMENT GROUPS) BY DECREASING INCIDENCE IN THE MK-3475 (PEMBROLIZUMAB) GROUP [3]

	MK-3475 200 mg Q3W		Standard Treatment	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	246		234	
with one or more adverse events	155	(63.0)	196	(83.8)
with no adverse events	91	(37.0)	38	(16.2)
Hypothyroidism	33	(13.4)	2	(0.9)
Fatigue	31	(12.6)	43	(18.4)
Diarrhoea	20	(8.1)	24	(10.3)
Rash	19	(7.7)	34	(14.5)
Asthenia	18	(7.3)	28	(12.0)
Anaemia	17	(6.9)	33	(14.1)
Decreased appetite	14	(5.7)	22	(9.4)
Nausea	12	(4.9)	29	(12.4)
Pruritus	12	(4.9)	16	(6.8)
Mucosal inflammation	9	(3.7)	30	(12.8)
Stomatitis	6	(2.4)	28	(12.0)
Vomiting	4	(1.6)	16	(6.8)
Hypomagnesaemia	3	(1.2)	13	(5.6)
Neutrophil count decreased	3	(1.2)	25	(10.7)
Dry skin	2	(0.8)	13	(5.6)
Alopecia	1	(0.4)	25	(10.7)
Dermatitis acneiform	0	(0.0)	17	(7.3)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.

A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

Database Cutoff Date: 15MAY2017

Table 33: Drug-related AEs by Worst CTC Grade Reported in ≥ 5% of Treated Subjects in CA209141 (20-Sep-2016 database lock)

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab 3 mg/kg N=236			Investigator's Choice N=111		
	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5	Any Grade	Grade 3-4	Grade 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	146 (61.9)	36 (15.3)	0	88 (79.3)	40 (36.0)	1 (0.9)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	61 (25.8)	6 (2.5)	0	50 (45.0)	9 (8.1)	0
FATIGUE	37 (15.7)	5 (2.1)	0	20 (18.0)	3 (2.7)	0
ASTHMA	10 (4.2)	1 (0.4)	0	17 (15.3)	2 (1.8)	0
MUCOSAL INFLAMMATION	4 (1.7)	0	0	15 (13.5)	2 (1.8)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	52 (22.0)	4 (1.7)	0	49 (44.1)	6 (5.4)	0
NAUSEA	22 (9.3)	0	0	23 (20.7)	1 (0.9)	0
DIARRHOEA	20 (8.5)	1 (0.4)	0	16 (14.4)	2 (1.8)	0
VOMITING	8 (3.4)	0	0	8 (7.2)	0	0
STOMATITIS	6 (2.5)	1 (0.4)	0	12 (10.8)	3 (2.7)	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	46 (19.5)	0	0	32 (28.8)	5 (4.5)	0
PRURITUS	19 (8.1)	0	0	0	0	0
RASH	19 (8.1)	0	0	6 (4.5)	1 (0.9)	0
DRY SKIN	7 (3.0)	0	0	10 (9.0)	0	0
ALOPECIA	0	0	0	14 (12.6)	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	37 (15.7)	10 (4.2)	0	19 (17.1)	5 (4.5)	0
DECREASED APPETITE	19 (8.1)	0	0	8 (7.2)	0	0
INVESTIGATIONS	33 (14.0)	10 (4.2)	0	14 (12.6)	4 (3.6)	0
WEIGHT DECREASED	5 (2.1)	1 (0.4)	0	6 (5.4)	0	0
ENDOCRINE DISORDERS	20 (8.5)	1 (0.4)	0	1 (0.9)	0	0
HYPOTHYROIDISM	14 (5.9)	0	0	1 (0.9)	0	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	18 (7.6)	7 (3.0)	0	26 (23.4)	15 (13.5)	0
ANEMIA	12 (5.1)	3 (1.3)	0	19 (17.1)	6 (5.4)	0
NEUTROPENIA	0	0	0	9 (8.1)	8 (7.2)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	9 (3.8)	1 (0.4)	0	17 (15.3)	1 (0.9)	0
NEUROPATHY PERIPHERAL	1 (0.4)	0	0	7 (6.3)	0	0

MedDRA Version: 19.0
 CTC Version 4.0
 Includes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy.
 Source: Table 5.6.5

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

Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab
Firma	Merck Sharp & Dohme (MSD)
ATC-kode	L01XC18
Virkningsmekanisme	Anti PD-1: Monoklonalt antistof, som bindes til PD-1-receptorerne, og derigennem øger immunsystemets anticancerrespons
Administration/dosis	200 mg intravenøs administration over 30 minutter hver 3. uge
Forventet EMA-indikation	<i>“Keytruda as monotherapy is indicated for the treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) in adults whose tumours express PD-L1 with a ≥ 50 % TPS and progressing on or after platinum-containing chemotherapy”</i>
Godkendelsesdato	3. oktober 2018
Offentliggørelsesdato	3. oktober 2018
Dokumentnummer	27579
Versionsnummer	1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Pembrolizumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Valg af effektmål.....	7
	Kritiske effektmål	8
	Vigtige effektmål	9
	Mindre vigtige effektmål	9
4	Litteratursøgning	10
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser.....	12
7	Referencer.....	13
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	14

Forkortelser

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	
QLQ-C30:	<i>Organisation for Research and Treatment of Cancer 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>
KRIS:	Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin
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>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af pembrolizumab som mulig standardbehandling af patienter med hoved-halskræft. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende pembrolizumab modtaget den 1. juni 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af pembrolizumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem pembrolizumab og nivolumab 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.

2 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].

Ifølge Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) er der ca. 1.200 nye tilfælde af planocellulær hoved-halskræft om året, og i 2015 og 2016 blev der rapporteret hhv. 1.208 og 1.283 nye tilfælde [1]. Ca. 14.000 borgere i Danmark har aktuelt eller har tidligere haft hoved-halskræft [1].

Fagudvalget vurderer, at ca. 30 % af patienterne af den samlede gruppe oplever recidiv inden for fem år. Der er flest tilfælde af recidiv hos patienter med mundhulekræft eller næse-bihule-kræft [2,3]. Fagudvalget skønner, at der er ca. 100 patienter i Danmark, som ikke er egnet til kurativ behandling. Fagudvalget vurderer, at der årligt er 60 nye patienter, der kandiderer til førstelinjebehandling, og 30 patienter som overgår til behandling i 2. linje.

2.1 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 hoved-halskræft overvejes først mulighed for (forny) kurativt intenderet behandling med kirurgi eller stråling eller en kombination af de to eller kemoradioterapi [3].

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-fluorouracil (5-FU) + cetuximab, dog har dette regime høj toksicitet og gives kun til patienter i god almentilstand [3]. For patienter i performance status (PS) 0-1 har studier vist en median overlevelse på 9-10 måneder [3,4] afhængig af, hvilket regime patienten er behandlet med, mens den er 5,3 måneder for patienter i PS 2 [3].

Ved progression på førstelinjebehandling skiftes patienterne over på 2. linje systemisk behandling, som også har livsforlængende sigte. Patienterne behandles med nivolumab, såfremt de har ekspression af PD-L1 ≥ 1

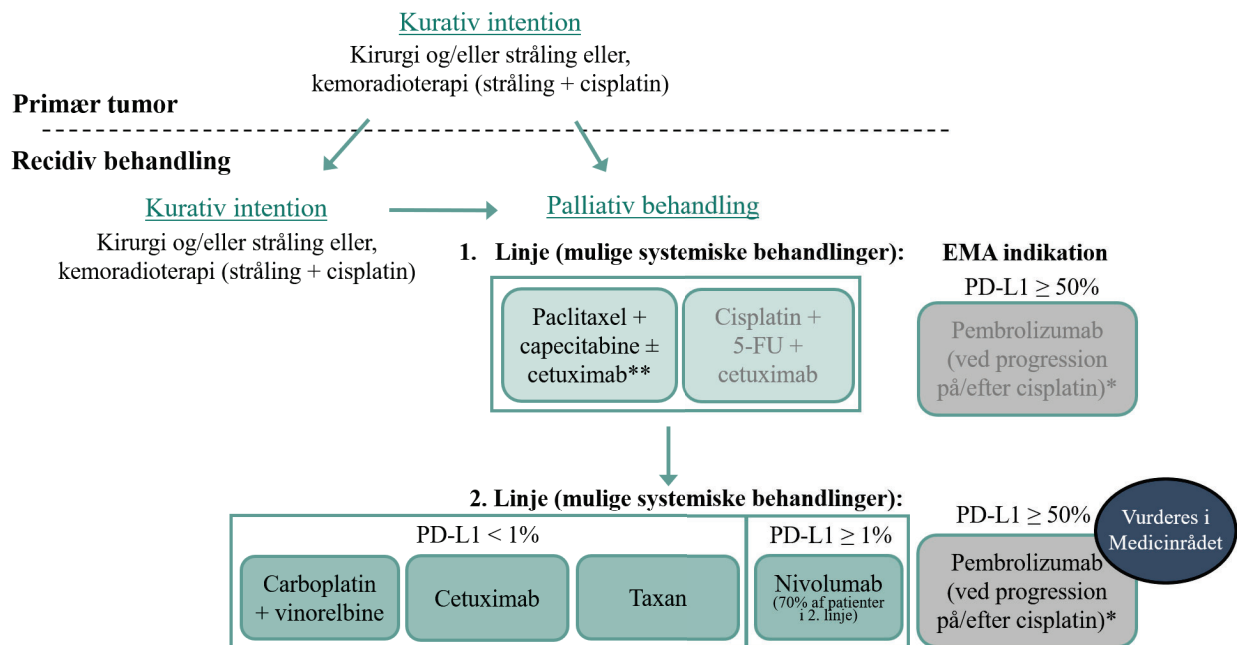
%, og der ikke forefindes kontraindikationer. Det drejer sig om ca. 70 % af patienterne. På samme måde som pembrolizumab hæmmer nivolumab interaktionen mellem PD-1 og PD-L1 og PD-L2.

Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS) anbefalede den 14. juni 2017 nivolumab som standard behandlingstilbud i 2. linje til patienter med hoved-halskræft med PS 0-1 og ekspresion af PD-L1 \geq 1 %. Vurdering af PD-L1-ekspresionsniveau bestemmes fra en ny eller arkiveret tumorbiopsi [2]. Anbefalingen af brug af nivolumab til andenlinjebehandling er ikke betinget af, om patienterne har modtaget platinbaseret kemoterapi i 1. linje.

Baseret på et fase 3-studie estimerer fagudvalget, at patienter, der modtager nivolumab som andenlinjebehandling, har en median overlevelse på ca. 7,5 måneder og en 1-årsoverlevelsesrate på ca. 35 % [5].

De patienter, der har PD-L1-ekspresion $<$ 1 %, får tilbudt andenlinjebehandling med cetuximab eller carboplatin/vinorelbine eller taxaner, f.eks. docetaxel. Den samlede behandlingsalgoritmen er beskrevet i figur 1.

Figur 1 Behandling af reciderende eller metastaserende hoved-halskræft



*Pembrolizumab er indsat jf. EMAs indikation ** Anvendes fortrinsvist til patientpopulationen 5-FU: 5-flourouracil

2.2 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 er i forvejen godkendt til en række andre cancerformer såsom malignt melanom, ikkesmåcellet lungekræft, blærekræft og Hodgkins lymfom.

Pembrolizumab som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter, der har recidiverende eller metastaserende planocellulært hoved-halskarcinom, som er progredieret på eller efter platinbaseret kemoterapi. Patienterne skal have tumorer, der udtrykker PD-L1 med en såkaldt tumor proportion score (TPS) ≥ 50 %. TPS vurderes ved en immunohistokemisk undersøgelse på histologisk materiale fra tumor, hvor det opgøres hvor mange tumorceller, der udtrykker PD-L1 i forhold til det samlede antal tumorceller.

I dansk praksis benyttes cisplatinbaseret kemoterapi sjældent i 1. linje af recidivbehandlingen. Udover patienter, der er behandlet med cisplatinbaseret kemoterapi, ønsker fagudvalget også at behandle patienter, der er behandlet med paclitaxel + capecitabine i 1. linje af recidivbehandlingen, også selvom de ikke tidligere har fået kurativtintenderet kemoradioterapi. Desuden forventer fagudvalget kun at patienter i PS 0-1 behandles med pembrolizumab.

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

Fagudvalget vurderer, at meget få patienter (under 5) om året kandiderer til behandling med pembrolizumab i 2. linje ved forudgående cisplatinbehandling og TPS ≥ 50 %. Såfremt pembrolizumab gives efter progression på paclitaxel + capecitabine, vurderer fagudvalget, at ca. 10 patienter i alt om året kandiderer til behandling. EMAs indikation inkluderer både patienter, der skal have systemisk recidivbehandling i 2. linje, og en mindre gruppe af patienter der kan behandles i 1. linje, fordi de har modtaget cisplatinbaseret kemoterapi som del af den kurativt intenderede behandling. Ansøger har tilkendegivet, at de ønsker, at Medicinrådet kun vurderer pembrolizumab til behandling af patienter, som er progredieret på eller efter 1. linje recidivbehandling, dvs. til recidivbehandling i 2. linje. Dette er i overensstemmelse med fagudvalgets ønsker til anvendelse af pembrolizumab.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

3.1 Klinisk spørgsmål 2

1. *Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af patienter med recidiverende eller metastaserende planocelullær hoved-halskræft sammenlignet med standardbehandling?*

Population

Voksne patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft, som har ekspression af PD-L1 ≥ 50 % ved TPS og PS 0-1. Patienterne skal være progredieret på eller efter 1. linje recidivbehandling.

Intervention

Pembrolizumab, 200 mg, givet ved intravenøs infusion over 30 min hver 3. uge, jf. punkt 2.2.

Komparator

Nivolumab som monoterapi givet ved intravenøs infusion over 30 minutter hver 2. uge. Nivolumab gives enten som 3 mg/kg eller fast dosis på 240 mg. Behandling gives indtil intolerabel toksicitet eller progression.

Effektmål

Se tabel 1.

3.2 Valg af effektmål

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

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For ”kritiske” og ”vigtige” effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Samlet overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median overlevelse	3 måneder
			OS-rate ved 12 mdr.	5 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige bivirkninger	Andel af patienter der får en eller flere grad 3-5 bivirkninger	10 %
	Vigtigt	Alvorlige bivirkninger	Andel af patienter der ophører behandling pga. bivirkninger	5 %-point
	Vigtig	Ikkealvorlige bivirkninger	Kvalitativ vurdering af bivirkningsprofiler med fokus på forskelle i hyppighed, type, alvorlighed og håndterbarhed af bivirkninger	
Objektiv respons rate (ORR)	Vigtig	Alvorlige symptomer	Andel af patienter der har komplet eller partiel respons	10 %-point
Responsvarighed	Vigtig	Alvorlige symptomer	Andel af patienter med respons i mere end 6 og 12 måneder	6 måneder: 12 %-point 12 måneder: 8 %-point
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet	EORTC QLQ-C30: global livskvalitetsscore. Som anden prioritet EQ-5D samt en kvalitativ beskrivelse af fund på EORTC QLQ-H&N35	0,5 SD for pooleet data, for de to grupper, ved baseline efter 3 og 6 og 12 måneder

* 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.

Fagudvalget ønsker en sammenligning mellem patientpopulationer behandlet med enten pembrolizumab eller nivolumab, der har PD-L1-ekspression $\geq 50\%$. Grænsen på 50% er fastsat ud fra EMAs indikation for pembrolizumab. Fagudvalget ønsker derudover en analyse for hvert effektmål for populationerne med følgende PD-L1-ekspression:

- Patienter med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ behandlet med pembrolizumab
- Patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ behandlet med nivolumab

Grænsen på 1% for behandling med nivolumab er fastsat efter, hvad der benyttes i dansk klinisk praksis. Fagudvalget er opmærksomt på, at disse populationer ikke nødvendigvis er direkte sammenlignelige.

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 OS-rate. Disse to mål vil supplere hinanden. Fagudvalget betragter OS som et kritisk effektmål, da planocellulær hoved-halskræft er en livstruende sygdom. Den nuværende standardbehandling i 2. linje giver en median overlevelse på ca. 7,5 måneder og en 1-årsoverlevelse på 35 %. Derfor vurderer fagudvalget, at en 3 måneders forbedring i median overlevelse og en 5 %'s forbedring i OS-rate ved 1 år 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 er livsforlængende. Desuden forventes bivirkninger at påvirke patientens livskvalitet. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 %-point.

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, idet behandlingen er livsforlængende. Dette effektmål forventes også at kunne give en indikation af, om bivirkningerne ved produktet påvirker patienternes livskvalitet.

Fagudvalget ønsker at belyse livskvalitet med den globale livskvalitetsscore på spørgeskemaet European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30). Hvis data for både pembrolizumab og nivolumab ikke er tilgængelig for denne score, ønsker fagudvalget at se data for EQ-5D for begge lægemidler. Studier har vist, at på flere livskvalitetsskalaer, inklusive EORTC QLQ-C30, er en ændring i 0,5 SD fra baseline klinisk relevant [6][7]. Den mindste klinisk relevante forskel mellem grupperne er derfor sat til 0,5 SD af den gennemsnitlige baselineværdi. Det gælder både for EORTC QLQ-C30 og EQ-5D.

Derudover ønsker fagudvalget en narrativ analyse af resultaterne for livskvalitet målt med EORTC's spørgeskema, udarbejdet specifikt til patienter med hoved-halskræft, EORTC QLQ-H&N35.

Nedenfor ses en kort beskrivelse af de tre måleredskaber.

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. Resultatet af to af de 30 spørgsmål udgør den globale livskvalitetsscore.

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 [9].

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.

Vigtige effektmål

Behandlingsophør pga. bivirkninger

Behandlingsophør på grund af bivirkninger er et vigtigt effektmål for vurderingen, idet dette er et mål for, hvor stor en andel af patienterne, som 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 %-point.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget vil desuden foretage en kvalitativ vurdering af bivirkningsprofilerne. Ansøger bedes derfor give et overskueligt overblik over bivirkningsprofilerne med fokus på forskelle i bivirkninger mht. type, hyppighed, alvorlighed og håndterbarhed. Ansøger bedes inkludere en beskrivelse af de alvorlige bivirkninger.

Objektiv respons rate (ORR)

Responsraten måles som patienter, der har opnået partiel eller komplet respons, målt ved RECIST 1.1. Ved RECIST 1.1 måles tumorstørrelsen ved en scanning. En 30 %'s reduktion i størrelsen på det samlede antal tumorlæsioner betragtes som partiel respons, mens reduktion af alle tumorlæsioner betragtes som komplet respons [10]. Fagudvalget vurderer, at ORR er et vigtigt effektmål, da det nuancerer informationen om den subgruppe af patienter, der kunne have gavn af behandlingen. Der er generelt en lav responsrate for patienter, der behandles i 1. og 2. linje for hoved-halskræft. Derfor vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 %-point.

Responsvarighed

Responsvarighed defineres som tiden fra respons til sygdomsprogression. Effektmålet giver sammen med effektmålene ORR og OS et nuanceret billede af den subgruppe, der kunne have gavn af behandlingen. Derfor finder fagudvalget, at effektmålet er vigtigt. Fagudvalget ønsker at belyse, hvor mange patienter der oplever langtidsrespons og ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, der oplever respons i mere end 6 måneder og i mere end 12 måneder. Grundet den lave responsrate for patienter der behandles i 1. og 2. linje for hoved-halskræft, vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel er 12 og 8 %-point ved henholdsvis 6 og 12 måneder.

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, da de forventer at få overlevelsedata for behandlingen.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

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

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

Søgetermer

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

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

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Pembrolizumab	Planocellulær hoved-halskræft
Nivolumab	

Ansøger skal søge separat for pembrolizumab og nivolumab. Det betyder, at referencer kun skal omhandle én af de to interventioner for at blive inkluderet i analysen.

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Inklusions- og eksklusionskriterier opstilles efter PICO-beskrivelserne og inklusionskriterierne.

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

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

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

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

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

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

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

For effektmål (OS, grad 3-5 bivirkninger og behandlingsstop pga. 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) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

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

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

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

6 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.

Fagudvalget vil tage højde for forskelle i administrationsfrekvens for de to lægemidler.

Fagudvalget ønsker information om, hvilken klon ansøger har brugt til immunohistokemiske undersøgelser af PD-L1-ekspression, og hvem der har foretaget vurdering af TPS (generel patolog eller patolog med efteruddannelse i vurdering af PD-L1-ekspression).

Som supplerende information ønsker fagudvalget at se data for effektmålene for hele subgruppen af patienter, der har PD-L1-ekspression $\geq 50\%$, uanset i hvilken linje de er blevet behandlet med pembrolizumab.

Fagudvalget ønsker derudover som supplerende information at se data for voksne patienter med recidiverende eller metastaserende planocellulær hoved-halskræft i PS 0-1, som er progredieret på eller efter 1. linje recidivbehandling. De supplerende data ønskes for populationen uanset PD-L1-ekspression for de effektmål (fra tabel 1), hvor ansøger kan begrunde, at resultatet er uafhængigt af PD-L1-ekspression. Begrundelser for at resultatet af effektmålet kan betragtes som uafhængigt af PD-L1-ekspression bedes også inkluderes i den endelige ansøgning.

7 Referencer

1. Dahanca. Årsrapport 2014 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. Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin. Nivolumab (Opdivo) Mini-MTV.
3. August V. DAHANCA Danish Head and Neck Cancer Group Nationale retningslinjer for behandling af recidiv af. 2016;(August).
4. 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>
5. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Nov 10 [cited 2017 Dec 8];375(19):1856–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718784>
6. 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.
7. 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>
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* [Internet]. 1993 Mar 3 [cited 2017 Mar 29];85(5):365–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
9. Singer S, Wollbrück D, Dipl-Psych, Wulke 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;
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [Internet]. 2009 Jan;45(2):228–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>

8 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
<i>Udpegning i gang</i>	Region Hovedstaden
Niels Viggo Jessen <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
Tina Klitmøller Agander <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Patologiselskab

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Thea Christensen (sundhedsvidenskabelig konsulent, projekt- og metodeansvarlig) Ditte Marie Irwing-Clugston (sundhedsvidenskabelig konsulent, projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)